



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118804912 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 18

(21) 申请号 202280085944.6

S · 维斯科西尔 B · 莫罗

(22) 申请日 2022.11.23

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(30) 优先权数据

11105

63/283,127 2021.11.24 US

专利代理师 秦剑

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2024.06.25

C07D 403/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 403/14 (2006.01)

PCT/US2022/050914 2022.11.23

C07D 413/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 413/14 (2006.01)

W02023/097007 EN 2023.06.01

C07D 417/14 (2006.01)

(71) 申请人 雷密克斯医疗公司

C07D 471/04 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

C07D 487/04 (2006.01)

(72) 发明人 D · 雷诺兹 M · W · 塞勒

C07D 519/00 (2006.01)

A · A · 阿格拉瓦尔

A61P 9/00 (2006.01)

F · 瓦尔兰科特 P · 史密斯

A61P 25/00 (2006.01)

S · 普拉贾帕蒂 A · T · 霍普

A61K 31/4155 (2006.01)

权利要求书18页 说明书254页

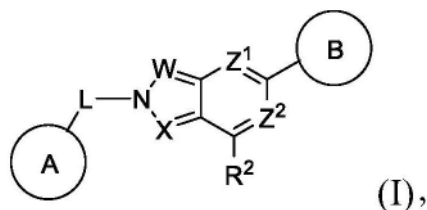
(54) 发明名称

用于调节剪接的化合物和方法

(57) 摘要

本公开的特征在于尤其调节核酸剪接例如前体mRNA的剪接的化合物和相关组合物,以及其使用方法。

1. 一种式 (I) 化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体, 其中:

A 和 B 各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代;

L 是不存在的、 C_1-C_6 -亚烷基、 C_1-C_6 -亚杂烷基、 $C(O)$ 或 $-C(O)N(R^B)-$, 其中每个亚烷基和亚杂烷基任选地被一个或多个 R^8 取代;

W、X、 Z^1 和 Z^2 各自独立地是 $C(R^3)$ 或 N, 其中 W 和 X 中的至少一者是 N;

每个 R^1 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、 C_2-C_6 亚烯基-芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-杂芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$, 其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代; 或者

两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成 3-7 元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;

R^2 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$; 其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代;

R^3 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$; 其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代;

每个 R^4 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$, 其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代;

每个 R^5 是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$;

每个 R^6 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$;

每个 R^A 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、 C_1-C_6 亚烷基-杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$;

R^B 和 R^C 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$; 或者

R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 取代的 3-7 元杂环基环;

每个R^D独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基-芳基或C₁-C₆亚烷基-杂芳基；

每个R⁷和R⁸独立地是C₁-C₆-烷基、卤代基、氰基、氧代或-OR^{A1};

每个R^{A1}是氢或C₁-C₆-烷基;并且

x是0、1或2。

2.如权利要求1所述的化合物,其中A和B各自独立地是杂芳基或杂环基,其中每一者任选地被一个或多个R¹取代。

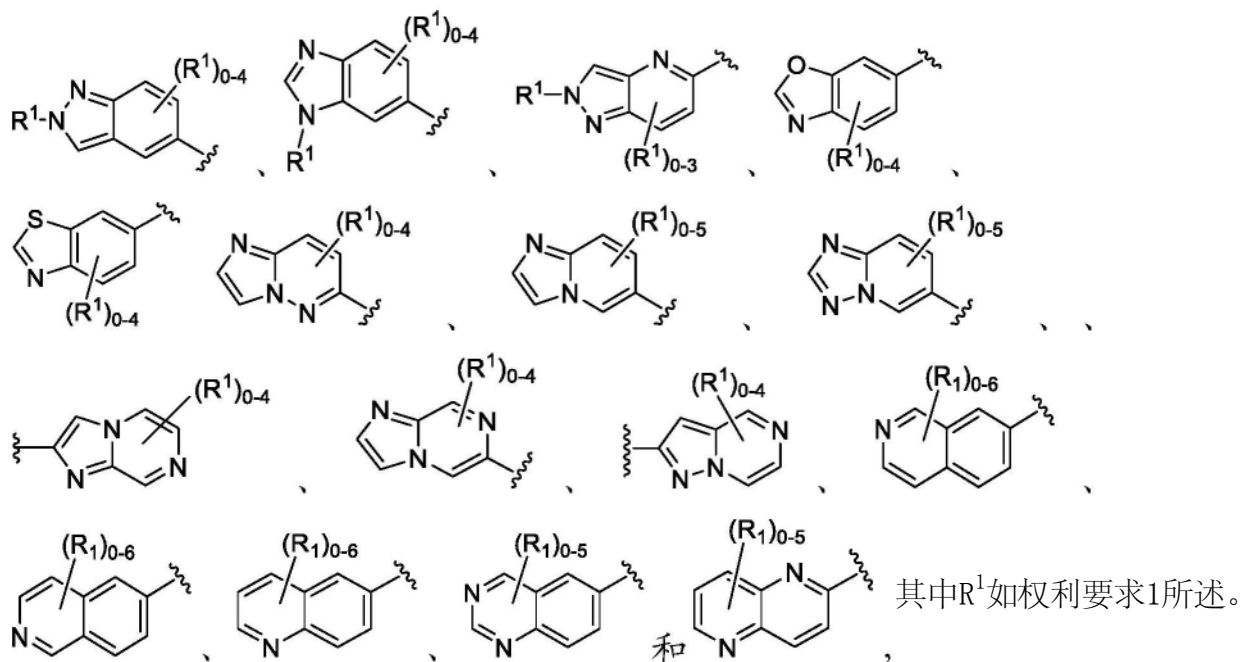
3.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地是单环杂芳基或双环杂芳基,其中每一者任选地被一个或多个R¹取代。

4.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地是任选地被一个或多个R¹取代的双环杂芳基。

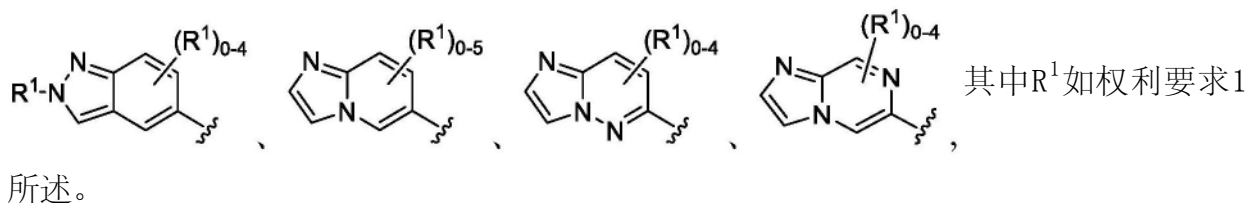
5.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地是任选地被一个或多个R¹取代的含氮杂芳基。

6. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A和B之一是任选地被一个或多个R¹取代的5-10元杂芳基。

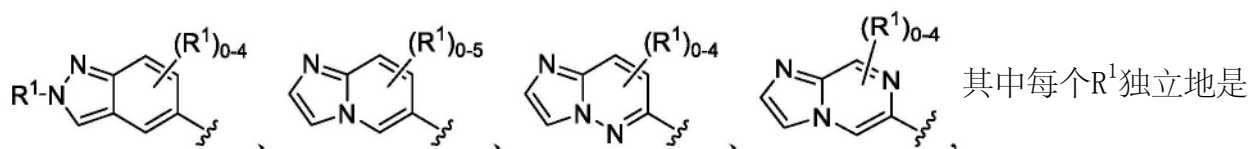
7.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地选自



8.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地选自



9.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地选自



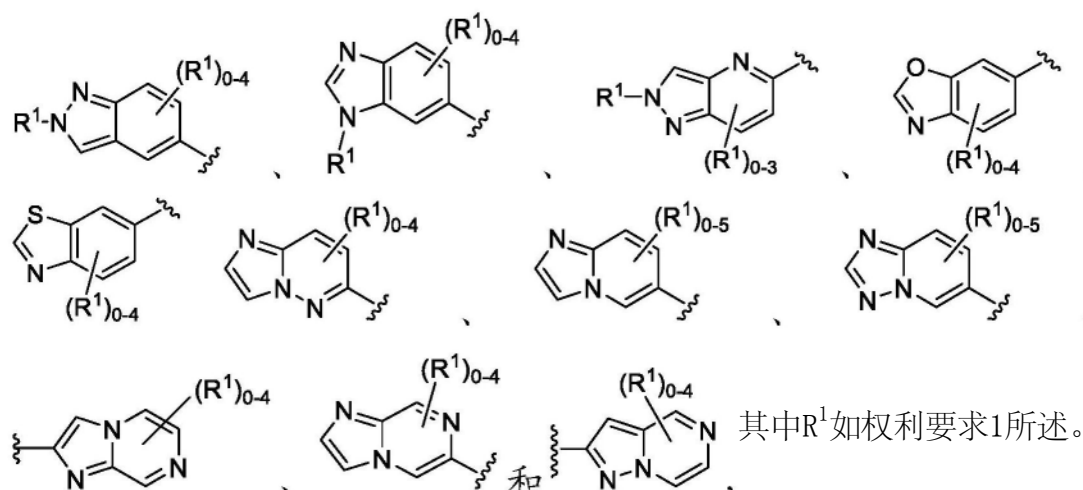
C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-杂烷基、C₁-C₆-卤代烷基、卤代基、氰基或-OR^A,并且每个烷基、杂烷基和卤代烷基任选地被一个或多个R⁴取代。

10.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地是

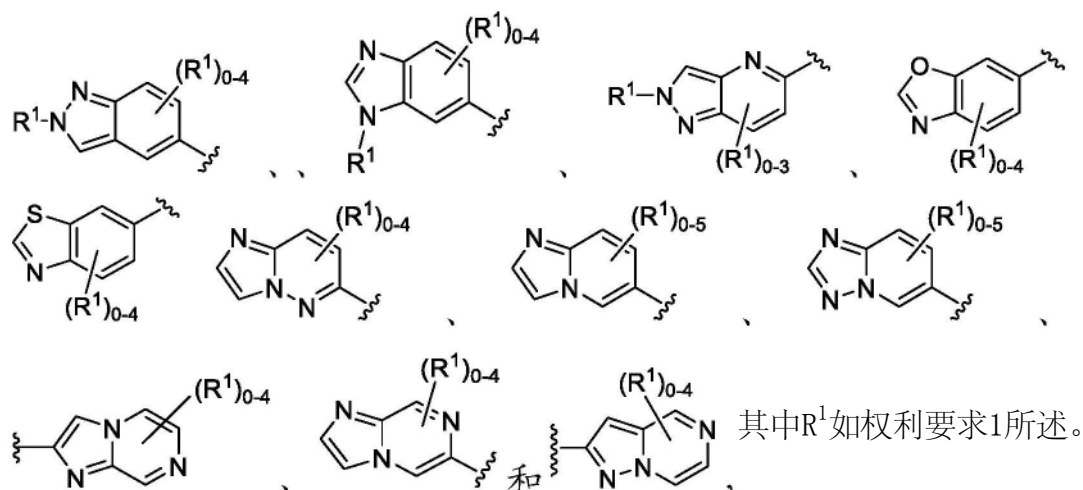


卤代烷基、卤代基、氰基或-OR^A,并且每个烷基、杂烷基和卤代烷基任选地被一个或多个R⁴取代。

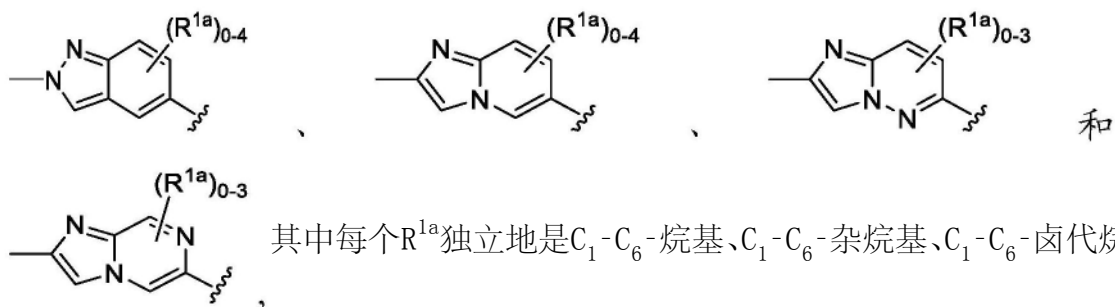
11.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A选自



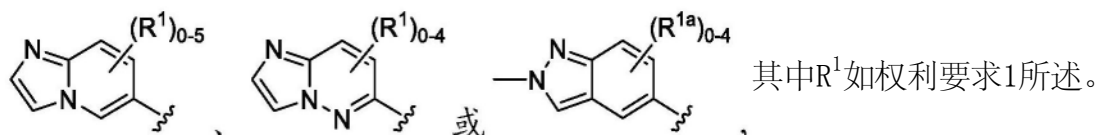
12.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中B选自



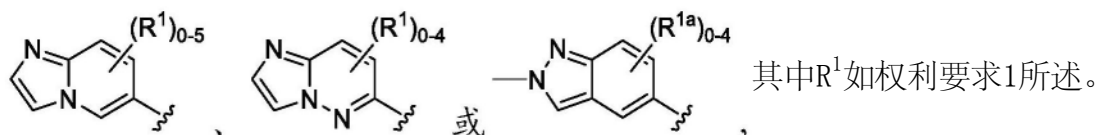
13.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A选自



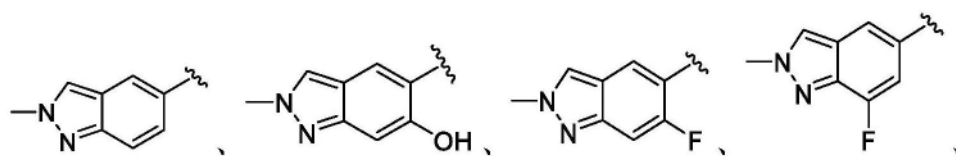
14. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A是

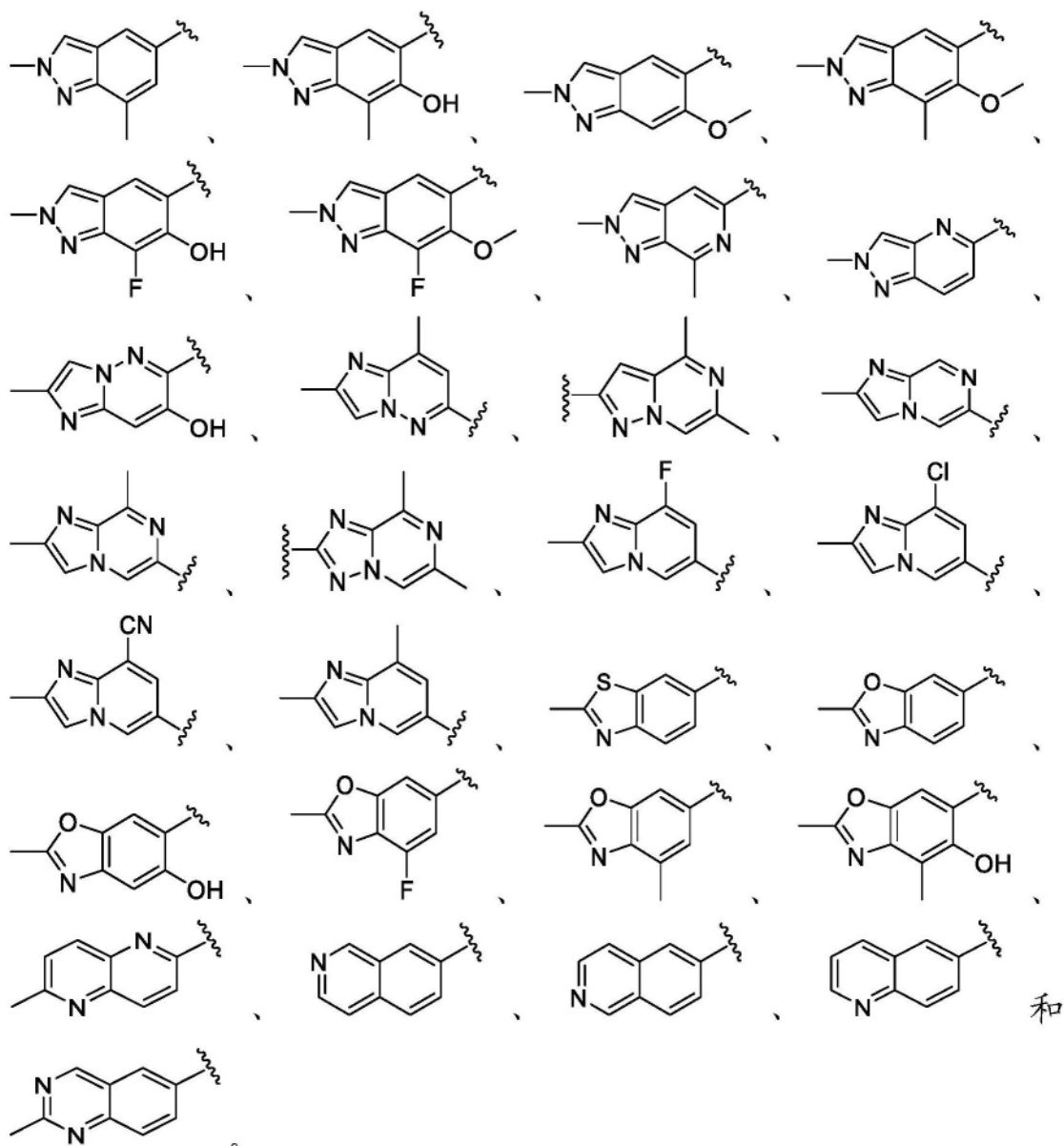


15. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中B是

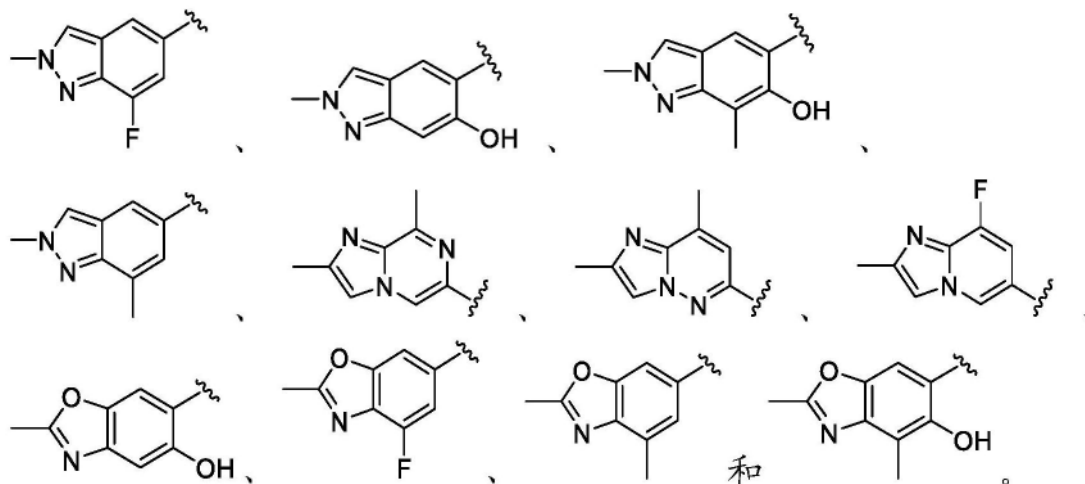


16. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地选自

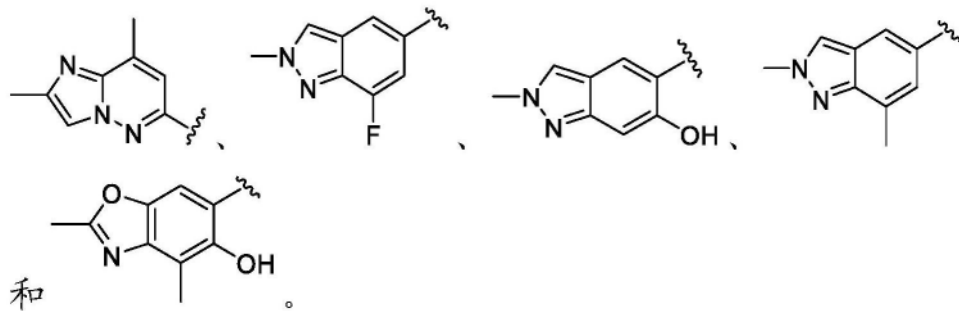




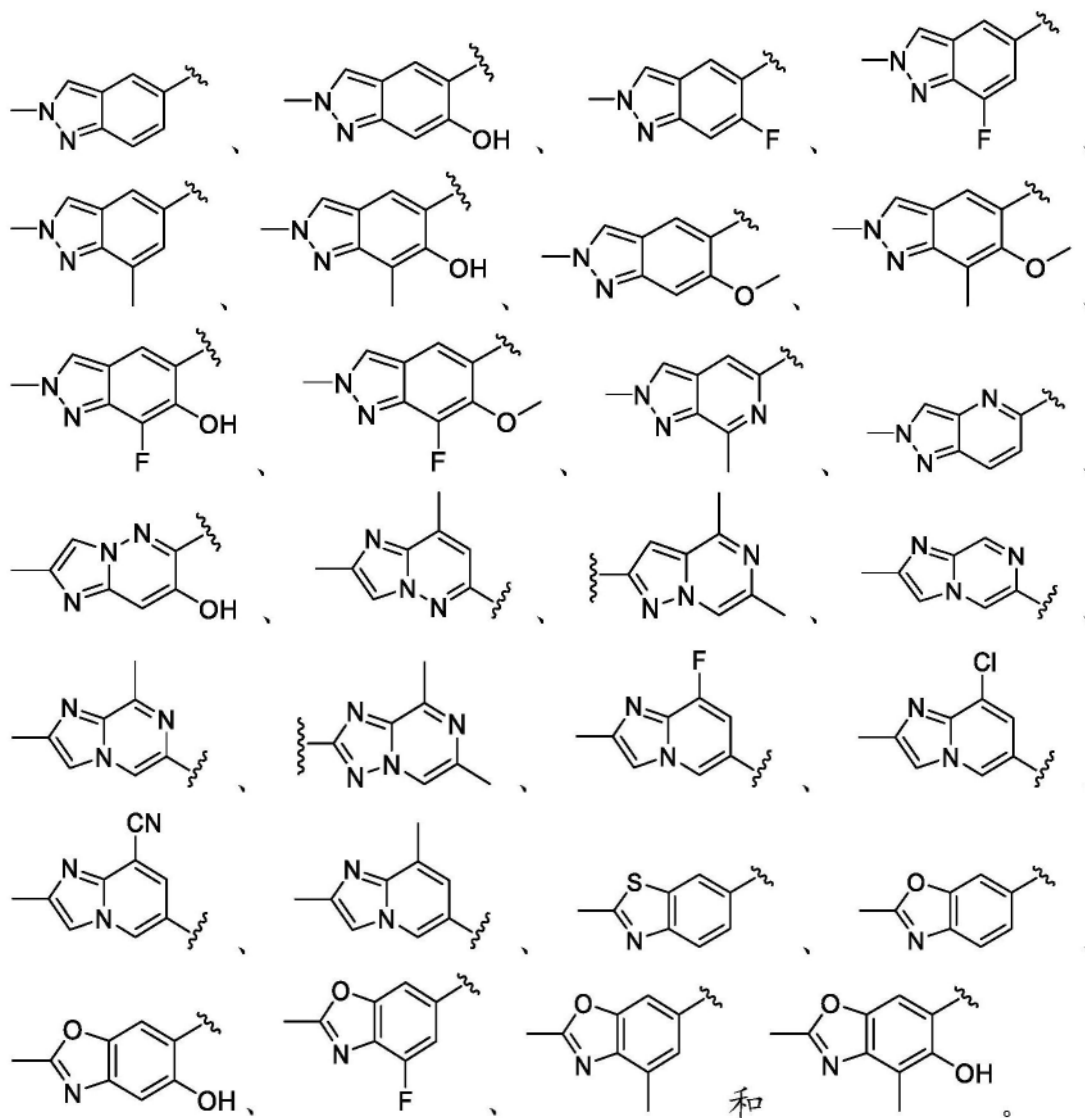
17. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A和B之一独立地选自



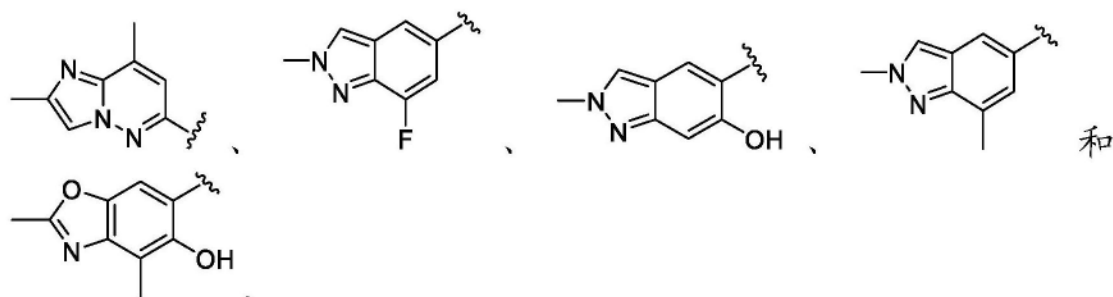
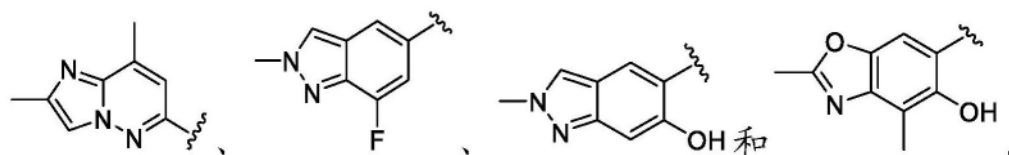
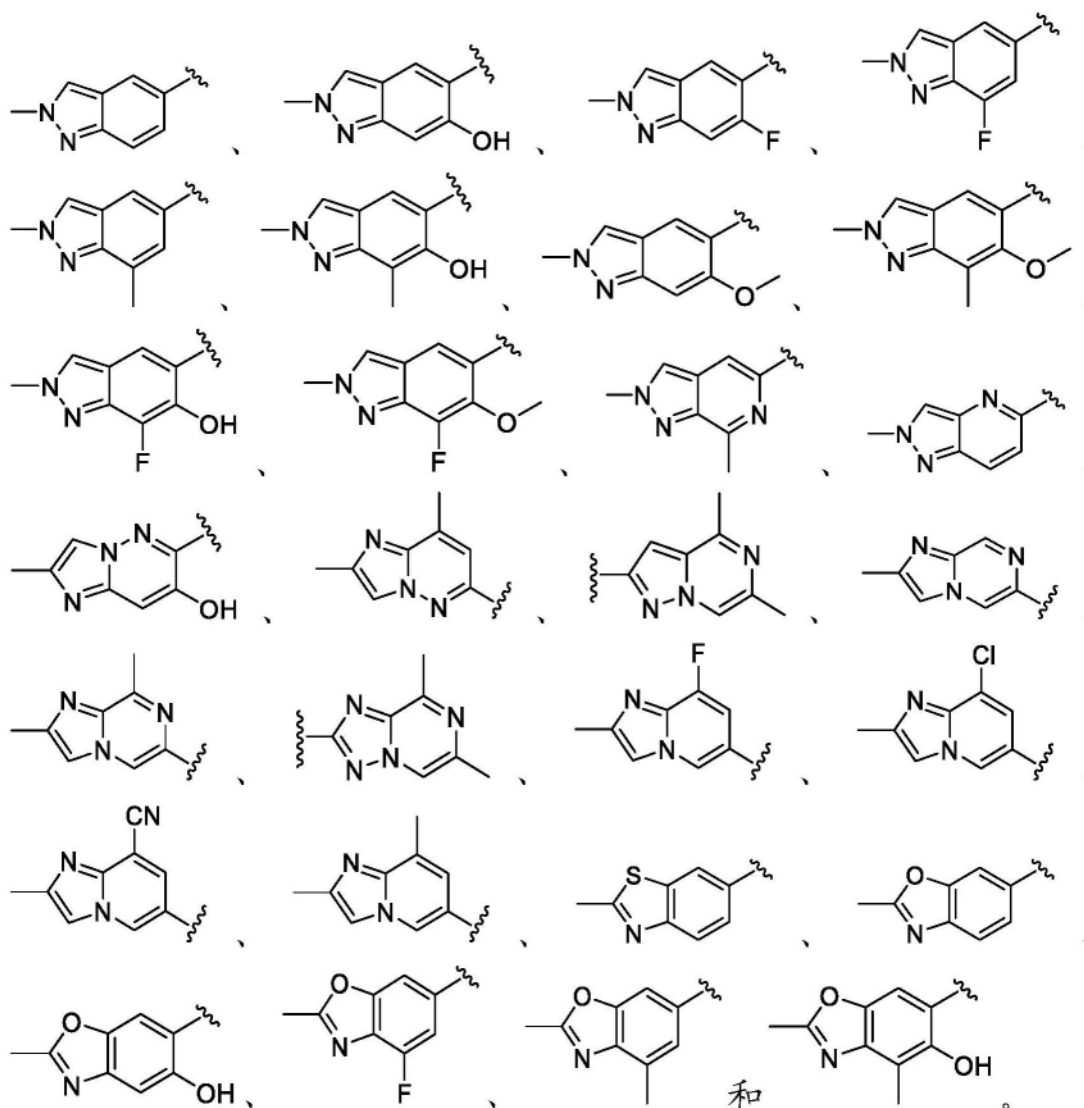
18. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A和B之一独立地选自



19. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A选自



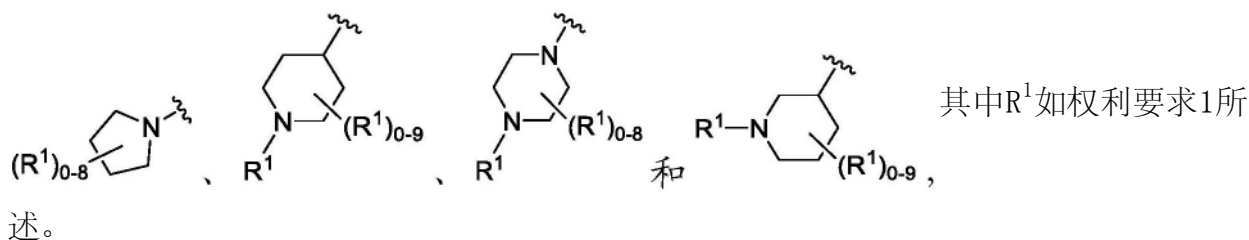
20. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中B选自



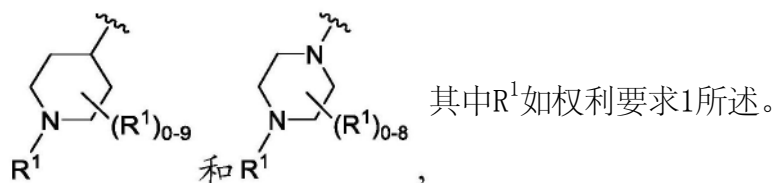
多个 R^1 取代的含氮杂环基。

25. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A和B之一独立地是任选地被一个或多个 R^1 取代的4-8元杂环基。

26. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A和B之一独立地选自



27. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A和B之一独立地选自



28. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A和B之一是

其中 R^1 如权利要求1所述。

29. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A是

并且 R^1 如权利要求1所述。

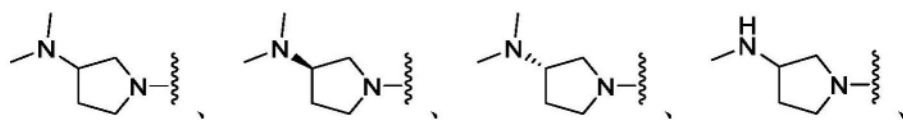
30. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中B选自

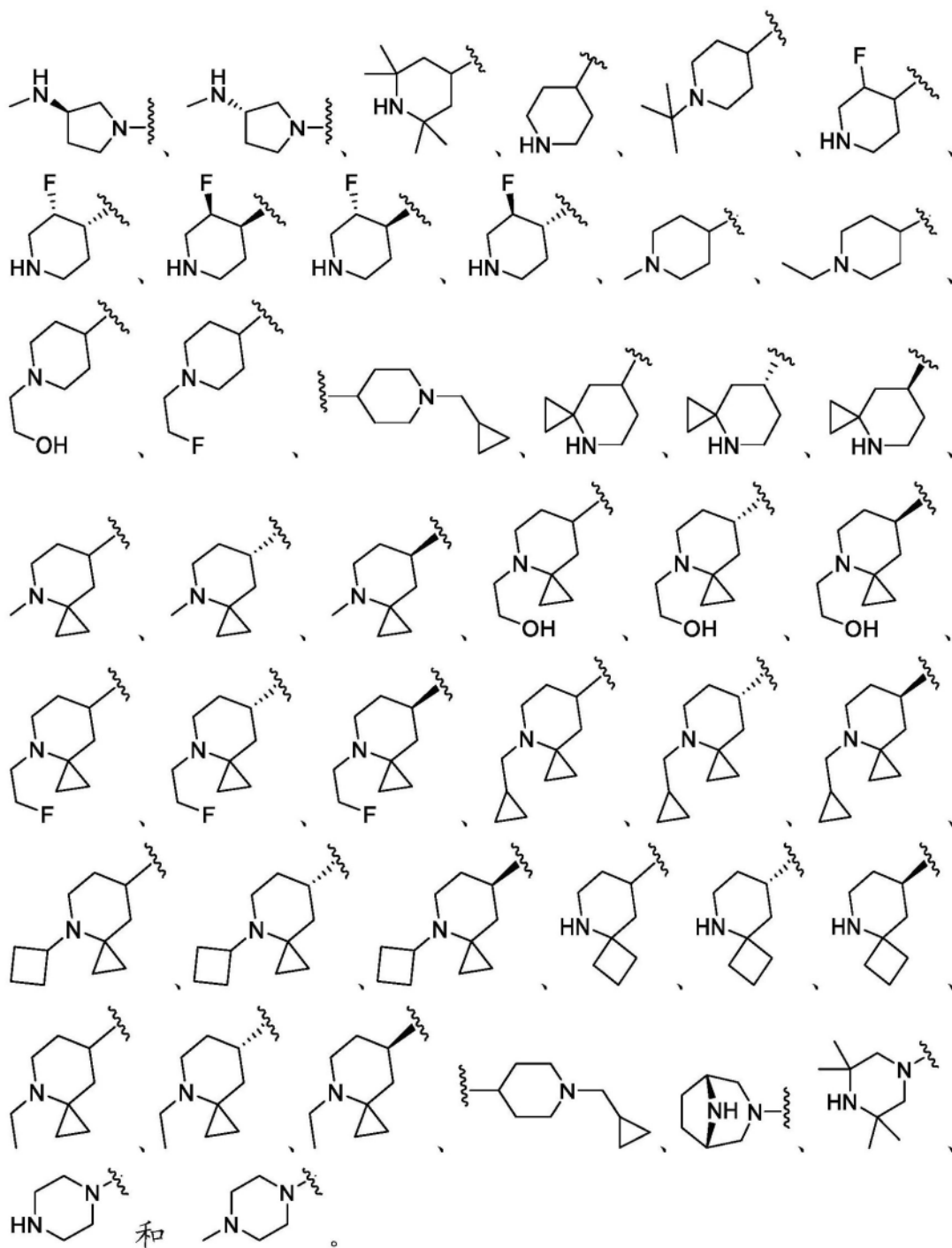
其中 R^1 如权利要求1所述。

31. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中B是

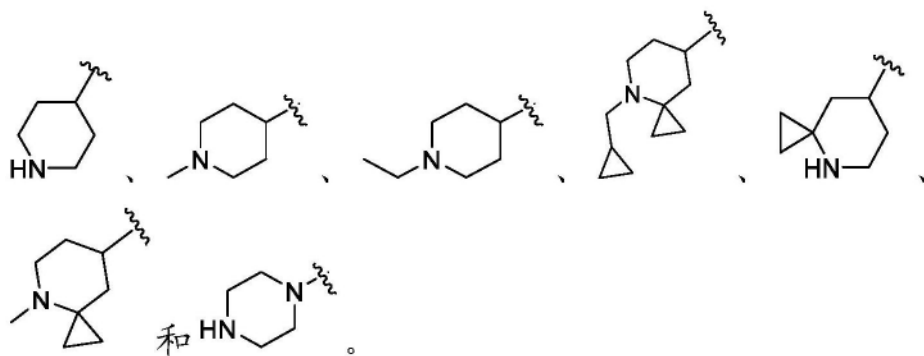
其中 R^1 如权利要求1所述。

32. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A和B之一独立地选自

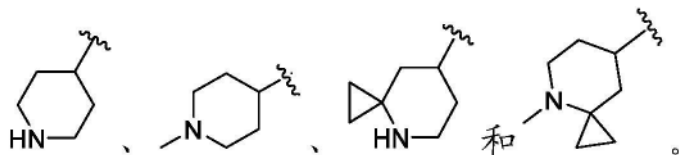




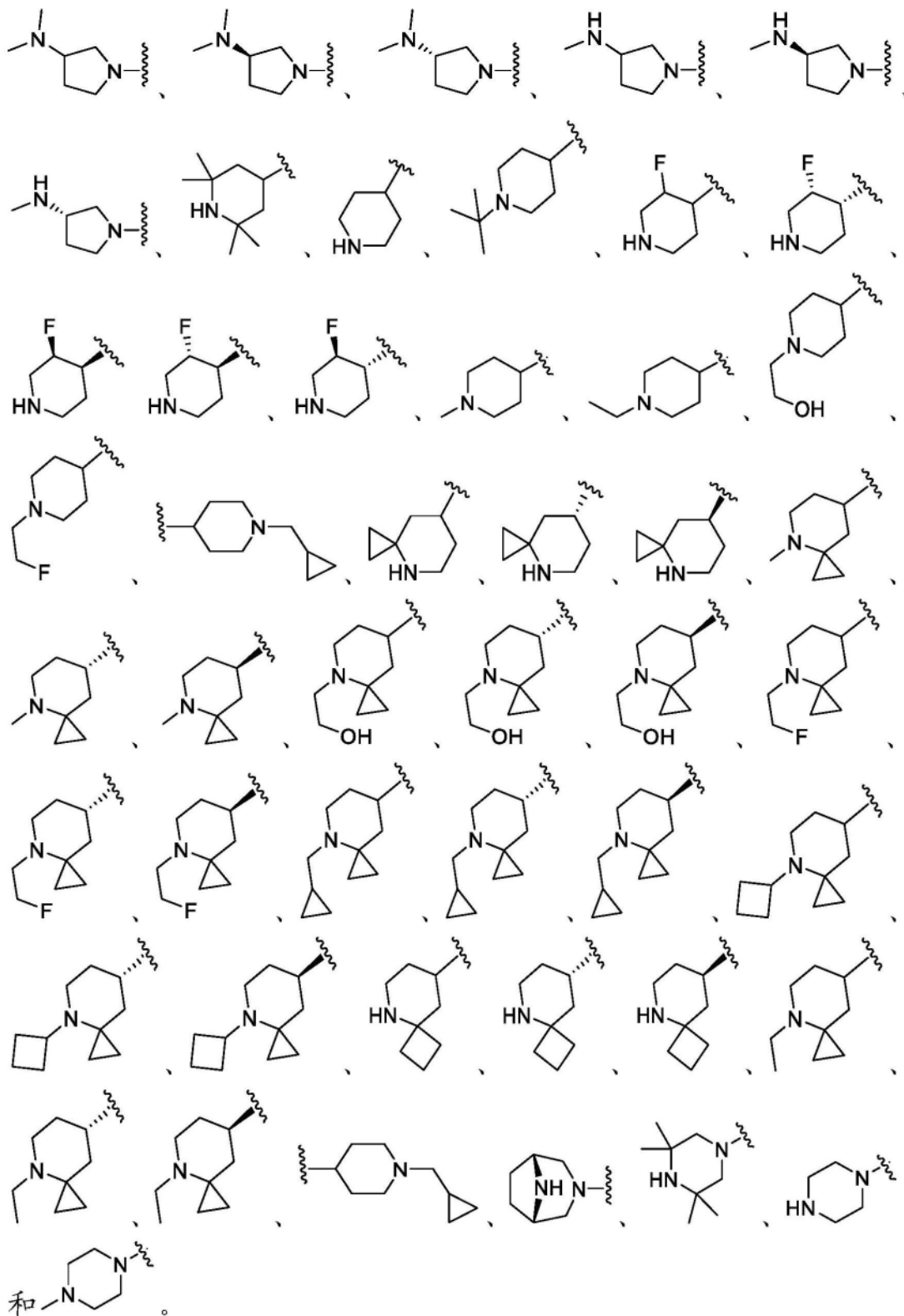
33.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一独立地选自



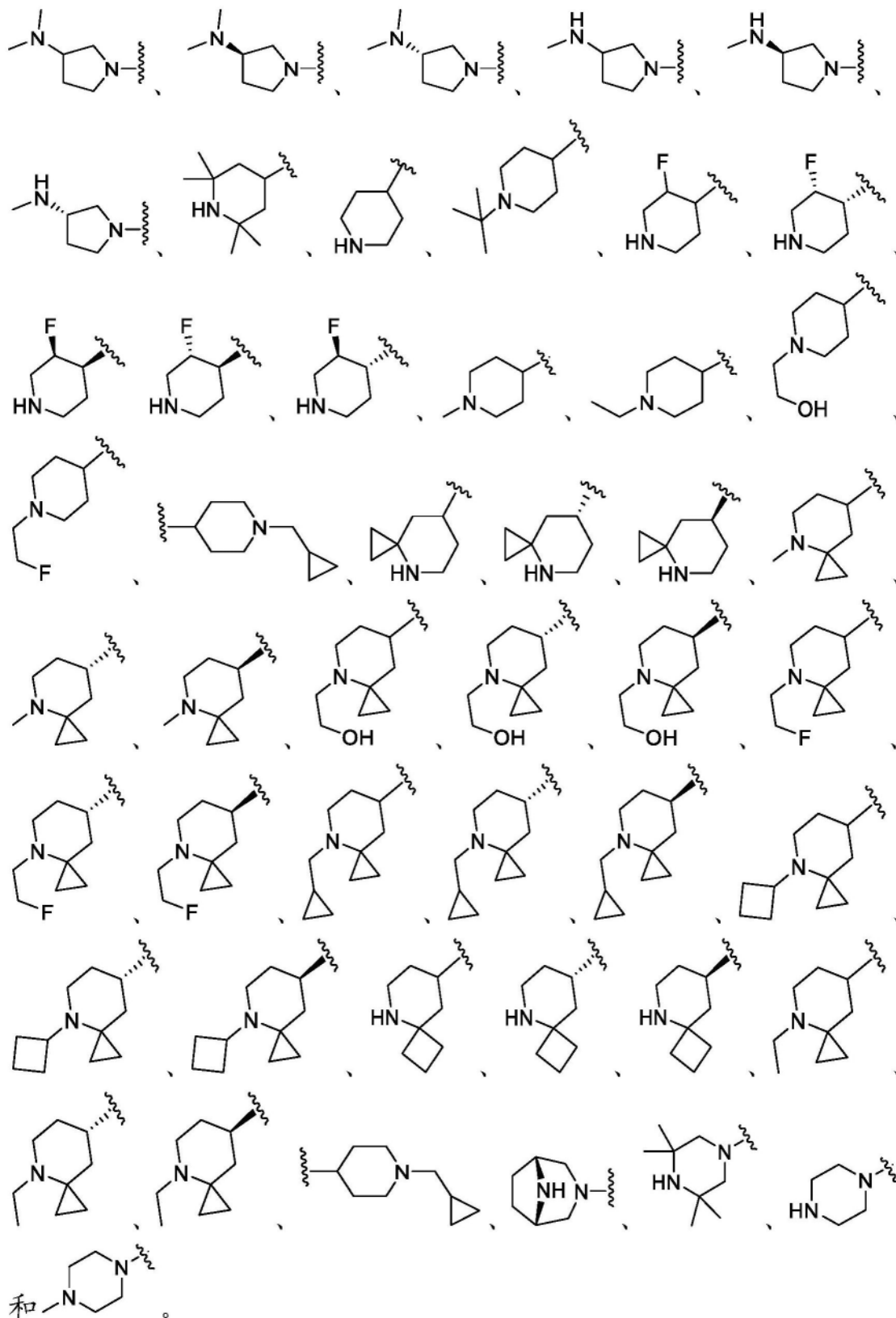
34. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A和B之一是



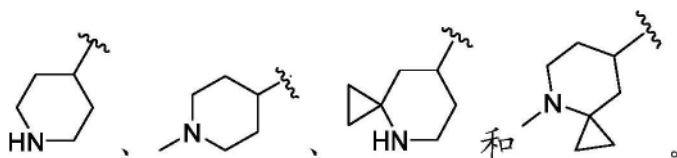
35. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中A选自



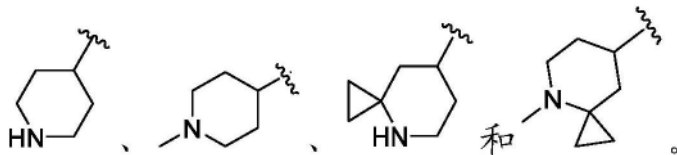
36. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中B选自



37. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中A选自



38. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中B选自、



39. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中X是N。

40. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中W是N。

41. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中W和X均独立地是N。

42. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Z^1 是 $C(R^3)$ (例如CH)。

43. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 Z^1 是N。

44. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中X是N并且W、 Z^1 和 Z^2 各自独立地是 $C(R^3)$ 。

45. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中X和 Z^1 各自独立地是N,并且W和 Z^2 各自独立地是 $C(R^3)$ 。

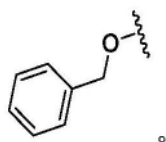
46. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中X和W各自独立地是N并且 Z^1 是 $C(R^3)$ 。

47. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中W、X和 Z^1 中的每一者各自独立地是N,并且 Z^1 是 $C(R^3)$ 。

48. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 是氢。

49. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 C_1-C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$ 。

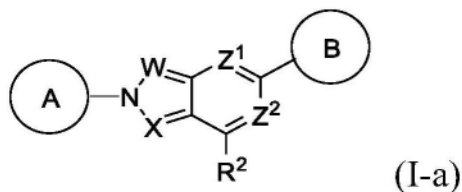
50. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 或



51. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L是不存在的或任选地被一个或多个 R^8 取代的 C_1-C_6 -亚烷基。

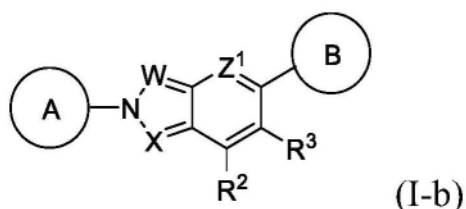
52. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L是不存在的。

53. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-a) :



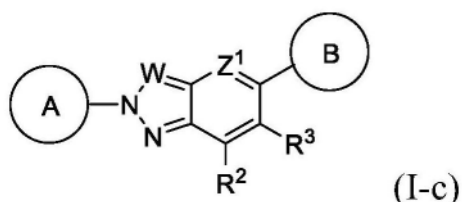
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、X、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 以及其子变量如权利要求1所定义。

54. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-b) :



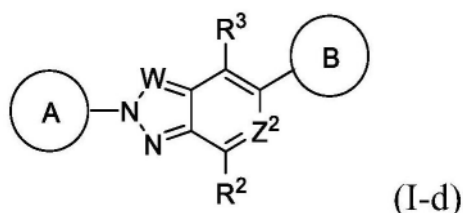
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、X、 Z^1 、 R^2 、 R^3 以及其子变量中的每一者如权利要求1所定义。

55. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-c):



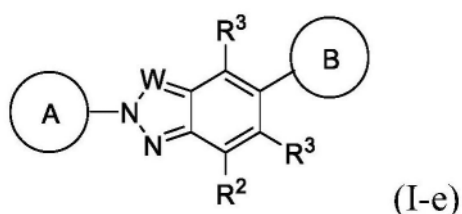
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、 Z^1 、 R^2 、 R^3 以及其子变量中的每一者如权利要求1所定义。

56. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-d):



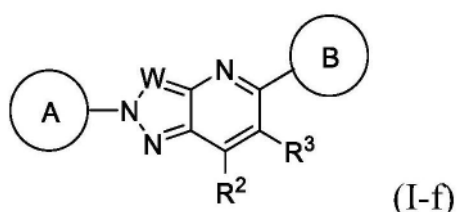
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、 Z^1 、 R^2 、 R^3 以及其子变量如权利要求1所定义。

57. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-e)化合物:



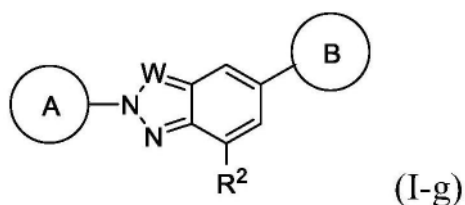
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、 R^2 、 R^3 以及其子变量中的每一者如权利要求1所定义。

58. 如权利要求1-53中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-f)化合物:



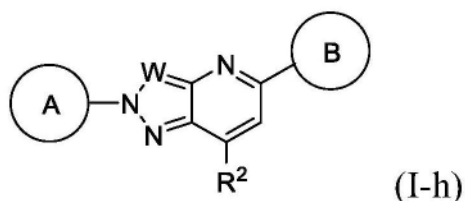
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、 R^2 、 R^3 以及其子变量中的每一者如权利要求1所定义。

59. 如权利要求1-54中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-g)化合物:



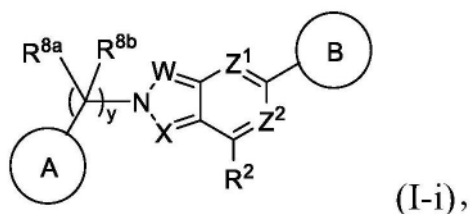
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、R²及其子变量中的每一者如权利要求1所定义。

60. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-h)化合物:



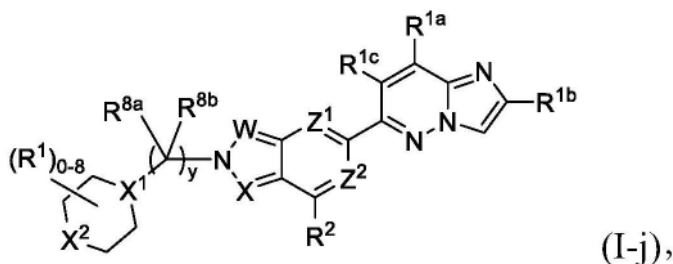
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、R²及其子变量中的每一者如权利要求1所定义。

61. 如权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-i)化合物:



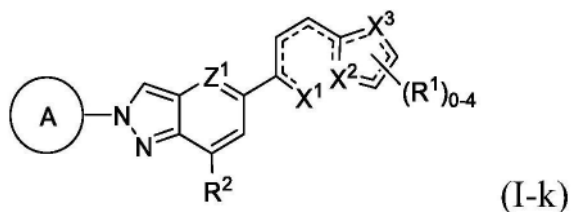
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中A、B、W、X、Z¹、Z²和R²如权利要求1所定义;每个R^{8a}和R^{8b}独立地是C₁-C₆-烷基、卤代基、氰基、氧代或-OR^{A1};并且y是0、1、2、3或4。

62. 如权利要求1-50中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-j)化合物:



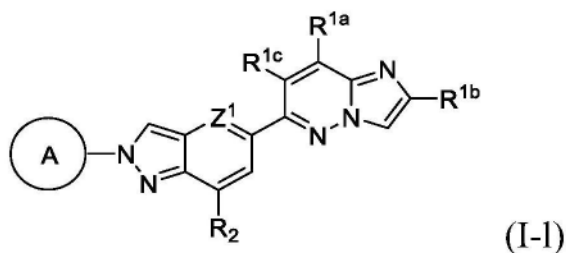
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中每个R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{8a}和R^{8b}独立地是C₁-C₆-烷基、卤代基、氰基、氧代或-OR^{A1};X¹是C(R¹)或N;X²是C(R¹)₂或N(R¹);y是0、1、2、3或4;并且W、X、Z¹、Z²、R¹和R²如权利要求1所定义。

63. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-k)化合物:



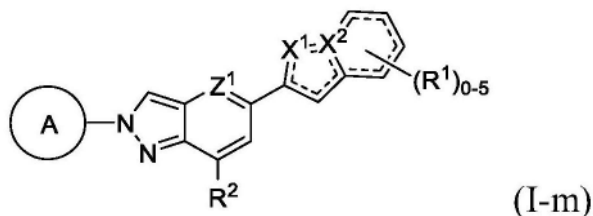
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 和 X^3 各自独立地是C(R^3)或N; X^2 是C或N;并且其中A、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求1所定义。

64. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-l)化合物:



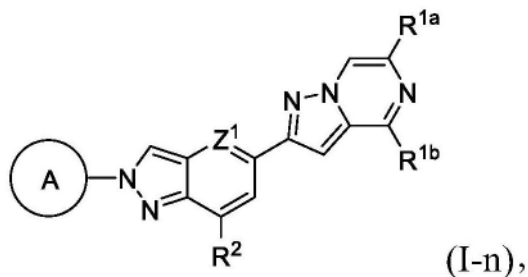
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$;并且其中A、 R^A 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求1所定义。

65. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-m)化合物:



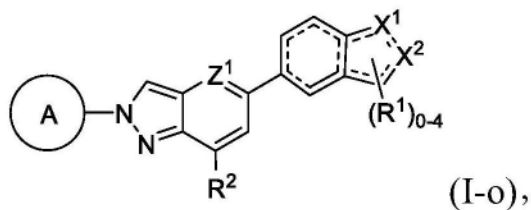
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 和 X^3 各自独立地是C(R^1)或N; X^2 是C或N;并且其中A、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如权利要求1所定义。

66. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-n)化合物:



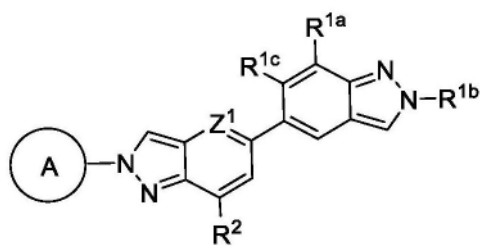
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$;并且其中A、 R^A 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求1所定义。

67. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-o)化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 和 X^2 各自独立地是C(R^1)或N;并且其中A、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如权利要求1所定义。

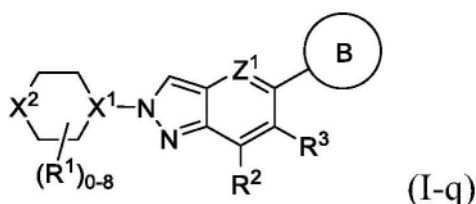
68. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-p)化合物:



(I-p)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$;并且其中A、 R^A 、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如权利要求1所定义。

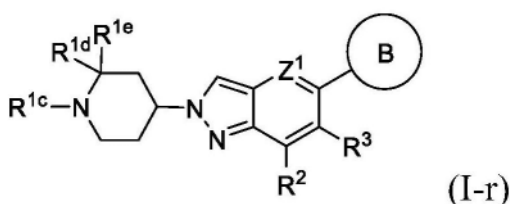
69. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-q)化合物:



(I-q)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 是 $C(R^1)$; X^2 是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$;并且其中B、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求1所定义。

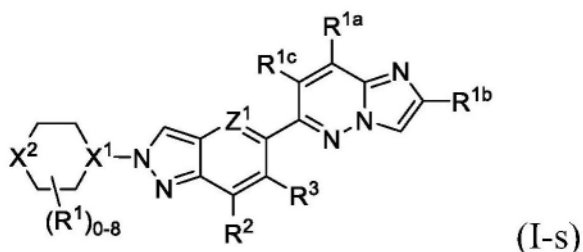
70. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-r)化合物:



(I-r)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地是氢、烷基、卤代基或杂烷基;或 R^{1d} 和 R^{1e} 与它们所连接的原子一起形成三或四元环烷基;并且其中B、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 和 R^3 中的每一者如权利要求1所定义。

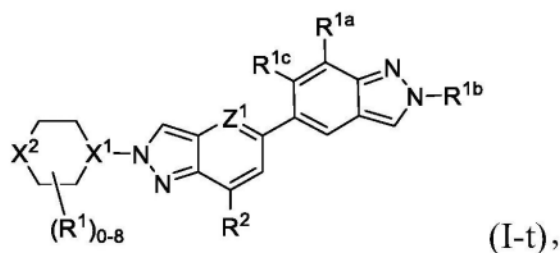
71. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-s)化合物:



(I-s)

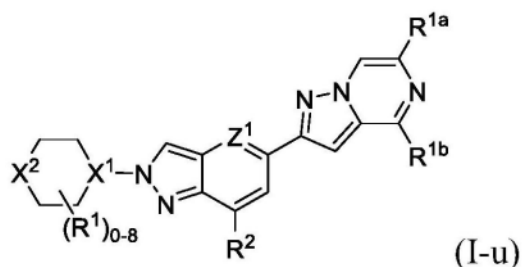
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 是 $C(R^1)$; X^2 是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$; R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$,并且其中 R^A 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求1所定义。

72. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-t)化合物:



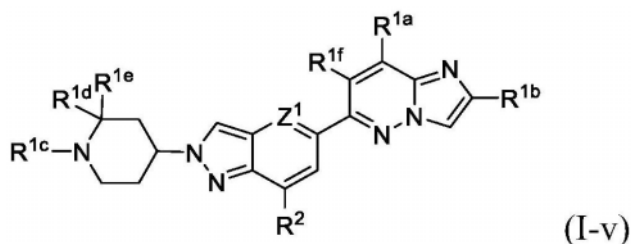
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 是 $C(R^1)$; X^2 是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$; R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$,并且其中 R^A 、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如权利要求1所定义。

73. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-u)化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 是 $C(R^1)$; X^2 是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$; R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$,并且其中 R^A 、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如权利要求1所定义。

74. 如权利要求1-51中任一项所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(I-v)化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 R^A ;并且其中 R^A 、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如权利要求1所定义。

75. 如前述权利要求所述的化合物,其中:

A和B各自独立地选自任选地被 R^1 取代的杂芳基(例如,双环杂芳基)和任选地被一个或多个 R^1 取代的杂环基(例如,单环杂环基);并且

m 是0或1;并且

R^2 是 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$ 。

76. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中当 Z^1 是N时,B是任选地被一个或多个 R^1 取代的双环杂芳基,其中至少一个 R^1 包含氧原子。

77. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表1中所列出的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

78. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如前述权利要求中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

79. 如权利要求1-77中任一项所述的化合物,或如权利要求78所述的药物组合物,其中所述化合物改变靶标核酸(例如RNA,例如前体mRNA)。

80. 如权利要求1-77中任一项所述的化合物,或如权利要求78所述的药物组合物,其中所述化合物与靶标核酸(例如RNA,例如前体mRNA)结合。

81. 如权利要求1-77中任一项所述的化合物,或如权利要求78所述的药物组合物,其中所述化合物使靶标核酸(例如RNA,例如前体mRNA)稳定。

82. 如权利要求1-77中任一项所述的化合物,或如权利要求78所述的药物组合物,其中所述化合物增加靶标核酸(例如RNA,例如前体mRNA)上的剪接位点处的剪接,达约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%或更多,例如,如通过qPCR所测定。

83. 如权利要求1-77中任一项所述的化合物,或如权利要求78所述的药物组合物,其中所述化合物减少靶标核酸(例如RNA,例如前体mRNA)上的剪接位点处的剪接,达约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%或更多,例如,如通过qPCR所测定。

84. 一种形成复合物的方法,所述复合物包含剪接体的组分(例如,主要剪接体组分或次要剪接体组分)、核酸(例如DNA、RNA,例如前体mRNA)和根据权利要求1-77中任一项所述的式(I)化合物或其组合物以及如权利要求78所述的药物组合物:

所述方法包括使所述核酸(例如DNA、RNA,例如前体mRNA)与式(I)化合物接触。

85. 如权利要求84所述的方法,其中所述剪接体的组分在所述式(I)化合物存在下被募集至所述核酸。

86. 一种改变核酸(例如DNA、RNA,例如前体mRNA)的构象的方法,所述方法包括使所述核酸与根据权利要求1-77中任一项所述的式(I)化合物或如权利要求78所述的药物组合物接触。

87. 如权利要求86所述的方法,其中所述改变包括在所述核酸中形成凸起。

88. 如权利要求86所述的方法,其中所述改变包括稳定所述核酸中的凸起。

89. 如权利要求86所述的方法,其中所述改变包括减少所述核酸中的凸起。

90. 如权利要求86-89中任一项中任一项所述的方法,其中所述核酸包含剪接位点。

91. 一种用于治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1-77中任一项所述的式(I)化合物或如权利要求78所述的药物组合物。

92. 如权利要求91所述的方法,其中所述疾病或病症包括增殖性疾病(例如,癌症、良性赘瘤或血管生成)。

93. 如权利要求91-92中任一项所述的方法,其中所述增殖性疾病是癌症。

94. 如权利要求91所述的方法,其中所述疾病或病症包括神经疾病或病症、自身免疫性疾病或病症、免疫缺陷疾病或病症、溶酶体贮积病或病症、心血管疾病或病症、代谢疾病或病症、呼吸系统疾病或病症、肾脏疾病或病症或传染病。

95. 如权利要求94所述的方法,其中所述疾病或病症包括神经疾病或病症。

96. 如权利要求95所述的方法,其中所述疾病或病症包括亨廷顿氏病。

用于调节剪接的化合物和方法

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求2021年11月24日提交的美国申请号63/283,127的优先权,所述申请的内容以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 选择性剪接是高等真核生物中蛋白质多样性的主要来源,并且经常以组织特异性或发育阶段特异性的方式进行调控。前体mRNA中与疾病相关的选择性剪接模式通常被映射为剪接位点信号或序列基序和调控剪接因子的变化 (Faustino和Cooper (2003), Genes Dev 17 (4): 419-37)。目前调节RNA表达的疗法包括寡核苷酸靶向和基因疗法;然而,这些方式中的每一种均表现出目前所呈现的独特挑战。因此,需要新技术来调节RNA表达,包括开发靶向剪接的小分子化合物。

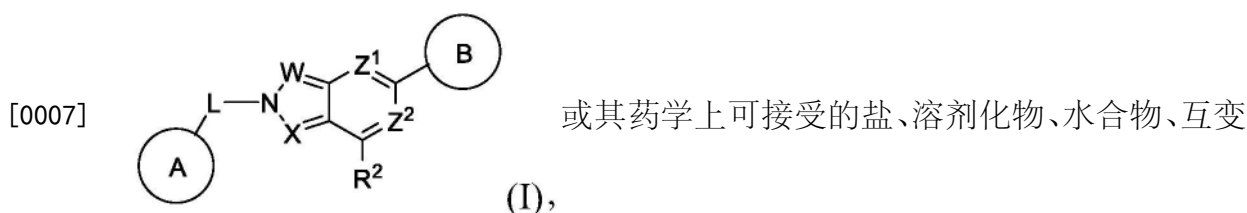
发明内容

[0004] 本公开的特征在于尤其调节核酸剪接 (例如,前体mRNA的剪接) 的化合物和相关组合物,以及其使用方法。在一个实施方案中,本文所述的化合物是式(I)化合物 (例如,式(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) 或 (I-v) 化合物) 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。本公开另外提供了使用本发明化合物 (例如,式(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) 或 (I-v)) 化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体) 以及它们的组合物的方法,例如靶向核酸 (例如,小核核糖核蛋白 (snRNP) 或剪接体的前体mRNA或核酸组分)、蛋白质 (例如snRNP或剪接体的蛋白质组分,例如剪接机器的成员,例如U1、U2、U4、U5、U6、U11、U12、U4atac、U6atac snRNP中的一者或多者) 或它们的组合,并且在实施方案中与核酸、蛋白质或它们的组合结合或形成复合物。另一方面,本文所述的化合物可以用于改变核酸 (例如,前体mRNA或mRNA (例如,前体mRNA和由前体mRNA产生的mRNA) 的组成或结构,例如通过增加或减少剪接位点处的剪接。在一些实施方案中,增加或减少剪接导致调节所产生的基因产物 (例如,RNA或蛋白质) 的水平。

[0005] 另一方面,本文所述的化合物可以用于预防和/或治疗疾病、病症或疾患,例如与剪接 (例如选择性剪接) 相关的疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,本文所述的化合物 (例如,式(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) 或 (I-v)) 化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体) 以及它们的组合物是用于预防和/或治疗受试者的增殖性疾病、病症或疾患 (例如以不想要的细胞增殖为特征) 的疾病、病症或疾患,例如癌症或良性赘瘤。在一些实施方案中,本文所述的化合物 (例如,式(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) 或 (I-v)) 化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体) 以及它们的组合物是用于预防和/或治疗受试者的增殖性疾病、病症或疾患 (例如以不想要的细胞增殖为特征) 的疾病、病症或疾患,例如癌症或良性赘瘤。在一些实施方案中,本文所述的化合物 (例如,式(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) 或 (I-v)) 化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体) 以及它们的组合物是用于预防和/或治疗受试者的增殖性疾病、病症或疾患 (例如以不想要的细胞增殖为特征) 的疾病、病症或疾患,例如癌症或良性赘瘤。

1)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-t)、(I-u)或(I-v))化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体)以及它们的组合物是用于预防和/或治疗非增殖性疾病、病症或疾患。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体)以及它们的组合物是用于预防和/或治疗受试者的神经疾病或病症、自身免疫性疾病或病症、免疫缺陷疾病或病症、溶酶体贮积病或病症、心血管疾病或病症、代谢疾病或病症、呼吸系统疾病或病症、肾脏疾病或病症或传染病。

[0006] 一方面,本公开提供式(I)化合物:



异构体或立体异构体,其中A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代;L是不存在的、 C_1-C_6 -亚烷基、 C_1-C_6 -亚杂烷基、C(O)或-C(O)N(R^B)-,其中每个亚烷基和亚杂烷基任选地被一个或多个 R^8 取代;W、X、 Z^1 和 Z^2 各自独立地是C(R^3)或N,其中W和X中的至少一者是N;每个 R^1 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、 C_2-C_6 亚烯基-芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-杂芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$,其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代; R^2 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$;其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代; R^3 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$;其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代;每个 R^4 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代;每个 R^5 是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$;

[0008] 每个 R^6 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$;每个 R^A 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、 C_1-C_6 亚烷

基-杂芳基、-C(O)R^D或-S(O)_xR^D;R^B和R^C各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^D或-S(O)_xR^D;或R^B和R^C与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R⁷取代的3-7元杂环基环;每个R^D独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基-芳基或C₁-C₆亚烷基-杂芳基;每个R⁷和R⁸独立地是C₁-C₆-烷基、卤代基、氰基、氧代或-OR^{A1};每个R^{A1}是氢或C₁-C₆-烷基;并且x是0、1或2。

[0009] 另一方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体,以及任选的药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,本文所述的药物组合物包括有效量(例如,治疗有效量)的式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

[0010] 另一方面,本公开提供用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体调节剪接(例如,核酸(例如DNA或RNA,例如前体mRNA)的剪接)的方法。另一方面,本公开提供用于用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体调节剪接(例如,核酸(例如DNA或RNA,例如前体mRNA)的剪接)的组合物。剪接的调节可以包括影响剪接中涉及的任何步骤并且可以包括剪接事件上游或下游的事件。例如,在一些实施方案中,式(I)化合物与靶标,例如靶标核酸(例如DNA或RNA,例如前体RNA,例如前体mRNA)、靶标蛋白或它们的组合(例如,snRNP和前体mRNA)结合。靶标可以包括前体mRNA中的剪接位点或剪接机器的组分,例如U1 snRNP。在一些实施方案中,式(I)化合物改变靶标核酸(例如DNA或RNA,例如前体RNA,例如前体mRNA)、靶标蛋白或它们的组合。在一些实施方案中,式(I)化合物使靶标核酸(例如RNA,例如前体RNA,例如前体mRNA)上的剪接位点处的剪接相对于参考(例如,式(I)化合物不存在于例如健康或患病细胞或组织中)增加或减少约0.5%或更多(例如,约1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、90%、95%或更多)。在一些实施方案中,式(I)化合物的存在使靶标核酸(例如RNA)的转录相对于参考(例如,式(I)化合物不存在于例如健康或患病细胞或组织中)增加或减少约0.5%或更多(例如,约1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、90%、95%或更多)。

[0011] 另一方面,本公开提供通过施用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体或相关组合物来预防和/或治疗受试者的疾病、病症或疾患的方法。在一些实施方案中,所述疾病或病症会导致不想要的或异常的剪接。在一些实施

方案中,所述疾病或病症是增殖性疾病、病症或疾患。示例性的增殖性疾病包括癌症、良性赘瘤或血管生成。在其他实施方案中,本公开提供用于治疗和/或预防非增殖性疾病、病症或疾患的方法。在其他实施方案中,本公开提供用于治疗和/或预防神经疾病或病症、自身免疫性疾病或病症、免疫缺陷疾病或病症、溶酶体贮积病或病症、心血管疾病或病症、代谢疾病或病症、呼吸系统疾病或病症、肾脏疾病或病症或传染病的方法。

[0012] 另一方面,本公开提供用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体下调生物样品或受试者中的靶标蛋白的表达(例如,水平或产生速率)的方法。另一方面,本公开提供用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体上调生物样品或受试者中的靶标蛋白的表达(例如,水平或产生速率)的方法。另一方面,本公开提供用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体改变生物样品或受试者中的靶标蛋白的同种型的方法。本公开的另一方面涉及抑制生物样品或受试者中的靶标蛋白的活性的方法。在一些实施方案中,向生物样品、细胞或受试者施用式(I)化合物包括抑制细胞生长或诱导细胞死亡。

[0013] 另一方面,本公开提供用于通过施用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体或相关组合物来预防和/或治疗受试者的疾病、病症或疾患的组合物。在一些实施方案中,所述疾病或病症会导致不想要的或异常的剪接。在一些实施方案中,所述疾病或病症是增殖性疾病、病症或疾患。示例性的增殖性疾病包括癌症、良性赘瘤或血管生成。在其他实施方案中,本公开提供用于治疗和/或预防非增殖性疾病、病症或疾患的方法。在其他实施方案中,本公开提供用于治疗和/或预防神经疾病或病症、自身免疫性疾病或病症、免疫缺陷疾病或病症、溶酶体贮积病或病症、心血管疾病或病症、代谢疾病或病症、呼吸系统疾病或病症、肾脏疾病或病症或传染病的方法。

[0014] 另一方面,本公开提供用于用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体下调生物样品或受试者中的靶标蛋白的表达(例如,水平或产生速率)的组合物。另一方面,本公开提供用于用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体上调生物样品或受试者中的靶标蛋白的表达(例如,水平或产生速率)的组合物。另一方面,本公开提供用于用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体上调生物样品或受试者中的靶标蛋白的表达(例如,水平或产生速率)的组合物。另一方面,本公开提供用于用式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体上调生物样品或受试者中的靶标蛋白的表达(例如,水平或产生速率)的组合物。

m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-t)、(I-u)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体改变生物样品或受试者中的靶标蛋白的同种型的组合物。本公开的另一方面涉及用于抑制生物样品或受试者中的靶标蛋白的活性的组合物。在一些实施方案中,向生物样品、细胞或受试者施用式(I)化合物包括抑制细胞生长或诱导细胞死亡。

[0015] 另一方面,本公开的特征在于药盒,所述药盒包括含有式(I)化合物(例如,式(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)或(I-v)化合物)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体或其药物组合物的容器。在某些实施方案中,本文所述的药盒还包括关于施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体或其药物组合物的说明书。

[0016] 本文阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。本发明的其他特征、目标和优点将从具体实施方式、实施例和权利要求书中显而易见。

具体实施方式

[0017] 所选择的化学定义

[0018] 下文更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。化学元素根据元素周期表CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面进行鉴定,并且特定官能团通常如其中所述进行定义。另外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987中。

[0019] 本文所用的缩写具有它们在化学和生物领域中的常规含义。根据化学领域中已知的化学价的标准规则来构建本文所阐述的化学结构和式。

[0020] 当列出值的范围时,所述范围意图涵盖所述范围内的每个值和子范围。例如,“C₁-C₆烷基”意图涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆烷基。

[0021] 以下术语意图具有下文一起呈递的含义并且可用于理解本发明的描述和预期范围。

[0022] 如本文所用,“烷基”是指具有1至24个碳原子的直链或分支链饱和烃基的基团(“C₁-C₂₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子(“C₁-C₁₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C₁-C₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C₁-C₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C₂-C₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。C₁-C₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基的额外实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。烷基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取代的

(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”);例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,烷基是未取代的 C_1 - C_{10} 烷基(例如, $-CH_3$)。在某些实施方案中,烷基是取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0023] 如本文所用,“烯基”是指具有2至24个碳原子、一个或多个碳-碳双键并且无三键的直链或分支链烃基的基团(“ C_2 - C_{24} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“ C_2 - C_{10} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“ C_2 - C_8 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“ C_2 - C_6 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“ C_2 烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。 C_2 - C_4 烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。 C_2 - C_6 烯基的实例包括前述 C_2 - C_4 烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的额外实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。烯基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”),例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,烯基是未取代的 C_1 - C_{10} 烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的 C_2 - C_6 烯基。

[0024] 如本文所用,术语“炔基”是指具有2至24个碳原子、一个或多个碳-碳三键的直链或分支链烃基的基团(“ C_2 - C_{24} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“ C_2 - C_{10} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“ C_2 - C_8 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“ C_2 - C_6 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“ C_2 炔基”)。一个或多个碳-碳三键可以是内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。 C_2 - C_4 炔基的实例包括乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。炔基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”),例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,炔基是未取代的 C_2 - C_{10} 炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的 C_2 - C_6 炔基。

[0025] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指非环状稳定直链或分支链或它们的组合,包括至少一个碳原子和至少一个选自F、Cl、Br和I组成的组的卤素。卤素F、Cl、Br和I可以位于卤代烷基的任何位置处。示例性卤代烷基包括但不限于: $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CCl_3$ 、 $-CH_2-CBr_3$ 、 $-CH_2-CI_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(CF_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(Br)-CH_3$ 和 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CF_3$ 。卤代烷基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取代的(“未取代的卤代烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的卤代烷基”),例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。

[0026] 如本文所用,术语“杂烷基”是指非环状稳定直链或分支链或它们的组合,包括至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si和S组成的组的杂原子,并且其中氮和硫原子可以任选地氧化,并且氮杂原子可以任选地季胺化。杂原子O、N、P、S和Si可以放置于杂烷基的任何位置处。示例性杂烷基包括但不限于: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 和 $-O-CH_2-CH_3$ 。多达两个或三个杂原子可以是连续的,例如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。在叙述“杂烷基”、随后叙述诸如 $-CH_2O$ 、 $-NR^C R^D$ 等特定杂烷基的情况下,应理解术语杂烷基和 $-CH_2O$ 或 $-NR^C R^D$ 并非冗余的或互相排斥的。相反,叙述特定杂烷基以增加清晰性。因此,术语“杂烷基”在本文中不应解释为排除特定杂烷基,诸如 $-CH_2O$ 、 $-NR^C R^D$ 等。杂烷基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取

代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烷基”),例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基

[0027] 如本文所用,“芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳香环系统(例如,具有6、10或14个在环状阵列中共享的 π 电子)的基团,所述芳香环系统具有芳香环系统中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子(“ C_6 - C_{14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如萘基,诸如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如蒽基)。芳基可以描述为例如 C_6 - C_{10} 元芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。芳基包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。芳基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未取代的 C_6 - C_{14} 芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的 C_6 - C_{14} 芳基。

[0028] 如本文所用,“杂芳基”是指5-10元单环或双环 $4n+2$ 芳香环系统(例如,具有6或10个在环状阵列中共享的 π 电子)的基团,所述芳香环系统具有环碳原子和芳香环系统中提供的1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,当价态允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可以包括一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”还包括环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在此类情况下,环成员的数目表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员的数目。双环杂芳基,其中一个环不含杂原子(例如,吡啶基、喹啉基、呋喃基等),连接点可以在任一环,即携带杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如,5-吡啶基)上。杂芳基可以描述为例如6-10元杂芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。杂芳基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取代的(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”),例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基

[0029] 示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于氮杂**萘**基、氧杂**萘**基和硫杂**萘**基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。其他示例性杂芳基包括血红素和血红素衍生物。

[0030] 如本文所用,“环烷基”是指非芳香族环状烃基的基团,所述烃基在非芳香族环系统中具有3至10个环碳原子(“ C_3 - C_{10} 环烷基”)和零个杂原子。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“ C_3 - C_8 环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“ C_3 - C_6 环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“ C_3 - C_6 环烷基”)。在一些实施

方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅-C₁₀环烷基”)。环烷基可以描述为例如C₄-C₇元环烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。示例性C₃-C₆环烷基包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性C₃-C₈环烷基包括但不限于上述C₃-C₆环烷基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、五环辛烷基(C₈)、双环[1.1.1]戊基(C₅)、双环[2.2.2]辛基(C₈)、双环[2.1.1]己基(C₆)、双环[3.1.1]庚基(C₇)等。示例性C₃-C₁₀环烷基包括但不限于上述C₃-C₈环烷基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前述实例所说明,在某些实施方案中,环烷基是单环的(“单环环烷基”)或含有稠合、桥连或螺环系统,诸如双环系统(“双环环烷基”)并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“环烷基”还包括环系统,其中如上文所定义的环境基环与一个或多个芳基稠合,其中连接点在环烷基环上,并且在此类情况下,碳的数目继续表示环烷基环系统中的碳的数目。环烷基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未取代的C₃-C₁₀环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的C₃-C₁₀环烷基。

[0031] 如本文所用,“杂环基”是指具有环碳原子和1至8个环杂原子的3元至16元非芳香族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-16元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,当价态允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)或稠合、桥连或螺环系统,诸如双环系统(“双环杂环基”),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以包括一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统,其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个环烷基稠合,其中连接点在环烷基或杂环基环上;或环系统,其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在杂环基环上,并且在此类情况下,环成员的数目继续表示杂环基环系统中的环成员的数目。杂环基可以描述为例如3-7元杂环基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子,即碳、氮、氧、硫、硼、磷和硅。杂环基的每个实例可以独立地任选地被取代,即未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的3-16元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3-16元杂环基。

[0032] 示例性的含有一个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮丙啶基(aziridinyl)、环氧乙烷基、环硫乙烷基。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的含有两个杂原子的5元杂环基包括但不限于二氧戊环基、氧硫杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基和噁唑烷-2-酮。示例性的含有三个杂原子的5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的含有一个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌啶基(例如,2,2,6,6-四甲基哌啶基)、四氢吡喃基、二氢吡啶基、吡啶酮基(例如,1-甲基吡啶2-酮基)和噻烷基。示例性的含有两个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、哒嗪酮基(2-甲基哒嗪-3-酮基)、嘧啶酮基(例如,1-甲基嘧啶-2-酮基、3-甲基嘧啶-4-酮基)、二噻烷基、二噁烷基。示例性的含有两个杂原子的6元杂环基包括但不限于三嗪烷基。示例性的

含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的含有一个杂原子的8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。与C₆芳环稠合的示例性5元杂环基(本文中还称为5,6-双环杂环基环)包括但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与杂环基环稠合的示例性5元杂环基(本文中还称为5,5-双环杂环基环)包括但不限于八氢吡咯并吡咯基(例如,八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基)等。与杂环基环稠合的示例性6元杂环基(还称为4,6元杂环基环)包括但不限于二氮杂螺壬基(例如,2,7-二氮杂螺[3.5]壬基)。与芳环稠合的示例性6元杂环基(本文中还称为6,6-双环杂环基环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。与环烷基环稠合的示例性6元杂环基(本文中还称为6,7-双环杂环基环)包括但不限于氮杂双环辛基(例如,(1,5)-8-氮杂双环[3.2.1]辛基)。与环烷基环稠合的示例性6元杂环基(本文中还称为6,8-双环杂环基环)包括但不限于氮杂双环壬基(例如,9-氮杂双环[3.3.1]壬基)。

[0033] 除非另外说明,否则术语“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”、“卤代亚烷基”、“亚杂烷基”、“亚环烷基”或“亚杂环基”单独或作为另一取代基的一部分分别意指从烷基、烯基、炔基、卤代亚烷基、亚杂烷基、环烷基或杂环基衍生的二价基团。例如,除非另外说明,否则术语“亚烯基”本身或作为另一取代基的一部分意指从烯烃衍生的二价基团。亚烷基、亚烯基、亚炔基、卤代亚烷基、亚杂烷基、亚环烷基或亚杂环基可以描述为例如C₁-C₆元亚烷基、C₂-C₆元亚烯基、C₂-C₆元亚炔基、C₁-C₆元卤代亚烷基、C₁-C₆元亚杂烷基、C₃-C₈元亚环烷基或C₃-C₈元亚杂环基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。在亚杂烷基和亚杂环基的情况下,杂原子也可以占据任一个或两个链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。另外,连接基团的式的书写方向不暗示连接基团的取向。例如,式-C(O)₂R'-可以表示-C(O)₂R'-和-R'C(O)₂-两者。

[0034] 如本文所用,术语“氰基”或“-CN”是指具有通过三键与氮原子接合的碳原子的取代基,例如C≡N。

[0035] 如本文所用,术语“卤素”或“卤代基”是指氟、氯、溴或碘。

[0036] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH。

[0037] 如本文所用,术语“硝基”是指具有与氮原子结合的两个氧原子的取代基,例如-NO₂。

[0038] 如本文所用,如本文所用的术语“核碱基”是发现与核苷内的糖(脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)的基本构建单元)连接的含氮生物化合物。主要的或天然存在的核碱基是胞嘧啶(DNA和RNA)、鸟嘌呤(DNA和RNA)、腺嘌呤(DNA和RNA)、胸腺嘧啶(DNA)和尿嘧啶(RNA),分别缩写为C、G、A、T和U。由于A、G、C和T出现在DNA中,这些分子被称为DNA-碱基;A、G、C和U被称为RNA-碱基。腺嘌呤和鸟嘌呤属于双环类分子,称为嘌呤(缩写为R)。胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶均是嘧啶。其他不用作遗传密码的正常部分的核碱基被称为非天然存在的。在一个实施方案中,核碱基可以进行化学修饰,例如用烷基(例如甲基)、卤代基、-O-烷基或其他修饰。

[0039] 如本文所用,术语“核酸”是指单链或双链形式的脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)以及它们的聚合物。术语“核酸”包括基因、cDNA、前体mRNA或mRNA。在一个实施方案中,核酸分子是合成的(例如,化学合成的)或重组的。除非受到特别限制,否则所述术语涵

盖含有天然核苷酸的类似物或衍生物的核酸,所述核酸具有与参考核酸相似的结合特性并且以与天然存在的核苷酸相似的方式进行代谢。除非另外指示,否则特定核酸序列还隐含地涵盖它的保守修饰的变体(例如,简并密码子取代)、等位基因、直系同源物、SNP和互补序列以及明确指出的序列。

[0040] 如本文所用,“氧代”是指羰基,即-C(=O)-。

[0041] 如本文所用,与式(I)化合物相关的符号“”是指与所述化合物内的另一部分或官能团的连接点。

[0042] 如本文所定义的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被取代。一般说来,术语“取代的”(无论前面是否有术语“任选”)意指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基取代,例如在取代后产生稳定化合物(例如,不会例如通过重排、环化、消除或其他反应自发地经历转化的化合物)的取代基。除非另外指示,否则“取代的”基团在所述基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,并且当任一给定结构中的一个以上位置发生取代时,每个位置处的取代基是相同的或不同的。术语“取代的”预期包括用有机化合物的所有可允许的取代基取代,例如导致形成稳定化合物的本文所述的任何取代基。本公开考虑了任何和所有此类组合以便得到稳定化合物。为了本发明的目的,杂原子(例如氮)可以具有氢取代基和/或如本文所述的任何合适的取代基,所述取代基满足杂原子的价态并导致形成稳定部分。

[0043] 两个或更多个取代基可以任选地接合形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环基。已发现,此类所谓的成环取代基通常但未必连接至环状基础结构。在一个实施方案中,成环取代基连接至基础结构的相邻成员。例如,两个成环取代基连接至环状基础结构的相邻成员,产生稠环结构。在另一实施方案中,成环取代基连接至基础结构的单个成员。例如,两个成环取代基连接至环状基础结构的单个成员,产生螺环结构。在另一实施方案中,成环取代基连接至基础结构的不相邻成员。

[0044] 本文所提供的化合物可以一种或多种特定的几何、光学、对映异构体、非对映异构体、差向异构体、立体异构体、互变异构体、构象或异头形式存在,包括但不限于:顺式和反式;E-形式和Z-形式;内向形式和外向形式;R-形式、S-形式和内消旋形式;D-形式和L-形式;d-形式和l-形式;(+)形式和(-)形式;酮形式、烯醇形式和烯醇化物形式;顺式和反式;顺错形式和反错形式; α -形式和 β -形式;轴向形式和赤道形式;船式、椅式、扭转式、信封式和半椅式;以及它们的组合,下文中统称为“异构体”(或“异构体形式”)。

[0045] 本文所述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,并且因此可以各种异构体形式(例如,对映异构体和/或非对映异构体)存在。例如,本文所述的化合物可以是单个对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。在一个实施方案中,化合物中描绘的立体化学是相对的而非绝对的。异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,包括手性高压液相色谱(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或可以通过不对称合成来制备优选的异构体。例如,参见Jacques等人,Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 第268页 (E.L. Eliel编, Univ. of Notre

Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本公开另外涵盖本文中描述为大体上不含其他异构体的个别异构体以及替代地描述为各种异构体的混合物的化合物。

[0046] 如本文所用,纯对映异构体化合物大体上不含所述化合物的其他对映异构体或立体异构体(即,对映异构体过量)。换句话说,化合物的“S”形式大体上不含化合物的“R”形式并且因此是“R”形式的对映异构体过量。术语“对映异构体纯的”或“纯对映异构体”表示所述化合物包含超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过97重量%、超过98重量%、超过99重量%、超过99.5重量%或超过99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中,重量是基于化合物的所有对映异构体或立体异构体的总重量。

[0047] 在本文所提供的组合物中,对映异构体纯的化合物可以与其他活性或非活性成分一起存在。例如,包含对映异构体纯的R-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构体纯的R-化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的对映异构体纯的R-化合物可以例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的R-化合物和至多约5重量%的S-化合物。例如,包含对映异构体纯的S-化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的对映异构体纯的S-化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的对映异构体纯的S-化合物可以例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的S-化合物和至多约5重量%的R-化合物。

[0048] 在一些实施方案中,非对映异构体纯的化合物可以与其他活性或非活性成分一起存在。例如,包含非对映异构体纯的外向化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的非对映异构体纯的外向化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的非对映异构体纯的外向化合物可以例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的外向化合物和至多约5重量%的内向化合物。例如,包含非对映异构体纯的内向化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的非对映异构体纯的内向化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的非对映异构体纯的内向化合物可以例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的内向化合物和至多约5重量%的外向化合物。

[0049] 在一些实施方案中,异构体纯的化合物可以与其他活性或非活性成分一起存在。例如,包含异构体纯的外向化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的异构体纯的外向化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的异构体纯的外向化合物可以例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的外向化合物和至多约5重量%的内向化合物。例如,包含异构体纯的内向化合物的药物组合物可以包含例如约90%的赋形剂和约10%的异构体纯的内向化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的异构体纯的内向化合物可以例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%的内向化合物和至多约5重量%的外向化合物。

[0050] 在某些实施方案中,活性成分可以少用或不用赋形剂或载体来配制。

[0051] 本文所述的化合物还可以包含一种或多种同位素取代。例如,H可以是任何同位素形式,包括¹H、²H(D或氘)和³H(T或氚);C可以是任何同位素形式,包括¹²C、¹³C和¹⁴C;O可以是任何同位素形式,包括¹⁶O和¹⁸O;N可以是任何同位素形式,包括¹⁴N和¹⁵N;F可以是任何同位素形式,包括¹⁸F、¹⁹F等。

[0052] 术语“药学上可接受的盐”意图包括根据本文所述的化合物上发现的特定取代基

用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本公开的化合物含有相对酸性官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的期望碱(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐,或类似盐。当本发明化合物含有相对碱性官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的期望酸(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸(如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等)的那些,以及衍生自有机酸(如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲烷磺酸等)的盐。还包括氨基酸的盐(诸如精氨酸盐等),以及有机酸(如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等)的盐(例如,参见Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19(1977))。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性官能团,从而允许所述化合物转化成碱加成盐或酸加成盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。本领域技术人员已知的其他药学上可接受的载体适用于本发明。

[0053] 除了盐形式以外,本公开还提供呈前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是在生理条件下容易经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,可以通过化学或生物化学方法在离体环境中将前药转化为本发明化合物。例如,当放置在具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,前药可以缓慢地转化为本发明化合物。

[0054] 术语“溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物形式。这种物理缔合包括氢键合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。式(I)化合物可以例如以结晶形式制备,并且可以溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物并且还包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如,当一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离溶剂化物两者。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物(ethanolate)和甲醇化物(methanolate)。

[0055] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常,化合物的水合物中所含的水分子数目与所述水合物中的化合物分子数目成一定比例。因此,化合物的水合物可以例如由通式 $R \cdot x H_2O$ 表示,其中R是化合物并且其中x是大于0的数字。给定的化合物可以形成超过一种类型的水合物,包括例如一水合物(x是1)、低级水合物(x是大于0并且小于1的数字,例如半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x是大于1的数字,例如二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0056] 术语“互变异构体”是指作为特定化合物结构的可互换形式并且氢原子和电子的位移发生变化的化合物。因此,通过 π 电子和原子(通常是H)的运动,两种结构可以处于平衡状态。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理快速地相互转化。互变异构的另一个实例是苯基硝基甲烷的酸式和硝基形式,它们同样通过用酸或碱处理而形成。互变异构体形式可能与相关化合物获得最佳化学反应性和生物活性有关。

[0057] 其他定义

[0058] 以下定义是本公开通篇所用的更通用术语。

[0059] 冠词“一(a/an)”是指冠词的一个或超过一个(例如,至少一个)语法对象。举例来说,“一要素”意指一个要素或超过一个要素。除非另有指示,否则术语“和/或”意指“和”或

“或”。

[0060] 本文使用术语“约”来意指在本领域中的典型公差范围内。例如，“约”可以理解为距平均值约2个标准差。在某些实施方案中，约意指 $\pm 10\%$ 。在某些实施方案中，约意指 $\pm 5\%$ 。当约出现在一系列数字或范围之前时，应理解“约”可以修饰所述系列或范围中的每个数字。

[0061] 如本文所用，“获取(acquire/acquiring)”是指通过“直接获取”或“间接获取”值(例如，数值或图像)或物理实体(例如，样品)来获得对值或物理实体的占有。“直接获取”意指执行一个过程(例如，执行分析方法或方案)来获得值或物理实体。“间接获取”是指从另一方或来源(例如，直接获取物理实体或值的第三方实验室)接收值或物理实体。直接获取值或物理实体包括执行一个过程，所述过程包括物理物质的物理变化或机器或装置的使用。直接获取值的实例包括从人类受试者获得样品。直接获取值包括执行一个过程，所述过程使用机器或装置(例如，质谱仪)来获取质谱数据。

[0062] 如本文所用，术语“施用(administer/administering/administration)”是指植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其他方式引入本发明化合物或其药物组合物。

[0063] 如本文所用，术语“疾患”、“疾病”和“病症”可互换使用。

[0064] 式(I)化合物的“有效量”是指足以引发期望的生物反应(即，治疗疾患)的量。本领域普通技术人员应理解，式(I)化合物的有效量可以根据诸如期望的生物终点、化合物的药物动力学、正在治疗的疾患、施用方式以及受试者的年龄和健康状况等因素而变化。有效量涵盖治疗性和预防性治疗。例如，在治疗癌症时，有效量的本发明化合物可以减少肿瘤负荷或停止肿瘤生长或扩散。

[0065] 式(I)化合物的“治疗有效量”是足以在疾患的治疗中提供治疗益处或足以延迟与疾患相关的一种或多种症状或使与疾患相关的一种或多种症状减至最少的量。在一些实施方案中，治疗有效量是足以在疾患的治疗中提供治疗益处或足以使与疾患相关的一种或多种症状减至最少的量。化合物的治疗有效量意指单独或与其他疗法组合的治疗剂的量，所述量在疾患的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以涵盖改进总体疗法、减少或避免疾患的症状或原因或增强另一治疗剂的治疗功效的量。

[0066] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”可互换使用，并且是指包含通过肽键共价连接的氨基酸残基的化合物。蛋白质或肽必须含有至少两个氨基酸，并且对其中可以包含的氨基酸的最大数目不作限制。多肽包括包含通过肽键彼此接合的两个或更多个氨基酸的任何肽或蛋白质。如本文所用，所述术语是指短链，短链在本领域中通常也称为例如肽、寡肽和低聚物；和较长的链，较长的链在本领域中一般被称为蛋白质，蛋白质有多种类型。

[0067] 如本文所用，“预防(Prevention/prevent/preventing)”是指一种治疗，所述治疗包括在疾病、病症或疾患发作之前施用疗法，例如施用本文所述的化合物(例如，式(I)化合物)，以便排除所述疾病、病症或疾患的身体表现。在一些实施方案中，“预防”要求疾病、病症或疾患的迹象或症状尚未出现或尚未被观察到。在一些实施方案中，治疗包括预防，而在其他实施方案中则不包括预防。

[0068] 考虑施用的“受试者”包括但不限于人类(即，任何年龄组的男性或女性，例如儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成年受试者(例如，青年人、中年人或老年人))和/或其他非人类动物，例如哺乳动物(例如，灵长类动物(例如，食蟹猴、恒河猴)；商业相关的哺乳

动物,例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗)和鸟类(例如商业相关的鸟类,例如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)。在某些实施方案中,动物是哺乳动物。所述动物可以是雄性或雌性并且处于任何发育阶段。非人类动物可能是转基因动物。

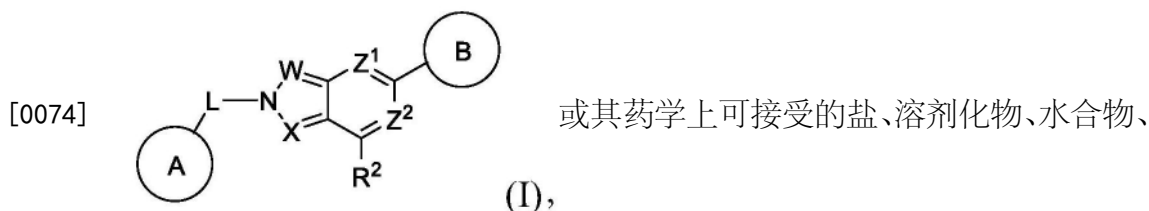
[0069] 如本文所用,术语“治疗”是指逆转、减轻疾病、病症或疾患(例如,如本文所述)的症状、表现或潜在原因中的一者或多者,延迟其发作,或抑制其进展,例如通过施用疗法,例如施用本文所述的化合物(例如,式(I)化合物)。在一个实施方案中,治疗包括减轻、逆转、缓解疾病、病症或疾患的症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一个实施方案中,治疗包括减轻、逆转、缓解疾病、病症或疾患的表现,延迟其发作,或抑制其进展。在一个实施方案中,治疗包括减轻、逆转、缓解、减轻疾病、病症或疾患的潜在原因,或延迟其发作。在一些实施方案中,“治疗”要求疾病、病症或疾患的迹象或症状已经出现或已经被观察到。在其他实施方案中,可以在不存在疾病或疾患的迹象或症状的情况下施用治疗,例如,在预防性治疗中。例如,可以在症状发作之前对易感个体施用治疗(例如,根据症状的病史和/或根据遗传或其他易感因素)。症状缓解后也可以继续治疗,例如,以延迟或预防复发。症状缓解后也可以继续治疗,例如,以延迟或预防复发。在一些实施方案中,治疗包括预防,而在其他实施方案中则不包括预防。

[0070] “增殖性疾病”是指由于细胞增殖的异常扩展而出现的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增殖性疾病可能与以下各项有关:1) 正常静止细胞的病理性增殖;2) 细胞从它们的正常位置进行的病理性迁移(例如,肿瘤细胞的转移);3) 蛋白水解酶的病理表达,例如基质金属蛋白酶(例如,胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶);4) 病理性血管生成,如在增殖性视网膜病和肿瘤转移中;或5) 逃避宿主免疫监视并消除肿瘤细胞。示例性的增殖性疾病包括癌症(即,“恶性赘瘤”)、良性赘瘤和血管生成。

[0071] “非增殖性疾病”是指主要不是通过细胞的异常增殖而扩展的疾病。非增殖性疾病可能与受试者的任何细胞类型或组织类型有关。示例性的非增殖性疾病包括神经疾病或病症(例如,重复扩增疾病);自身免疫性疾病或病症;免疫缺陷疾病或病症;溶酶体贮积病或病症;炎症性疾病或病症;心血管疾病、疾病或病症;代谢疾病或病症;呼吸系统疾患、疾病或病症;肾脏疾病或病症;以及传染病。

[0072] 化合物

[0073] 本公开的特征在于式(I)化合物:



[0075] 互变异构体或立体异构体,A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代;L是不存在的、 C_1-C_6 -亚烷基、 C_1-C_6 -亚杂烷基、 $C(=O)$ 或 $-C(=O)N(R^B)-$,其中每个亚烷基和亚杂烷基任选地被一个或多个 R^8 取代;W、X、 Z^1 和 Z^2 各自独立地是 $C(R^3)$ 或N,其中W和X中的至少一者是N;每个 R^1 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、

C_2-C_6 亚烯基-芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-杂芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BR^C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_xR^D$, 其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代; 或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代; R^2 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$; 其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代; R^3 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$; 其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代; 每个 R^4 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BR^C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_xR^D$, 其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代; 每个 R^5 是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BR^C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_xR^D$; 每个 R^6 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$; 每个 R^A 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_xR^D$; R^B 和 R^C 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_xR^D$; 或 R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 取代的3-7元杂环基环; 每个 R^D 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基或 C_1-C_6 亚杂烷基-杂芳基; 每个 R^7 和 R^8 独立地是 C_1-C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$; 每个 R^{A1} 是氢或 C_1-C_6 -烷基; 并且 x 是0、1或2

[0076] 如本文一般所描述, A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代。

[0077] 在一些实施方案中, A和B各自独立地是单环, 例如单环环烷基、单环杂环基、单环芳基或单环杂芳基。单环可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的(例如, 芳香族的)。在一些实施方案中, A或B独立地是包含3至10个环原子(例如, 3、4、5、6、7、8、9或10个环原子)的单环。在一些实施方案中, A是4元单环。在一些实施方案中, B是4元单环。在一些实施方案中, A是5元单环。在一些实施方案中, B是5元单环。在一些实施方案中, A是6元单环。在一些实施方案中, B是6元单环。在一些实施方案中, A是7元单环。在一些实施方案中, B是7元单环。在一些实施方案中, A是8元单环。在一些实施方案中, B是8元单环。在一些实施方案中, A或B独立地是任选地被一个或多个 R^1 取代的单环。

[0078] 在一些实施方案中, A或B独立地是双环, 例如双环环烷基、双环杂环基、双环芳基或双环杂芳基。双环可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的(例如, 芳香族的)。在一些实施方案中, A或B独立地是包含稠合、桥连或螺环系统的双环。在一些实施方案中, A或B独立地是包含4至18个环原子(例如, 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个环原

子)的双环。在一些实施方案中,A是6元双环。在一些实施方案中,B是6元双环。在一些实施方案中,A是7元双环。在一些实施方案中,B是7元双环。在一些实施方案中,A是8元双环。在一些实施方案中,B是8元双环。在一些实施方案中,A是9元双环。在一些实施方案中,B是9元双环。在一些实施方案中,A是10元双环。在一些实施方案中,B是10元双环。在一些实施方案中,A是11元双环。在一些实施方案中,B是11元双环。在一些实施方案中,A是12元双环。在一些实施方案中,B是12元双环。在一些实施方案中,A或B独立地是任选地被一个或多个R¹取代的双环。

[0079] 在一些实施方案中,A或B独立地是三环,例如三环环烷基、三环杂环基、三环芳基或三环杂芳基。三环可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的(例如,芳香族的)。在一些实施方案中,A或B独立地是包含稠合、桥连或螺环系统或它们的组合的三环。在一些实施方案中,A或B独立地是包含6至24个环原子(例如,6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个环原子)的三环。在一些实施方案中,A是8元三环。在一些实施方案中,B是8元三环。在一些实施方案中,A是9元三环。在一些实施方案中,B是9元三环。在一些实施方案中,A是10元三环。在一些实施方案中,B是10元三环。在一些实施方案中,A或B独立地是任选地被一个或多个R¹取代的三环。

[0080] 在一些实施方案中,A或B独立地是单环环烷基、单环杂环基、单环芳基或单环杂芳基。在一些实施方案中,A或B独立地是双环环烷基、双环杂环基、双环芳基或双环杂芳基。在一些实施方案中,A或B独立地是三环环烷基、三环杂环基、三环芳基或三环杂芳基。在一些实施方案中,A是单环杂环基。在一些实施方案中,B是单环杂环基。在一些实施方案中,A是双环杂环基。在一些实施方案中,B是双环杂环基。在一些实施方案中,A是单环杂芳基。在一些实施方案中,B是单环杂芳基。在一些实施方案中,A是双环杂芳基。在一些实施方案中,B是双环杂芳基。

[0081] 在一些实施方案中,A或B独立地是含氮杂环基,例如包含一个或多个氮原子的杂环基。含氮杂环基的一个或多个氮原子可以在环的任何位置处。在一些实施方案中,含氮杂环基是单环的、双环的或三环的。在一些实施方案中,A或B独立地是包含至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个或至少6个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,A是包含1个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,B是包含1个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,A是包含2个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,B是包含2个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,A是包含3个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,B是包含3个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,A是包含4个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,B是包含4个氮原子的杂环基。在一些实施方案中,A或B独立地是包含一个或多个额外杂原子(例如,氧、硫、硼、硅或磷中的一者或多者)的含氮杂环基。在一些实施方案中,含氮杂环基的一个或多个氮例如被R¹取代。

[0082] 在一些实施方案中,A或B独立地是含氮杂芳基,例如包含一个或多个氮原子的杂芳基。含氮杂芳基的一个或多个氮原子可以在环的任何位置处。在一些实施方案中,含氮杂芳基是单环的、双环的或三环的。在一些实施方案中,A或B独立地是包含至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个或至少6个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,A是包含1个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,B是包含1个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,A是包含2个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,B是包含2个氮原子的杂芳基。在一些实施方案

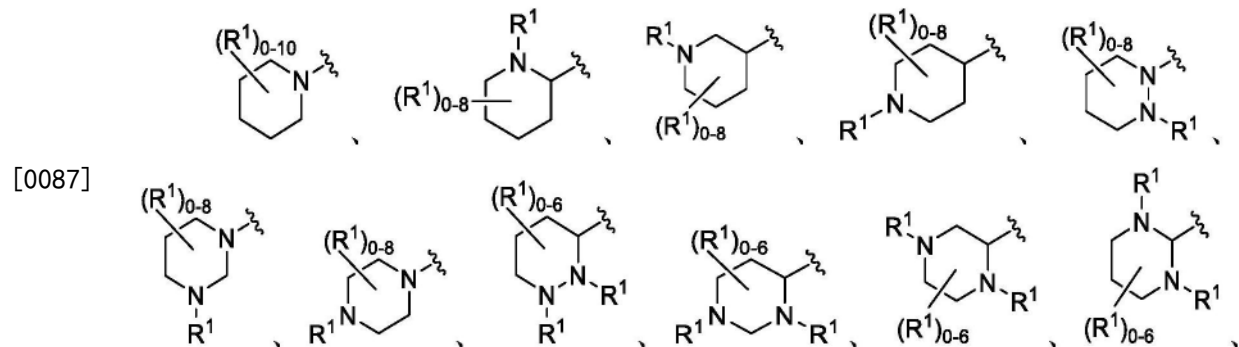
中,A是包含3个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,B是包含3个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,A是包含4个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,B是包含4个氮原子的杂芳基。在一些实施方案中,A或B独立地是包含一个或多个额外杂原子(例如,氧、硫、硼、硅或磷中的一者或多者)的含氮杂芳基。在一些实施方案中,含氮杂芳基的一个或多个氮例如被 R^1 取代。

[0083] 在一些实施方案中,A是6元含氮杂环基,例如包含一个或多个氮的6元杂环基。在一些实施方案中,A是包含1个氮原子的6元杂环基。在一些实施方案中,A是包含2个氮原子的6元杂环基。在一些实施方案中,A是包含3个氮原子的6元杂环基。在一些实施方案中,A是包含4个氮原子的6元杂环基。6元含氮杂环基的一个或多个氮原子可以在环的任何位置处。在一些实施方案中,A是任选地被一个或多个 R^1 取代的6元含氮杂环基。在一些实施方案中,6元含氮杂环基的一个或多个氮例如被 R^1 取代。在一些实施方案中,A是包含一个或多个额外杂原子(例如,氧、硫、硼、硅或磷中的一者或多者)的6元含氮杂环基。

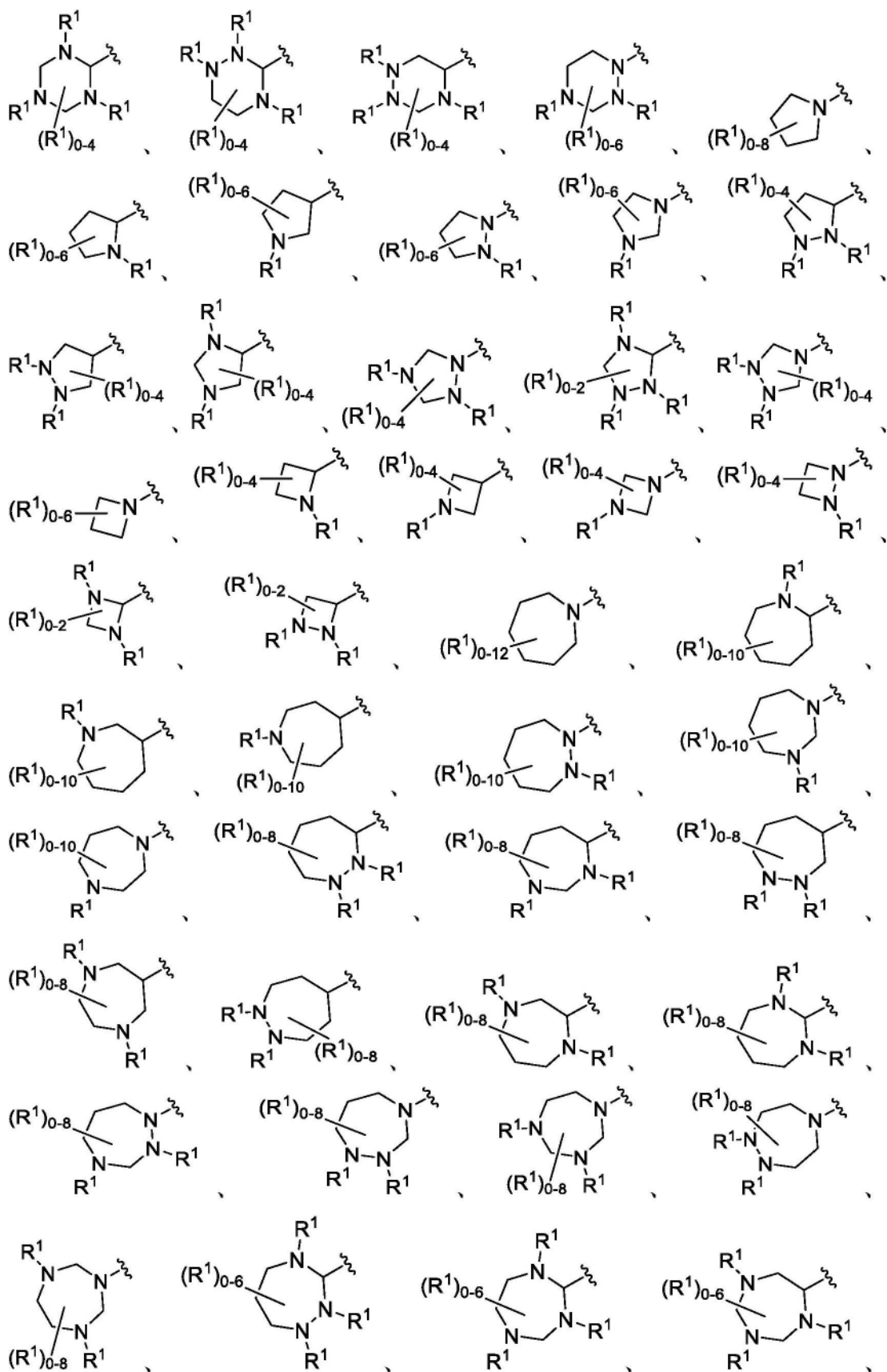
[0084] 在一些实施方案中,B是5元含氮杂环基或杂芳基,例如包含一个或多个氮的5元杂环基或杂芳基。在一些实施方案中,B是包含1个氮原子的5元杂环基。在一些实施方案中,B是包含1个氮原子的5元杂芳基。在一些实施方案中,B是包含2个氮原子的5元杂环基。在一些实施方案中,B是包含2个氮原子的5元杂芳基。在一些实施方案中,B是包含3个氮原子的5元杂环基。在一些实施方案中,B是包含3个氮原子的5元杂芳基。5元含氮杂环基或杂芳基的一个或多个氮原子可以在环的任何位置处。在一些实施方案中,B是任选地被一个或多个 R^1 取代的5元含氮杂环基。在一些实施方案中,B是任选地被一个或多个 R^1 取代的5元含氮杂芳基。在一些实施方案中,5元含氮杂环基或杂芳基的一个或多个氮例如被 R^1 取代。在一些实施方案中,B是包含一个或多个额外杂原子(例如,氧、硫、硼、硅或磷中的一者或多者)的5元含氮杂环基或杂芳基。

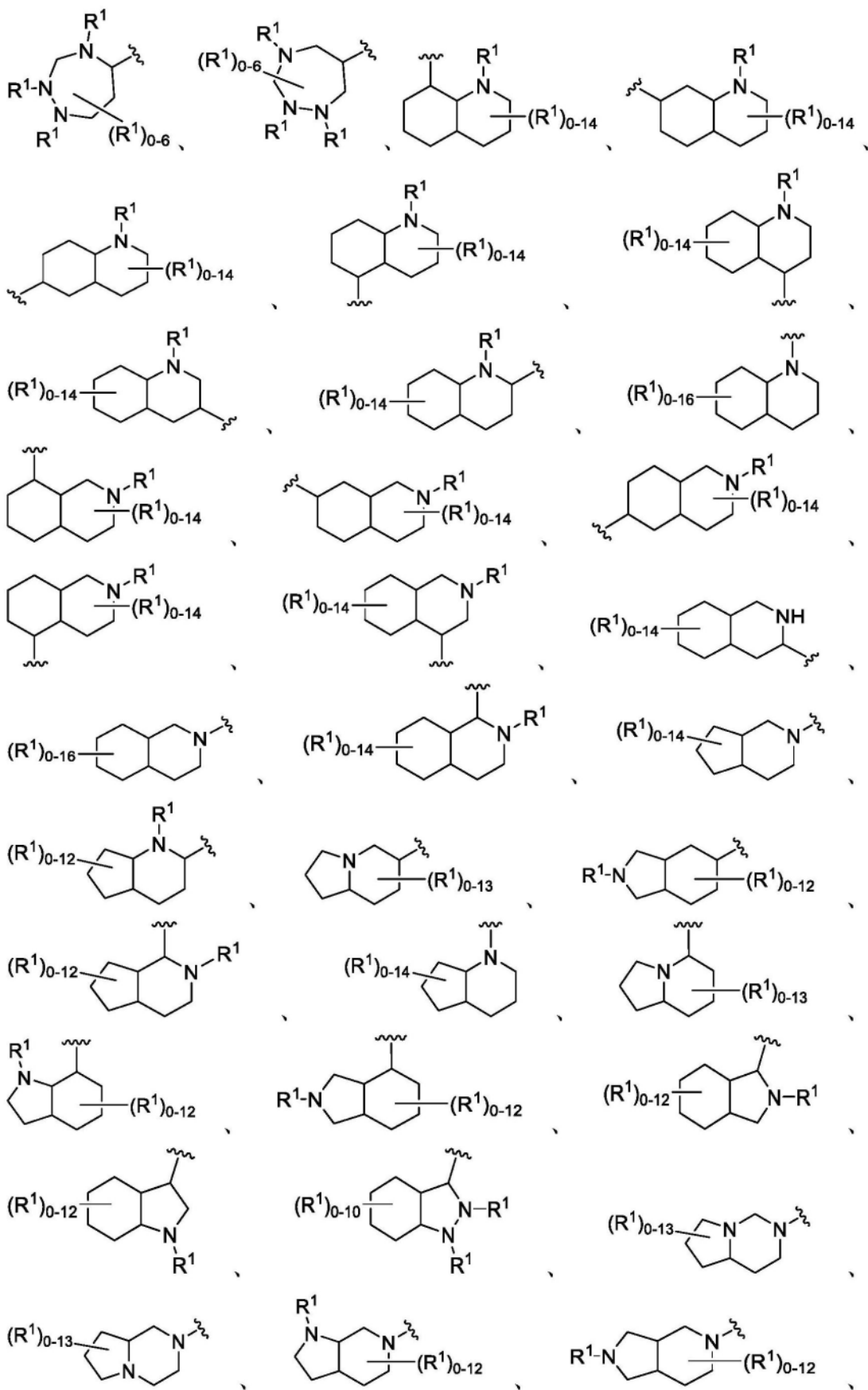
[0085] 在一些实施方案中,B是含氮双环杂芳基(例如,9元含氮双环杂芳基),所述杂芳基任选地被一个或多个 R^1 取代。在一些实施方案中,B是包含1个氮原子的9元双环杂芳基。在一些实施方案中,B是包含2个氮原子的9元双环杂芳基。在一些实施方案中,B是包含3个氮原子的9元双环杂芳基。在一些实施方案中,B是包含4个氮原子的9元双环杂芳基。9元双环杂芳基的一个或多个氮原子可以在环的任何位置处。在一些实施方案中,B是被一个或多个 R^1 取代的9元双环杂芳基。

[0086] 在一些实施方案中,A和B各自独立地选自:

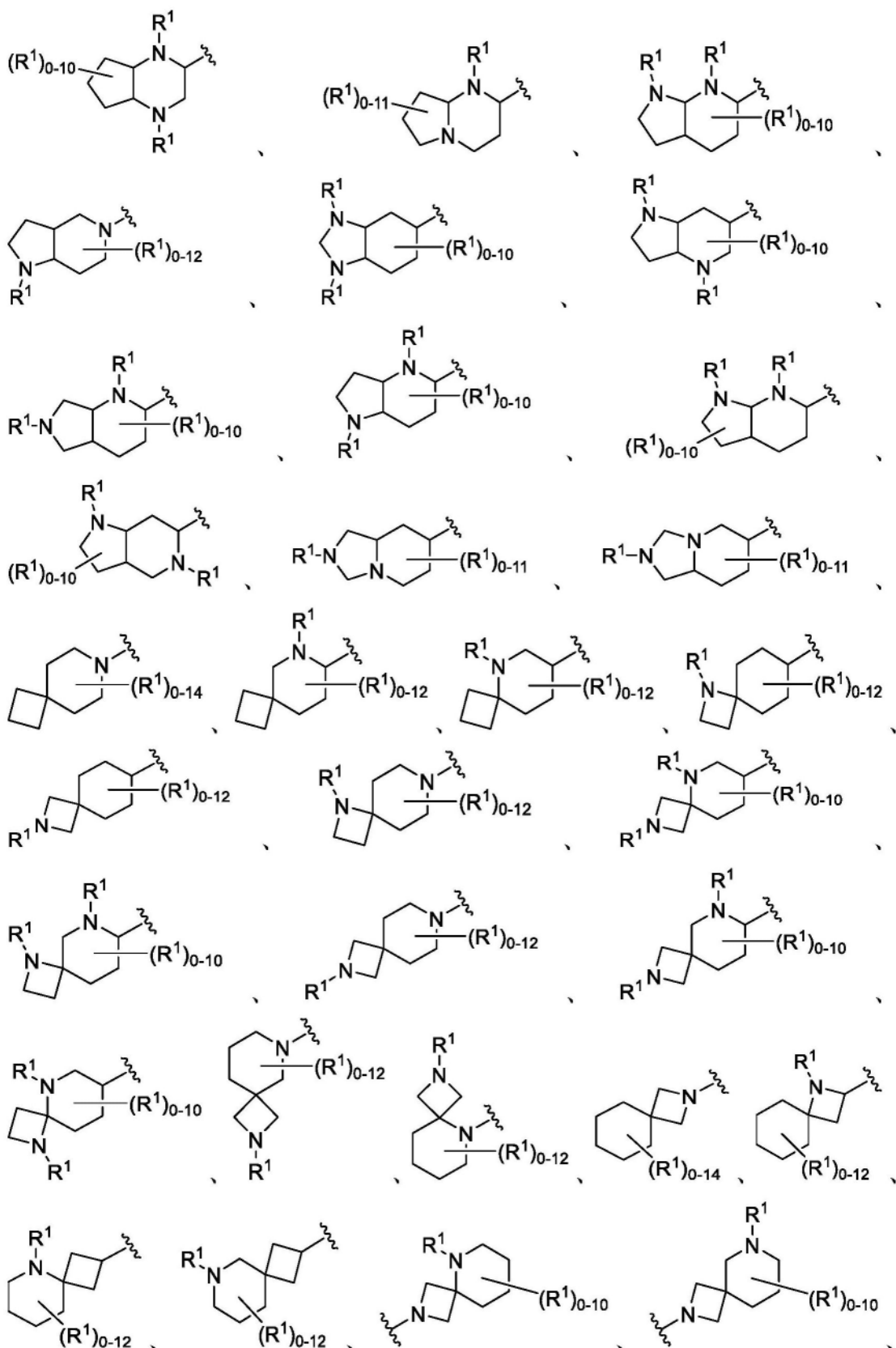


[0088]

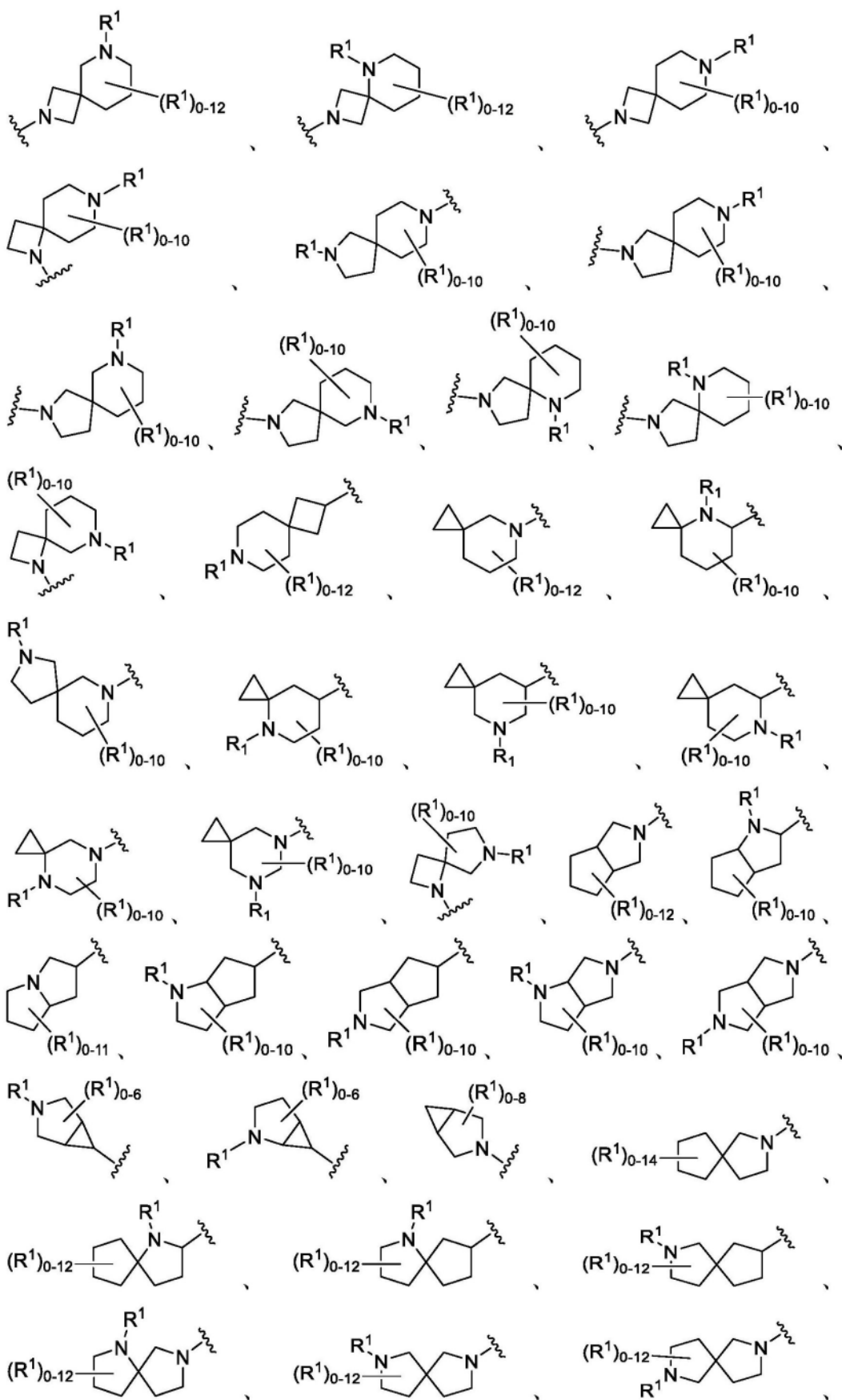




[0090]

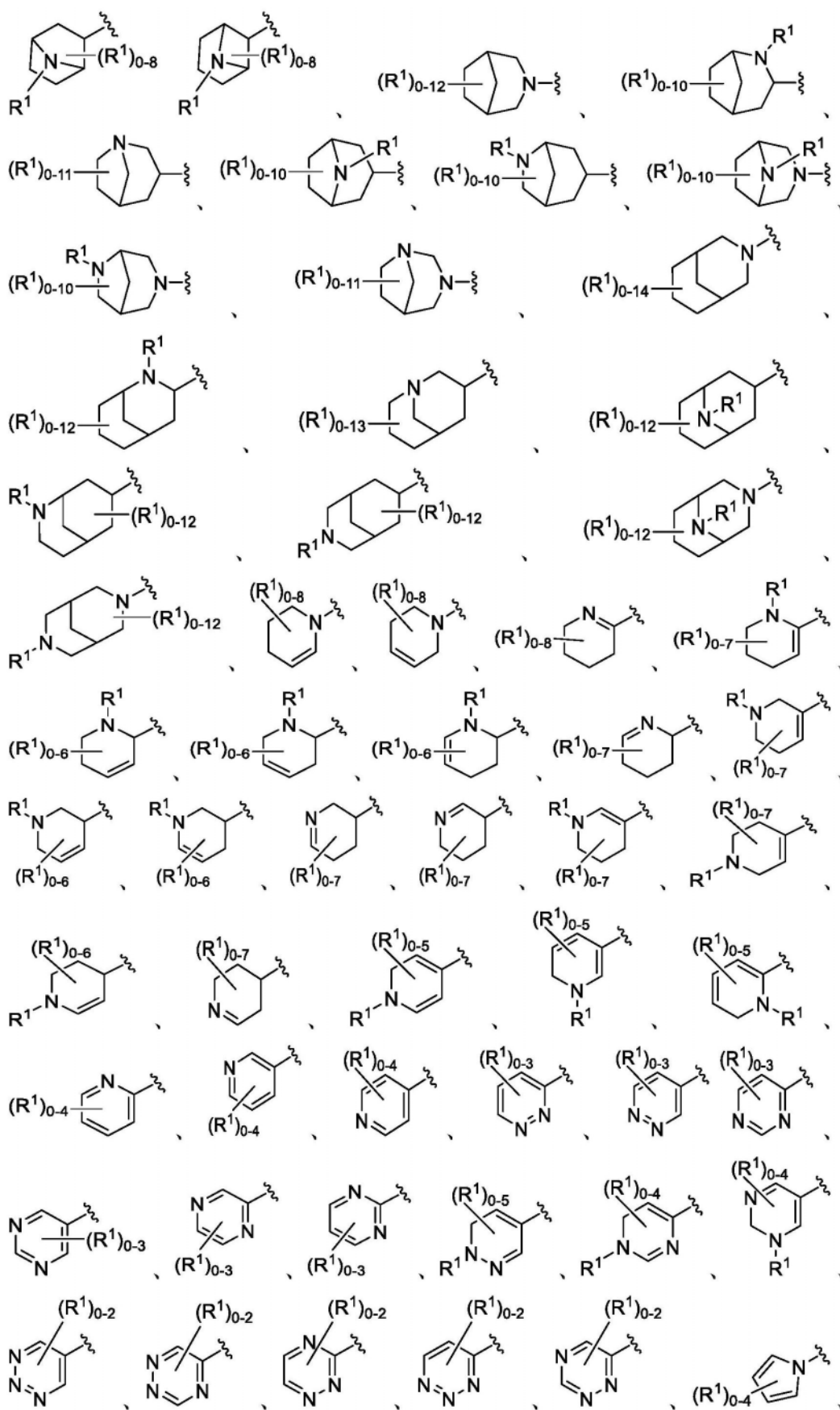


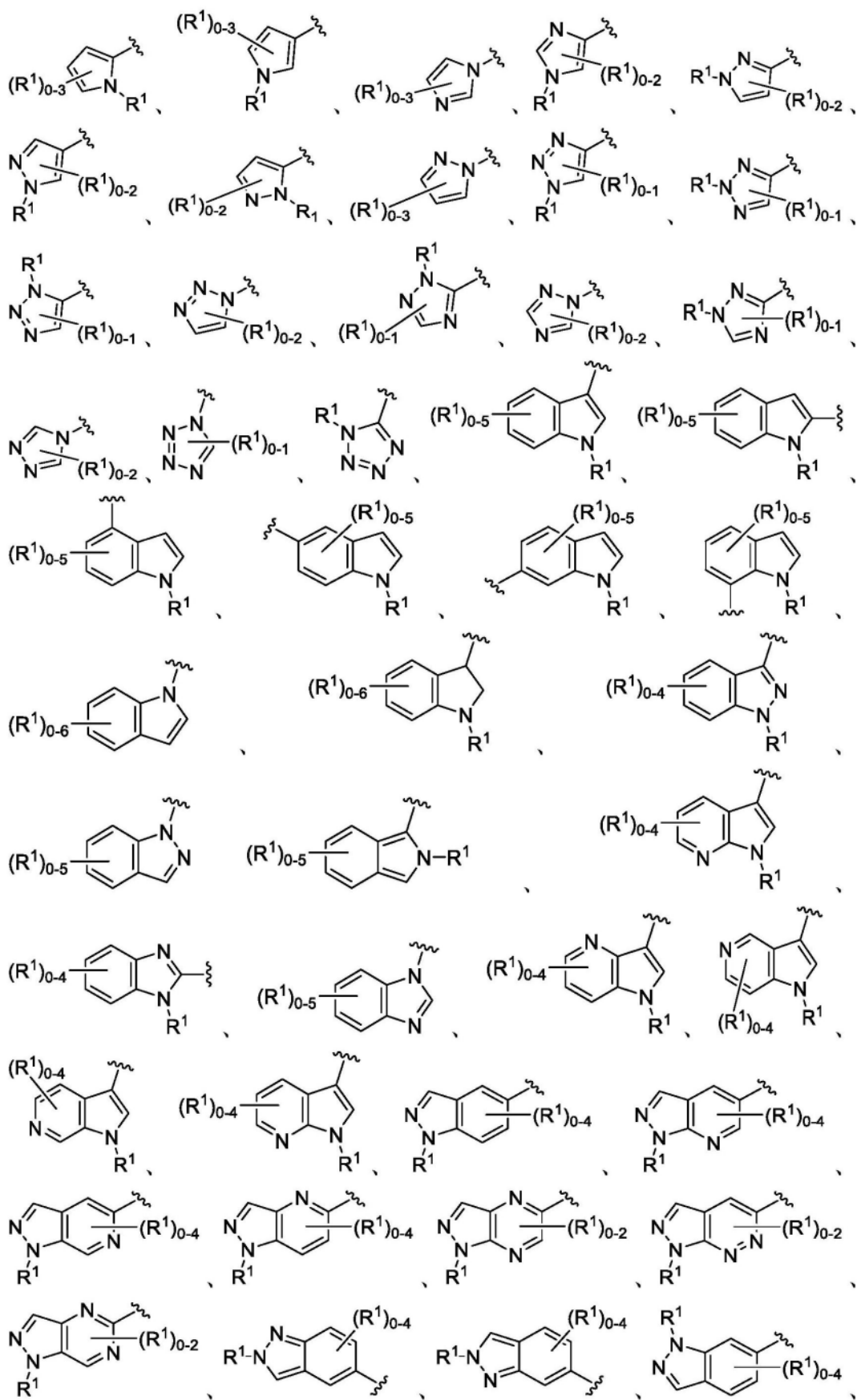
[0091]

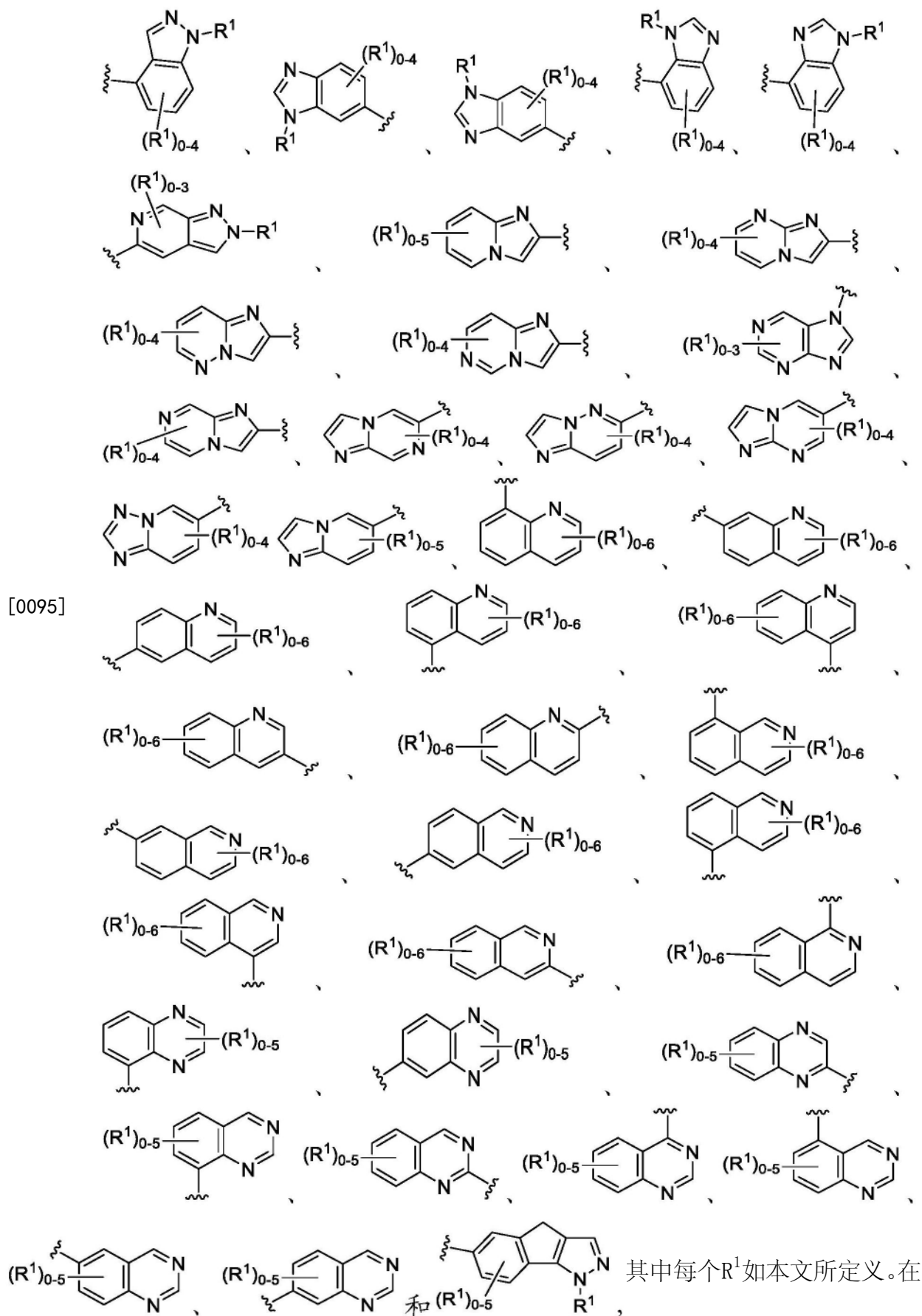




[0093]

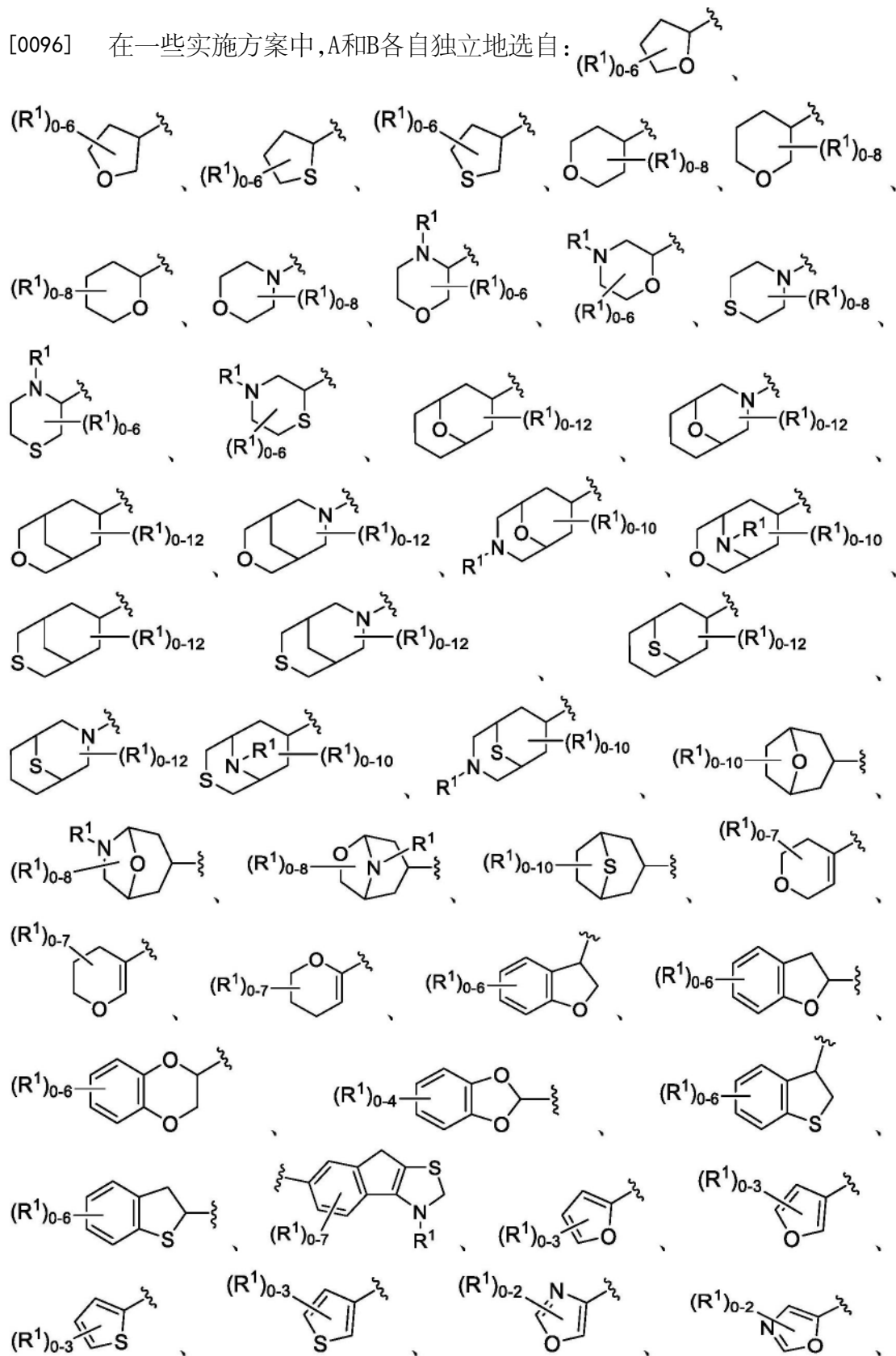


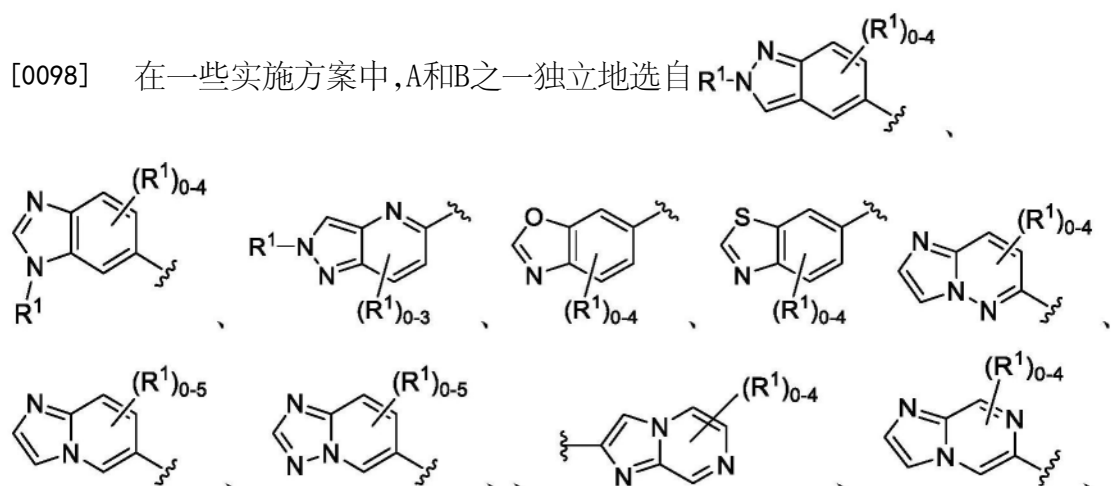
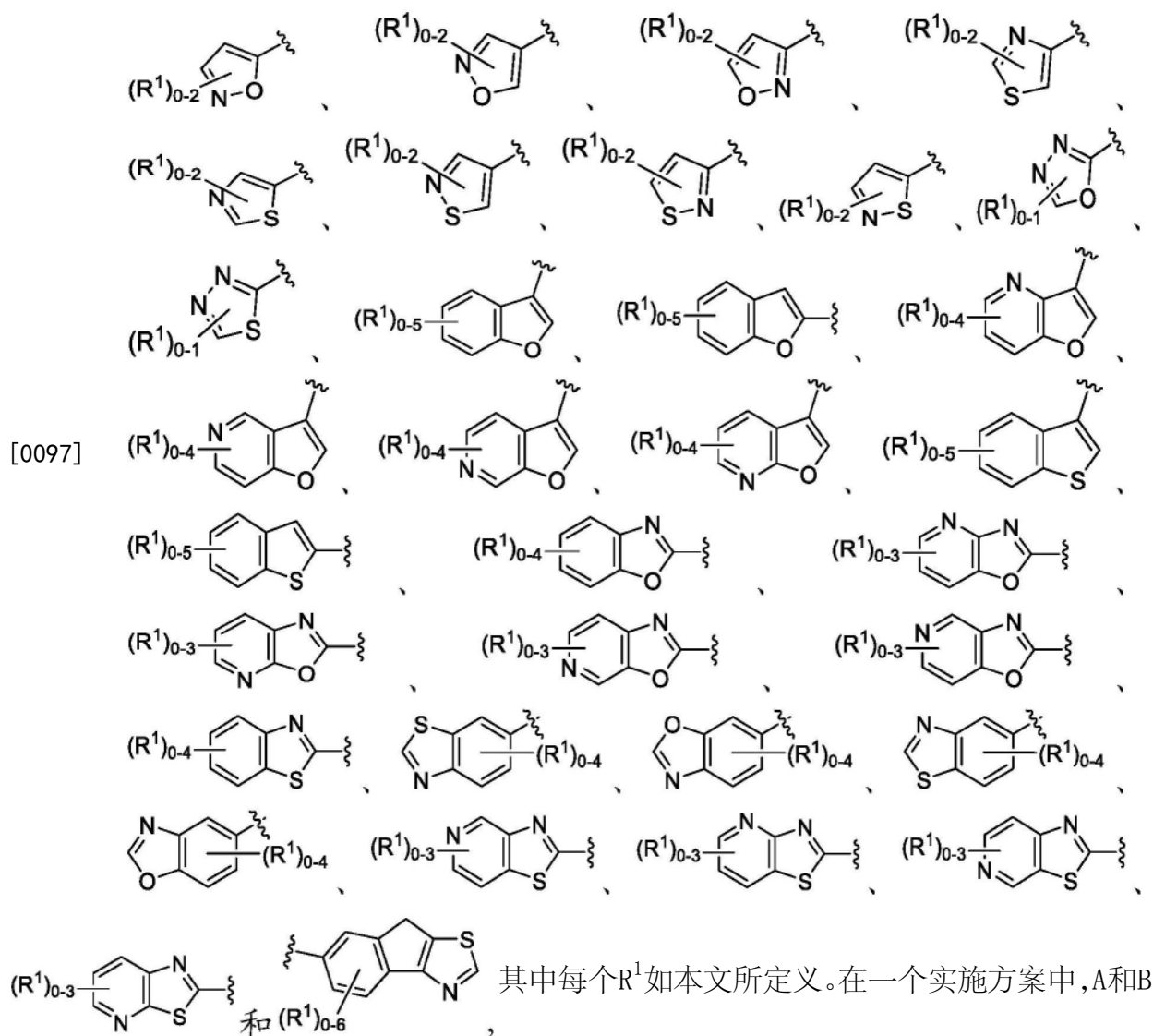


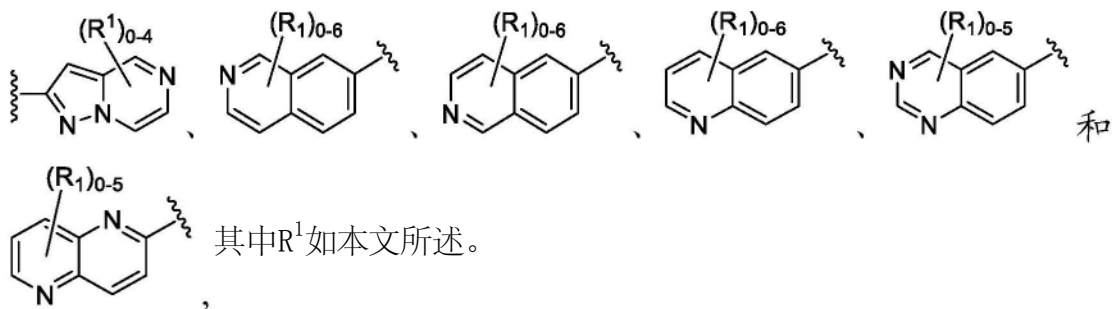


衍生物。在一个实施方案中,A和B各自独立地是上述环之一的立体异构体。

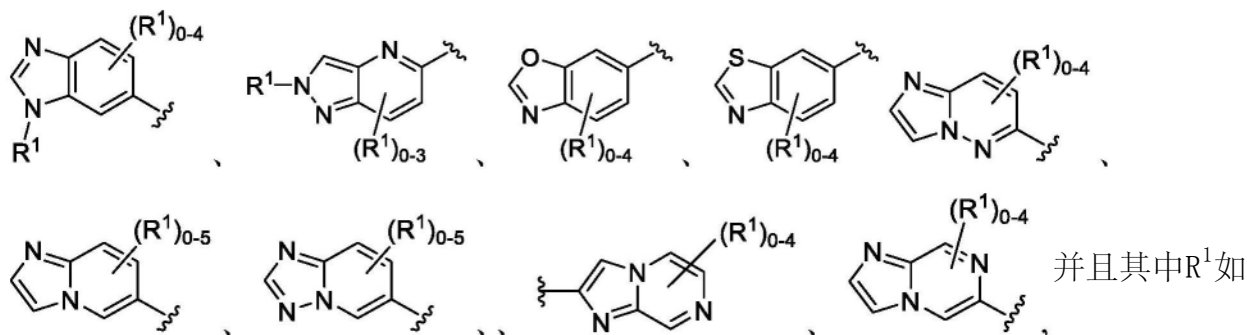
[0096] 在一些实施方案中,A和B各自独立地选自:



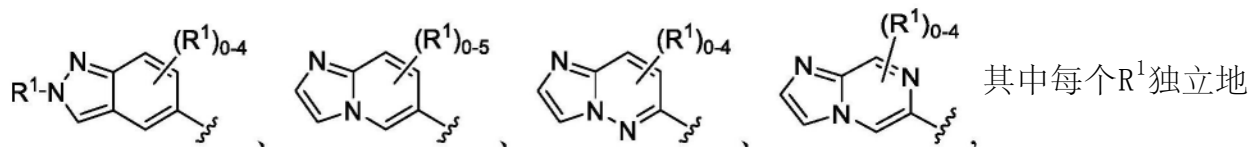




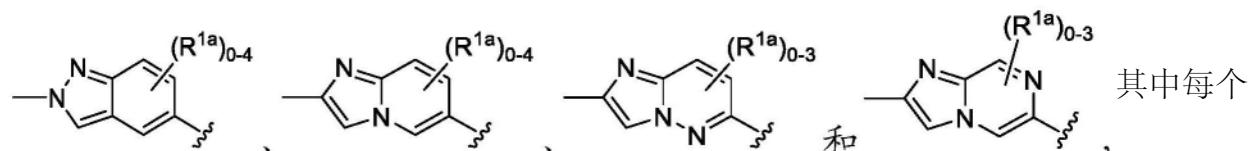
[0099] 在一些实施方案中,A和B之一独立地选自 R^1-N ,



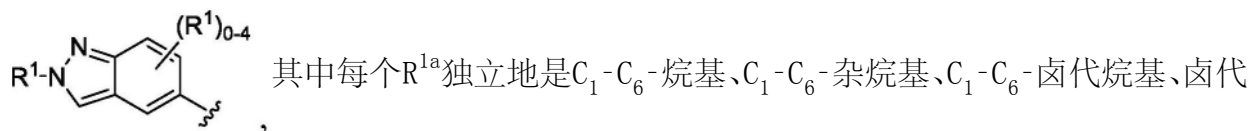
本文所述。在一些实施方案中,A和B之一独立地选自



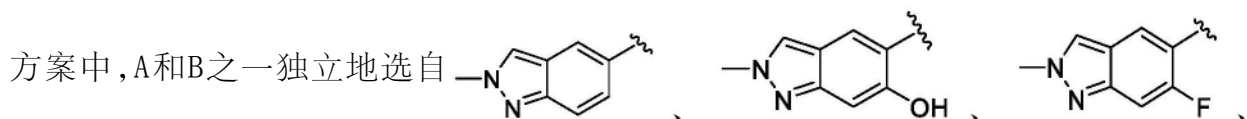
是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、卤代基、氰基或 $-OR^A$,并且每个烷基、杂烷基和卤代烷基任选地被一个或多个 R^4 取代。在一些实施方案中,A和B之一独立地选自

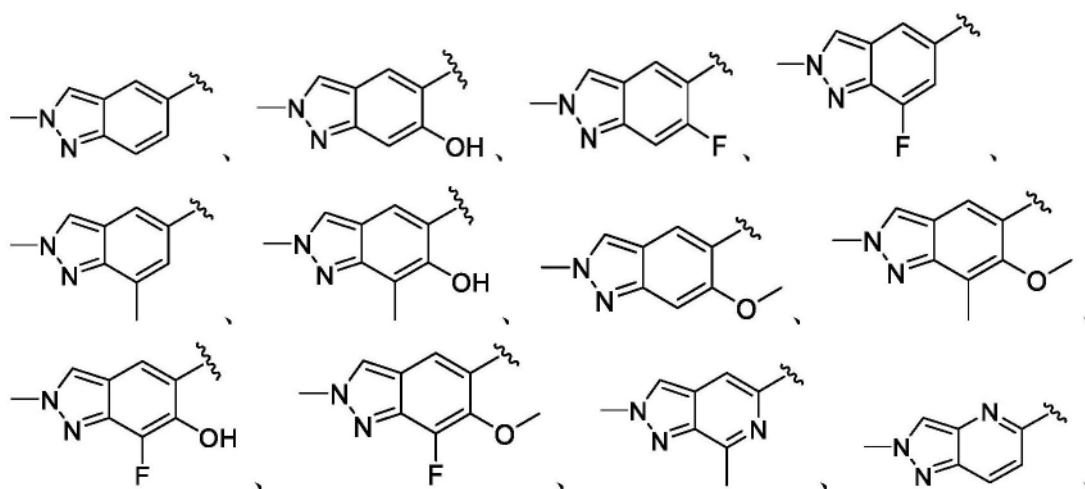
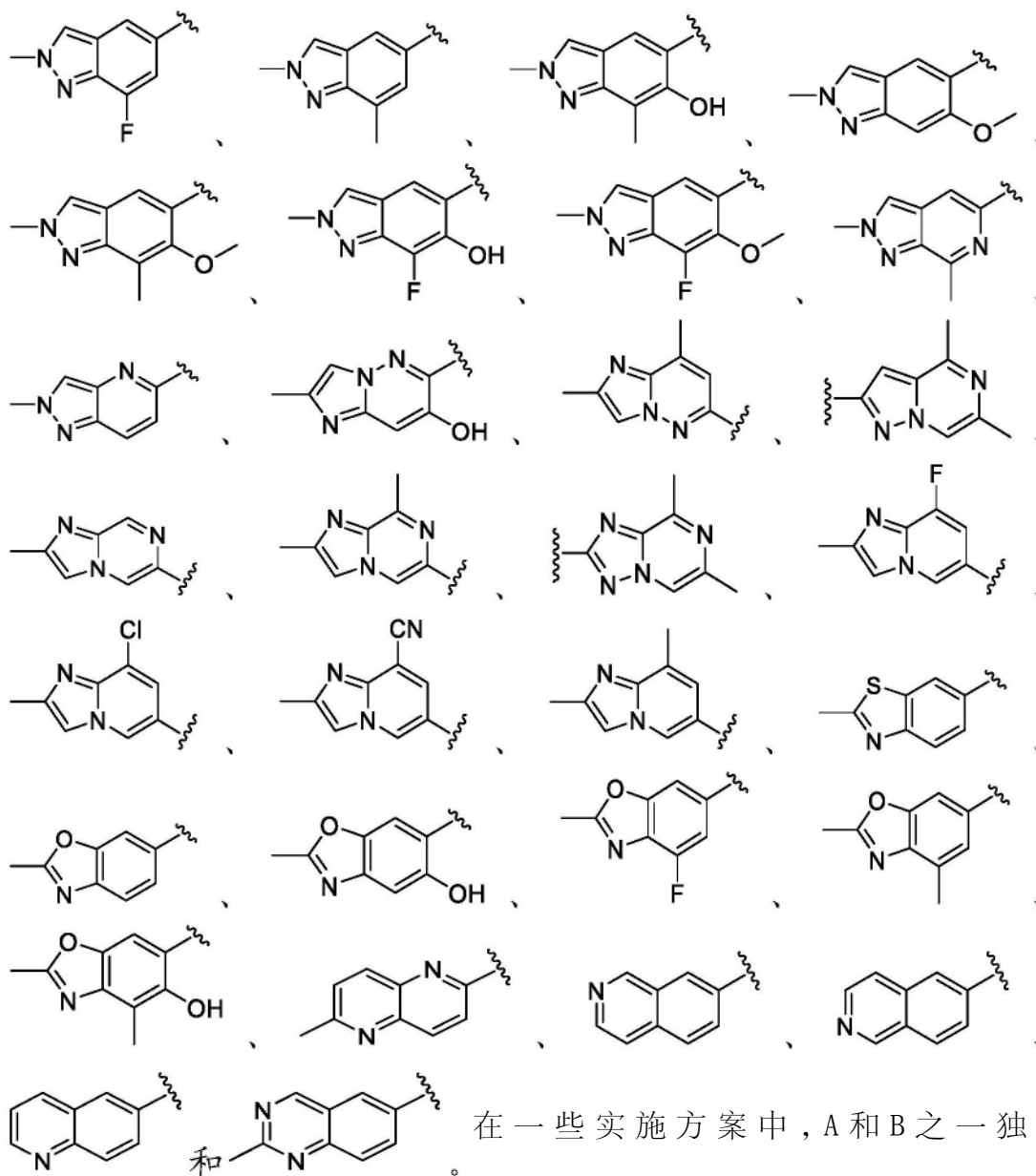


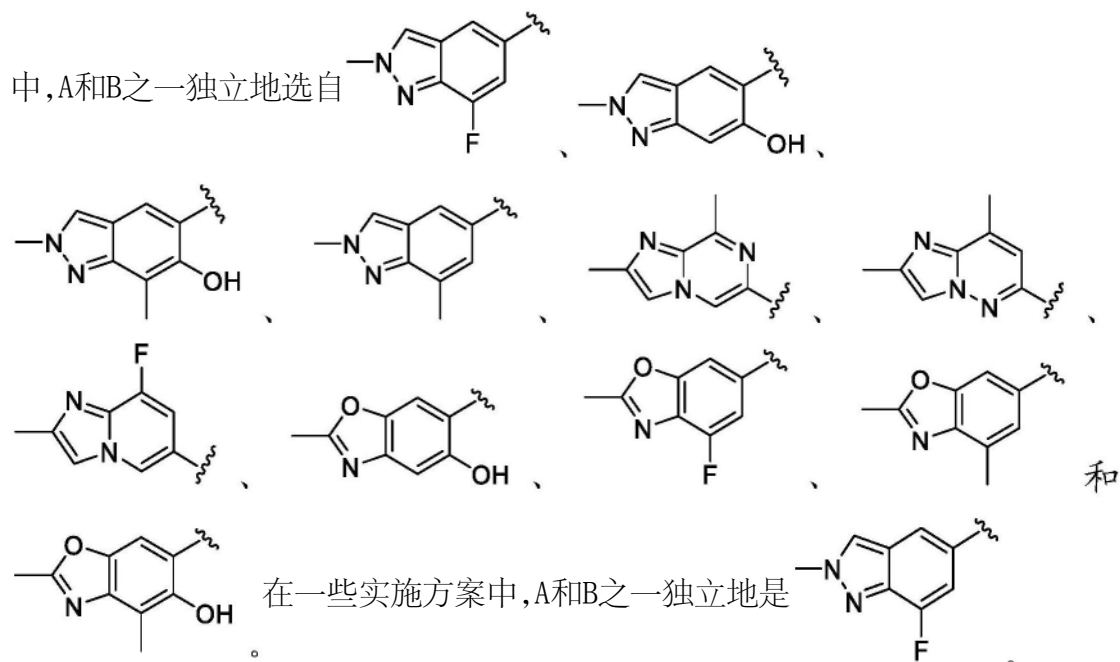
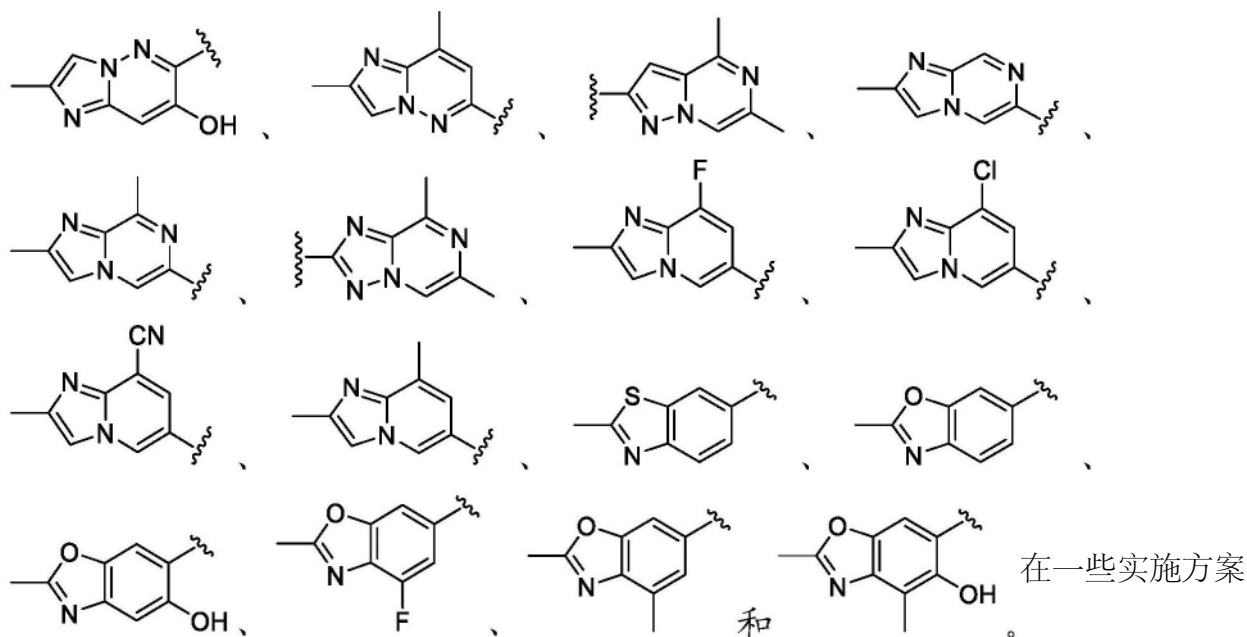
R^{1a} 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、卤代基、氰基或 $-OR^A$,并且每个烷基、杂烷基和卤代烷基任选地被一个或多个 R^7 取代。在一些实施方案中,A和B之一独立地是



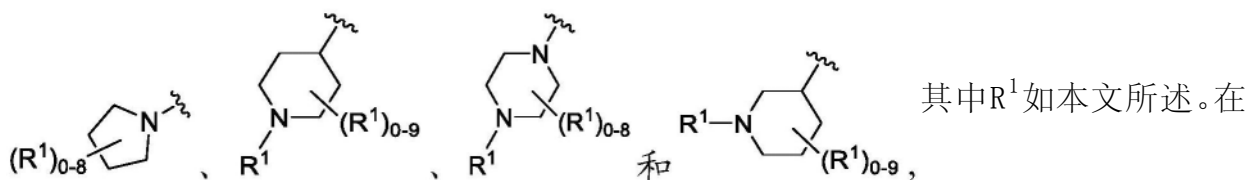
基、氰基或 $-OR^A$,并且每个烷基、杂烷基和卤代烷基任选地被一个或多个 R^7 取代。在一些实施

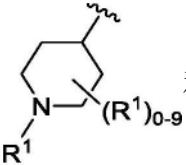
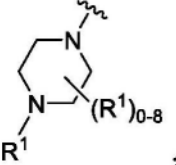


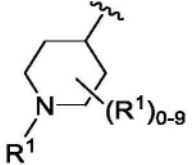


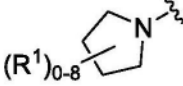
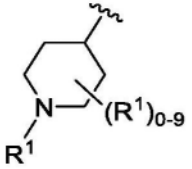
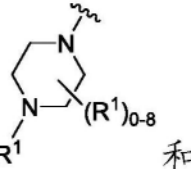
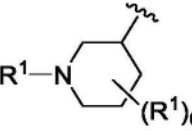


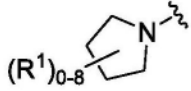
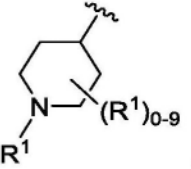
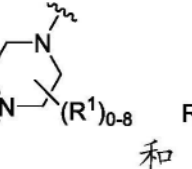
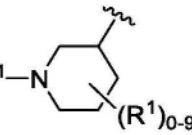
[0100] 在一些实施方案中,A和B之一独立地是单环杂环基或双环杂环基,其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代。在一些实施方案中,A和B之一独立地是任选地被一个或多个 R^1 取代的含氮杂环基。在一些实施方案中,A和B之一独立地是任选地被一个或多个 R^1 取代的4-8元杂环基。在一些实施方案中,A和B之一独立地选自

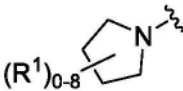
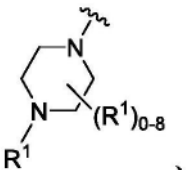
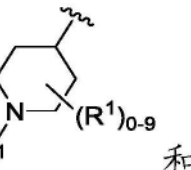
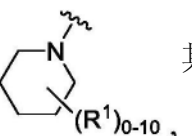


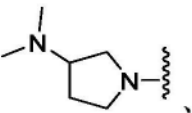
一些实施方案中,A和B之一独立地选自  和  , 其中R¹如本文所述。在

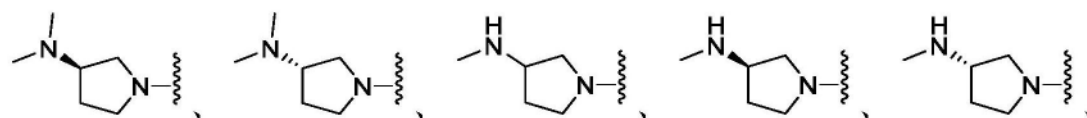
一些实施方案中,A和B之一是  , 其中R¹如本文所述。在一些实施方案中,A选自

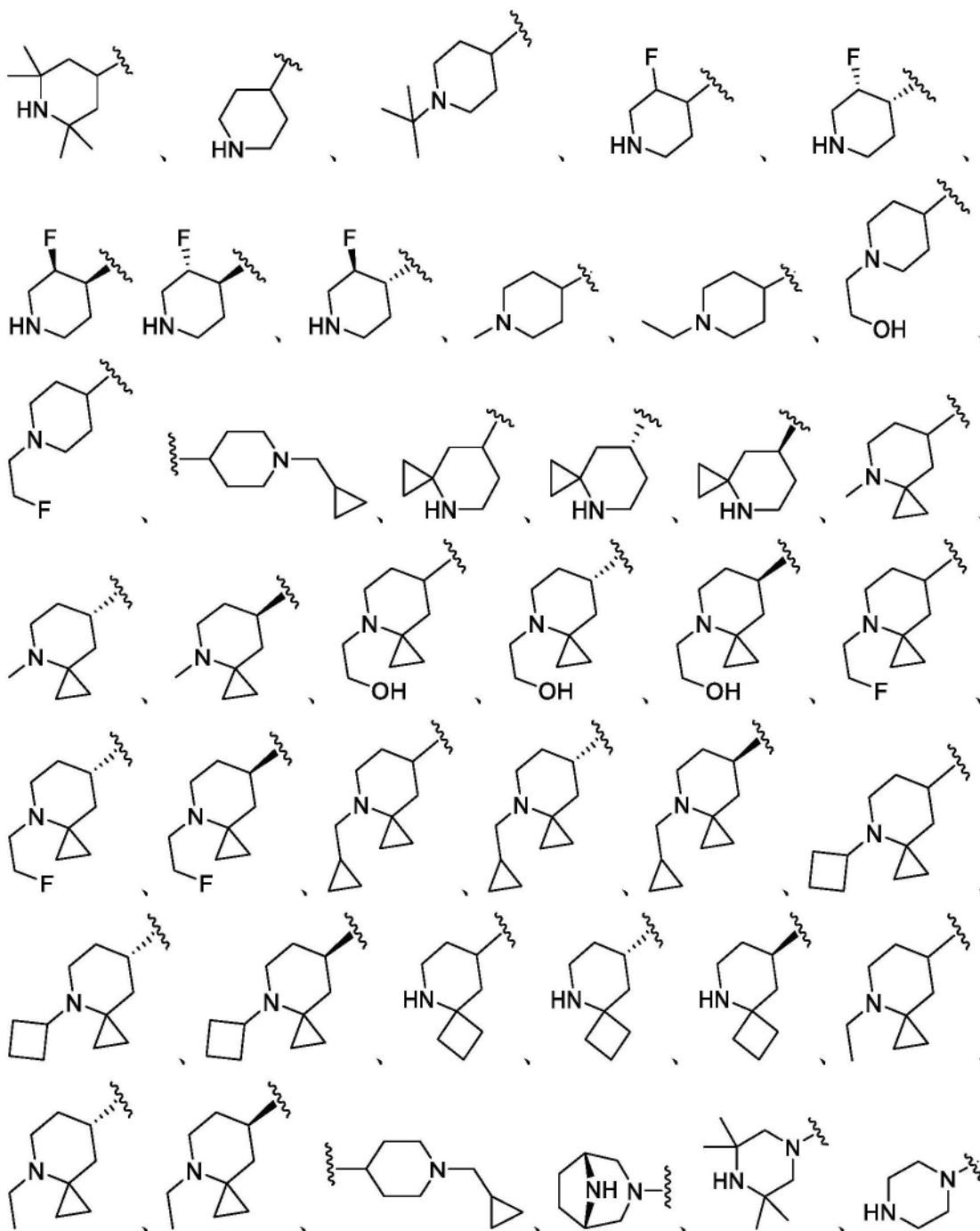
 、  、  和  , 其中R¹如本文所述。在

一些实施方案中,B选自  、  、  和  , 其中R¹如本文所述。在一些实施方案中,B选自

 、  、  和  , 其中R¹如本文所述。

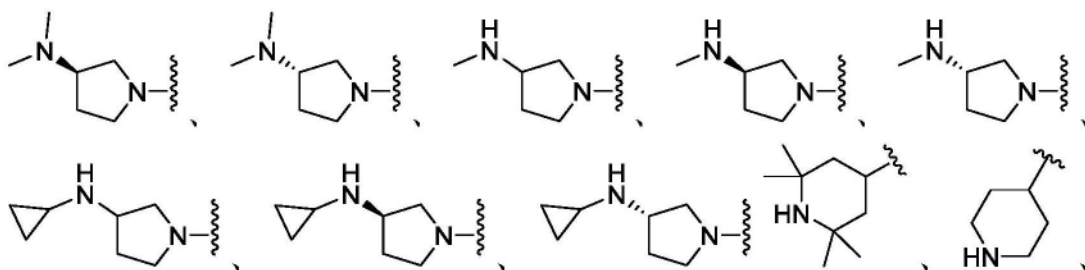
[0101] 在一些实施方案中,A和B之一独立地选自  ,



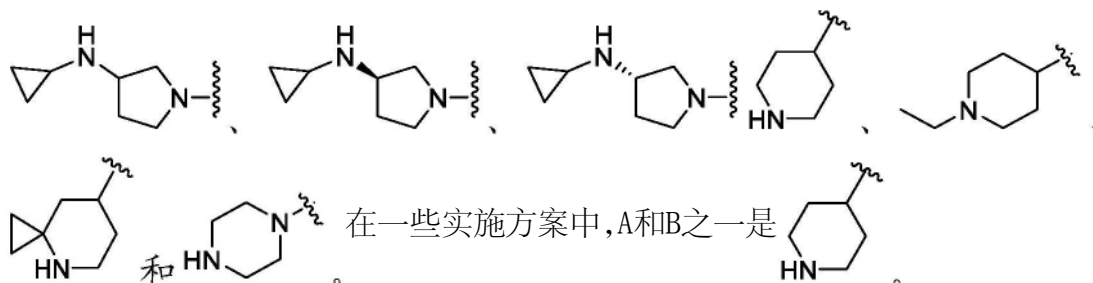
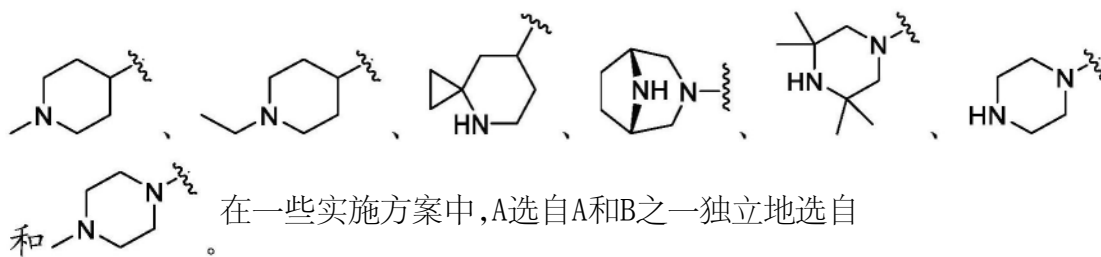


[0103]

和  在一些实施方案中, A和B之一独立地选自 。



[0104]



[0105] 在一些实施方案中,X是N。在一些实施方案中,W是N。在一些实施方案中,W和X均独立地是N。在一些实施方案中, Z^1 是 $C(R^3)$ (例如CH)。在一些实施方案中, Z^1 是N。在一些实施方案中,X是N并且W、 Z^1 和 Z^2 各自独立地是 $C(R^3)$ 。在一些实施方案中,X和 Z^1 各自独立地是N和W并且 Z^2 是 $C(R^3)$ 。在一些实施方案中,X和W各自独立地是N并且 Z^1 是 $C(R^3)$ 。在一些实施方案中,W、X和 Z^1 中的每一者各自独立地是N,并且 Z^1 是 $C(R^3)$ 。

[0106] 在一些实施方案中, R^1 是氢。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 -烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_2 - C_6 -烯基。在一些实施方案中, R^1 是 C_2 - C_6 -炔基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 -杂烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 -卤代烷基 (例如- CF_3)。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 -烷基 (例如甲基)。在一些实施方案中, R^1 是未取代的 C_1 - C_6 -烷基、未取代的 C_2 - C_6 -烯基、未取代的 C_2 - C_6 -炔基、未取代的 C_1 - C_6 -杂烷基或未取代的 C_1 - C_6 -卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的 C_1 - C_6 -烷基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的 C_2 - C_6 -烯基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的 C_2 - C_6 -炔基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的 C_1 - C_6 -杂烷基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的 C_1 - C_6 -卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是甲基。

[0107] 在一些实施方案中, R^1 是环烷基 (例如,3-7元环烷基)。在一些实施方案中, R^1 是杂环基 (例如,3-7元杂环基)。在一些实施方案中, R^1 是芳基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 亚烷基-芳基 (例如苯甲基)。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 亚烯基-芳基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基。在一些实施方案中, R^1 是杂芳基。在一些实施方案中, R^1 是未取代的环烷基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的 C_1 - C_6 亚烷基-芳基、未取代的 C_1 - C_6 亚烯基-芳基、未取代的 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的环烷基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的杂环基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的芳基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的 C_1 - C_6 亚烷基-芳基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的 C_1 - C_6 亚烯基-芳基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基。在一些实施方案中, R^1 是被一个或多个 R^5 取代的杂芳基。

[0108] 在一些实施方案中, R^1 是- OR^A 。在一些实施方案中, R^1 是- $NR^B R^C$ (例如, NH_2 或 NMe_2)。在一些实施方案中, R^1 是- $NR^B C(O) R^D$ 。在一些实施方案中, R^1 是- $C(O) NR^B R^C$ 。在一些实施方案

中, R^1 是 $-C(O)R^D$ 。在一些实施方案中, R^1 是 $-C(O)OR^D$ 。在一些实施方案中, R^1 是 $-SR^E$ 。在一些实施方案中, R^1 是 $-S(O)_xR^D$ 。在一些实施方案中, R^1 是卤代基, 例如氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中, R^1 是氰基。在一些实施方案中, R^1 是硝基 ($-NO_2$)。在一些实施方案中, R^1 是氧代。

[0109] 在一些实施方案中, 两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成 3-7 元环烷基。在一些实施方案中, 两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成 3-7 元杂环基。在一些实施方案中, 两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成 5 元或 6 元芳基。在一些实施方案中, 两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成 5 元或 6 元杂芳基。环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可以被一个或多个 R^5 取代。

[0110] 在一些实施方案中, R^3 是氢。在一些实施方案中, R^3 是 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^3 是 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^3 是甲基。

[0111] 在一些实施方案中, L 是不存在的。在一些实施方案中, L 是任选地被一个或多个 R^8 取代的 C_1-C_6 -亚烷基。在一些实施方案中, L 是任选地被一个或多个 R^8 取代的 C_1-C_6 -亚杂烷基。在一些实施方案中, L 是 $C(O)$ 。在一些实施方案中, L 是 $-C(O)N(R^B)-$ 。

[0112] 在一些实施方案中, R^5 是 C_1-C_6 -烷基。在一些实施方案中, R^5 是 C_2-C_6 -烯基。在一些实施方案中, R^5 是 C_2-C_6 -炔基。在一些实施方案中, R^5 是 C_1-C_6 -杂烷基。在一些实施方案中, R^5 是 C_1-C_6 -卤代烷基。在一些实施方案中, R^5 是未取代的 C_1-C_6 -烷基、未取代的 C_2-C_6 -烯基、未取代的 C_2-C_6 -炔基、未取代的 C_1-C_6 -卤代烷基或未取代的 C_1-C_6 -杂烷基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的 C_1-C_6 -烷基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的 C_2-C_6 -烯基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的 C_2-C_6 -炔基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的 C_1-C_6 -卤代烷基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的 C_1-C_6 -杂烷基。

[0113] 在一些实施方案中, R^5 是环烷基。在一些实施方案中, R^5 是杂环基。在一些实施方案中, R^5 是芳基。在一些实施方案中, R^5 是杂芳基。在一些实施方案中, R^5 是未取代的环烷基、未取代的杂环基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的环烷基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的杂环基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的芳基。在一些实施方案中, R^5 是被一个或多个 R^6 取代的杂芳基。

[0114] 在一些实施方案中, R^5 是卤代基 (例如氟、氯、溴或碘)。在一些实施方案中, R^5 是氰基。在一些实施方案中, R^5 是氧代。在一些实施方案中, R^5 是 $-OR^A$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-NR^B R^C$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-NR^B C(O)R^D$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-C(O)NR^B R^C$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-C(O)R^D$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-C(O)OR^D$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-SR^E$ 。在一些实施方案中, R^5 是 $-S(O)_xR^D$ 。

[0115] 在一些实施方案中, R^6 是 C_1-C_6 -烷基。在一些实施方案中, R^6 是 C_1-C_6 -杂烷基。在一些实施方案中, R^6 是 C_1-C_6 -卤代烷基 (例如, $-CF_3$ 或 $-CHF_2$)。在一些实施方案中, R^6 是环烷基。在一些实施方案中, R^6 是杂环基。在一些实施方案中, R^6 是芳基。在一些实施方案中, R^6 是杂芳基。在一些实施方案中, R^6 是卤代基。在一些实施方案中, R^6 是氰基。在一些实施方案中, R^6 是氧代。在一些实施方案中, R^6 是 $-OR^A$ 。

[0116] 在一些实施方案中, R^A 是氢。在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_6 烷基 (例如甲基)。在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^A 是芳基。在一些实施方案中, R^A 是杂芳基。在一些实施方案中, R^A 是 C_1-C_6 亚烷基-芳基 (例如苯甲基)。在一些实施方案中, R^A 是

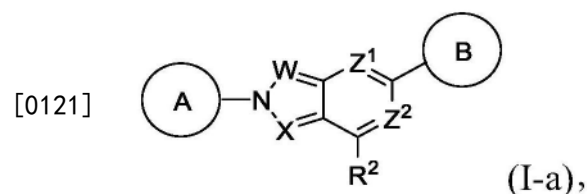
C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基。在一些实施方案中, R^A 是 $C(O)R^D$ 。在一些实施方案中, R^A 是 $-S(O)_xR^D$ 。

[0117] 在一些实施方案中, R^B 、 R^C 或两者独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -杂烷基、环烷基、杂环基或 $-OR^A$ 。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 各自独立地是氢。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 之一是氢,并且 R^B 和 R^C 中的另一者是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 (例如,1、2或3个 R^7)取代的3-7元杂环基环。

[0118] 在一些实施方案中, R^D 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基(例如苄基)或 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基。在一些实施方案中, R^D 是氢。在一些实施方案中, R^D 是 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)。在一些实施方案中, R^D 是 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施方案中, R^D 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^D 是环烷基。在一些实施方案中, R^D 是杂环基。在一些实施方案中, R^D 是芳基。在一些实施方案中, R^B 是芳基。在一些实施方案中, R^D 是杂芳基。在一些实施方案中, R^D 是 C_1 - C_6 亚烷基-芳基(例如苄基)。在一些实施方案中, R^D 是 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基。

[0119] 在一些实施方案中,x是0与2之间的整数(例如,0、1或2)。在一些实施方案中,x是0。在一些实施方案中,x是1。在一些实施方案中,x是2。

[0120] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-a)化合物:

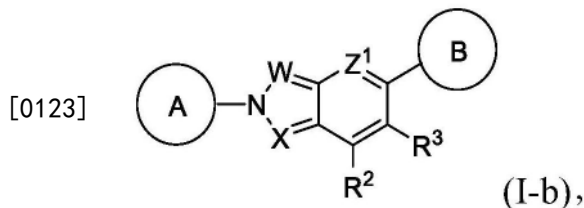


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体或立体异构体,A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代;W、X、 Z^1 和 Z^2 各自独立地是 $C(R^3)$ 或N,其中W和X中的至少一者是N;每个 R^1 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基、 C_2 - C_6 亚烯基-芳基、 C_1 - C_6 亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚芳基-杂芳基、 C_1 - C_6 亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BC(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_xR^D$,其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;每个 R^2 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基或 $-OR^A$; R^3 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$;其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代;每个 R^4 独立地是 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BC(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_xR^D$,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代;每个 R^5 是 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^BR^C$ 、 $-NR^BC(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^BR^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_xR^D$;每个 R^6 独立地是 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷

基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或-OR^A；每个R^A独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基-芳基、C₁-C₆亚烷基-杂芳基、-C(O)R^D或-S(O)_xR^D；R^B和R^C各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^D或-S(O)_xR^D；或R^B和R^C与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R⁷取代的3-7元杂环基环；每个R^D独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基-芳基或C₁-C₆亚烷基-杂芳基；每个R⁷是C₁-C₆-烷基、卤代基、氰基、氧代或-OR^{A1}；每个R^{A1}是氢或C₁-C₆-烷基；并且x是0、1或2。

[0122] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(I-b)化合物：

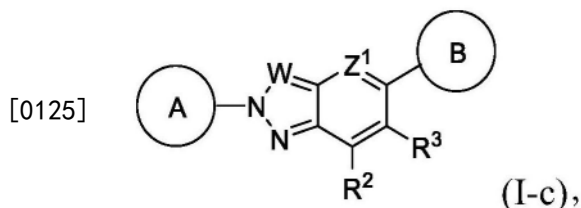


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体或立体异构体，其中A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每一者任选地被一个或多个R¹取代；W、X、Z¹和Z²各自独立地是C(R³)或N，其中W和X中的至少一者是N；每个R¹独立地是氢、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-杂烷基、C₁-C₆-卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、C₁-C₆亚烷基-芳基、C₂-C₆亚烯基-芳基、C₁-C₆亚杂烷基-芳基、杂芳基、C₁-C₆亚芳基-杂芳基、C₁-C₆亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-NO₂、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OR^D或-S(O)_xR^D，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁴取代；或两个R¹基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁴取代；每个R²独立地是氢、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-杂烷基、C₁-C₆-卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基或-OR^A；R³是氢、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-杂烷基、C₁-C₆-卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^D或-OR^A；其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁵取代；每个R⁴独立地是C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-杂烷基、C₁-C₆-卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-NO₂、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OR^D或-S(O)_xR^D，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R⁶取代；每个R⁵是C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₁-C₆-杂烷基、C₁-C₆-卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-NO₂、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OR^D或-S(O)_xR^D；每个R⁶独立地是C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-杂烷基、C₁-C₆-卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或-OR^A；每个R^A独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基-芳基、C₁-C₆亚烷基-杂芳基、-C(O)R^D或-S(O)_xR^D；R^B和R^C各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^D或-S(O)_xR^D；或R^B和R^C与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个R⁷取代的3-7元杂环基环；每个R^D独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、

杂环基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基或 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基；每个 R^7 是 C_1 - C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$ ；每个 R^{A1} 是氢或 C_1 - C_6 -烷基；并且x是0、1或2。

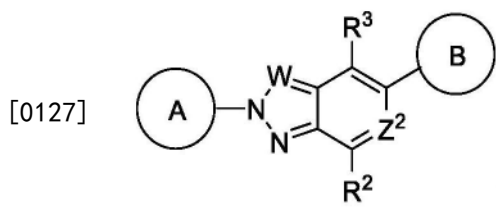
[0124] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(I-c)化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体或立体异构体，其中A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代；W和 Z^1 各自独立地是C(R^3)或N；每个 R^1 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基、 C_2 - C_6 亚烯基-芳基、 C_1 - C_6 亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚芳基-杂芳基、 C_1 - C_6 亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代；或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代；每个 R^2 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基或 $-OR^A$ ； R^3 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$ ；其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代；每个 R^4 独立地是 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代；每个 R^5 是 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ；每个 R^6 独立地是 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$ ；每个 R^A 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ； R^B 和 R^C 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ；或 R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 取代的3-7元杂环基环；每个 R^D 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基或 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基；每个 R^7 是 C_1 - C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$ ；每个 R^{A1} 是氢或 C_1 - C_6 -烷基；并且x是0、1或2。

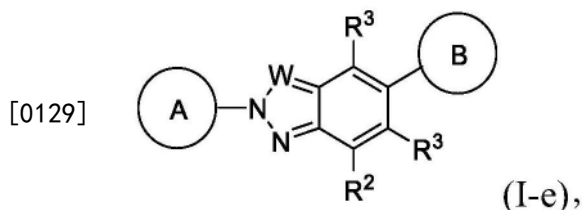
[0126] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(I-d)化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体或立体异构体,其中A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代;W和 Z^2 各自独立地是C(R^3)或N;每个 R^1 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基、 C_2 - C_6 亚烯基-芳基、 C_1 - C_6 亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚芳基-杂芳基、 C_1 - C_6 亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$,其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代; R^2 是 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基或 $-OR^A$; R^3 是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$;其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代;每个 R^4 独立地是 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代;每个 R^5 是 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$;每个 R^6 独立地是 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$;每个 R^A 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$; R^B 和 R^C 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$;或 R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 取代的3-7元杂环基环;每个 R^D 独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_6 -杂烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基-芳基或 C_1 - C_6 亚烷基-杂芳基;每个 R^7 是 C_1 - C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$;每个 R^{A1} 是氢或 C_1 - C_6 -烷基;并且x是0、1或2。

[0128] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-e)化合物:

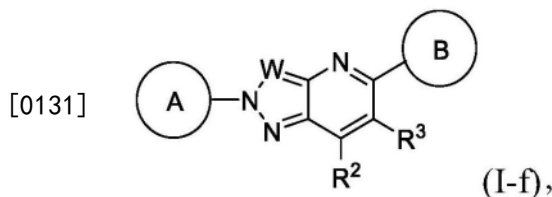


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体或立体异构体,其中A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每一者

任选地被一个或多个 R^1 取代;W是C(R^3)或N;每个 R^1 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、 C_2-C_6 亚烯基-芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚芳基-杂芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$,其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;每个 R^2 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基或 $-OR^A$; R^3 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$;其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代;每个 R^4 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代;每个 R^5 是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$;每个 R^6 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$;每个 R^A 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、 C_1-C_6 亚烷基-杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$; R^B 和 R^C 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$;或 R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 取代的3-7元杂环基环;每个 R^D 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基或 C_1-C_6 亚烷基-杂芳基;每个 R^7 是 C_1-C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$;每个 R^{A1} 是氢或 C_1-C_6 -烷基;并且x是0、1或2。

[0130] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-f)化合物:

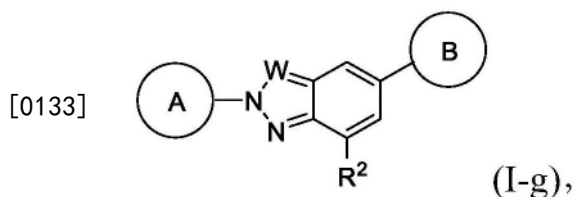


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异

构体或立体异构体,其中A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代;W是C(R^3)或N;每个 R^1 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基、 C_2-C_6 亚烯基-芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-杂芳基、 C_1-C_6 亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$,其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代;每个 R^2 独

立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基或 $-OR^A$ ； R^3 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$ ；其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代；每个 R^4 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代；每个 R^5 是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ；每个 R^6 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$ ；每个 R^A 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ； R^B 和 R^C 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ；或 R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 取代的3-7元杂环基环；每个 R^D 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-芳基或 C_1-C_6 -亚烷基-杂芳基；每个 R^7 是 C_1-C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$ ；每个 R^{A1} 是氢或 C_1-C_6 -烷基；并且x是0、1或2。

[0132] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(I-g)化合物：

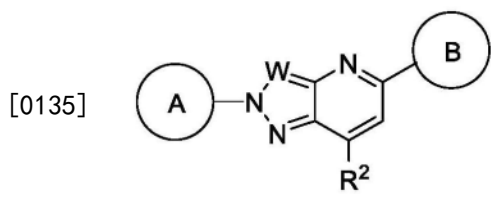


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体或立体异构体，其中A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代；W是 $C(R^3)$ 或N；每个 R^1 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-芳基、 C_2-C_6 -亚烯基-芳基、 C_1-C_6 -亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -亚芳基-杂芳基、 C_1-C_6 -亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代；或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代； R^2 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基或 $-OR^A$ ； R^3 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$ ；其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代；每个 R^4 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和

杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代；每个 R^5 是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ；每个 R^6 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$ ；每个 R^A 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ； R^B 和 R^C 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ；或 R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 取代的3-7元杂环基环；每个 R^D 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-芳基或 C_1-C_6 -亚烷基-杂芳基；每个 R^7 是 C_1-C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$ ；每个 R^{A1} 是氢或 C_1-C_6 -烷基；并且 x 是0、1或2。

[0134] 在一些实施方案中，式(I)化合物是式(I-h)化合物：

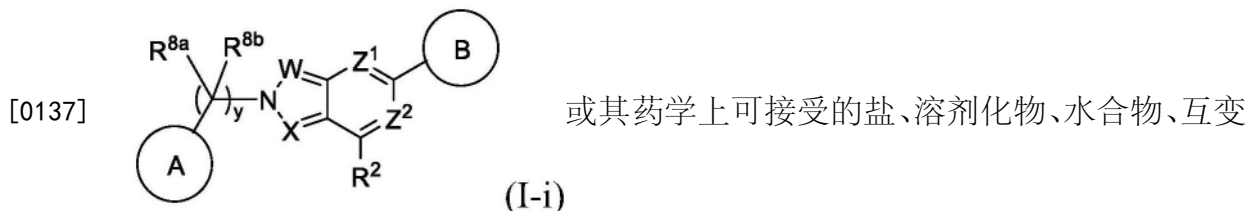


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变

异构体或立体异构体，其中A和B各自独立地是环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每一者任选地被一个或多个 R^1 取代；W是C(R^3)或N；每个 R^1 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-芳基、 C_2-C_6 -亚烯基-芳基、 C_1-C_6 -亚杂烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -亚芳基-杂芳基、 C_1-C_6 -亚杂烷基-杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ，其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代；或两个 R^1 基团与它们所连接的原子一起形成3-7元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每个环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^4 取代； R^2 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基或 $-OR^A$ ； R^3 是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-OR^A$ ；其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^5 取代；每个 R^4 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ，其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^6 取代；每个 R^5 是 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OR^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ；每个 R^6 独立地是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^A$ ；每个 R^A 独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -杂烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-芳基、 C_1-C_6 -亚烷基-杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_x R^D$ ； R^B 和 R^C 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_1-C_6 -杂烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、环烷基、杂环

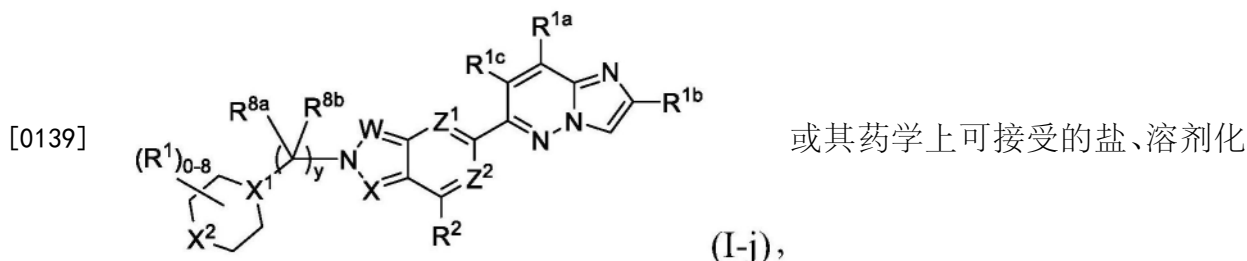
基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^D$ 或 $-S(O)_xR^D$;或 R^B 和 R^C 与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 R^7 取代的3-7元杂环基环;每个 R^D 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 亚烷基-芳基或 C_1-C_6 亚烷基-杂芳基;每个 R^7 是 C_1-C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$;每个 R^{A1} 是氢或 C_1-C_6 -烷基;并且 x 是0、1或2。

[0136] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-i)化合物:



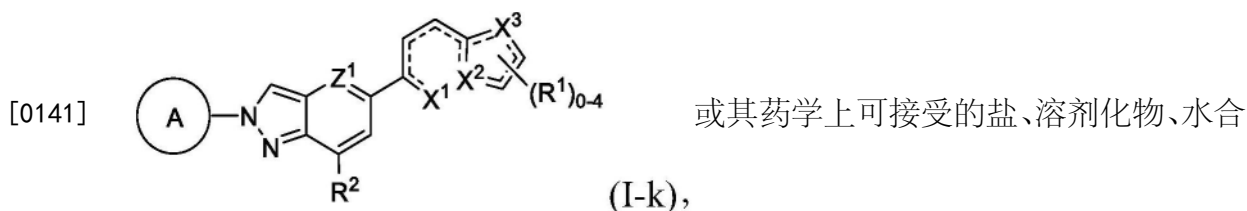
异构体或立体异构体,其中A、B、W、X、 Z^1 、 Z^2 和 R^2 如关于式(I)所定义;每个 R^{8a} 和 R^{8b} 独立地是 C_1-C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$;并且 y 是0、1、2、3或4。

[0138] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-j)化合物:



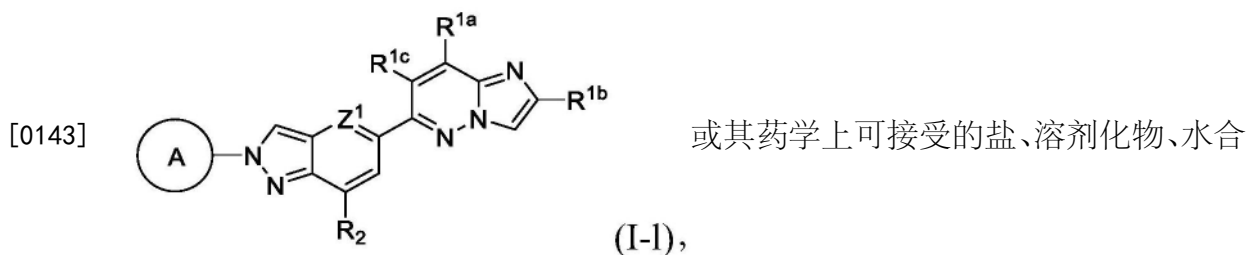
物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{8a} 和 R^{8b} 独立地是 C_1-C_6 -烷基、卤代基、氰基、氧代或 $-OR^{A1}$;X是 $C(R^1)$ 或N;X²是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$;y是0、1、2、3或4;并且W、X、 Z^1 、 Z^2 、 R^1 和 R^2 如关于式(I)所定义。

[0140] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-k)化合物:



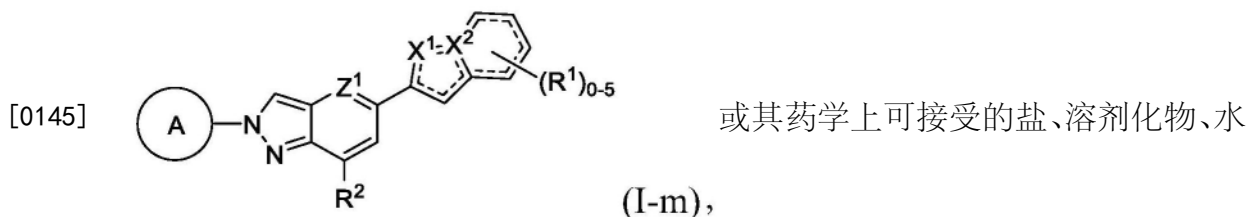
物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 和 X^3 各自独立地是 $C(R^3)$ 或N;X²是C或N;并且其中A、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如关于式(I)所定义。

[0142] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-l)化合物:

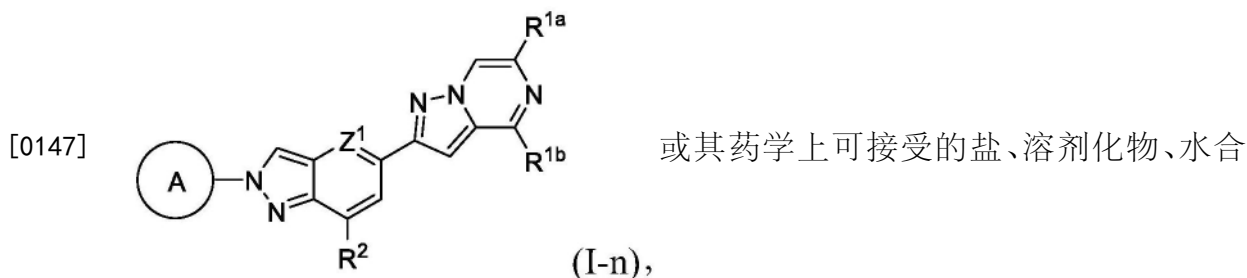


物、互变异构体或立体异构体,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$;并且其中A、 R^A 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如关于式(I)所定义。

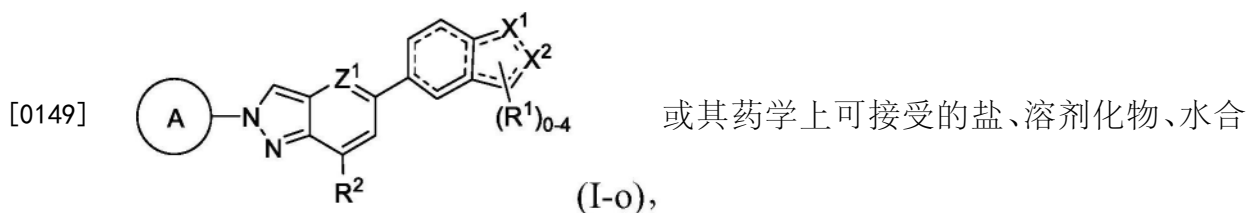
[0144] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-m)化合物:



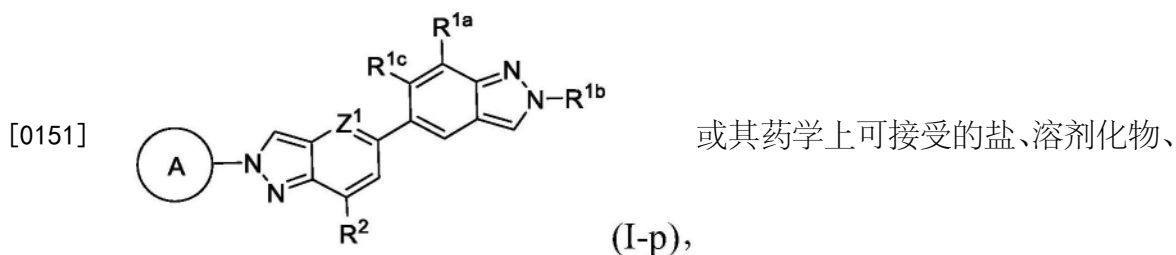
[0146] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-n)化合物:



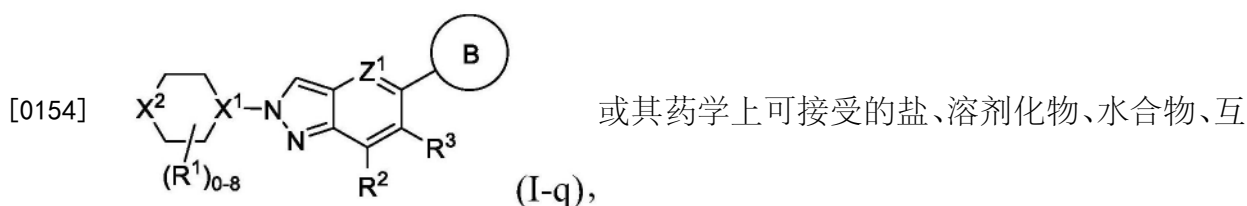
[0148] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-o)化合物:



[0150] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-p)化合物:

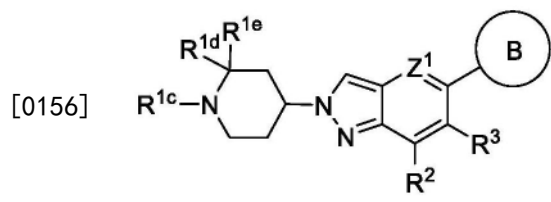


[0153] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-q)化合物:



变异构体或立体异构体,其中 X^1 是 $C(R^1)$; X^2 是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$;并且其中 B 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如关于式(I)所定义。

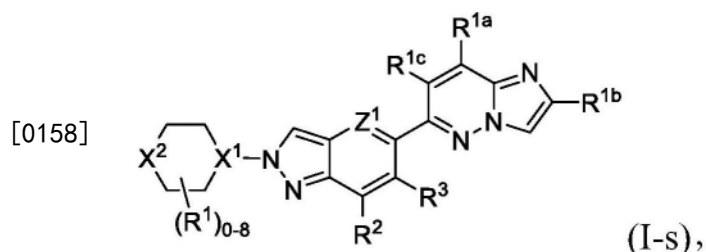
[0155] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-r)化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、

互变异构体或立体异构体,其中 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地是氢、烷基、卤代基或杂烷基;或 R^{1d} 和 R^{1e} 与它们所连接的原子一起形成三或四元环烷基;并且其中 B 、 Z^1 、 Z^2 、 R^2 和 R^3 中的每一者如关于式(I)所定义。

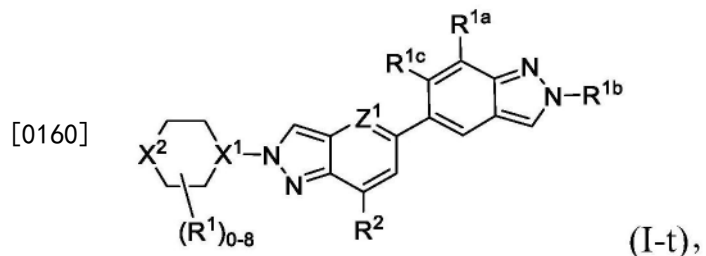
[0157] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-s)化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水

合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 是 $C(R^1)$; X^2 是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$; R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$,并且其中 R^A 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 和 R^3 如关于式(I)所定义。

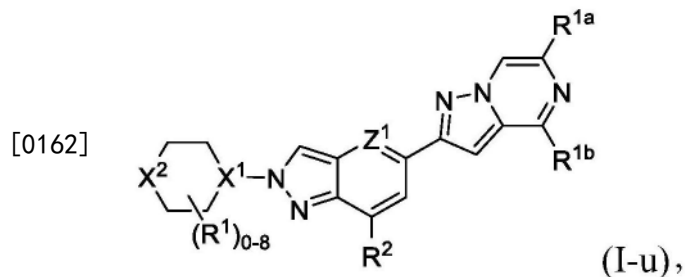
[0159] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-t)化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水

合物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 是 $C(R^1)$; X^2 是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$; R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$,并且其中 R^A 、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如关于式(I)所定义。

[0161] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-u)化合物:

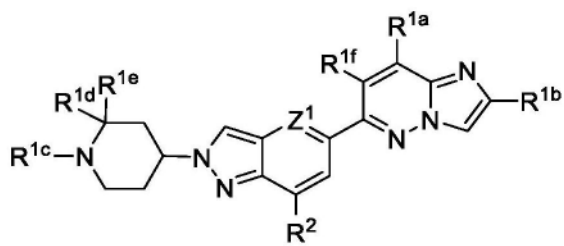


或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合

物、互变异构体或立体异构体,其中 X^1 是 $C(R^1)$; X^2 是 $C(R^1)_2$ 或 $N(R^1)$; R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 $-OR^A$,并且其中 R^A 、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如关于式(I)所定义。

[0163] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(I-v)化合物:

[0164]

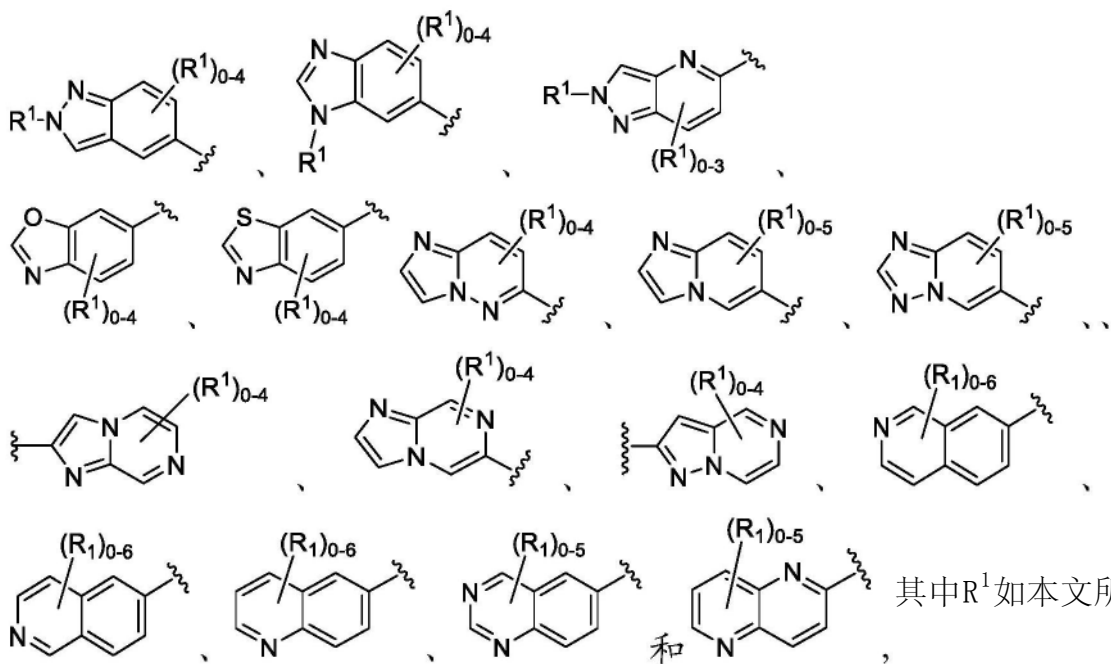


或其药学上可接受的盐、溶剂化

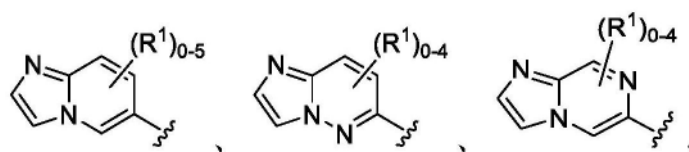
(I-s),

物、水合物、互变异构体或立体异构体,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代基或 R^A ;并且其中 R^A 、 Z^1 、 R^1 和 R^2 如关于式(I)所定义。

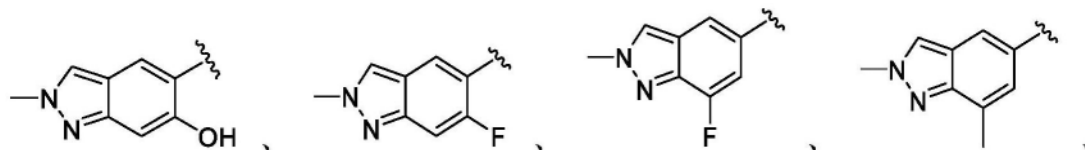
[0165] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-t)、(I-u)和(I-v)中的任一者或全部或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,A和B之一选自

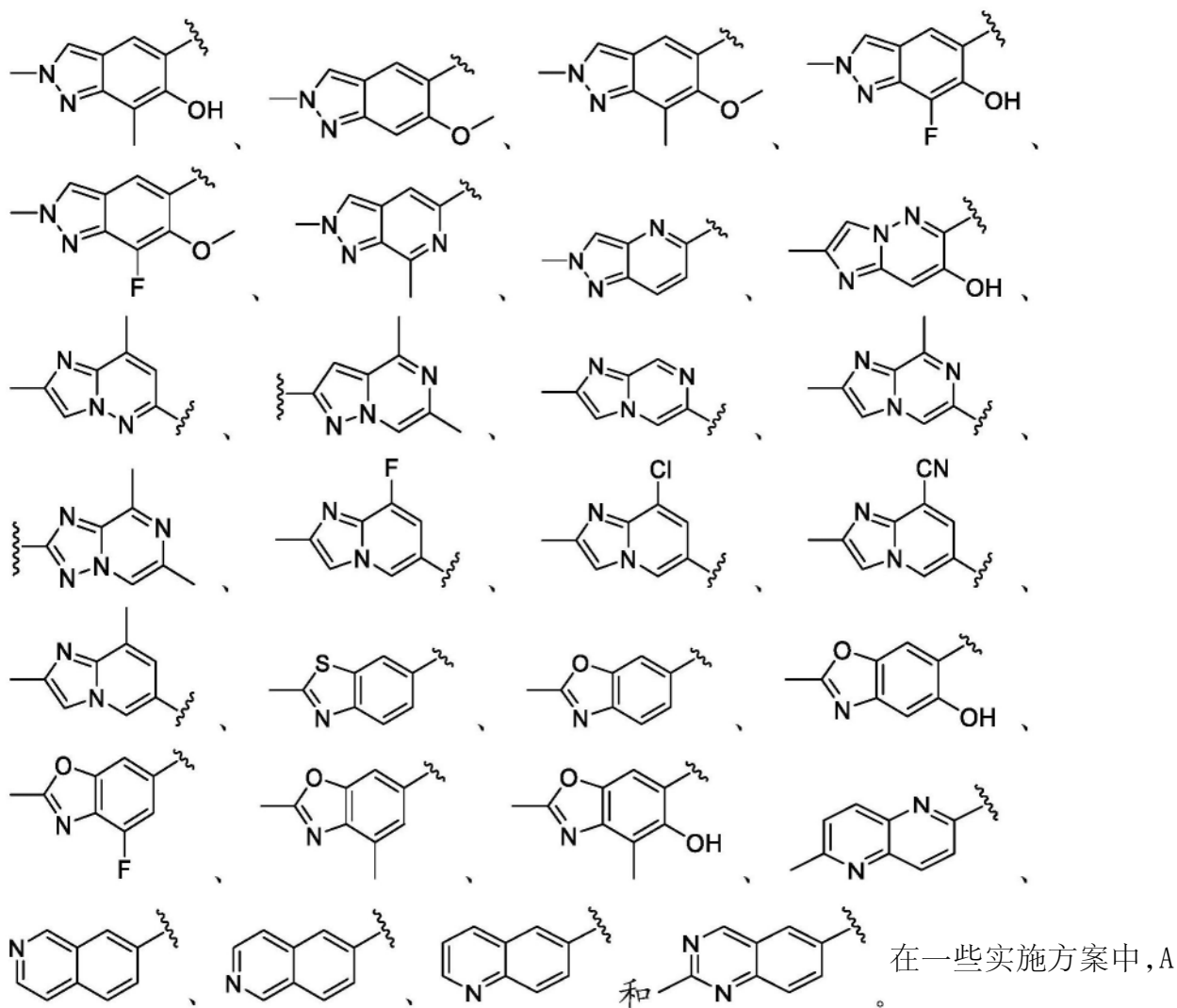
其中 R^1 如本文所述。在一

些实施方案中,A和B之一独立地选自 ,

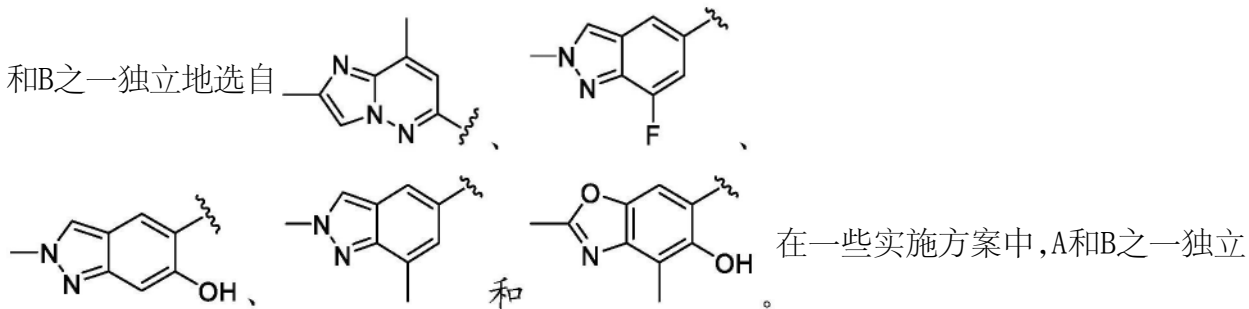
其中 R^1 如本文所述。在一些实施方案中,

A和B之一独立地选自 ,

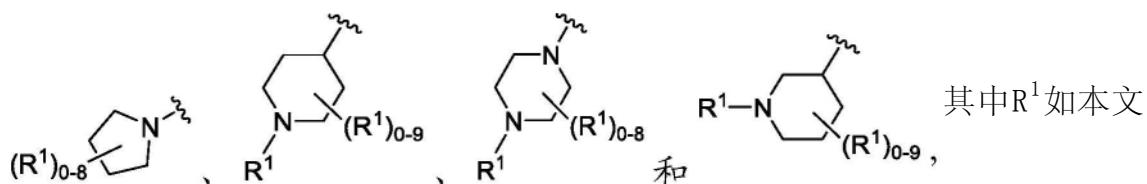




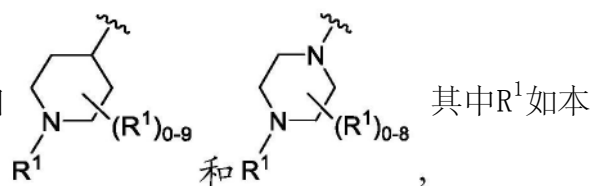
和B之一独立地选自

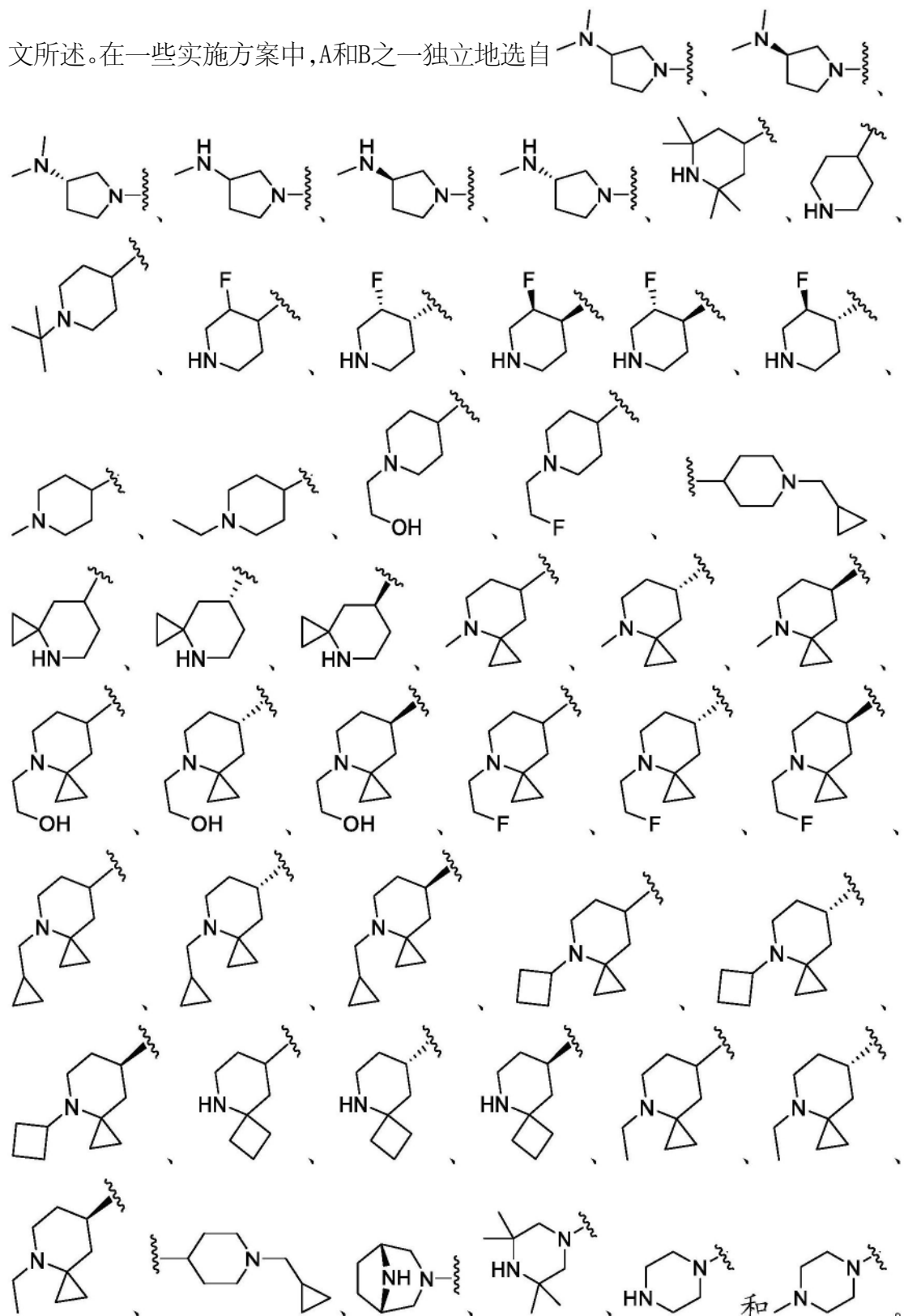


地选自

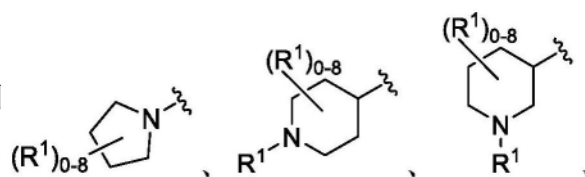


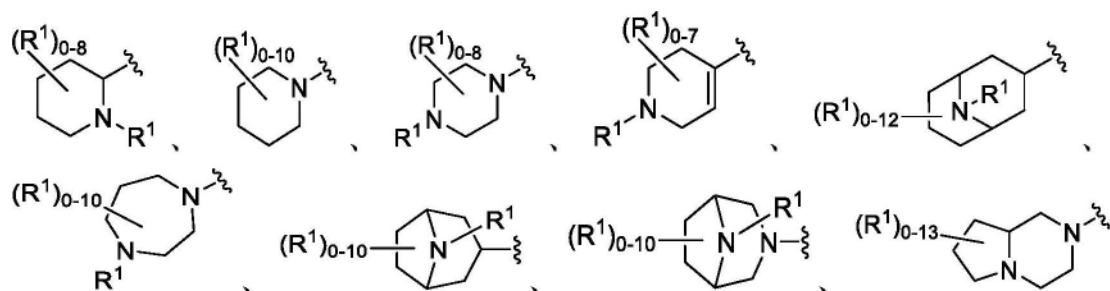
所述。在一些实施方案中, A和B之一独立地选自



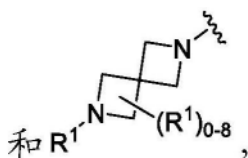


[0166] 在一些实施方案中,A选自



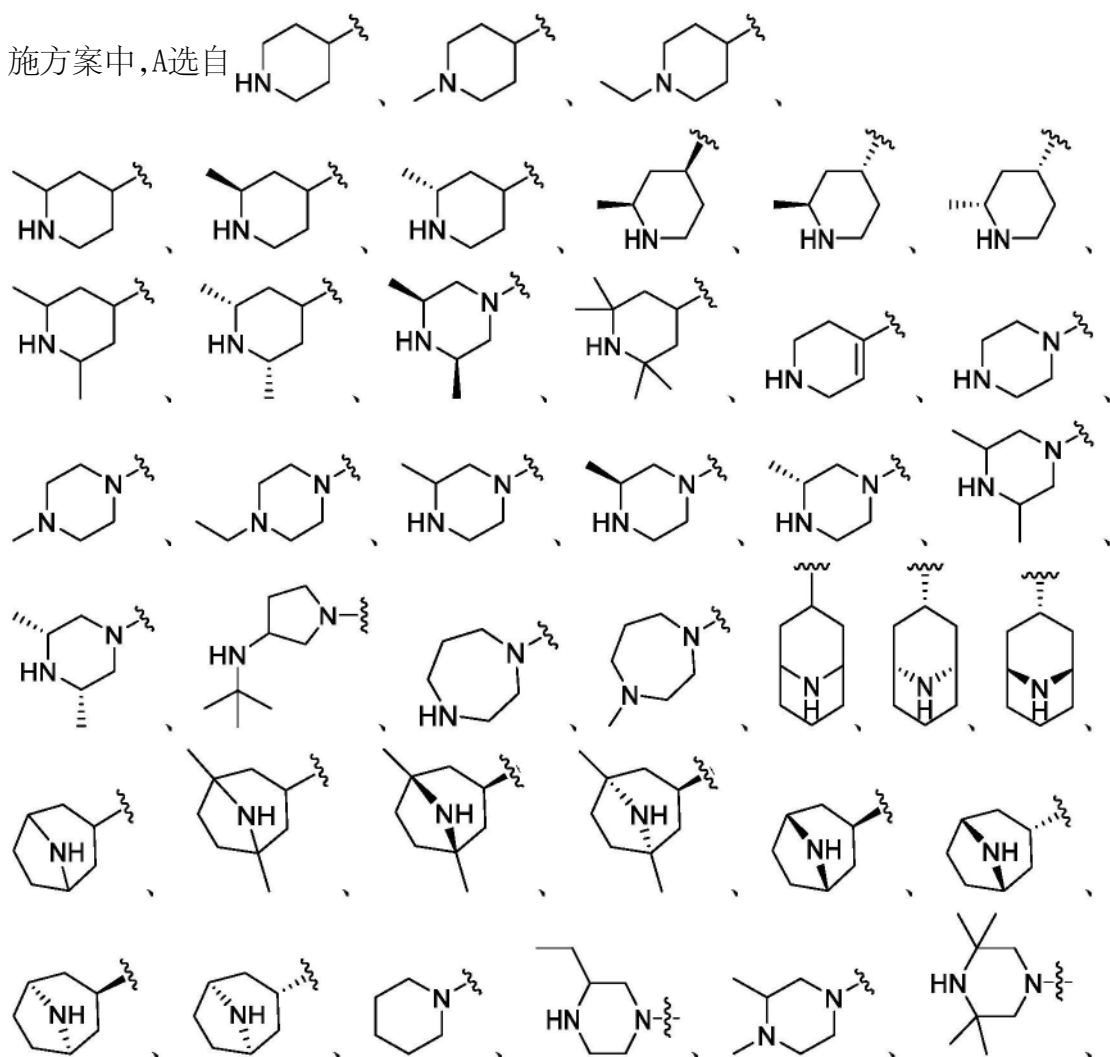


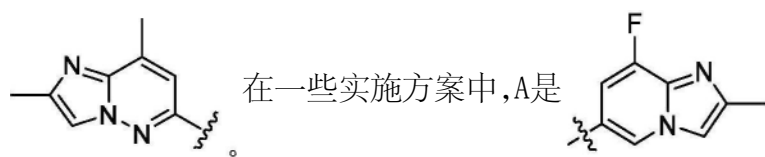
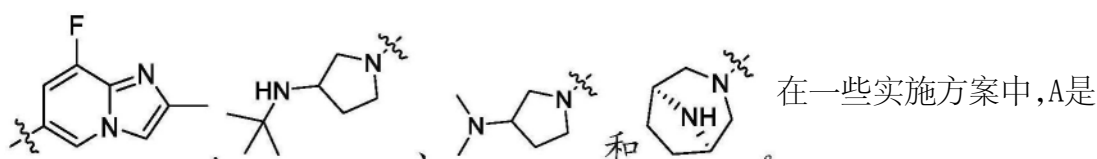
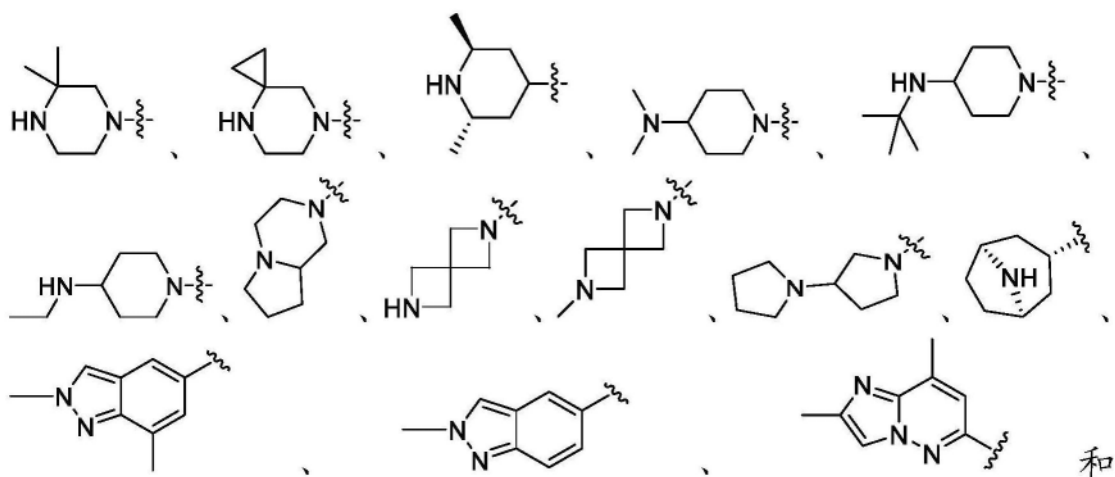
[0167]

其中 R^1 如本文所定义。

[0168] 在式 (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) 或 (I-v) 的一些实

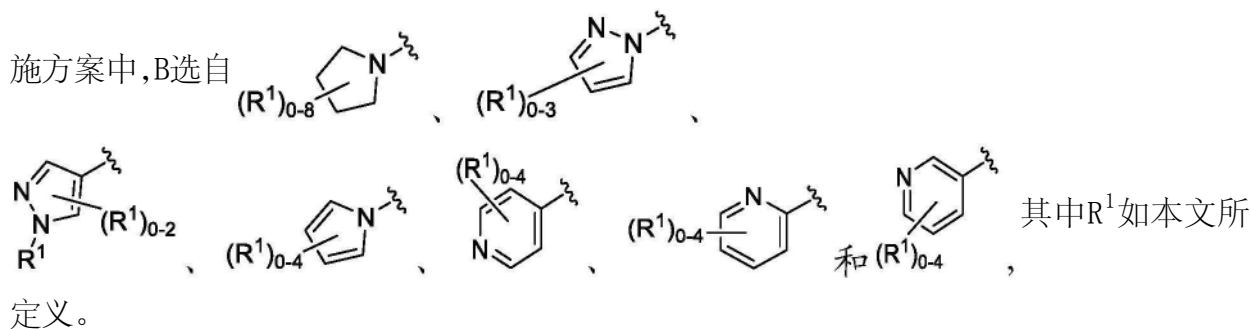
施方案中,A选自



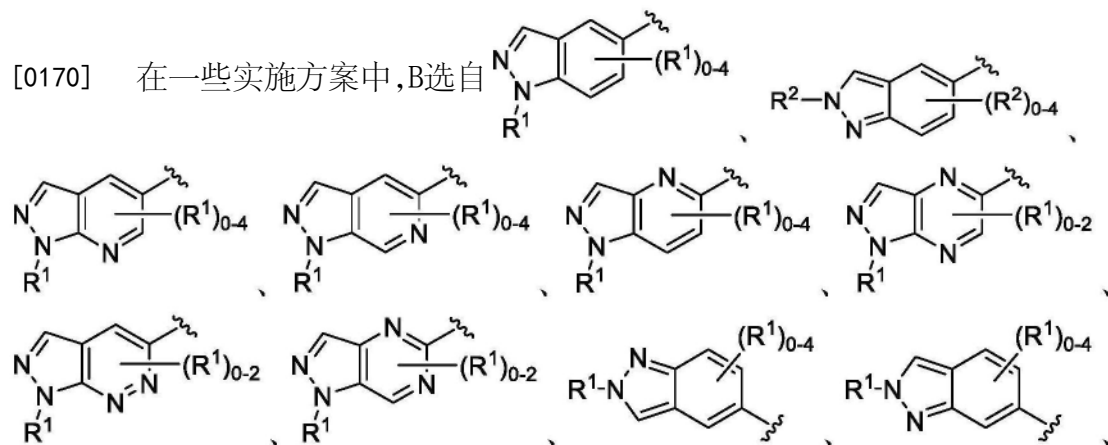


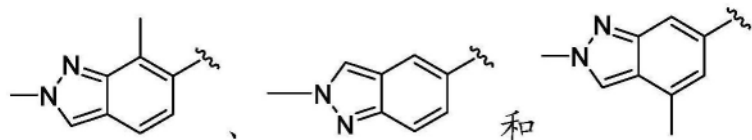
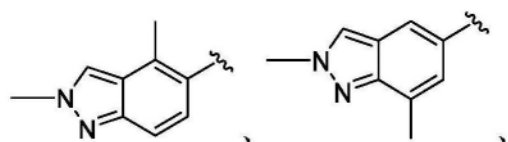
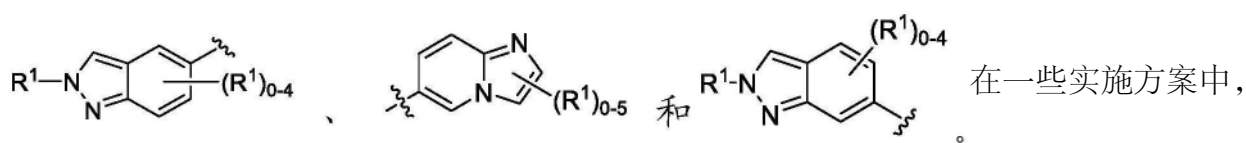
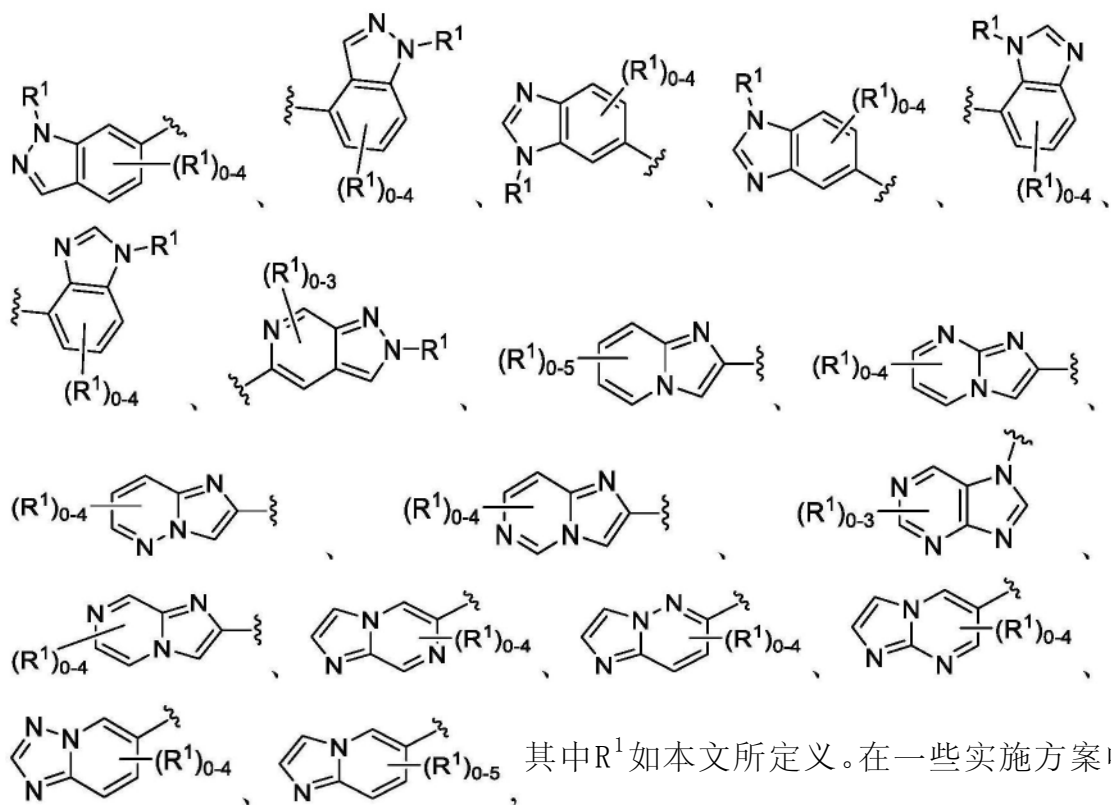
[0169] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-t)、(I-u)或(I-v)的一些实

施方案中,B选自

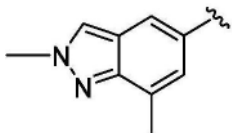


[0170] 在一些实施方案中,B选自

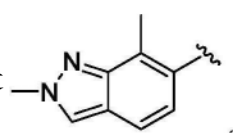




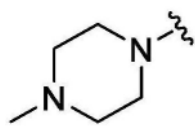
在一些实施方案中,B是



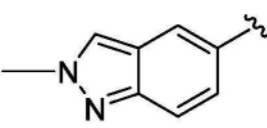
在一些实施方案中,B是



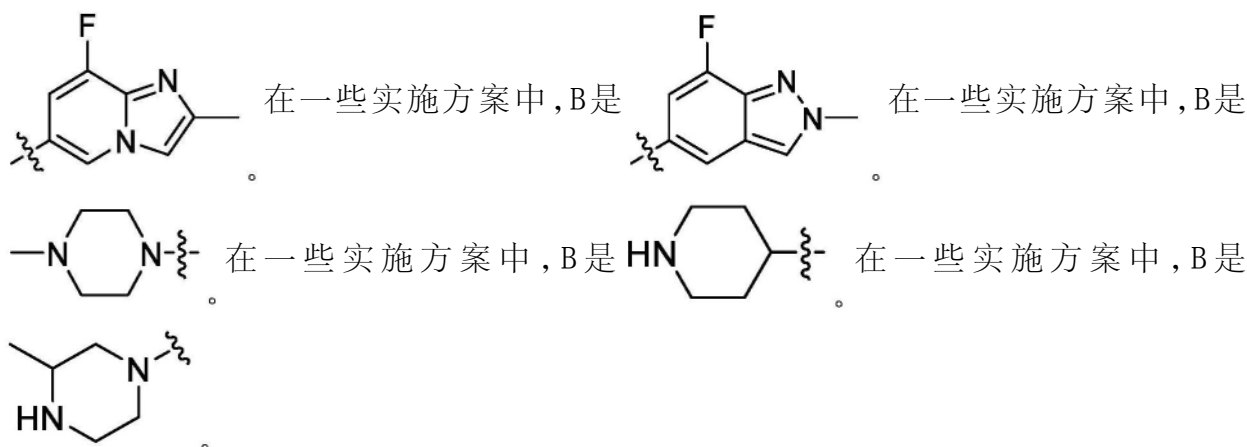
在一些实施方案中,B是



在一些实施方案中,B是



在一些实施方案中,B是



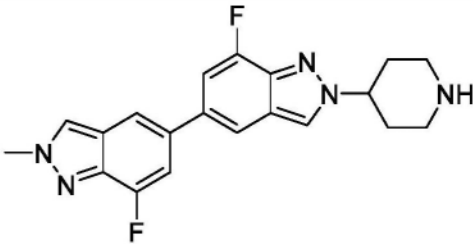
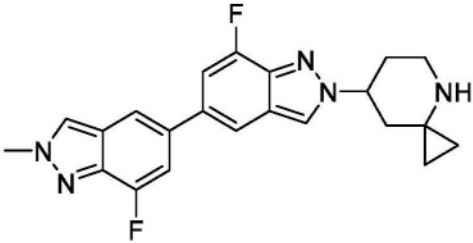
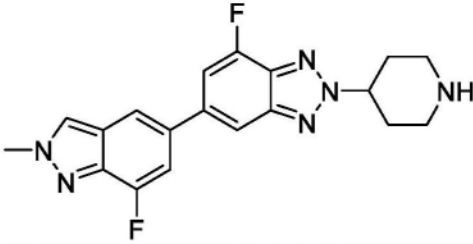
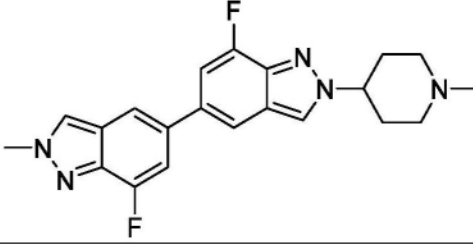
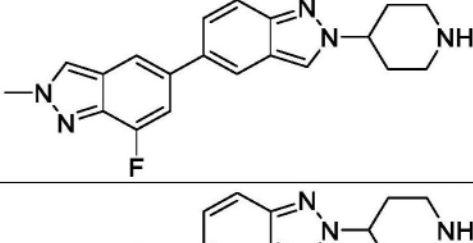
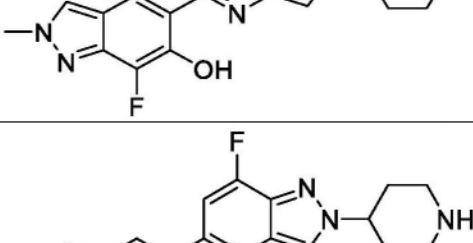
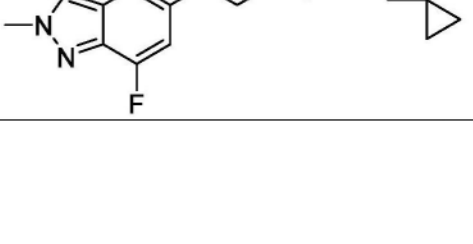
[0171] 在一些实施方案中, L是不存在的。在一些实施方案中, L是 C_1 - C_6 -亚烷基(例如, C_1 -亚烷基、 C_2 -亚烷基、 C_3 -亚烷基、 C_4 -亚烷基、 C_5 -亚烷基或 C_6 -亚烷基)。在一些实施方案中, L是未取代的 C_1 - C_6 -亚烷基。在一些实施方案中, L是取代的 C_1 - C_6 -亚烷基, 例如被一个或多个 R^4 取代的 C_1 - C_6 -亚烷基。在一些实施方案中, L是被一个 R^4 取代的 C_1 -亚烷基。在一些实施方案中, L是 $-CH_2-$ (或亚甲基)。在一些实施方案中, L是 $-C(=O)-$ (或羰基)。

[0172] 在一些实施方案中, L是不存在的、 C_1 - C_6 -亚烷基或 C_1 - C_6 -亚杂烷基, 其中每个亚烷基和亚杂烷基任选地被一个或多个 R^4 取代。

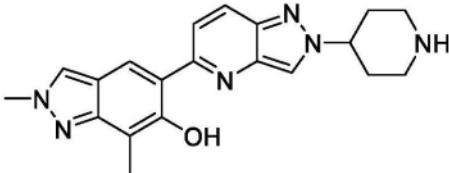
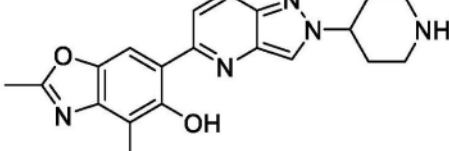
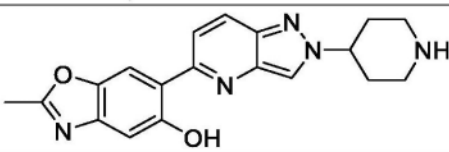
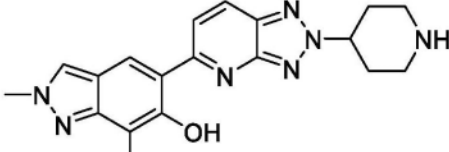
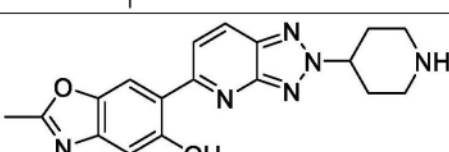
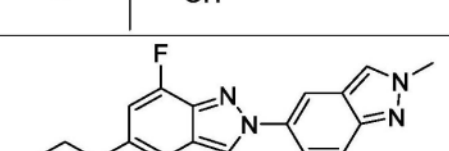
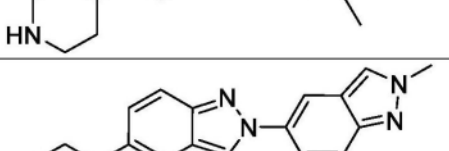
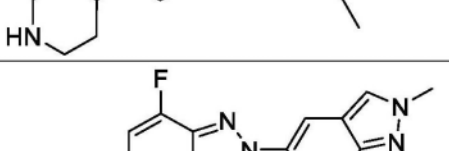
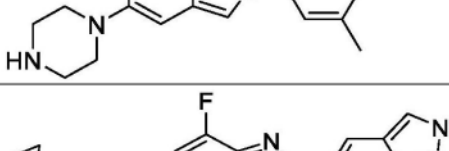
[0173] 在式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-t)、(I-u)或(I-v)的一些实施方案中, R^2 选自氢、卤代基(例如氟、氯)、 C_1 - C_6 -烷基(例如 CH_3)或 $-OR^{A1}$ (例如 $-OCH_3$)。在一些实施方案中, R^2 是氢。在一些实施方案中, R^2 是卤代基(例如氟、氯)。在一些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 -烷基(例如 CH_3)。在一些实施方案中, R^2 是 $-OR^{A1}$ (例如 $-OCH_3$)。

[0174] 在一些实施方案中, 式(I)化合物选自表1中的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。

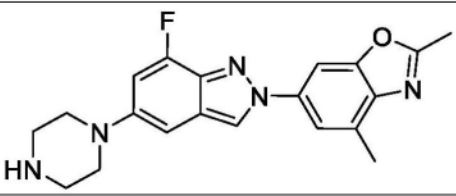
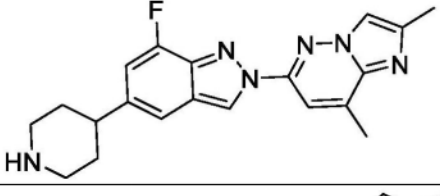
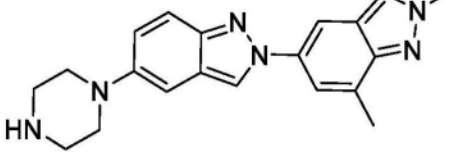
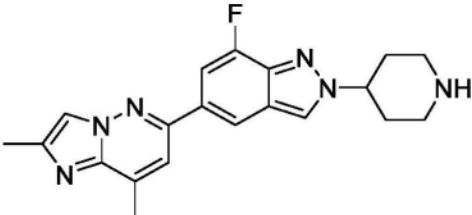
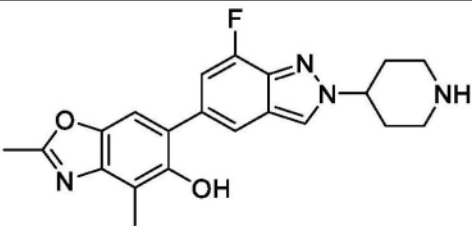
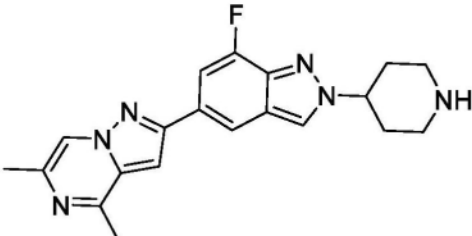
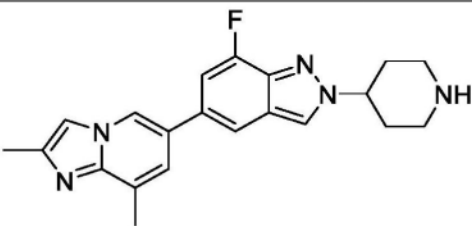
[0175] 表1. 示例性化合物。

化合物编号	结构
100	
102	
103	
104	
105	
107	
108	

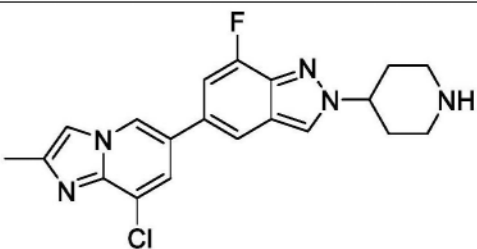
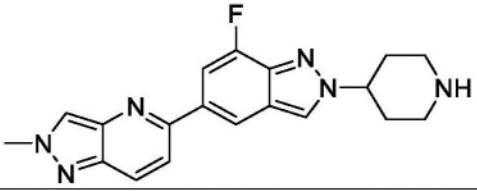
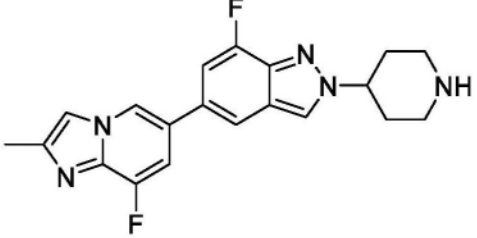
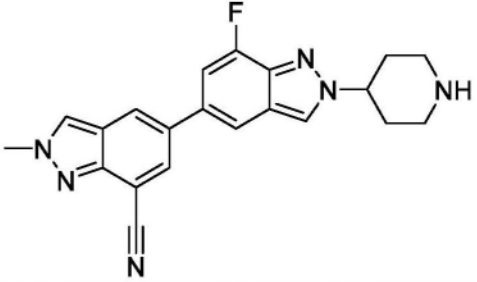
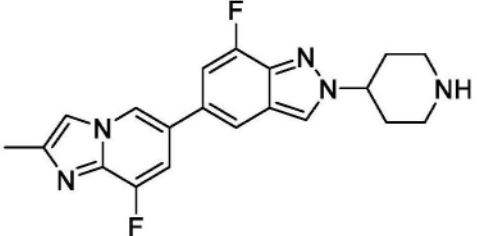
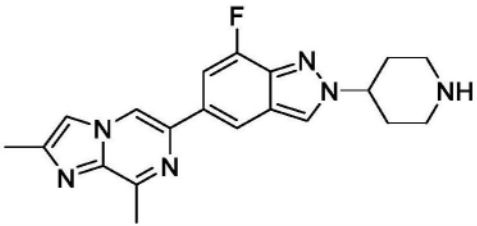
[0176]

109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

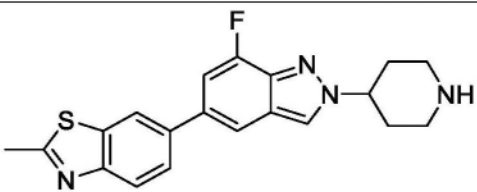
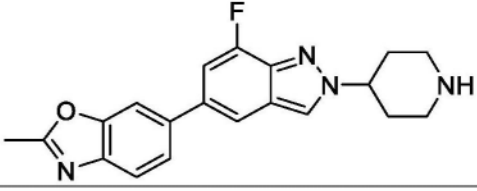
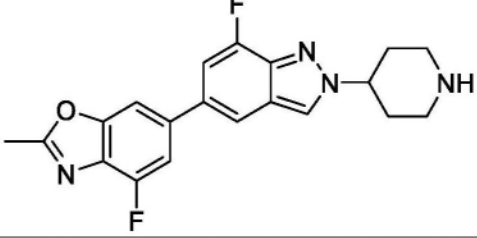
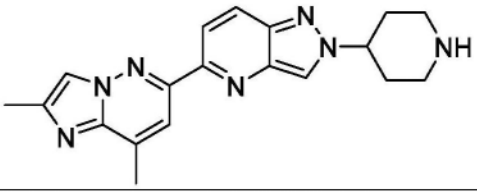
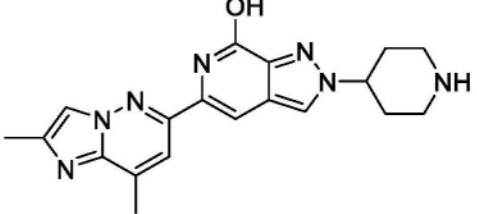
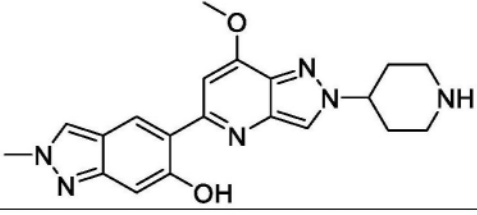
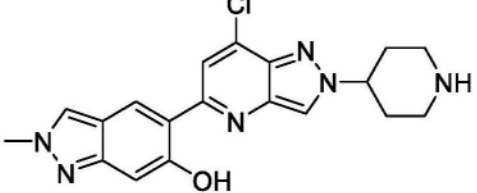
[0177]

119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

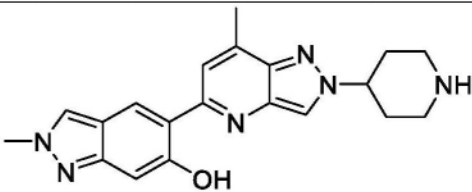
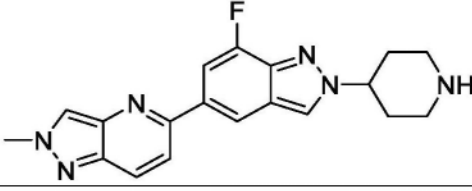
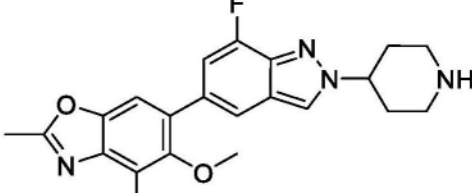
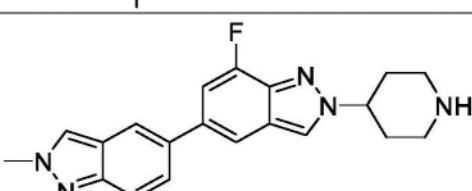
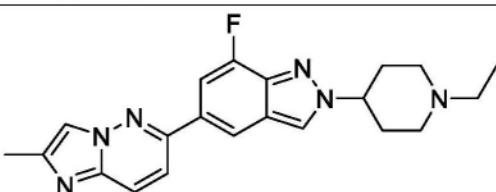
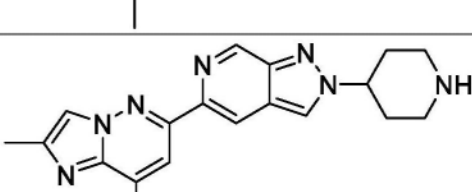
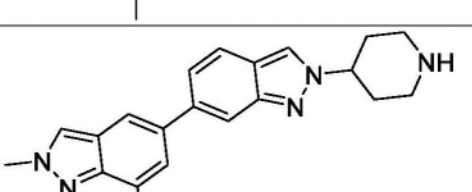
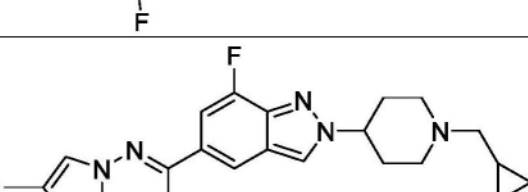
[0178]

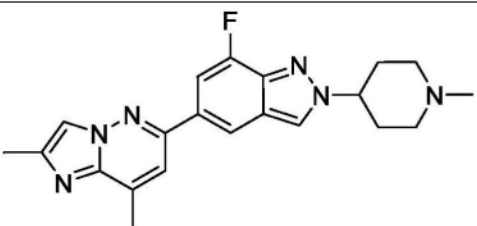
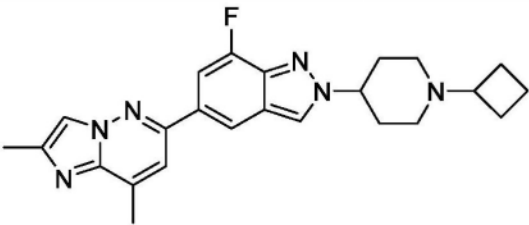
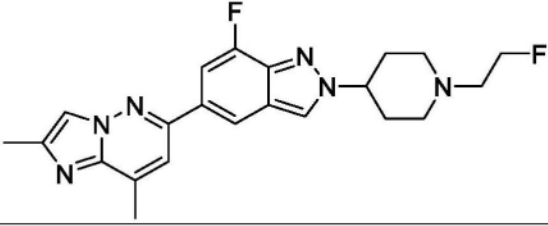
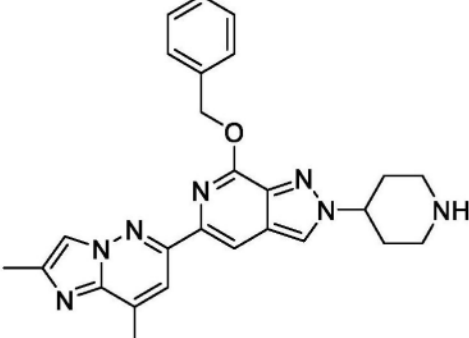
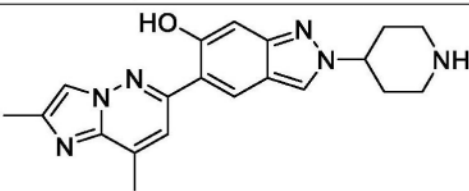
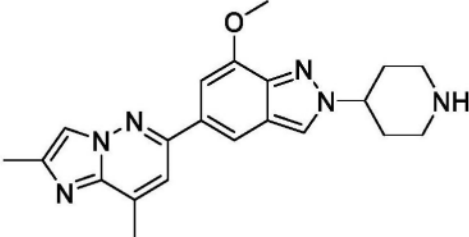
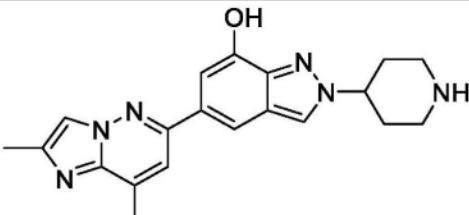
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

[0179]

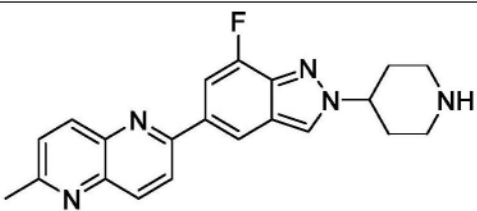
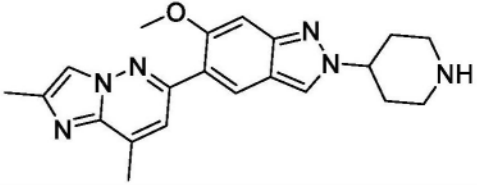
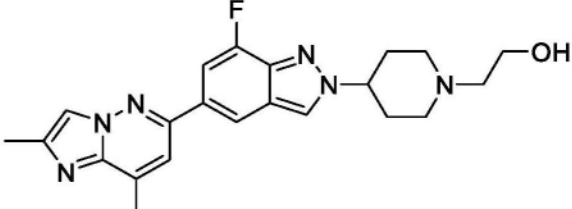
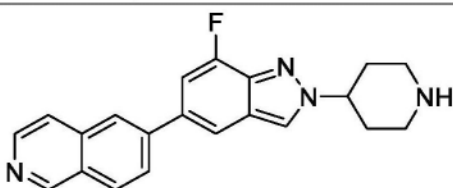
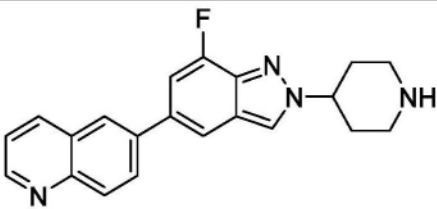
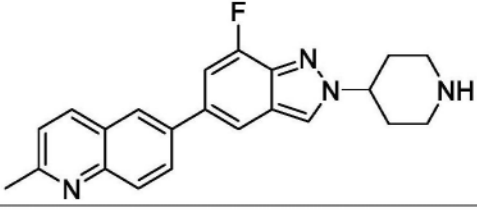
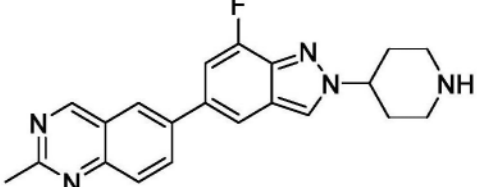
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

[0180]

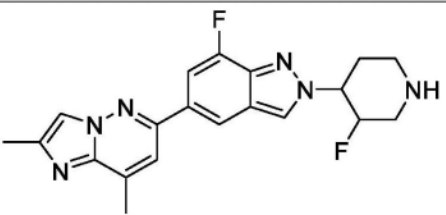
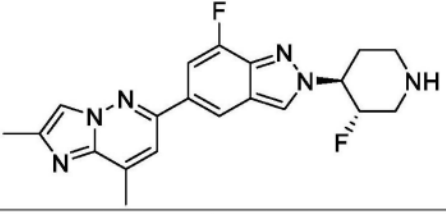
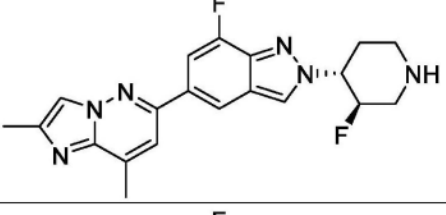
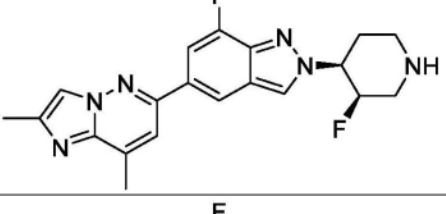
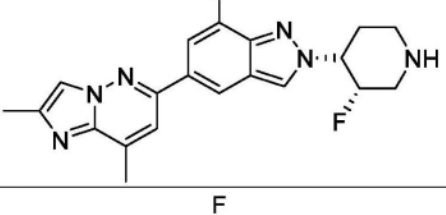
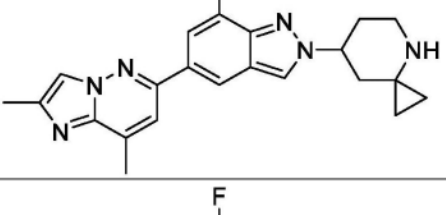
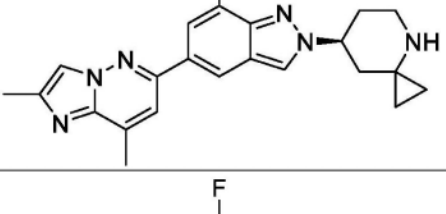
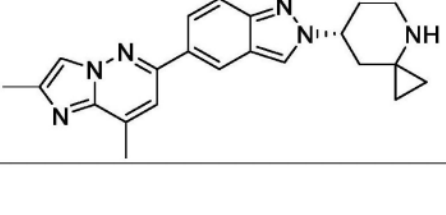
142	
143	
144	
145	
[0181] 146	
147	
148	
149	

150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

[0182]

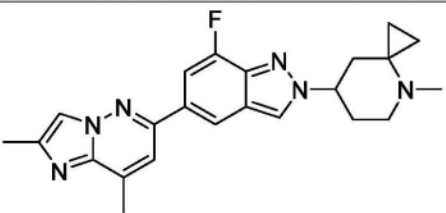
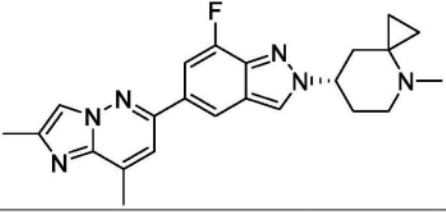
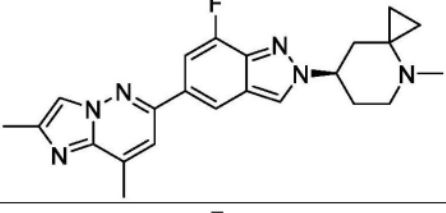
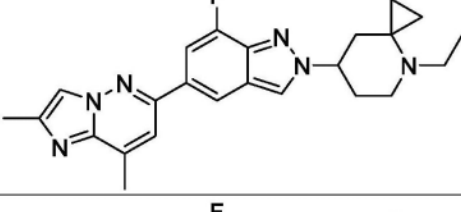
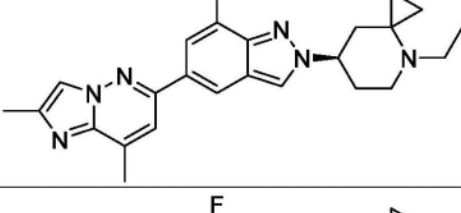
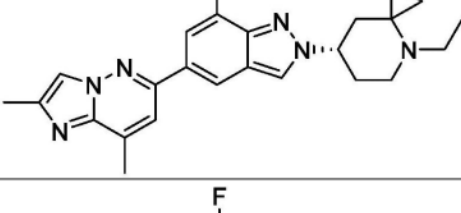
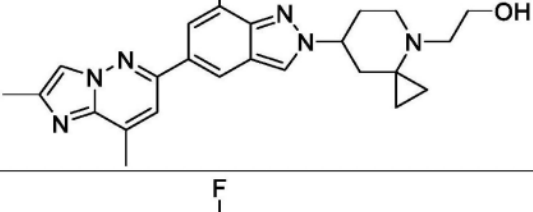
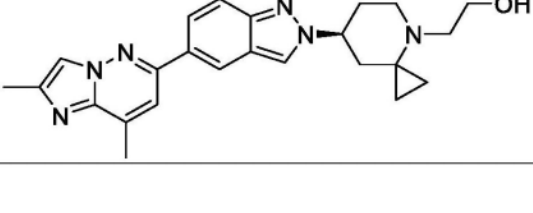
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
165	

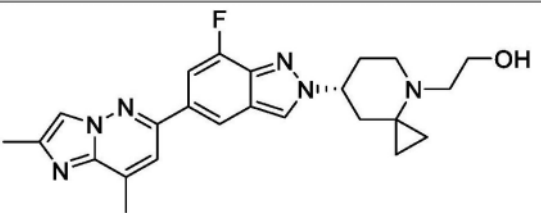
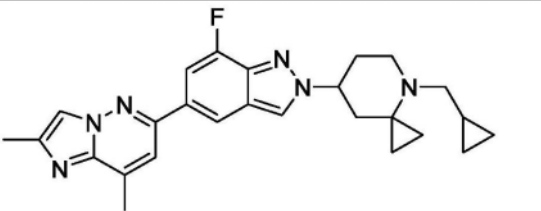
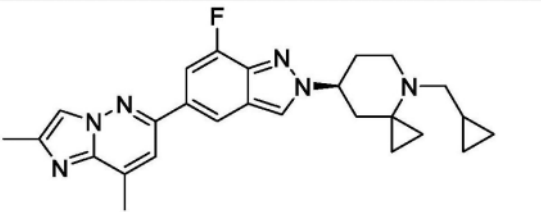
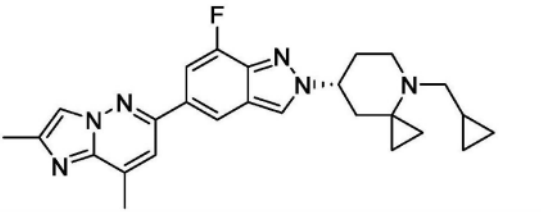
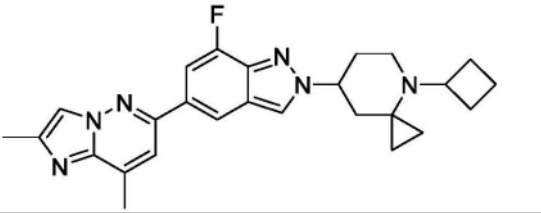
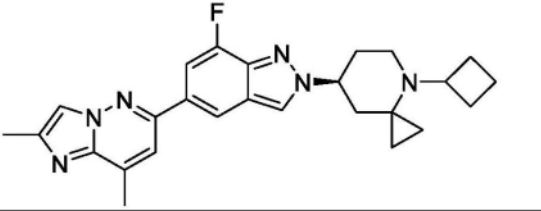
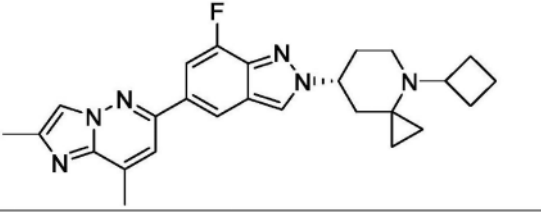
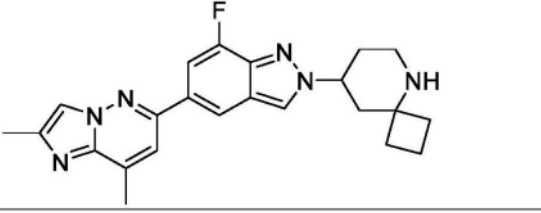
[0183]

166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

[0184]

[0185]

174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

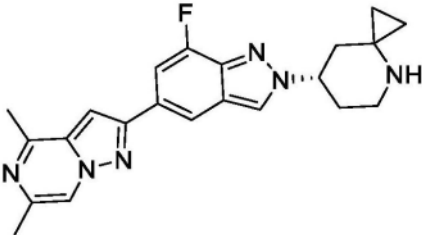
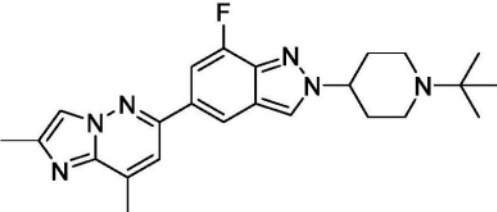
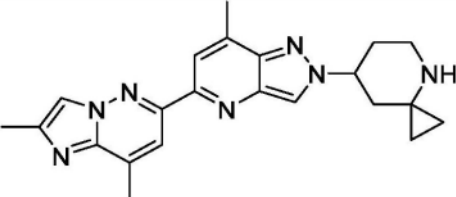
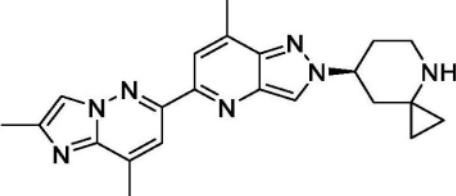
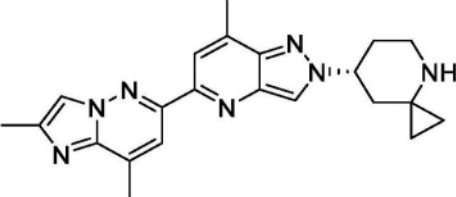
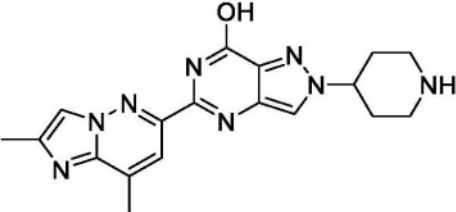
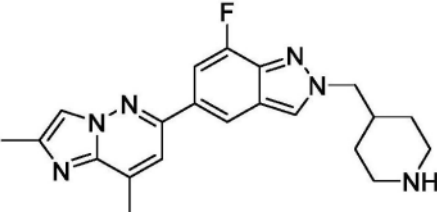
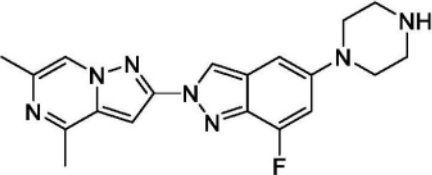
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

[0186]

190	
191	
192	
193	
[0187] 194	
195	
196	
197	

[0188]

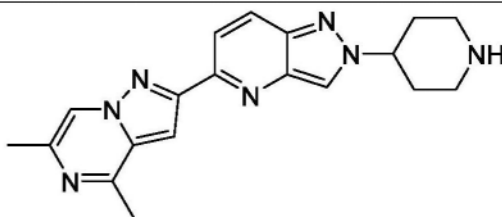
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	

206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

[0189]

[0190]

214



[0191] 药物组合物、药盒和施用

[0192] 本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含如本文所述的式(I)化合物(例如,式(I)化合物或药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体)以及任选的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及任选的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,在药物组合物中提供有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量。

[0193] 本文所述的药物组合物可以通过药理学领域中已知的任何方法来制备。一般说来,此类制备方法包括以下步骤:使式(I)化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其他辅助成分结合,并且接着如有必要和/或需要,将产品成型和/或包装成期望的单剂量或多剂量单元。

[0194] 药物组合物可以散装、以单个单位剂量和/或以多个单个单位剂量制备、包装和/或出售。如本文所用,“单位剂量”是药物组合物的个别量,所述量包含预定量的活性成分。活性成分的量一般等于将施用于受试者的活性成分的剂量和/或此类剂量的方便的分,例如此类剂量的二分之一或三分之一。

[0195] 本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何额外成分的相对量将根据所治疗的受试者的身份、体型和/或状况并且还根据将施用所述组合物的途径而变化。举例来说,所述组合物可以包含0.1%与100% (w/w) 之间的活性成分。

[0196] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指无毒载体、佐剂、稀释剂或媒剂,它不会破坏与它一起配制的化合物的药理学活性。可用于制造本发明的药物组合物的药学上可接受的赋形剂是药物配制领域中众所周知的那些赋形剂中的任一者,并且包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。可用于制造本发明的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0197] 本发明组合物可以口服、胃肠外(包括皮下、肌肉内、静脉内和真皮内)、通过雾化吸入、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入的储库施用。在一些实施方案中,所提供的化合物或组合物可静脉内和/或口服施用。

[0198] 如本文所用,术语“胃肠外”包括皮下、静脉内、肌肉内、眼内、玻璃体内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、腹膜内病灶内以及颅内注射或输注技术。优选地,所述组合物是

口服、皮下、腹膜内或静脉内施用。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域中已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和混悬剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒剂和溶剂中,可以采用水、林格氏溶液以及等渗氯化钠溶液。此外,无菌、不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。

[0199] 本发明的药学上可接受的组合物可以任何口服可接受的剂型口服施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。对于口服使用的片剂,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于口服施用的胶囊形式,可用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要口服使用水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。必要时,也可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。在一些实施方案中,所提供的口服制剂被配制用于立即释放或持续/延迟释放。在一些实施方案中,所述

[0200] 组合物适用于颊或舌下施用,包括片剂、口含锭和软锭剂。所提供的化合物也可以是微胶囊化形式。

[0201] 或者,本发明的药学上可接受的组合物可以用于直肠施用的栓剂形式施用。本发明的药学上可接受的组合物也可以局部施用,尤其当治疗靶标包括局部应用容易触及的区域或器官时,包括眼、皮肤或下肠道的疾病。对于这些区域或器官中的每一者来说,容易制备合适的局部制剂。

[0202] 对于眼科使用来说,可以将所提供的药学上可接受的组合物配制成微粉化悬浮液或诸如凡士林的软膏。

[0203] 为延长药物的作用,经常需要使皮下或肌肉内注射的药物的吸收减缓。这可通过使用水溶性不良的结晶或非晶材料的液体悬浮液来达成。药物的吸收速率则取决于它的溶解速率,所述溶解速率又可取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将药物溶解或悬浮于油媒剂中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0204] 尽管本文所提供的药物组合物的描述主要针对适合施用于人类的药物组合物,但熟练技术人员应理解,此类组合物通常适合施用于所有种类的动物。应充分理解,可对适合施用于人类的药物组合物进行修饰以便使所述组合物适合施用于各种动物,并且普通技术的兽医药理学家可以通过普通实验来设计和/或进行此类修饰。

[0205] 为了便于施用和剂量的均一性,本文所提供的化合物通常以剂量单位形式配制,例如单一单位剂型。然而,应理解将由主治医师在可靠的医学判断范围内决定本发明组合物的总的每日用量。任何特定受试者或生物体的特定的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和病症的严重程度;所采用的特定活性成分的活性;所采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径以及所采用的特定活性成分的排泄速率;治疗持续时间;与所采用的特定活性成分组合或同时使用的药物;以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0206] 达到有效量所需的化合物的确切量将根据例如受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或病症的严重程度、特定化合物的属性、施用模式等随受试者而变化。可一天三次、一天二次、一天一次、每隔一天、每三天、每周、每两周、每三周或每四周递送期望的剂量。在某些实施方案中,可使用多次施用(例如,二次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)来递送期望的剂量。

[0207] 在某些实施方案中,每天一次或多次施用于70kg成年人的化合物的有效量可以包含每单位剂型约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg化合物。

[0208] 在某些实施方案中,式(I)化合物的剂量水平可足以每天递送约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、优选地约0.1mg/kg至约40mg/kg、优选地约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg并且更优选地约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重,每天一次或多次,以获得期望的治疗效果。

[0209] 应理解,如本文所述的剂量范围为向成人施用所提供的药物组合物提供了指导。向例如儿童或青少年施用的量可以由执业医师或本领域技术人员确定,并且可以低于或等于向成人施用的量。

[0210] 还应理解,如本文所述的化合物或组合物可以与一种或多种额外药剂组合施用。所述化合物或组合物可以与额外药剂组合施用,所述额外药剂改进它们的生物利用度、减少和/或修改它们的代谢、抑制它们的排泄和/或修改它们在体内的分布。还应理解,所采用的疗法可以实现对相同病症的期望效果,和/或它可以实现不同的效果。

[0211] 所述化合物或组合物可以与一种或多种额外药剂同时、在之前或之后施用,所述额外药剂可用作例如组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。每种额外药剂可以针对所述药剂确定的剂量和/或时间表施用。所述额外药剂还可以彼此一起施用和/或与本文所述的化合物或组合物一起以单剂量施用或以不同剂量分开施用。在方案中采用的特定组合将考虑本发明化合物与额外药剂的相容性和/或欲实现的期望的治疗和/或预防效果。一般说来,预期组合使用的额外药剂的使用水平不会超过它们单独使用时的水平。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于单独使用的那些水平。

[0212] 示例性的额外药剂包括但不限于抗增殖剂、抗癌剂、抗糖尿病剂、消炎剂、免疫抑制剂和止痛剂。药剂包括小有机分子,例如药物化合物(例如,美国联邦法规(CFR)中规定的由美国食品和药物管理局批准的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、与蛋白质连接的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0213] 本发明还包括药盒(例如,药包)。本发明的药盒可用于预防和/或治疗增殖性疾病或非增殖性疾病,例如,如本文所述。所提供的药盒可以包括本发明的药物组合物或化合物以及容器(例如,小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包装,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,所提供的药盒还可以任选地包括第二容器,所述第二容器包括用于稀释或悬浮本发明的药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,将所述容器和所述第二容器中提供的本发明的药物组合物或化合物组合以形成一个单位的剂型。

[0214] 因此,一方面,提供了包括第一容器的药盒,所述第一容器包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体或其药物组合物。在某些实施方案中,本公开的药盒包括第一容器,所述第一容器包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在某些实施方案中,所述药盒可用于预防和/或治疗受试者的本文所述的疾病、病症或疾患(例如,增殖性疾病或非增殖性疾病)。在某些实施方案中,所述药盒还包括关于向受试者施用所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合

物、互变异构体或立体异构体或其药物组合物,以预防和/或治疗增殖性疾病或非增殖性疾病的说明书。

[0215] 使用方法

[0216] 本文描述了可用于调节剪接的化合物。在一些实施方案中,可以使用式(I)化合物通过增加或减少剪接位点处的剪接来改变核酸(例如前体RNA,例如前体mRNA,或由此产生的mRNA)的量、结构或组成。在一些实施方案中,增加或减少剪接导致调节所产生的基因产物(例如, RNA或蛋白质)的水平或结构。在一些实施方案中,式(I)化合物可以调节剪接机器的组分,例如通过调节剪接机器的组分与另一实体(例如,核酸、蛋白质或它们的组合)的相互作用。如本文所提到的剪接机器包含一种或多种剪接体组分。剪接体组分可以包含例如以下一者或多者:主要剪接体成员(U1、U2、U4、U5、U6 snRNP)或次要剪接体成员(U11、U12、U4atac、U6atac snRNP)以及它们的辅助剪接因子。

[0217] 另一方面,本公开的特征在于一种通过在靶标中包括剪接位点来修饰靶标(例如前体RNA,例如前体mRNA)的方法,其中所述方法包括提供式(I)化合物。在一些实施方案中,在靶标(例如前体RNA,例如前体mRNA,或由此产生的mRNA)中包括剪接位点导致靶标中添加或缺失一种或多种核酸(例如新的外显子,例如跳跃外显子)。靶标中添加或缺失一种或多种核酸可以导致基因产物(例如RNA,例如mRNA,或蛋白质)的水平增加。

[0218] 另一方面,本公开的特征在于一种通过在靶标中排除剪接位点来修饰靶标(例如前体RNA,例如前体mRNA,或由此产生的mRNA)的方法,其中所述方法包括提供式(I)化合物。在一些实施方案中,在靶标(例如前体RNA,例如前体mRNA)中排除剪接位点导致靶标中缺失或添加一种或多种核酸(例如跳跃外显子,例如新的外显子)。靶标中缺失或添加一种或多种核酸可以导致基因产物(例如RNA,例如mRNA,或蛋白质)的水平减少。在其他实施方案中,所述修饰靶标(例如前体RNA,例如前体mRNA,或由此产生的mRNA)的方法包括抑制剪接位点处的剪接或增强剪接位点处的剪接(例如,超过约0.5%,例如1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多),例如,如与参考(例如,不存在式(I)化合物,或在健康或患病的细胞或组织中)相比。

[0219] 本文所述的方法可以用于调节例如包含特定序列(例如靶标序列)的核酸的剪接。示例性的编码靶标序列(例如,包含DNA或RNA(例如前体mRNA)的靶标序列)的基因尤其包括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样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、EPAH3、EPAH4、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、FBX015、FBX018、FBX038、FCGBP、FECH、FEZ2、FGA、FGD6、FGFR2、FGFR10P、FGFR10P2、FGFR2、FGG、FGR、FIX、FKBP3、FLI1、FLJ35848、FLJ36070、FLNA、FN1、FNBP1L、FOLH1、FOSL1、FOSL2、FOXK1、FOXN1、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、HNRNP1、HOXC10、HP1BP3、HPGD、HPRT1、HPRT2、HSF1、HSF4、HSF2BP、HSPA9、HSPG2、HTT、HXA、ICA1、IDH1、IDS、IFI44L、IKBKAP、IKZF1、IKZF3、IL1R2、IL5RA、IL7RA、IMMT、INPP5D、INSR、INTS3、INTU、IP04、IP08、IQGAP2、IRF2、IRF4、IRF8、IRX3、ISL1、ISL2、ITFG1、ITGA6、ITGAL、ITGB1、ITGB2、ITGB3、ITGB4、ITIH1、ITPR2、IWS1、JAK1、JAK2、JAG1、JMJD1C、JPH3、KALRN、KAT6A、KATNAL2、KCNN2、KCNT2、KDM2A、KIAA0256、KIAA0528、KIAA0564、

KIAA0586、KIAA1033、KIAA1166、KIAA1219、KIAA1409、KIAA1622、KIAA1787、KIF3B、KIF15、KIF16B、KIF5A、KIF5B、KIF9、KIN、KIR2DL5B、KIR3DL2、KIR3DL3、KIT、KLF3、KLF5、KLF7、KLF10、KLF12、KLF16、KLHL20、KLK12、KLKB1、KMT2A、KMT2B、KPNA5、KRAS、KREMEN1、KRIT1、KRT5、KRTCAP2、KYNUL1CAM、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、MYO19、MYO3A、MYO9B、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、PIEZ01、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、STAMBPL1、STARD6、STAT1、STAT3、STAT5A、STAT5B、STAT6、STK17B、STX3、STXBP1、SUCLG2、SULF2、SUPT6H、SUPT16H、SV2C、SYCP2、SYT6、SYCP1、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、WDC1、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和ZWINT。

[0220] 额外的示例性的编码靶标序列(例如,包含DNA或RNA(例如前体mRNA)的靶标序列)的基因包括基因包括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、IN080C、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、RP11-96020.4、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、CALCOC01、CALCOC02、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、CIDEA、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、KDEL2、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、DUOX1A1、DUS2、DUSP10、DUSP13、DUSP18、DUSP22、DYDC1、DYDC2、DYNLL1、DYNLT1、DYRK1A、DYRK2、DYRK4、RP11-500M8.7、DZIP1L、E2F6、ECHDC1、ECSIT、ECT2、EDC3、EDEM1、EDEM2、MMP24-AS1、RP4-61404.11、EEF1AKNMT、EEF1D、EFEMP1、EFHC1、EGFL7、EHF、EIF24、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、FBX018、FBX022、FBX031、FBX041、FBX044、FBX045、FBXW9、FCH01、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、FOX P1、FOXK1、FOX M1、FOX01、FOX P4、AC097634.4、FOXRED1、FPR1、FPR2、FRG1B、FRS2、FTO、FTSJ1、FUK、FUT10、FUT3、FUT6、FX YD3、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、VAR2、GTF3C2、GUCY1A3、GUCY1B3、GUK1、GULP1、GYPC、GYS1、GZF1、HAGH、HA02、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、HMGNA4、HMOX2、HNRNPC、HNRNPB、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、KCNA2、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、KYNUL3MBTL1、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、MCOIN3、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、MZP1、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、NDUFAP6、NDUFB2、NDUFC1、NDUFS1、NDUFS8、NDUFV1、NEDD1、NEIL1、NEIL2、NEK10、NEK11、NEK6、NEK9、NELFA、NEU4、NFAT5、NFE2、NFE2L2、AC019080.1、NFRKB、NFYA、NFYC、NIF3L1、NIPA2、NKIRAS1、NKX2-1、NLRC3、NME1、NME1-NME2、NME2、NME1-NME2、NME2、NME4、NME6、NME9、NOD1、NOL10、NOL8、NONO、NPAS1、NPIPA8、RP11-1212A22.1、NPIP3、NPIP4、NPIP9、NPL、NPM1、NPPA、NQ02、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、RBM1E、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、RP11-96020.4、SQRLD、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、SC02、SC0C、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、SLC01A2、SLC01C1、SLC02B1、SLFN11、SLFN12、SLFNL1、SLM01、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、STAMPB、STAMPB1、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、TMC04、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、TSP0、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、XXYL1、YIF1A、YIF1B、YIPF1、YIPF5、YPEL5、YWHAB、YWHAZ、YY1AP1、ZBTB1、ZBTB14、ZBTB18、ZBTB20、ZBTB21、ZBTB25、ZBTB33、ZBTB34、ZBTB38、ZBTB43、ZBTB49、ZBTB7B、ZBTB7C、ZBTB80S、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、FBX016、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、ZNFHIT3、ZSCAN21、ZSCAN25、ZSCAN30和ZSCAN32。

[0221] 在一些实施方案中,编码靶标序列的基因包含HTT基因。在一些实施方案中,编码靶标序列的基因包含MYB基因。在一些实施方案中,编码靶标序列的基因包含SMN2基因。在一些实施方案中,编码靶标序列的基因包含FOX1基因。

[0222] 可以通过本文所述的式(I)化合物调节的示例性基因尤其还可以包括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和RF02271。

[0223] 本文所述的化合物还可以用于调节包含特定剪接位点序列的序列,例如RNA序列(例如前体mRNA序列)。在一些实施方案中,剪接位点序列包含5'剪接位点序列。在一些实施方案中,剪接位点序列包含3'剪接位点序列。示例性基因序列和剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包括AAAgcaagu (SEQ ID NO:1)、AAAguaaaa (SEQ ID NO:2)、AAAguaaaau (SEQ ID NO:3)、AAAguaaagu (SEQ ID NO:4)、AAAguaaaua (SEQ ID NO:5)、AAAguaaaug (SEQ ID NO:6)、AAAguaaaau (SEQ ID NO:7)、AAAguaacac (SEQ ID NO:8)、AAAguaacca (SEQ ID NO:9)、AAAguaacuu (SEQ ID NO:10)、AAAguaagaa (SEQ ID NO:11)、AAAguaagac (SEQ ID NO:12)、AAAguaagag (SEQ ID NO:13)、AAAguaagau (SEQ ID NO:14)、AAAguaagca (SEQ ID NO:15)、AAAguaagcc (SEQ ID NO:16)、AAAguaagcu (SEQ ID NO:17)、AAAguaagga (SEQ ID NO:18)、AAAguaaggg (SEQ ID NO:19)、AAAguaaggu (SEQ ID NO:20)、AAAguaagua (SEQ ID NO:21)、AAAguaaguc (SEQ ID NO:22)、AAAguaagug (SEQ ID NO:23)、AAAguaaguu (SEQ ID NO:24)、AAAguaauuc (SEQ ID NO:25)、AAAguaauua (SEQ ID NO:26)、AAAguaacaaa (SEQ ID NO:27)、AAAguaaccgg (SEQ ID NO:28)、AAAguaacuag (SEQ ID NO:29)、AAAguaacugg (SEQ ID NO:30)、AAAguaacuuc (SEQ ID NO:31)、AAAguaacuug (SEQ ID NO:32)、AAAguaagcuu (SEQ ID NO:33)、AAAguaaggag (SEQ ID NO:34)、AAAguaaggau (SEQ ID NO:35)、AAAguaagggg (SEQ ID NO:36)、AAAguaaggua (SEQ ID NO:37)、AAAguaagua (SEQ ID NO:38)、AAAguaauuu (SEQ ID NO:39)、AAAguaauccu (SEQ ID NO:40)、AAAguaucuc (SEQ ID NO:41)、AAAguaugga (SEQ ID NO:42)、AAAguaugua (SEQ ID NO:43)、AAAguaugug (SEQ ID NO:44)、AAAguauguu (SEQ ID NO:45)、AAAguaauugg (SEQ ID NO:46)、AAAguaauuuu (SEQ ID NO:47)、AAAgucagau (SEQ ID NO:48)、AAAgucugag (SEQ ID NO:49)、AAAguaaaua (SEQ ID NO:50)、AAAgugagaa (SEQ ID NO:51)、AAAgugagac (SEQ ID NO:52)、AAAgugagag (SEQ ID NO:53)、AAAgugagau (SEQ ID NO:54)、AAAgugagca (SEQ ID NO:55)、AAAgugagcu (SEQ ID NO:56)、AAAgugaggg (SEQ ID NO:57)、AAAgugagua (SEQ ID NO:58)、AAAgugaguc (SEQ ID NO:59)、AAAgugagug (SEQ ID NO:60)、AAAgugaguu (SEQ ID NO:61)、AAAgugcguc (SEQ ID NO:62)、AAAgugcuga (SEQ ID NO:63)、AAAguggguc (SEQ ID NO:64)、AAAguggguu (SEQ ID NO:65)、AAAgugguaa (SEQ ID NO:66)、AAAguguaug (SEQ ID NO:67)、AAAgugugug (SEQ ID NO:68)、AAAguguguu (SEQ ID NO:69)、AAAguaaagu (SEQ ID NO:70)、AAAguaacuu (SEQ ID NO:71)、AAAguaugug (SEQ ID NO:72)、AAAguaaugu (SEQ ID NO:73)、AAAguaugagu (SEQ ID NO:74)、AAAguaugua (SEQ ID NO:75)、AACguaaaac (SEQ ID NO:76)、AACguaaagc (SEQ ID NO:77)、AACguaaagg (SEQ ID NO:78)。

78)、AACguaagca (SEQ ID NO:79)、AACguaaggg (SEQ ID NO:80)、AACguaaguc (SEQ ID NO:81)、AACguaagug (SEQ ID NO:82)、AACguaaugg (SEQ ID NO:83)、AACguaguga (SEQ ID NO:84)、AACguaugua (SEQ ID NO:85)、AACguauguu (SEQ ID NO:86)、AACgugagca (SEQ ID NO:87)、AACgugagga (SEQ ID NO:88)、AACgugauuu (SEQ ID NO:89)、AACgugggau (SEQ ID NO:90)、AACgugggua (SEQ ID NO:91)、AACguguguu (SEQ ID NO:92)、AACguuggua (SEQ ID NO:93)、AAGgcaaaau (SEQ ID NO:94)、AAGgcaagag (SEQ ID NO:95)、AAGgcaagau (SEQ ID NO:96)、AAGgcaagcc (SEQ ID NO:97)、AAGgcaagga (SEQ ID NO:98)、AAGgcaaggg (SEQ ID NO:99)、AAGgcaagug (SEQ ID NO:100)、AAGgcaaguu (SEQ ID NO:101)、AAGgcacugc (SEQ ID NO:102)、AAGgcagaaa (SEQ ID NO:103)、AAGgcaggau (SEQ ID NO:104)、AAGgcaggca (SEQ ID NO:105)、AAGgcaggga (SEQ ID NO:106)、AAGgcagggg (SEQ ID NO:107)、AAGgcaggua (SEQ ID NO:108)、AAGgcaggug (SEQ ID NO:109)、AAGgcaucuc (SEQ ID NO:110)、AAGgcaugcu (SEQ ID NO:111)、AAGgcaugga (SEQ ID NO:112)、AAGgcauguu (SEQ ID NO:113)、AAGgcauuau (SEQ ID NO:114)、AAGgcgagcu (SEQ ID NO:115)、AAGgcgaguc (SEQ ID NO:116)、AAGgcgaguu (SEQ ID NO:117)、AAGgcuagcc (SEQ ID NO:118)、AAGguaaaaa (SEQ ID NO:119)、AAGguaaaac (SEQ ID NO:120)、AAGguaaaaag (SEQ ID NO:121)、AAGguaaaaau (SEQ ID NO:122)、AAGguaaaca (SEQ ID NO:123)、AAGguaaacc (SEQ ID NO:124)、AAGguaaacu (SEQ ID NO:125)、AAGguaaaga (SEQ ID NO:126)、AAGguaaagc (SEQ ID NO:127)、AAGguaaagg (SEQ ID NO:128)、AAGguaaagu (SEQ ID NO:129)、AAGguaaaaua (SEQ ID NO:130)、AAGguaaauc (SEQ ID NO:131)、AAGguaaaug (SEQ ID NO:132)、AAGguaaaauu (SEQ ID NO:133)、AAGguaacaa (SEQ ID NO:134)、AAGguaacau (SEQ ID NO:135)、AAGguaaccc (SEQ ID NO:136)、AAGguaacua (SEQ ID NO:137)、AAGguaacuc (SEQ ID NO:138)、AAGguaacug (SEQ ID NO:139)、AAGguaacuu (SEQ ID NO:140)、AAGguaagaa (SEQ ID NO:141)、AAGguaagac (SEQ ID NO:142)、AAGguaagag (SEQ ID NO:143)、AAGguaagau (SEQ ID NO:144)、AAGguaagca (SEQ ID NO:145)、AAGguaagcc (SEQ ID NO:146)、AAGguaagcg (SEQ ID NO:147)、AAGguaagcu (SEQ ID NO:148)、AAGguaagga (SEQ ID NO:149)、AAGguaaggc (SEQ ID NO:150)、AAGguaaggg (SEQ ID NO:151)、AAGguaaggu (SEQ ID NO:152)、AAGguaagua (SEQ ID NO:153)、AAGguaaguc (SEQ ID NO:154)、AAGguaagug (SEQ ID NO:155)、AAGguaaguu (SEQ ID NO:156)、AAGguaauaa (SEQ ID NO:157)、AAGguaauac (SEQ ID NO:158)、AAGguaauag (SEQ ID NO:159)、AAGguaauau (SEQ ID NO:160)、AAGguaauca (SEQ ID NO:161)、AAGguaaucc (SEQ ID NO:162)、AAGguaauuc (SEQ ID NO:163)、AAGguaauga (SEQ ID NO:164)、AAGguaaugc (SEQ ID NO:165)、AAGguaaugg (SEQ ID NO:166)、AAGguaaugu (SEQ ID NO:167)、AAGguaauua (SEQ ID NO:168)、AAGguaauuc (SEQ ID NO:169)、AAGguaauug (SEQ ID NO:170)、AAGguaauuu (SEQ ID NO:171)、AAGguacaaa (SEQ ID NO:172)、AAGguacaag (SEQ ID NO:173)、AAGguacaau (SEQ ID NO:174)、AAGguacacc (SEQ ID NO:175)、AAGguacacu (SEQ ID NO:176)、AAGguacagg (SEQ ID NO:177)、AAGguacagu (SEQ ID NO:178)、AAGguacaua (SEQ ID NO:179)、AAGguacaug (SEQ ID NO:180)、AAGguacauu (SEQ ID NO:181)、AAGguaccaaa (SEQ ID NO:182)、AAGguaccag (SEQ ID NO:183)、AAGguaccca (SEQ ID NO:184)、AAGguaccu (SEQ ID NO:185)、AAGguaccuc (SEQ ID NO:186)、AAGguaccug (SEQ ID NO:187)、AAGguaccuu (SEQ ID NO:188)、AAGguacgaa (SEQ ID NO:189)、AAGguacggg (SEQ ID NO:190)、AAGguacggg (SEQ ID NO:191)、AAGguacguc (SEQ ID NO:192)、AAGguacguu (SEQ ID NO:193)、AAGguacuaa (SEQ ID NO:194)、AAGguacuau (SEQ ID NO:195)

NO:195)、AAGguacucu (SEQ ID NO:196)、AAGguacuga (SEQ ID NO:197)、AAGguacugc (SEQ ID NO:198)、AAGguacugu (SEQ ID NO:199)、AAGguacuuc (SEQ ID NO:200)、AAGguacuug (SEQ ID NO:201)、AAGguacuuu (SEQ ID NO:202)、AAGguagaaa (SEQ ID NO:203)、AAGguagaac (SEQ ID NO:204)、AAGguagaca (SEQ ID NO:205)、AAGguagacc (SEQ ID NO:206)、AAGguagacu (SEQ ID NO:207)、AAGguagagu (SEQ ID NO:208)、AAGguagaua (SEQ ID NO:209)、AAGguagcaa (SEQ ID NO:210)、AAGguagcag (SEQ ID NO:211)、AAGguagcca (SEQ ID NO:212)、AAGguagccu (SEQ ID NO:213)、AAGguagcua (SEQ ID NO:214)、AAGguagcug (SEQ ID NO:215)、AAGguagcuu (SEQ ID NO:216)、AAGguaggaa (SEQ ID NO:217)、AAGguaggag (SEQ ID NO:218)、AAGguaggau (SEQ ID NO:219)、AAGguaggca (SEQ ID NO:220)、AAGguaggcc (SEQ ID NO:221)、AAGguaggcu (SEQ ID NO:222)、AAGguaggga (SEQ ID NO:223)、AAGguagggc (SEQ ID NO:224)、AAGguagggg (SEQ ID NO:225)、AAGguagggu (SEQ ID NO:226)、AAGguaggua (SEQ ID NO:227)、AAGguagguc (SEQ ID NO:228)、AAGguaggug (SEQ ID NO:229)、AAGguagguu (SEQ ID NO:230)、AAGguaguaa (SEQ ID NO:231)、AAGguaguag (SEQ ID NO:232)、AAGguagucu (SEQ ID NO:233)、AAGguagugc (SEQ ID NO:234)、AAGguagugg (SEQ ID NO:235)、AAGguaguuc (SEQ ID NO:236)、AAGguaguuu (SEQ ID NO:237)、AAGguauaaa (SEQ ID NO:238)、AAGguauaau (SEQ ID NO:239)、AAGguauaca (SEQ ID NO:240)、AAGguauacu (SEQ ID NO:241)、AAGguauaua (SEQ ID NO:242)、AAGguauauc (SEQ ID NO:243)、AAGguauaug (SEQ ID NO:244)、AAGguauauu (SEQ ID NO:245)、AAGguaucac (SEQ ID NO:246)、AAGguaucag (SEQ ID NO:247)、AAGguauccc (SEQ ID NO:248)、AAGguauccu (SEQ ID NO:249)、AAGguaucuc (SEQ ID NO:250)、AAGguaucug (SEQ ID NO:251)、AAGguaucuu (SEQ ID NO:252)、AAGguaugaa (SEQ ID NO:253)、AAGguaugac (SEQ ID NO:254)、AAGguaugag (SEQ ID NO:255)、AAGguaugau (SEQ ID NO:256)、AAGguaugca (SEQ ID NO:257)、AAGguaugcc (SEQ ID NO:258)、AAGguaugcu (SEQ ID NO:259)、AAGguaugga (SEQ ID NO:260)、AAGguauggc (SEQ ID NO:261)、AAGguauggg (SEQ ID NO:262)、AAGguaugua (SEQ ID NO:263)、AAGguauguc (SEQ ID NO:264)、AAGguaugug (SEQ ID NO:265)、AAGguauguu (SEQ ID NO:266)、AAGguauuaa (SEQ ID NO:267)、AAGguauuac (SEQ ID NO:268)、AAGguauuag (SEQ ID NO:269)、AAGguauuau (SEQ ID NO:270)、AAGguauuuc (SEQ ID NO:271)、AAGguauuga (SEQ ID NO:272)、AAGguauugu (SEQ ID NO:273)、AAGguauuuu (SEQ ID NO:274)、AAGguauuuc (SEQ ID NO:275)、AAGguauuug (SEQ ID NO:276)、AAGguauuuu (SEQ ID NO:277)、AAGgucaaa (SEQ ID NO:278)、AAGgucaaga (SEQ ID NO:279)、AAGgucaagu (SEQ ID NO:280)、AAGgucacag (SEQ ID NO:281)、AAGgucagaa (SEQ ID NO:282)、AAGgucagac (SEQ ID NO:283)、AAGgucagag (SEQ ID NO:284)、AAGgucagca (SEQ ID NO:285)、AAGgucagcc (SEQ ID NO:286)、AAGgucagcg (SEQ ID NO:287)、AAGgucagcu (SEQ ID NO:288)、AAGgucagga (SEQ ID NO:289)、AAGgucaggc (SEQ ID NO:290)、AAGgucaggg (SEQ ID NO:291)、AAGgucaggu (SEQ ID NO:292)、AAGgucagua (SEQ ID NO:293)、AAGgucaguc (SEQ ID NO:294)、AAGgucagug (SEQ ID NO:295)、AAGgucaguu (SEQ ID NO:296)、AAGgucauag (SEQ ID NO:297)、AAGgucaucu (SEQ ID NO:298)、AAGguccaca (SEQ ID NO:299)、AAGguccaga (SEQ ID NO:300)、AAGguccaua (SEQ ID NO:301)、AAGgucccag (SEQ ID NO:302)、AAGgucccuc (SEQ ID NO:303)、AAGguccuuc (SEQ ID NO:304)、AAGgucgagg (SEQ ID NO:305)、AAGgucuaau (SEQ ID NO:306)、AAGgucuacc (SEQ ID NO:307)、AAGgucuaua (SEQ ID NO:308)、AAGgucuccu (SEQ ID NO:309)、AAGgucucug (SEQ ID NO:310)、AAGgucucuu (SEQ ID NO:311)、AAGgucugaa (SEQ ID

NO:312)、AAGgucugag (SEQ ID NO:313)、AAGgucugga (SEQ ID NO:314)、AAGgucuggg (SEQ ID NO:315)、AAGgucugua (SEQ ID NO:316)、AAGgucuguu (SEQ ID NO:317)、AAGgucuucu (SEQ ID NO:318)、AAGgucuuuu (SEQ ID NO:319)、AAGgugaaac (SEQ ID NO:320)、AAGgugaaag (SEQ ID NO:321)、AAGgugaaau (SEQ ID NO:322)、AAGgugaacu (SEQ ID NO:323)、AAGgugaagc (SEQ ID NO:324)、AAGgugaagg (SEQ ID NO:325)、AAGgugaagu (SEQ ID NO:326)、AAGgugaaua (SEQ ID NO:327)、AAGgugaaug (SEQ ID NO:328)、AAGgugaauu (SEQ ID NO:329)、AAGgugacaa (SEQ ID NO:330)、AAGgugacag (SEQ ID NO:331)、AAGgugacau (SEQ ID NO:332)、AAGgugacug (SEQ ID NO:333)、AAGgugacuu (SEQ ID NO:334)、AAGgugagaa (SEQ ID NO:335)、AAGgugagac (SEQ ID NO:336)、AAGgugagag (SEQ ID NO:337)、AAGgugagau (SEQ ID NO:338)、AAGgugagca (SEQ ID NO:339)、AAGgugagcc (SEQ ID NO:340)、AAGgugagcg (SEQ ID NO:341)、AAGgugagcu (SEQ ID NO:342)、AAGgugagga (SEQ ID NO:343)、AAGgugaggc (SEQ ID NO:344)、AAGgugaggg (SEQ ID NO:345)、AAGgugaggu (SEQ ID NO:346)、AAGgugagua (SEQ ID NO:347)、AAGgugaguc (SEQ ID NO:348)、AAGgugagug (SEQ ID NO:349)、AAGgugaguu (SEQ ID NO:350)、AAGgugauaa (SEQ ID NO:351)、AAGgugauca (SEQ ID NO:352)、AAGgugaucc (SEQ ID NO:353)、AAGgugauga (SEQ ID NO:354)、AAGgugauc (SEQ ID NO:355)、AAGgugaugu (SEQ ID NO:356)、AAGgugauua (SEQ ID NO:357)、AAGgugauug (SEQ ID NO:358)、AAGgugauuu (SEQ ID NO:359)、AAGgugcaca (SEQ ID NO:360)、AAGgugcauc (SEQ ID NO:361)、AAGgugcccu (SEQ ID NO:362)、AAGgugccug (SEQ ID NO:363)、AAGgugcgug (SEQ ID NO:364)、AAGgugcguu (SEQ ID NO:365)、AAGgugcucc (SEQ ID NO:366)、AAGgugcuga (SEQ ID NO:367)、AAGgugcugc (SEQ ID NO:368)、AAGgugcugg (SEQ ID NO:369)、AAGgugcuua (SEQ ID NO:370)、AAGgugcuuu (SEQ ID NO:371)、AAGguggaua (SEQ ID NO:372)、AAGguggcua (SEQ ID NO:373)、AAGguggcug (SEQ ID NO:374)、AAGguggcuu (SEQ ID NO:375)、AAGgugggaa (SEQ ID NO:376)、AAGgugggag (SEQ ID NO:377)、AAGgugggau (SEQ ID NO:378)、AAGgugggca (SEQ ID NO:379)、AAGgugggcc (SEQ ID NO:380)、AAGgugggcg (SEQ ID NO:381)、AAGgugggga (SEQ ID NO:382)、AAGgugggggu (SEQ ID NO:383)、AAGgugggua (SEQ ID NO:384)、AAGgugggug (SEQ ID NO:385)、AAGguggguu (SEQ ID NO:386)、AAGgugggaa (SEQ ID NO:387)、AAGguggguac (SEQ ID NO:388)、AAGguggguau (SEQ ID NO:389)、AAGgugggug (SEQ ID NO:390)、AAGguggguua (SEQ ID NO:391)、AAGguggguuc (SEQ ID NO:392)、AAGguggguuu (SEQ ID NO:393)、AAGguguaag (SEQ ID NO:394)、AAGgugucaa (SEQ ID NO:395)、AAGgugucag (SEQ ID NO:396)、AAGgugucug (SEQ ID NO:397)、AAGgugugaa (SEQ ID NO:398)、AAGgugugag (SEQ ID NO:399)、AAGgugugca (SEQ ID NO:400)、AAGgugugga (SEQ ID NO:401)、AAGguguggu (SEQ ID NO:402)、AAGgugugua (SEQ ID NO:403)、AAGguguguc (SEQ ID NO:404)、AAGgugugug (SEQ ID NO:405)、AAGguguguu (SEQ ID NO:406)、AAGguguucu (SEQ ID NO:407)、AAGguguugc (SEQ ID NO:408)、AAGguguugg (SEQ ID NO:409)、AAGguguuug (SEQ ID NO:410)、AAGguuaaaa (SEQ ID NO:411)、AAGguuaaca (SEQ ID NO:412)、AAGguuaagc (SEQ ID NO:413)、AAGguuaauu (SEQ ID NO:414)、AAGguuacau (SEQ ID NO:415)、AAGguuagaa (SEQ ID NO:416)、AAGguuagau (SEQ ID NO:417)、AAGguuagca (SEQ ID NO:418)、AAGguuagcc (SEQ ID NO:419)、AAGguuagga (SEQ ID NO:420)、AAGguuaggc (SEQ ID NO:421)、AAGguuagua (SEQ ID NO:422)、AAGguuaguc (SEQ ID NO:423)、AAGguuagug (SEQ ID NO:424)、AAGguuaguu (SEQ ID NO:425)、AAGguuauag (SEQ ID NO:426)、AAGguuauga (SEQ ID NO:427)、AAGguucaaa (SEQ ID NO:428)、AAGguucaag (SEQ ID

NO:429)、AAGguuccuu (SEQ ID NO:430)、AAGguucggc (SEQ ID NO:431)、AAGguucguu (SEQ ID NO:432)、AAGguucuaa (SEQ ID NO:433)、AAGguucuga (SEQ ID NO:434)、AAGguucuaa (SEQ ID NO:435)、AAGguugaau (SEQ ID NO:436)、AAGguugacu (SEQ ID NO:437)、AAGguugagg (SEQ ID NO:438)、AAGguugagu (SEQ ID NO:439)、AAGguugaua (SEQ ID NO:440)、AAGguugcac (SEQ ID NO:441)、AAGguugcug (SEQ ID NO:442)、AAGguuggaa (SEQ ID NO:443)、AAGguuggca (SEQ ID NO:444)、AAGguuggga (SEQ ID NO:445)、AAGguugggg (SEQ ID NO:446)、AAGguuggua (SEQ ID NO:447)、AAGguugguc (SEQ ID NO:448)、AAGguuggug (SEQ ID NO:449)、AAGguugguu (SEQ ID NO:450)、AAGguuguaa (SEQ ID NO:451)、AAGguugucc (SEQ ID NO:452)、AAGguugugc (SEQ ID NO:453)、AAGguuguua (SEQ ID NO:454)、AAGguuuacc (SEQ ID NO:455)、AAGguuuaua (SEQ ID NO:456)、AAGguuuauu (SEQ ID NO:457)、AAGguuuuccu (SEQ ID NO:458)、AAGguuuucgu (SEQ ID NO:459)、AAGguuugag (SEQ ID NO:460)、AAGguuugca (SEQ ID NO:461)、AAGguuugcc (SEQ ID NO:462)、AAGguuugcu (SEQ ID NO:463)、AAGguuugga (SEQ ID NO:464)、AAGguuuggu (SEQ ID NO:465)、AAGguuugua (SEQ ID NO:466)、AAGguuuguc (SEQ ID NO:467)、AAGguuugug (SEQ ID NO:468)、AAGguuuuaa (SEQ ID NO:469)、AAGguuuuca (SEQ ID NO:470)、AAGguuuucg (SEQ ID NO:471)、AAGguuuugc (SEQ ID NO:472)、AAGguuuugu (SEQ ID NO:473)、AAGguuuuuu (SEQ ID NO:474)、AAUgcaagua (SEQ ID NO:475)、AAUgcaaguc (SEQ ID NO:476)、AAUgaaaaca (SEQ ID NO:477)、AAUgaaaaua (SEQ ID NO:478)、AAUgaaaaua (SEQ ID NO:479)、AAUgaaaaua (SEQ ID NO:480)、AAUgaaaauu (SEQ ID NO:481)、AAUguaacua (SEQ ID NO:482)、AAUguaagaa (SEQ ID NO:483)、AAUguaagag (SEQ ID NO:484)、AAUguaagau (SEQ ID NO:485)、AAUguaagcc (SEQ ID NO:486)、AAUguaagcu (SEQ ID NO:487)、AAUguaagga (SEQ ID NO:488)、AAUguaagua (SEQ ID NO:489)、AAUguaaguc (SEQ ID NO:490)、AAUguaagug (SEQ ID NO:491)、AAUguaaguu (SEQ ID NO:492)、AAUguaauca (SEQ ID NO:493)、AAUguaauga (SEQ ID NO:494)、AAUguaaugu (SEQ ID NO:495)、AAUguacauc (SEQ ID NO:496)、AAUguacaug (SEQ ID NO:497)、AAUguacgau (SEQ ID NO:498)、AAUguacgua (SEQ ID NO:499)、AAUguacguc (SEQ ID NO:500)、AAUguacgug (SEQ ID NO:501)、AAUguacucu (SEQ ID NO:502)、AAUguaggca (SEQ ID NO:503)、AAUguagguu (SEQ ID NO:504)、AAUguaucua (SEQ ID NO:505)、AAUguaugaa (SEQ ID NO:506)、AAUguaugua (SEQ ID NO:507)、AAUguaugug (SEQ ID NO:508)、AAUguauguu (SEQ ID NO:509)、AAUgucagag (SEQ ID NO:510)、AAUgucagau (SEQ ID NO:511)、AAUgucagcu (SEQ ID NO:512)、AAUgucagua (SEQ ID NO:513)、AAUgucaguc (SEQ ID NO:514)、AAUgucagug (SEQ ID NO:515)、AAUgucaguu (SEQ ID NO:516)、AAUgucggua (SEQ ID NO:517)、AAUgucuguu (SEQ ID NO:518)、AAUgugagaa (SEQ ID NO:519)、AAUgugagca (SEQ ID NO:520)、AAUgugagcc (SEQ ID NO:521)、AAUgugagga (SEQ ID NO:522)、AAUgugagua (SEQ ID NO:523)、AAUgugaguc (SEQ ID NO:524)、AAUgugagug (SEQ ID NO:525)、AAUgugaguu (SEQ ID NO:526)、AAUgugauau (SEQ ID NO:527)、AAUgugcaua (SEQ ID NO:528)、AAUgugcgua (SEQ ID NO:529)、AAUgugcguc (SEQ ID NO:530)、AAUgugggac (SEQ ID NO:531)、AAUguggguc (SEQ ID NO:532)、AAUgugggug (SEQ ID NO:533)、AAUgugguuu (SEQ ID NO:534)、AAUgugugua (SEQ ID NO:535)、AAUguuaagu (SEQ ID NO:536)、AAUguuagaa (SEQ ID NO:537)、AAUguuagau (SEQ ID NO:538)、AAUguuagua (SEQ ID NO:539)、AAUguuggug (SEQ ID NO:540)、ACAgcaagua (SEQ ID NO:541)、ACAguaaaaua (SEQ ID NO:542)、ACAguaaaug (SEQ ID NO:543)、ACAguaagaa (SEQ ID NO:544)、ACAguaagca (SEQ ID NO:545)、ACAguaagua (SEQ ID

NO:546)、ACAguaaguc (SEQ ID NO:547)、ACAguaagug (SEQ ID NO:548)、ACAguaaguu (SEQ ID NO:549)、ACAguacgua (SEQ ID NO:550)、ACAguaggug (SEQ ID NO:551)、ACAguaaag (SEQ ID NO:552)、ACAguaugua (SEQ ID NO:553)、ACAgucaguu (SEQ ID NO:554)、ACAgugagaa (SEQ ID NO:555)、ACAgugagcc (SEQ ID NO:556)、ACAgugagcu (SEQ ID NO:557)、ACAgugagga (SEQ ID NO:558)、ACAgugaggu (SEQ ID NO:559)、ACAgugagua (SEQ ID NO:560)、ACAgugaguc (SEQ ID NO:561)、ACAgugagug (SEQ ID NO:562)、ACAgugaguu (SEQ ID NO:563)、ACAgugggua (SEQ ID NO:564)、ACAguggguu (SEQ ID NO:565)、ACAguguaaa (SEQ ID NO:566)、ACAguaaagc (SEQ ID NO:567)、ACAguaaagu (SEQ ID NO:568)、ACAguaaugu (SEQ ID NO:569)、ACAgugagu (SEQ ID NO:570)、ACAguguga (SEQ ID NO:571)、ACCGuaagua (SEQ ID NO:572)、ACCGugagaa (SEQ ID NO:573)、ACCGugagca (SEQ ID NO:574)、ACCGugaguu (SEQ ID NO:575)、ACCGugggug (SEQ ID NO:576)、ACGguaaaac (SEQ ID NO:577)、ACGguaacua (SEQ ID NO:578)、ACGguagua (SEQ ID NO:579)、ACGguaagug (SEQ ID NO:580)、ACGguaaguu (SEQ ID NO:581)、ACGguauua (SEQ ID NO:582)、ACGguauuu (SEQ ID NO:583)、ACGguacaau (SEQ ID NO:584)、ACGguacagu (SEQ ID NO:585)、ACGguaccag (SEQ ID NO:586)、ACGguacggu (SEQ ID NO:587)、ACGguacgua (SEQ ID NO:588)、ACGguaggaa (SEQ ID NO:589)、ACGguaggag (SEQ ID NO:590)、ACGguaggug (SEQ ID NO:591)、ACGguaguaa (SEQ ID NO:592)、ACGguauaau (SEQ ID NO:593)、ACGguaugac (SEQ ID NO:594)、ACGguaugcg (SEQ ID NO:595)、ACGguaugua (SEQ ID NO:596)、ACGguauguc (SEQ ID NO:597)、ACGgugaaac (SEQ ID NO:598)、ACGgugaagu (SEQ ID NO:599)、ACGgugaauc (SEQ ID NO:600)、ACGgugacag (SEQ ID NO:601)、ACGgugacca (SEQ ID NO:602)、ACGgugagaa (SEQ ID NO:603)、ACGgugagau (SEQ ID NO:604)、ACGgugagcc (SEQ ID NO:605)、ACGgugagua (SEQ ID NO:606)、ACGgugagug (SEQ ID NO:607)、ACGgugaguu (SEQ ID NO:608)、ACGgugcgug (SEQ ID NO:609)、ACGguggcac (SEQ ID NO:610)、ACGguggggc (SEQ ID NO:611)、ACGgugggug (SEQ ID NO:612)、ACGguguagu (SEQ ID NO:613)、ACGgugucac (SEQ ID NO:614)、ACGgugugua (SEQ ID NO:615)、ACGguguguu (SEQ ID NO:616)、ACGguuagug (SEQ ID NO:617)、ACGguuaguu (SEQ ID NO:618)、ACGguucaau (SEQ ID NO:619)、ACUguaaaau (SEQ ID NO:620)、ACUguaagaa (SEQ ID NO:621)、ACUguaagac (SEQ ID NO:622)、ACUguaagca (SEQ ID NO:623)、ACUguaagcu (SEQ ID NO:624)、ACUguaagua (SEQ ID NO:625)、ACUguaaguc (SEQ ID NO:626)、ACUguaaguu (SEQ ID NO:627)、ACUguacguu (SEQ ID NO:628)、ACUguacugc (SEQ ID NO:629)、ACUguaggcu (SEQ ID NO:630)、ACUguaggua (SEQ ID NO:631)、ACUguauuu (SEQ ID NO:632)、ACUguaugaa (SEQ ID NO:633)、ACUguaugcu (SEQ ID NO:634)、ACUguaugug (SEQ ID NO:635)、ACUguauucc (SEQ ID NO:636)、ACUgucagcu (SEQ ID NO:637)、ACUgucagug (SEQ ID NO:638)、ACUgugaacg (SEQ ID NO:639)、ACUgugagca (SEQ ID NO:640)、ACUgugagcg (SEQ ID NO:641)、ACUgugagcu (SEQ ID NO:642)、ACUgugagua (SEQ ID NO:643)、ACUgugaguc (SEQ ID NO:644)、ACUgugagug (SEQ ID NO:645)、ACUgugaguu (SEQ ID NO:646)、ACUgugggua (SEQ ID NO:647)、ACUgugugug (SEQ ID NO:648)、ACUguuaagu (SEQ ID NO:649)、AGAgcaagua (SEQ ID NO:650)、AGAguaaaac (SEQ ID NO:651)、AGAguaaaacg (SEQ ID NO:652)、AGAguaaaga (SEQ ID NO:653)、AGAguaaagu (SEQ ID NO:654)、AGAguaaauc (SEQ ID NO:655)、AGAguaaaug (SEQ ID NO:656)、AGAguaacau (SEQ ID NO:657)、AGAguaacua (SEQ ID NO:658)、AGAguaagaa (SEQ ID NO:659)、AGAguaagac (SEQ ID NO:660)、AGAguaagag (SEQ ID NO:661)、AGAguaagau (SEQ ID NO:662)、AGAguaagca (SEQ ID

NO:663)、AGAguaagcu (SEQ ID NO:664)、AGAguaagga (SEQ ID NO:665)、AGAguaaggc (SEQ ID NO:666)、AGAguaaggg (SEQ ID NO:667)、AGAguaaggu (SEQ ID NO:668)、AGAguaaguc (SEQ ID NO:669)、AGAguaagug (SEQ ID NO:670)、AGAguaaguu (SEQ ID NO:671)、AGAguaauaa (SEQ ID NO:672)、AGAguaaugu (SEQ ID NO:673)、AGAguaauuc (SEQ ID NO:674)、AGAguaauuu (SEQ ID NO:675)、AGAguacacc (SEQ ID NO:676)、AGAguaccug (SEQ ID NO:677)、AGAguacgug (SEQ ID NO:678)、AGAguacucu (SEQ ID NO:679)、AGAguacuga (SEQ ID NO:680)、AGAguacuuu (SEQ ID NO:681)、AGAguagcug (SEQ ID NO:682)、AGAguaggaa (SEQ ID NO:683)、AGAguaggga (SEQ ID NO:684)、AGAguagggg (SEQ ID NO:685)、AGAguagguc (SEQ ID NO:686)、AGAguaggug (SEQ ID NO:687)、AGAguagguu (SEQ ID NO:688)、AGAguaauua (SEQ ID NO:689)、AGAguaauuu (SEQ ID NO:690)、AGAguaugaa (SEQ ID NO:691)、AGAguaugac (SEQ ID NO:692)、AGAguaugau (SEQ ID NO:693)、AGAguauguc (SEQ ID NO:694)、AGAguaugug (SEQ ID NO:695)、AGAguauguu (SEQ ID NO:696)、AGAguaauua (SEQ ID NO:697)、AGAguaauuu (SEQ ID NO:698)、AGAgucagug (SEQ ID NO:699)、AGAgugagac (SEQ ID NO:700)、AGAgugagag (SEQ ID NO:701)、AGAgugagau (SEQ ID NO:702)、AGAgugagca (SEQ ID NO:703)、AGAgugagua (SEQ ID NO:704)、AGAgugaguc (SEQ ID NO:705)、AGAgugagug (SEQ ID NO:706)、AGAgugaguu (SEQ ID NO:707)、AGAgugcguc (SEQ ID NO:708)、AGAgugggga (SEQ ID NO:709)、AGAgugggug (SEQ ID NO:710)、AGAgugugug (SEQ ID NO:711)、AGAguguuuc (SEQ ID NO:712)、AGAguuagua (SEQ ID NO:713)、AGAguugaga (SEQ ID NO:714)、AGAguugagu (SEQ ID NO:715)、AGAguugguu (SEQ ID NO:716)、AGAguuugau (SEQ ID NO:717)、AGCguaagcu (SEQ ID NO:718)、AGCguaagug (SEQ ID NO:719)、AGCgugagcc (SEQ ID NO:720)、AGCgugagug (SEQ ID NO:721)、AGCguuguuc (SEQ ID NO:722)、AGGgcagagu (SEQ ID NO:723)、AGGgcagccu (SEQ ID NO:724)、AGGgcuaagua (SEQ ID NO:725)、AGGguaaaga (SEQ ID NO:726)、AGGguaaaaua (SEQ ID NO:727)、AGGguaaauc (SEQ ID NO:728)、AGGguaaaau (SEQ ID NO:729)、AGGguaacca (SEQ ID NO:730)、AGGguaacug (SEQ ID NO:731)、AGGguaacuu (SEQ ID NO:732)、AGGguaagaa (SEQ ID NO:733)、AGGguaagag (SEQ ID NO:734)、AGGguaagau (SEQ ID NO:735)、AGGguaagca (SEQ ID NO:736)、AGGguaagga (SEQ ID NO:737)、AGGguaaggc (SEQ ID NO:738)、AGGguaaggg (SEQ ID NO:739)、AGGguaagua (SEQ ID NO:740)、AGGguaaguc (SEQ ID NO:741)、AGGguaagug (SEQ ID NO:742)、AGGguaaguu (SEQ ID NO:743)、AGGguaauac (SEQ ID NO:744)、AGGguaauga (SEQ ID NO:745)、AGGguaauua (SEQ ID NO:746)、AGGguaauuu (SEQ ID NO:747)、AGGguacacc (SEQ ID NO:748)、AGGguacagu (SEQ ID NO:749)、AGGguacggu (SEQ ID NO:750)、AGGguaggac (SEQ ID NO:751)、AGGguaggag (SEQ ID NO:752)、AGGguaggca (SEQ ID NO:753)、AGGguaggcc (SEQ ID NO:754)、AGGguaggga (SEQ ID NO:755)、AGGguagggu (SEQ ID NO:756)、AGGguagguc (SEQ ID NO:757)、AGGguaggug (SEQ ID NO:758)、AGGguagguu (SEQ ID NO:759)、AGGguauuaa (SEQ ID NO:760)、AGGguaugac (SEQ ID NO:761)、AGGguaugag (SEQ ID NO:762)、AGGguaugau (SEQ ID NO:763)、AGGguaugca (SEQ ID NO:764)、AGGguaugcu (SEQ ID NO:765)、AGGguauggg (SEQ ID NO:766)、AGGguauggu (SEQ ID NO:767)、AGGguaugua (SEQ ID NO:768)、AGGguauguc (SEQ ID NO:769)、AGGguaugug (SEQ ID NO:770)、AGGguauuac (SEQ ID NO:771)、AGGguauuuc (SEQ ID NO:772)、AGGguaauuc (SEQ ID NO:773)、AGGgucagag (SEQ ID NO:774)、AGGgucagca (SEQ ID NO:775)、AGGgucagga (SEQ ID NO:776)、AGGgucaggg (SEQ ID NO:777)、AGGgucagug (SEQ ID NO:778)、AGGgucaguu (SEQ ID NO:779)、AGGguccccu (SEQ ID

NO:780)、AGGgucggga (SEQ ID NO:781)、AGGgucugca (SEQ ID NO:782)、AGGgucuguu (SEQ ID NO:783)、AGGgugaaga (SEQ ID NO:784)、AGGgugacua (SEQ ID NO:785)、AGGgugagaa (SEQ ID NO:786)、AGGgugagac (SEQ ID NO:787)、AGGgugagag (SEQ ID NO:788)、AGGgugagca (SEQ ID NO:789)、AGGgugagcc (SEQ ID NO:790)、AGGgugagcu (SEQ ID NO:791)、AGGgugagga (SEQ ID NO:792)、AGGgugaggg (SEQ ID NO:793)、AGGgugaggu (SEQ ID NO:794)、AGGgugagua (SEQ ID NO:795)、AGGgugaguc (SEQ ID NO:796)、AGGgugagug (SEQ ID NO:797)、AGGgugaguu (SEQ ID NO:798)、AGGgugggga (SEQ ID NO:799)、AGGguggggu (SEQ ID NO:800)、AGGgugggua (SEQ ID NO:801)、AGGgugggug (SEQ ID NO:802)、AGGgugugua (SEQ ID NO:803)、AGGgugugug (SEQ ID NO:804)、AGGguuaaug (SEQ ID NO:805)、AGGguuagaa (SEQ ID NO:806)、AGGguuaguu (SEQ ID NO:807)、AGGguuggug (SEQ ID NO:808)、AGGguuugug (SEQ ID NO:809)、AGGguuuguu (SEQ ID NO:810)、AGUguaaaag (SEQ ID NO:811)、AGUguaaaaua (SEQ ID NO:812)、AGUguaaaau (SEQ ID NO:813)、AGUguaagaa (SEQ ID NO:814)、AGUguaagag (SEQ ID NO:815)、AGUguaagau (SEQ ID NO:816)、AGUguaagca (SEQ ID NO:817)、AGUguaagcc (SEQ ID NO:818)、AGUguaagua (SEQ ID NO:819)、AGUguaagug (SEQ ID NO:820)、AGUguaaguu (SEQ ID NO:821)、AGUguaauug (SEQ ID NO:822)、AGUguaggac (SEQ ID NO:823)、AGUguagguc (SEQ ID NO:824)、AGUguaugag (SEQ ID NO:825)、AGUguaugua (SEQ ID NO:826)、AGUguauguu (SEQ ID NO:827)、AGUguauguu (SEQ ID NO:828)、AGUguaauua (SEQ ID NO:829)、AGUgucaguc (SEQ ID NO:830)、AGUgugagag (SEQ ID NO:831)、AGUgugagca (SEQ ID NO:832)、AGUgugagcc (SEQ ID NO:833)、AGUgugagcu (SEQ ID NO:834)、AGUgugagua (SEQ ID NO:835)、AGUgugaguc (SEQ ID NO:836)、AGUgugagug (SEQ ID NO:837)、AGUgugaguu (SEQ ID NO:838)、AGUgugggua (SEQ ID NO:839)、AGUgugggug (SEQ ID NO:840)、AGUgugugua (SEQ ID NO:841)、AGUguuccua (SEQ ID NO:842)、AGUguugggg (SEQ ID NO:843)、AGUguuucag (SEQ ID NO:844)、AUAguaaaua (SEQ ID NO:845)、AUAguaaagac (SEQ ID NO:846)、AUAguaaagau (SEQ ID NO:847)、AUAguaaagca (SEQ ID NO:848)、AUAguaaagua (SEQ ID NO:849)、AUAguaaagug (SEQ ID NO:850)、AUAguaaaguu (SEQ ID NO:851)、AUAguaggua (SEQ ID NO:852)、AUAguauguu (SEQ ID NO:853)、AUAguucucac (SEQ ID NO:854)、AUAguagagac (SEQ ID NO:855)、AUAguagagag (SEQ ID NO:856)、AUAguagagau (SEQ ID NO:857)、AUAguagagcc (SEQ ID NO:858)、AUAguagagc (SEQ ID NO:859)、AUAguagagua (SEQ ID NO:860)、AUAguagaguc (SEQ ID NO:861)、AUAguagagug (SEQ ID NO:862)、AUAguagcug (SEQ ID NO:863)、AUAguagugua (SEQ ID NO:864)、AUAguucagu (SEQ ID NO:865)、AUCguaagcc (SEQ ID NO:866)、AUCguaaguu (SEQ ID NO:867)、AUCguaauucc (SEQ ID NO:868)、AUCgugagua (SEQ ID NO:869)、AUGgcaagcg (SEQ ID NO:870)、AUGgcaagga (SEQ ID NO:871)、AUGgcaaguu (SEQ ID NO:872)、AUGgcaggua (SEQ ID NO:873)、AUGgcaugug (SEQ ID NO:874)、AUGgcgccau (SEQ ID NO:875)、AUGgcuugug (SEQ ID NO:876)、AUGguaaaac (SEQ ID NO:877)、AUGguaaaaau (SEQ ID NO:878)、AUGguaaaacc (SEQ ID NO:879)、AUGguaaaaga (SEQ ID NO:880)、AUGguaaaaaua (SEQ ID NO:881)、AUGguaaaaug (SEQ ID NO:882)、AUGguaaaaauu (SEQ ID NO:883)、AUGguaacag (SEQ ID NO:884)、AUGguaacau (SEQ ID NO:885)、AUGguaacua (SEQ ID NO:886)、AUGguaacuc (SEQ ID NO:887)、AUGguaacuu (SEQ ID NO:888)、AUGguaagaa (SEQ ID NO:889)、AUGguaagac (SEQ ID NO:890)、AUGguaagag (SEQ ID NO:891)、AUGguaagau (SEQ ID NO:892)、AUGguaagca (SEQ ID NO:893)、AUGguaagcc (SEQ ID NO:894)、AUGguaagcu (SEQ ID NO:895)、AUGguaagga (SEQ ID NO:896)、AUGguaaggg (SEQ ID

NO:897)、AUGguaagua (SEQ ID NO:898)、AUGguaaguc (SEQ ID NO:899)、AUGguaagug (SEQ ID NO:900)、AUGguaaguu (SEQ ID NO:901)、AUGguaauaa (SEQ ID NO:902)、AUGguaauau (SEQ ID NO:903)、AUGguaauga (SEQ ID NO:904)、AUGguaaugg (SEQ ID NO:905)、AUGguaauug (SEQ ID NO:906)、AUGguaauuu (SEQ ID NO:907)、AUGguacagc (SEQ ID NO:908)、AUGguacauc (SEQ ID NO:909)、AUGguaccag (SEQ ID NO:910)、AUGguaccug (SEQ ID NO:911)、AUGguacgag (SEQ ID NO:912)、AUGguacggg (SEQ ID NO:913)、AUGguagauc (SEQ ID NO:914)、AUGguagcag (SEQ ID NO:915)、AUGguagcug (SEQ ID NO:916)、AUGguaggaa (SEQ ID NO:917)、AUGguaggau (SEQ ID NO:918)、AUGguaggca (SEQ ID NO:919)、AUGguaggcu (SEQ ID NO:920)、AUGguagggg (SEQ ID NO:921)、AUGguagggg (SEQ ID NO:922)、AUGguaggua (SEQ ID NO:923)、AUGguaggug (SEQ ID NO:924)、AUGguaguuu (SEQ ID NO:925)、AUGguauagu (SEQ ID NO:926)、AUGguauaua (SEQ ID NO:927)、AUGguaucag (SEQ ID NO:928)、AUGguaucuu (SEQ ID NO:929)、AUGguaugau (SEQ ID NO:930)、AUGguaugca (SEQ ID NO:931)、AUGguaugcc (SEQ ID NO:932)、AUGguaugcg (SEQ ID NO:933)、AUGguaugcu (SEQ ID NO:934)、AUGguaugga (SEQ ID NO:935)、AUGguauggc (SEQ ID NO:936)、AUGguaugug (SEQ ID NO:937)、AUGguauguu (SEQ ID NO:938)、AUGguauuuu (SEQ ID NO:939)、AUGguauuga (SEQ ID NO:940)、AUGguauuug (SEQ ID NO:941)、AUGgucaggg (SEQ ID NO:942)、AUGgucaguc (SEQ ID NO:943)、AUGgucagug (SEQ ID NO:944)、AUGgucauuu (SEQ ID NO:945)、AUGgugaaaa (SEQ ID NO:946)、AUGgugaaac (SEQ ID NO:947)、AUGgugaaaau (SEQ ID NO:948)、AUGgugaacu (SEQ ID NO:949)、AUGgugaaga (SEQ ID NO:950)、AUGgugacgu (SEQ ID NO:951)、AUGgugagaa (SEQ ID NO:952)、AUGgugagac (SEQ ID NO:953)、AUGgugagag (SEQ ID NO:954)、AUGgugagca (SEQ ID NO:955)、AUGgugagcc (SEQ ID NO:956)、AUGgugagcg (SEQ ID NO:957)、AUGgugagcu (SEQ ID NO:958)、AUGgugaggc (SEQ ID NO:959)、AUGgugaggg (SEQ ID NO:960)、AUGgugagua (SEQ ID NO:961)、AUGgugaguc (SEQ ID NO:962)、AUGgugagug (SEQ ID NO:963)、AUGgugaguu (SEQ ID NO:964)、AUGgugauuu (SEQ ID NO:965)、AUGgugcgau (SEQ ID NO:966)、AUGgugcgug (SEQ ID NO:967)、AUGgugggua (SEQ ID NO:968)、AUGgugggug (SEQ ID NO:969)、AUGguggguu (SEQ ID NO:970)、AUGgugggua (SEQ ID NO:971)、AUGguguaag (SEQ ID NO:972)、AUGgugugaa (SEQ ID NO:973)、AUGgugugua (SEQ ID NO:974)、AUGgugugug (SEQ ID NO:975)、AUGguuacuc (SEQ ID NO:976)、AUGguuagca (SEQ ID NO:977)、AUGguuaguc (SEQ ID NO:978)、AUGguuagug (SEQ ID NO:979)、AUGguuaguu (SEQ ID NO:980)、AUGguucagu (SEQ ID NO:981)、AUGguucguc (SEQ ID NO:982)、AUGguuggua (SEQ ID NO:983)、AUGguugguc (SEQ ID NO:984)、AUGguugguu (SEQ ID NO:985)、AUGguuguuu (SEQ ID NO:986)、AUGguuugca (SEQ ID NO:987)、AUGguuugua (SEQ ID NO:988)、AUUgcaagua (SEQ ID NO:989)、AUUguaaaua (SEQ ID NO:990)、AUUguaagau (SEQ ID NO:991)、AUUguaagca (SEQ ID NO:992)、AUUguaagga (SEQ ID NO:993)、AUUguaagc (SEQ ID NO:994)、AUUguaagua (SEQ ID NO:995)、AUUguaaguc (SEQ ID NO:996)、AUUguaaguu (SEQ ID NO:997)、AUUgaaaua (SEQ ID NO:998)、AUUgaaauuu (SEQ ID NO:999)、AUUguacaaa (SEQ ID NO:1000)、AUUguaccuc (SEQ ID NO:1001)、AUUguacgug (SEQ ID NO:1002)、AUUguacuug (SEQ ID NO:1003)、AUUguaggua (SEQ ID NO:1004)、AUUguaugag (SEQ ID NO:1005)、AUUguaugua (SEQ ID NO:1006)、AUUgucuguu (SEQ ID NO:1007)、AUUgugagcu (SEQ ID NO:1008)、AUUgugagua (SEQ ID NO:1009)、AUUgugaguc (SEQ ID NO:1010)、AUUgugaguu (SEQ ID NO:1011)、AUUgugcgug (SEQ ID NO:1012)、AUUgugggug (SEQ ID

NO:1013)、AUUguuagug (SEQ ID NO:1014)、CAAguaaaaa (SEQ ID NO:1015)、CAAguaaaaua (SEQ ID NO:1016)、CAAguaaauc (SEQ ID NO:1017)、CAAguaaaug (SEQ ID NO:1018)、CAAguaaccc (SEQ ID NO:1019)、CAAguaacua (SEQ ID NO:1020)、CAAguaacug (SEQ ID NO:1021)、CAAguaagaa (SEQ ID NO:1022)、CAAguaagac (SEQ ID NO:1023)、CAAguaagau (SEQ ID NO:1024)、CAAguaaggu (SEQ ID NO:1025)、CAAguaagua (SEQ ID NO:1026)、CAAguaaguc (SEQ ID NO:1027)、CAAguaagug (SEQ ID NO:1028)、CAAguaaguu (SEQ ID NO:1029)、CAAguaaucc (SEQ ID NO:1030)、CAAguaauuc (SEQ ID NO:1031)、CAAguaauua (SEQ ID NO:1032)、CAAguaauuc (SEQ ID NO:1033)、CAAguaauug (SEQ ID NO:1034)、CAAguaauuu (SEQ ID NO:1035)、CAAguaacaca (SEQ ID NO:1036)、CAAguaacguu (SEQ ID NO:1037)、CAAguaacuuu (SEQ ID NO:1038)、CAAguaagcug (SEQ ID NO:1039)、CAAguaaggau (SEQ ID NO:1040)、CAAguaaggua (SEQ ID NO:1041)、CAAguaagguc (SEQ ID NO:1042)、CAAguaaggug (SEQ ID NO:1043)、CAAguaagguu (SEQ ID NO:1044)、CAAguaaguuu (SEQ ID NO:1045)、CAAguaauaac (SEQ ID NO:1046)、CAAguaauaug (SEQ ID NO:1047)、CAAguaaucuu (SEQ ID NO:1048)、CAAguaaugag (SEQ ID NO:1049)、CAAguaaugua (SEQ ID NO:1050)、CAAguauguc (SEQ ID NO:1051)、CAAguaugug (SEQ ID NO:1052)、CAAguauguu (SEQ ID NO:1053)、CAAguaauuga (SEQ ID NO:1054)、CAAguaauuuc (SEQ ID NO:1055)、CAAgucagac (SEQ ID NO:1056)、CAAgucagua (SEQ ID NO:1057)、CAAgucuaaua (SEQ ID NO:1058)、CAAgucugau (SEQ ID NO:1059)、CAAgugacuu (SEQ ID NO:1060)、CAAgugagaa (SEQ ID NO:1061)、CAAgugagac (SEQ ID NO:1062)、CAAgugagca (SEQ ID NO:1063)、CAAgugaggc (SEQ ID NO:1064)、CAAgugaggg (SEQ ID NO:1065)、CAAgugagua (SEQ ID NO:1066)、CAAgugaguc (SEQ ID NO:1067)、CAAgugagug (SEQ ID NO:1068)、CAAgugauc (SEQ ID NO:1069)、CAAgugauc (SEQ ID NO:1070)、CAAgugauc (SEQ ID NO:1071)、CAAgugauc (SEQ ID NO:1072)、CAAgugauc (SEQ ID NO:1073)、CAAgugccuu (SEQ ID NO:1074)、CAAgugggua (SEQ ID NO:1075)、CAAguggguc (SEQ ID NO:1076)、CAAgugggug (SEQ ID NO:1077)、CAAgugugag (SEQ ID NO:1078)、CAAguaaaaa (SEQ ID NO:1079)、CAAguaaagu (SEQ ID NO:1080)、CAAguaaauc (SEQ ID NO:1081)、CAAguaagaa (SEQ ID NO:1082)、CAAguaaguu (SEQ ID NO:1083)、CAAguaaag (SEQ ID NO:1084)、CAAguaucgu (SEQ ID NO:1085)、CAAguauggua (SEQ ID NO:1086)、CAAguaauagu (SEQ ID NO:1087)、CAAguaauuca (SEQ ID NO:1088)、CAAguaauugu (SEQ ID NO:1089)、CACguaagag (SEQ ID NO:1090)、CACguaagca (SEQ ID NO:1091)、CACguaauug (SEQ ID NO:1092)、CACguaaggac (SEQ ID NO:1093)、CACguaucga (SEQ ID NO:1094)、CACgucaguu (SEQ ID NO:1095)、CACgugagcu (SEQ ID NO:1096)、CACgugaguc (SEQ ID NO:1097)、CACgugagug (SEQ ID NO:1098)、CAGgcaagaa (SEQ ID NO:1099)、CAGgcaagac (SEQ ID NO:1100)、CAGgcaagag (SEQ ID NO:1101)、CAGgcaagga (SEQ ID NO:1102)、CAGgcaagua (SEQ ID NO:1103)、CAGgcaagug (SEQ ID NO:1104)、CAGgcaaguu (SEQ ID NO:1105)、CAGgcaagca (SEQ ID NO:1106)、CAGgcaagagg (SEQ ID NO:1107)、CAGgcaaggug (SEQ ID NO:1108)、CAGgcaucau (SEQ ID NO:1109)、CAGgcaugaa (SEQ ID NO:1110)、CAGgcaugag (SEQ ID NO:1111)、CAGgcaugca (SEQ ID NO:1112)、CAGgcaugcg (SEQ ID NO:1113)、CAGgcaugug (SEQ ID NO:1114)、CAGgcaugag (SEQ ID NO:1115)、CAGgcaugcug (SEQ ID NO:1116)、CAGgcaugug (SEQ ID NO:1117)、CAGgcaaaaa (SEQ ID NO:1118)、CAGgcaaaaag (SEQ ID NO:1119)、CAGgcaaaaca (SEQ ID NO:1120)、CAGgcaaaacc (SEQ ID NO:1121)、CAGgcaaaaga (SEQ ID NO:

1122)、CAGguaaagc (SEQ ID NO:1123)、CAGguaaagu (SEQ ID NO:1124)、CAGguaaaaua (SEQ ID NO:1125)、CAGguaaauc (SEQ ID NO:1126)、CAGguaaaug (SEQ ID NO:1127)、CAGguaaaauu (SEQ ID NO:1128)、CAGguaacag (SEQ ID NO:1129)、CAGguaacau (SEQ ID NO:1130)、CAGguaacca (SEQ ID NO:1131)、CAGguaaccg (SEQ ID NO:1132)、CAGguaacgu (SEQ ID NO:1133)、CAGguaacua (SEQ ID NO:1134)、CAGguaacuc (SEQ ID NO:1135)、CAGguaacug (SEQ ID NO:1136)、CAGguaacuu (SEQ ID NO:1137)、CAGguaagaa (SEQ ID NO:1138)、CAGguaagac (SEQ ID NO:1139)、CAGguaagag (SEQ ID NO:1140)、CAGguaagau (SEQ ID NO:1141)、CAGguaagcc (SEQ ID NO:1142)、CAGguaagga (SEQ ID NO:1143)、CAGguaaggc (SEQ ID NO:1144)、CAGguaaggg (SEQ ID NO:1145)、CAGguaaggu (SEQ ID NO:1146)、CAGguaagua (SEQ ID NO:1147)、CAGguaagug (SEQ ID NO:1148)、CAGguaaguu (SEQ ID NO:1149)、CAGguaauaa (SEQ ID NO:1150)、CAGguaauau (SEQ ID NO:1151)、CAGguaaucc (SEQ ID NO:1152)、CAGguaaugc (SEQ ID NO:1153)、CAGguaaugg (SEQ ID NO:1154)、CAGguaaugu (SEQ ID NO:1155)、CAGguaauua (SEQ ID NO:1156)、CAGguaauuc (SEQ ID NO:1157)、CAGguaauug (SEQ ID NO:1158)、CAGguaauuu (SEQ ID NO:1159)、CAGguacaaa (SEQ ID NO:1160)、CAGguacaag (SEQ ID NO:1161)、CAGguacaa (SEQ ID NO:1162)、CAGguacaca (SEQ ID NO:1163)、CAGguacacg (SEQ ID NO:1164)、CAGguacaga (SEQ ID NO:1165)、CAGguacagg (SEQ ID NO:1166)、CAGguacagu (SEQ ID NO:1167)、CAGguacaua (SEQ ID NO:1168)、CAGguacaug (SEQ ID NO:1169)、CAGguacauu (SEQ ID NO:1170)、CAGguaccac (SEQ ID NO:1171)、CAGguaccca (SEQ ID NO:1172)、CAGguacccg (SEQ ID NO:1173)、CAGguaccuu (SEQ ID NO:1174)、CAGguaccgc (SEQ ID NO:1175)、CAGguaccgg (SEQ ID NO:1176)、CAGguaccuc (SEQ ID NO:1177)、CAGguaccug (SEQ ID NO:1178)、CAGguaccuu (SEQ ID NO:1179)、CAGguacgag (SEQ ID NO:1180)、CAGguacgca (SEQ ID NO:1181)、CAGguacgcc (SEQ ID NO:1182)、CAGguacggu (SEQ ID NO:1183)、CAGguacgua (SEQ ID NO:1184)、CAGguacgug (SEQ ID NO:1185)、CAGguacuaa (SEQ ID NO:1186)、CAGguacuag (SEQ ID NO:1187)、CAGguacuau (SEQ ID NO:1188)、CAGguacucc (SEQ ID NO:1189)、CAGguacucu (SEQ ID NO:1190)、CAGguacuga (SEQ ID NO:1191)、CAGguacugc (SEQ ID NO:1192)、CAGguacugu (SEQ ID NO:1193)、CAGguacuua (SEQ ID NO:1194)、CAGguacuuu (SEQ ID NO:1195)、CAGguagaaa (SEQ ID NO:1196)、CAGguagaac (SEQ ID NO:1197)、CAGguagaag (SEQ ID NO:1198)、CAGguagaca (SEQ ID NO:1199)、CAGguagacc (SEQ ID NO:1200)、CAGguagaga (SEQ ID NO:1201)、CAGguagauu (SEQ ID NO:1202)、CAGguagcaa (SEQ ID NO:1203)、CAGguagcac (SEQ ID NO:1204)、CAGguagcag (SEQ ID NO:1205)、CAGguagcca (SEQ ID NO:1206)、CAGguagcgu (SEQ ID NO:1207)、CAGguagcua (SEQ ID NO:1208)、CAGguagcuc (SEQ ID NO:1209)、CAGguagcug (SEQ ID NO:1210)、CAGguagcuu (SEQ ID NO:1211)、CAGguaggaa (SEQ ID NO:1212)、CAGguaggac (SEQ ID NO:1213)、CAGguaggag (SEQ ID NO:1214)、CAGguaggca (SEQ ID NO:1215)、CAGguaggga (SEQ ID NO:1216)、CAGguagggc (SEQ ID NO:1217)、CAGguagggg (SEQ ID NO:1218)、CAGguagggu (SEQ ID NO:1219)、CAGguaggua (SEQ ID NO:1220)、CAGguagguc (SEQ ID NO:1221)、CAGguaggug (SEQ ID NO:1222)、CAGguagguu (SEQ ID NO:1223)、CAGguaguaa (SEQ ID NO:1224)、CAGguaguau (SEQ ID NO:1225)、CAGguaguca (SEQ ID NO:1226)、CAGguagucc (SEQ ID NO:1227)、CAGguaguga (SEQ ID NO:1228)、CAGguagugu (SEQ ID NO:1229)、CAGguaguuc (SEQ ID NO:1230)、CAGguaguug (SEQ ID NO:1231)、

CAGguaguuu (SEQ ID NO:1232)、CAGguauaag (SEQ ID NO:1233)、CAGguauaca (SEQ ID NO:1234)、CAGguauaga (SEQ ID NO:1235)、CAGguauauc (SEQ ID NO:1236)、CAGguauaug (SEQ ID NO:1237)、CAGguauauu (SEQ ID NO:1238)、CAGguaucag (SEQ ID NO:1239)、CAGguaucau (SEQ ID NO:1240)、CAGguauccu (SEQ ID NO:1241)、CAGguaucga (SEQ ID NO:1242)、CAGguaucgc (SEQ ID NO:1243)、CAGguaucua (SEQ ID NO:1244)、CAGguaucug (SEQ ID NO:1245)、CAGguaucuu (SEQ ID NO:1246)、CAGguaugaa (SEQ ID NO:1247)、CAGguaugac (SEQ ID NO:1248)、CAGguaugag (SEQ ID NO:1249)、CAGguaugau (SEQ ID NO:1250)、CAGguaugca (SEQ ID NO:1251)、CAGguaugcc (SEQ ID NO:1252)、CAGguaugcg (SEQ ID NO:1253)、CAGguaugcu (SEQ ID NO:1254)、CAGguaugga (SEQ ID NO:1255)、CAGguauggg (SEQ ID NO:1256)、CAGguauggu (SEQ ID NO:1257)、CAGguaugua (SEQ ID NO:1258)、CAGguauguc (SEQ ID NO:1259)、CAGguaugug (SEQ ID NO:1260)、CAGguauguu (SEQ ID NO:1261)、CAGguauuau (SEQ ID NO:1262)、CAGguauuca (SEQ ID NO:1263)、CAGguauucu (SEQ ID NO:1264)、CAGguauuga (SEQ ID NO:1265)、CAGguauugg (SEQ ID NO:1266)、CAGguauugu (SEQ ID NO:1267)、CAGguauuuu (SEQ ID NO:1268)、CAGguauuuc (SEQ ID NO:1269)、CAGguauuug (SEQ ID NO:1270)、CAGguauuuu (SEQ ID NO:1271)、CAGgucaaca (SEQ ID NO:1272)、CAGgucaaug (SEQ ID NO:1273)、CAGgucacgu (SEQ ID NO:1274)、CAGgucagaa (SEQ ID NO:1275)、CAGgucagac (SEQ ID NO:1276)、CAGgucagca (SEQ ID NO:1277)、CAGgucagcc (SEQ ID NO:1278)、CAGgucagcg (SEQ ID NO:1279)、CAGgucagga (SEQ ID NO:1280)、CAGgucagua (SEQ ID NO:1281)、CAGgucaguc (SEQ ID NO:1282)、CAGgucagug (SEQ ID NO:1283)、CAGgucaguu (SEQ ID NO:1284)、CAGgucaucc (SEQ ID NO:1285)、CAGgucaugc (SEQ ID NO:1286)、CAGgucauuu (SEQ ID NO:1287)、CAGgucauuu (SEQ ID NO:1288)、CAGguccacc (SEQ ID NO:1289)、CAGguccacu (SEQ ID NO:1290)、CAGguccagu (SEQ ID NO:1291)、CAGguccauc (SEQ ID NO:1292)、CAGguccauu (SEQ ID NO:1293)、CAGgucccag (SEQ ID NO:1294)、CAGgucccug (SEQ ID NO:1295)、CAGguccuga (SEQ ID NO:1296)、CAGguccugc (SEQ ID NO:1297)、CAGguccugg (SEQ ID NO:1298)、CAGgucggcc (SEQ ID NO:1299)、CAGgucggug (SEQ ID NO:1300)、CAGgucguug (SEQ ID NO:1301)、CAGgucucuc (SEQ ID NO:1302)、CAGgucucuu (SEQ ID NO:1303)、CAGgucugag (SEQ ID NO:1304)、CAGgucugcc (SEQ ID NO:1305)、CAGgucugcg (SEQ ID NO:1306)、CAGgucugga (SEQ ID NO:1307)、CAGgucuggu (SEQ ID NO:1308)、CAGgucugua (SEQ ID NO:1309)、CAGgucuguc (SEQ ID NO:1310)、CAGgucugug (SEQ ID NO:1311)、CAGgucuguu (SEQ ID NO:1312)、CAGgucuucc (SEQ ID NO:1313)、CAGgucuuuc (SEQ ID NO:1314)、CAGgugaaag (SEQ ID NO:1315)、CAGgugaaaau (SEQ ID NO:1316)、CAGgugaaca (SEQ ID NO:1317)、CAGgugaaga (SEQ ID NO:1318)、CAGgugaagg (SEQ ID NO:1319)、CAGgugaaua (SEQ ID NO:1320)、CAGgugaauu (SEQ ID NO:1321)、CAGgugaauu (SEQ ID NO:1322)、CAGgugacaa (SEQ ID NO:1323)、CAGgugacau (SEQ ID NO:1324)、CAGgugacca (SEQ ID NO:1325)、CAGgugaccc (SEQ ID NO:1326)、CAGgugaccg (SEQ ID NO:1327)、CAGgugaccu (SEQ ID NO:1328)、CAGgugacgg (SEQ ID NO:1329)、CAGgugacua (SEQ ID NO:1330)、CAGgugacuc (SEQ ID NO:1331)、CAGgugacug (SEQ ID NO:1332)、CAGgugagaa (SEQ ID NO:1333)、CAGgugagac (SEQ ID NO:1334)、CAGgugagag (SEQ ID NO:1335)、CAGgugagau (SEQ ID NO:1336)、CAGgugagca (SEQ ID NO:1337)、CAGgugagcc (SEQ ID NO:1338)、CAGgugagcg (SEQ ID NO:1339)、CAGgugagcu (SEQ ID NO:1340)、CAGgugagga

(SEQ ID NO:1341)、CAGgugagggc (SEQ ID NO:1342)、CAGgugagggg (SEQ ID NO:1343)、CAGgugaggu (SEQ ID NO:1344)、CAGgugagua (SEQ ID NO:1345)、CAGgugaguc (SEQ ID NO:1346)、CAGgugagug (SEQ ID NO:1347)、CAGgugaguu (SEQ ID NO:1348)、CAGgugauaa (SEQ ID NO:1349)、CAGgugaucc (SEQ ID NO:1350)、CAGgugaucu (SEQ ID NO:1351)、CAGgugaugc (SEQ ID NO:1352)、CAGgugaugg (SEQ ID NO:1353)、CAGgugaugu (SEQ ID NO:1354)、CAGgugauua (SEQ ID NO:1355)、CAGgugauuc (SEQ ID NO:1356)、CAGgugauug (SEQ ID NO:1357)、CAGgugauuu (SEQ ID NO:1358)、CAGgugcaaa (SEQ ID NO:1359)、CAGgugcaag (SEQ ID NO:1360)、CAGgugcaca (SEQ ID NO:1361)、CAGgugcacg (SEQ ID NO:1362)、CAGgugcaga (SEQ ID NO:1363)、CAGgugcagg (SEQ ID NO:1364)、CAGgugcaua (SEQ ID NO:1365)、CAGgugcauc (SEQ ID NO:1366)、CAGgugcaug (SEQ ID NO:1367)、CAGgugccaa (SEQ ID NO:1368)、CAGgugccca (SEQ ID NO:1369)、CAGgugcccc (SEQ ID NO:1370)、CAGgugcccg (SEQ ID NO:1371)、CAGgugccua (SEQ ID NO:1372)、CAGgugccug (SEQ ID NO:1373)、CAGgugcgaa (SEQ ID NO:1374)、CAGgugcgca (SEQ ID NO:1375)、CAGgugcgcc (SEQ ID NO:1376)、CAGgugcgcg (SEQ ID NO:1377)、CAGgugcgga (SEQ ID NO:1378)、CAGgugcggu (SEQ ID NO:1379)、CAGgugcgua (SEQ ID NO:1380)、CAGgugcguc (SEQ ID NO:1381)、CAGgugcgug (SEQ ID NO:1382)、CAGgugcuag (SEQ ID NO:1383)、CAGgugcuau (SEQ ID NO:1384)、CAGgugcuca (SEQ ID NO:1385)、CAGgugcucc (SEQ ID NO:1386)、CAGgugcucg (SEQ ID NO:1387)、CAGgugcugc (SEQ ID NO:1388)、CAGgugcugg (SEQ ID NO:1389)、CAGgugcuua (SEQ ID NO:1390)、CAGgugcuuc (SEQ ID NO:1391)、CAGgugcuug (SEQ ID NO:1392)、CAGguggaac (SEQ ID NO:1393)、CAGguggaag (SEQ ID NO:1394)、CAGguggaau (SEQ ID NO:1395)、CAGguggaga (SEQ ID NO:1396)、CAGguggagu (SEQ ID NO:1397)、CAGguggauu (SEQ ID NO:1398)、CAGguggcca (SEQ ID NO:1399)、CAGguggcuc (SEQ ID NO:1400)、CAGguggcug (SEQ ID NO:1401)、CAGgugggaa (SEQ ID NO:1402)、CAGgugggac (SEQ ID NO:1403)、CAGguggggag (SEQ ID NO:1404)、CAGguggggau (SEQ ID NO:1405)、CAGguggggca (SEQ ID NO:1406)、CAGguggggcc (SEQ ID NO:1407)、CAGguggggcu (SEQ ID NO:1408)、CAGguggggga (SEQ ID NO:1409)、CAGgugggggc (SEQ ID NO:1410)、CAGgugggggg (SEQ ID NO:1411)、CAGgugggggu (SEQ ID NO:1412)、CAGguggggua (SEQ ID NO:1413)、CAGgugggguc (SEQ ID NO:1414)、CAGguggggug (SEQ ID NO:1415)、CAGgugggguu (SEQ ID NO:1416)、CAGgugggucu (SEQ ID NO:1417)、CAGgugggugg (SEQ ID NO:1418)、CAGguggguug (SEQ ID NO:1419)、CAGguguaca (SEQ ID NO:1420)、CAGguguagg (SEQ ID NO:1421)、CAGguguauuc (SEQ ID NO:1422)、CAGgugucac (SEQ ID NO:1423)、CAGgugucag (SEQ ID NO:1424)、CAGgugucca (SEQ ID NO:1425)、CAGguguccu (SEQ ID NO:1426)、CAGgugucua (SEQ ID NO:1427)、CAGgugucuc (SEQ ID NO:1428)、CAGgugucug (SEQ ID NO:1429)、CAGgugugaa (SEQ ID NO:1430)、CAGgugugac (SEQ ID NO:1431)、CAGgugugag (SEQ ID NO:1432)、CAGgugugau (SEQ ID NO:1433)、CAGgugugca (SEQ ID NO:1434)、CAGgugugcc (SEQ ID NO:1435)、CAGgugugcg (SEQ ID NO:1436)、CAGgugugcu (SEQ ID NO:1437)、CAGgugugga (SEQ ID NO:1438)、CAGguguggc (SEQ ID NO:1439)、CAGgugugua (SEQ ID NO:1440)、CAGguguguc (SEQ ID NO:1441)、CAGgugugug (SEQ ID NO:1442)、CAGguguguu (SEQ ID NO:1443)、CAGguguuuu (SEQ ID NO:1444)、CAGguuaaaa (SEQ ID NO:1445)、CAGguuaaua (SEQ ID NO:1446)、CAGguuaauc (SEQ ID NO:1447)、CAGguuaccu (SEQ ID NO:1448)、CAGguuagaa (SEQ ID NO:1449)、CAGguuagag (SEQ

ID NO:1450)、CAGguuagau(SEQ ID NO:1451)、CAGguuagcc(SEQ ID NO:1452)、CAGguuaggg(SEQ ID NO:1453)、CAGguuaggu(SEQ ID NO:1454)、CAGguuagua(SEQ ID NO:1455)、CAGguuaguc(SEQ ID NO:1456)、CAGguuagug(SEQ ID NO:1457)、CAGguuaguu(SEQ ID NO:1458)、CAGguuauca(SEQ ID NO:1459)、CAGguuauugu(SEQ ID NO:1460)、CAGguuauua(SEQ ID NO:1461)、CAGguuauug(SEQ ID NO:1462)、CAGguucaaa(SEQ ID NO:1463)、CAGguucaac(SEQ ID NO:1464)、CAGguucaag(SEQ ID NO:1465)、CAGguucaca(SEQ ID NO:1466)、CAGguucacg(SEQ ID NO:1467)、CAGguucagg(SEQ ID NO:1468)、CAGguucaug(SEQ ID NO:1469)、CAGguuccag(SEQ ID NO:1470)、CAGguuccca(SEQ ID NO:1471)、CAGguucccg(SEQ ID NO:1472)、CAGguucgaa(SEQ ID NO:1473)、CAGguucgag(SEQ ID NO:1474)、CAGguucuau(SEQ ID NO:1475)、CAGguucugc(SEQ ID NO:1476)、CAGguucuuu(SEQ ID NO:1477)、CAGguucuuuc(SEQ ID NO:1478)、CAGguucuuu(SEQ ID NO:1479)、CAGguugaac(SEQ ID NO:1480)、CAGguugaag(SEQ ID NO:1481)、CAGguugagu(SEQ ID NO:1482)、CAGguugaua(SEQ ID NO:1483)、CAGguuggag(SEQ ID NO:1484)、CAGguuggca(SEQ ID NO:1485)、CAGguuggcc(SEQ ID NO:1486)、CAGguugguc(SEQ ID NO:1487)、CAGguuggug(SEQ ID NO:1488)、CAGguugguu(SEQ ID NO:1489)、CAGguuguaa(SEQ ID NO:1490)、CAGguuguac(SEQ ID NO:1491)、CAGguuguau(SEQ ID NO:1492)、CAGguuguca(SEQ ID NO:1493)、CAGguuguga(SEQ ID NO:1494)、CAGguuguug(SEQ ID NO:1495)、CAGguuuuag(SEQ ID NO:1496)、CAGguuuuacc(SEQ ID NO:1497)、CAGguuuuagc(SEQ ID NO:1498)、CAGguuuuagu(SEQ ID NO:1499)、CAGguuuucuu(SEQ ID NO:1500)、CAGguuuugaa(SEQ ID NO:1501)、CAGguuuugag(SEQ ID NO:1502)、CAGguuuugau(SEQ ID NO:1503)、CAGguuuugcc(SEQ ID NO:1504)、CAGguuuugcu(SEQ ID NO:1505)、CAGguuuuggg(SEQ ID NO:1506)、CAGguuuuggu(SEQ ID NO:1507)、CAGguuuugua(SEQ ID NO:1508)、CAGguuuugug(SEQ ID NO:1509)、CAGguuuuguu(SEQ ID NO:1510)、CAGguuuuuc(SEQ ID NO:1511)、CAGguuuuugg(SEQ ID NO:1512)、CAGguuuuuuc(SEQ ID NO:1513)、CAGguuuuuuu(SEQ ID NO:1514)、CAUgcagguu(SEQ ID NO:1515)、CAUguaaaac(SEQ ID NO:1516)、CAUguaacua(SEQ ID NO:1517)、CAUguaagaa(SEQ ID NO:1518)、CAUguaagag(SEQ ID NO:1519)、CAUguaagau(SEQ ID NO:1520)、CAUguaagcc(SEQ ID NO:1521)、CAUguaagua(SEQ ID NO:1522)、CAUguaagug(SEQ ID NO:1523)、CAUguaaguu(SEQ ID NO:1524)、CAUguaauua(SEQ ID NO:1525)、CAUguacaua(SEQ ID NO:1526)、CAUguaccac(SEQ ID NO:1527)、CAUguacguu(SEQ ID NO:1528)、CAUguaggua(SEQ ID NO:1529)、CAUguaggug(SEQ ID NO:1530)、CAUguagguu(SEQ ID NO:1531)、CAUguaugaa(SEQ ID NO:1532)、CAUguaugua(SEQ ID NO:1533)、CAUguaugug(SEQ ID NO:1534)、CAUguauguu(SEQ ID NO:1535)、CAUgugagaa(SEQ ID NO:1536)、CAUgugagca(SEQ ID NO:1537)、CAUgugagcu(SEQ ID NO:1538)、CAUgugagua(SEQ ID NO:1539)、CAUgugaguc(SEQ ID NO:1540)、CAUgugagug(SEQ ID NO:1541)、CAUgugaguu(SEQ ID NO:1542)、CAUgugcgua(SEQ ID NO:1543)、CAUgugggaa(SEQ ID NO:1544)、CAUguggguu(SEQ ID NO:1545)、CAUgugugug(SEQ ID NO:1546)、CAUguguguu(SEQ ID NO:1547)、CAUguuaaua(SEQ ID NO:1548)、CAUguuagcc(SEQ ID NO:1549)、CCAguaagau(SEQ ID NO:1550)、CCAguaagca(SEQ ID NO:1551)、CCAguaagcc(SEQ ID NO:1552)、CCAguaagcu(SEQ ID NO:1553)、CCAguaagga(SEQ ID NO:1554)、CCAguaagua(SEQ ID NO:1555)、CCAguaaguc(SEQ ID NO:1556)、CCAguaagug(SEQ ID NO:1557)、CCAguaaguu(SEQ ID NO:1558)、CCAguaauug(SEQ ID

NO:1559)、CCAgucggg (SEQ ID NO:1560)、CCAgugaguc (SEQ ID NO:1561)、CCAguaugu (SEQ ID NO:1562)、CCAgugaggc (SEQ ID NO:1563)、CCAgugagua (SEQ ID NO:1564)、CCAgugagug (SEQ ID NO:1565)、CCAguggguc (SEQ ID NO:1566)、CCAguuaguu (SEQ ID NO:1567)、CCAgugagu (SEQ ID NO:1568)、CCGuaagau (SEQ ID NO:1569)、CCGuauguc (SEQ ID NO:1570)、CCGuauguu (SEQ ID NO:1571)、CCGuccugc (SEQ ID NO:1572)、CCGugagug (SEQ ID NO:1573)、CCGuaaaga (SEQ ID NO:1574)、CCGuaagau (SEQ ID NO:1575)、CCGuaagcc (SEQ ID NO:1576)、CCGuaagga (SEQ ID NO:1577)、CCGuaaggc (SEQ ID NO:1578)、CCGuaaugg (SEQ ID NO:1579)、CCGguacagu (SEQ ID NO:1580)、CCGguacuga (SEQ ID NO:1581)、CCGguauucc (SEQ ID NO:1582)、CCGgucagug (SEQ ID NO:1583)、CCGgugaaaa (SEQ ID NO:1584)、CCGgugagaa (SEQ ID NO:1585)、CCGgugaggg (SEQ ID NO:1586)、CCGgugagug (SEQ ID NO:1587)、CCGgugaguu (SEQ ID NO:1588)、CCGgugcgcg (SEQ ID NO:1589)、CCGgugggcg (SEQ ID NO:1590)、CCGguugguc (SEQ ID NO:1591)、CCUguaaau (SEQ ID NO:1592)、CCUguaaauu (SEQ ID NO:1593)、CCUguaagaa (SEQ ID NO:1594)、CCUguaagac (SEQ ID NO:1595)、CCUguaagag (SEQ ID NO:1596)、CCUguaagca (SEQ ID NO:1597)、CCUguaagcg (SEQ ID NO:1598)、CCUguaagga (SEQ ID NO:1599)、CCUguaaguu (SEQ ID NO:1600)、CCUguaggua (SEQ ID NO:1601)、CCUguaggug (SEQ ID NO:1602)、CCUguaucuu (SEQ ID NO:1603)、CCUguauggu (SEQ ID NO:1604)、CCUguaugug (SEQ ID NO:1605)、CCUgugagaa (SEQ ID NO:1606)、CCUgugagca (SEQ ID NO:1607)、CCUgugaggg (SEQ ID NO:1608)、CCUgugaguc (SEQ ID NO:1609)、CCUgugagug (SEQ ID NO:1610)、CCUgugaguu (SEQ ID NO:1611)、CCUguggcuc (SEQ ID NO:1612)、CCUgugggua (SEQ ID NO:1613)、CCUgugugua (SEQ ID NO:1614)、CCUguuagaa (SEQ ID NO:1615)、CGAuaaggg (SEQ ID NO:1616)、CGAuaaggu (SEQ ID NO:1617)、CGAuaugcug (SEQ ID NO:1618)、CGAuaaggug (SEQ ID NO:1619)、CGAuaagguu (SEQ ID NO:1620)、CGAuaagca (SEQ ID NO:1621)、CGCguaagag (SEQ ID NO:1622)、CGGgcaggca (SEQ ID NO:1623)、CGGguaagcc (SEQ ID NO:1624)、CGGguaagcu (SEQ ID NO:1625)、CGGguaaguu (SEQ ID NO:1626)、CGGguaauuc (SEQ ID NO:1627)、CGGguaauuu (SEQ ID NO:1628)、CGGguacagu (SEQ ID NO:1629)、CGGguacggg (SEQ ID NO:1630)、CGGguaggag (SEQ ID NO:1631)、CGGguaggcc (SEQ ID NO:1632)、CGGguaggug (SEQ ID NO:1633)、CGGguauuuu (SEQ ID NO:1634)、CGGgucugag (SEQ ID NO:1635)、CGGgugaccg (SEQ ID NO:1636)、CGGgugacuc (SEQ ID NO:1637)、CGGgugagaa (SEQ ID NO:1638)、CGGgugaggg (SEQ ID NO:1639)、CGGgugaggu (SEQ ID NO:1640)、CGGgugagua (SEQ ID NO:1641)、CGGgugagug (SEQ ID NO:1642)、CGGgugaguu (SEQ ID NO:1643)、CGGgugauuu (SEQ ID NO:1644)、CGGgugccuu (SEQ ID NO:1645)、CGGgugggag (SEQ ID NO:1646)、CGGgugggug (SEQ ID NO:1647)、CGGguggguu (SEQ ID NO:1648)、CGGguguguc (SEQ ID NO:1649)、CGGgugugug (SEQ ID NO:1650)、CGGguguguu (SEQ ID NO:1651)、CGGguucaag (SEQ ID NO:1652)、CGGguucaug (SEQ ID NO:1653)、CGGguuugcu (SEQ ID NO:1654)、CGUuaaggu (SEQ ID NO:1655)、CGUuaugca (SEQ ID NO:1656)、CGUuaugua (SEQ ID NO:1657)、CGUgucugua (SEQ ID NO:1658)、CGUgugagug (SEQ ID NO:1659)、CGUuuuucu (SEQ ID NO:1660)、CUAuaaau (SEQ ID NO:1661)、CUAuaagcg (SEQ ID NO:1662)、CUAuaagcu (SEQ ID NO:1663)、CUAuaagua (SEQ ID NO:1664)、CUAuaaguc (SEQ ID NO:1665)、CUAuaagug (SEQ ID NO:1666)、CUAuaaguu (SEQ ID NO:1667)、CUAuaauuu (SEQ ID NO:

1668)、CUAguaggua (SEQ ID NO:1669)、CUAguagguu (SEQ ID NO:1670)、CUAguaugua (SEQ ID NO:1671)、CUAguauguu (SEQ ID NO:1672)、CUAgugagua (SEQ ID NO:1673)、CUCguaagca (SEQ ID NO:1674)、CUCguaagug (SEQ ID NO:1675)、CUCguaaguu (SEQ ID NO:1676)、CUCguaucug (SEQ ID NO:1677)、CUCgucugug (SEQ ID NO:1678)、CUCgugaaua (SEQ ID NO:1679)、CUCgugagua (SEQ ID NO:1680)、CUCgugauua (SEQ ID NO:1681)、CUGguaaaaa (SEQ ID NO:1682)、CUGguaaaaau (SEQ ID NO:1683)、CUGguaaaacc (SEQ ID NO:1684)、CUGguaaacg (SEQ ID NO:1685)、CUGguaaagc (SEQ ID NO:1686)、CUGguaaaua (SEQ ID NO:1687)、CUGguaaauc (SEQ ID NO:1688)、CUGguaaaug (SEQ ID NO:1689)、CUGguaaaau (SEQ ID NO:1690)、CUGguaacac (SEQ ID NO:1691)、CUGguaacag (SEQ ID NO:1692)、CUGguaaccc (SEQ ID NO:1693)、CUGguaaccg (SEQ ID NO:1694)、CUGguaacug (SEQ ID NO:1695)、CUGguaacuu (SEQ ID NO:1696)、CUGguaagaa (SEQ ID NO:1697)、CUGguaagag (SEQ ID NO:1698)、CUGguaagau (SEQ ID NO:1699)、CUGguaagca (SEQ ID NO:1700)、CUGguaagcc (SEQ ID NO:1701)、CUGguaagcu (SEQ ID NO:1702)、CUGguaagga (SEQ ID NO:1703)、CUGguaaggc (SEQ ID NO:1704)、CUGguaaggg (SEQ ID NO:1705)、CUGguaaggu (SEQ ID NO:1706)、CUGguaagua (SEQ ID NO:1707)、CUGguaagug (SEQ ID NO:1708)、CUGguaaguu (SEQ ID NO:1709)、CUGguaauga (SEQ ID NO:1710)、CUGguaaugc (SEQ ID NO:1711)、CUGguaauuc (SEQ ID NO:1712)、CUGguaauuu (SEQ ID NO:1713)、CUGguacaac (SEQ ID NO:1714)、CUGguacaau (SEQ ID NO:1715)、CUGguacaga (SEQ ID NO:1716)、CUGguacaua (SEQ ID NO:1717)、CUGguacauu (SEQ ID NO:1718)、CUGguaccuu (SEQ ID NO:1719)、CUGguacguu (SEQ ID NO:1720)、CUGguacuaa (SEQ ID NO:1721)、CUGguacuug (SEQ ID NO:1722)、CUGguacuuu (SEQ ID NO:1723)、CUGguagaga (SEQ ID NO:1724)、CUGguagaua (SEQ ID NO:1725)、CUGguagcgu (SEQ ID NO:1726)、CUGguaggau (SEQ ID NO:1727)、CUGguaggca (SEQ ID NO:1728)、CUGguaggua (SEQ ID NO:1729)、CUGguagguc (SEQ ID NO:1730)、CUGguaggug (SEQ ID NO:1731)、CUGguaucua (SEQ ID NO:1732)、CUGguaugau (SEQ ID NO:1733)、CUGguauggc (SEQ ID NO:1734)、CUGguauggu (SEQ ID NO:1735)、CUGguaugua (SEQ ID NO:1736)、CUGguaugug (SEQ ID NO:1737)、CUGguauguu (SEQ ID NO:1738)、CUGguaauuga (SEQ ID NO:1739)、CUGguaauuc (SEQ ID NO:1740)、CUGguaauuu (SEQ ID NO:1741)、CUGguacaac (SEQ ID NO:1742)、CUGgucagag (SEQ ID NO:1743)、CUGgucuccgc (SEQ ID NO:1744)、CUGgucggua (SEQ ID NO:1745)、CUGgucuggg (SEQ ID NO:1746)、CUGgugaagu (SEQ ID NO:1747)、CUGgugaaua (SEQ ID NO:1748)、CUGgugaauu (SEQ ID NO:1749)、CUGgugacua (SEQ ID NO:1750)、CUGgugagaa (SEQ ID NO:1751)、CUGgugagac (SEQ ID NO:1752)、CUGgugagca (SEQ ID NO:1753)、CUGgugagcu (SEQ ID NO:1754)、CUGgugagga (SEQ ID NO:1755)、CUGgugaggc (SEQ ID NO:1756)、CUGgugaggg (SEQ ID NO:1757)、CUGgugaggu (SEQ ID NO:1758)、CUGgugagua (SEQ ID NO:1759)、CUGgugaguc (SEQ ID NO:1760)、CUGgugagug (SEQ ID NO:1761)、CUGgugaguu (SEQ ID NO:1762)、CUGgugauua (SEQ ID NO:1763)、CUGgugauuu (SEQ ID NO:1764)、CUGgugcaga (SEQ ID NO:1765)、CUGgugcgcu (SEQ ID NO:1766)、CUGgugcgug (SEQ ID NO:1767)、CUGgugcuga (SEQ ID NO:1768)、CUGgugggag (SEQ ID NO:1769)、CUGgugggga (SEQ ID NO:1770)、CUGgugggua (SEQ ID NO:1771)、CUGguggguc (SEQ ID NO:1772)、CUGgugggug (SEQ ID NO:1773)、CUGguggguu (SEQ ID NO:1774)、CUGgugugaa (SEQ ID NO:1775)、CUGgugugca (SEQ ID NO:1776)、CUGgugugcu (SEQ ID NO:1777)、

CUGguguggu (SEQ ID NO:1778)、CUGgugugug (SEQ ID NO:1779)、CUGguguguu (SEQ ID NO:1780)、CUGguuagcu (SEQ ID NO:1781)、CUGguuagug (SEQ ID NO:1782)、CUGguucgug (SEQ ID NO:1783)、CUGguuggcu (SEQ ID NO:1784)、CUGguuguuu (SEQ ID NO:1785)、CUGguuugua (SEQ ID NO:1786)、CUGguuuguc (SEQ ID NO:1787)、CUGguuugug (SEQ ID NO:1788)、CUUguaaag (SEQ ID NO:1789)、CUUguaagcu (SEQ ID NO:1790)、CUUguaagga (SEQ ID NO:1791)、CUUguaaggc (SEQ ID NO:1792)、CUUguaagua (SEQ ID NO:1793)、CUUguaagug (SEQ ID NO:1794)、CUUguaaguu (SEQ ID NO:1795)、CUUguacguc (SEQ ID NO:1796)、CUUguacgug (SEQ ID NO:1797)、CUUguaggua (SEQ ID NO:1798)、CUUguagugc (SEQ ID NO:1799)、CUUguauagg (SEQ ID NO:1800)、CUUgucagua (SEQ ID NO:1801)、CUUgugagua (SEQ ID NO:1802)、CUUgugaguc (SEQ ID NO:1803)、CUUgugaguu (SEQ ID NO:1804)、CUUguggguu (SEQ ID NO:1805)、CUUgugugua (SEQ ID NO:1806)、CUUguuagug (SEQ ID NO:1807)、CUUguuugag (SEQ ID NO:1808)、GAAguaaaac (SEQ ID NO:1809)、GAAguaaaagc (SEQ ID NO:1810)、GAAguaaaagu (SEQ ID NO:1811)、GAAguaaaaua (SEQ ID NO:1812)、GAAguaaaauu (SEQ ID NO:1813)、GAAguaaaga (SEQ ID NO:1814)、GAAguaaaggc (SEQ ID NO:1815)、GAAguaaagcu (SEQ ID NO:1816)、GAAguaaagga (SEQ ID NO:1817)、GAAguaaagua (SEQ ID NO:1818)、GAAguaaagug (SEQ ID NO:1819)、GAAguaaaguu (SEQ ID NO:1820)、GAAguaaauu (SEQ ID NO:1821)、GAAguaaugc (SEQ ID NO:1822)、GAAguaaaua (SEQ ID NO:1823)、GAAguaaauu (SEQ ID NO:1824)、GAAguaccu (SEQ ID NO:1825)、GAAguacgua (SEQ ID NO:1826)、GAAguacguc (SEQ ID NO:1827)、GAAguaggca (SEQ ID NO:1828)、GAAguagguc (SEQ ID NO:1829)、GAAguauaaa (SEQ ID NO:1830)、GAAguaugcu (SEQ ID NO:1831)、GAAguaugug (SEQ ID NO:1832)、GAAguauguu (SEQ ID NO:1833)、GAAguauuaa (SEQ ID NO:1834)、GAAgucagug (SEQ ID NO:1835)、GAAgugagag (SEQ ID NO:1836)、GAAgugagcg (SEQ ID NO:1837)、GAAgugaggu (SEQ ID NO:1838)、GAAgugaguc (SEQ ID NO:1839)、GAAgugagug (SEQ ID NO:1840)、GAAgugaguu (SEQ ID NO:1841)、GAAgugauaa (SEQ ID NO:1842)、GAAgugauuc (SEQ ID NO:1843)、GAAgugcgug (SEQ ID NO:1844)、GAAguguggg (SEQ ID NO:1845)、GAAguguguc (SEQ ID NO:1846)、GAAguuggug (SEQ ID NO:1847)、GACguaaagu (SEQ ID NO:1848)、GACguaagcu (SEQ ID NO:1849)、GACguaagua (SEQ ID NO:1850)、GACguaaugg (SEQ ID NO:1851)、GACguaugcc (SEQ ID NO:1852)、GACguauguu (SEQ ID NO:1853)、GACgugagcc (SEQ ID NO:1854)、GACgugagug (SEQ ID NO:1855)、GAGgcaaag (SEQ ID NO:1856)、GAGgcaaagag (SEQ ID NO:1857)、GAGgcaaagua (SEQ ID NO:1858)、GAGgcaaagug (SEQ ID NO:1859)、GAGgcaaaguu (SEQ ID NO:1860)、GAGgcacgag (SEQ ID NO:1861)、GAGgcaggga (SEQ ID NO:1862)、GAGgcaugug (SEQ ID NO:1863)、GAGgcgaagg (SEQ ID NO:1864)、GAGguaaaaa (SEQ ID NO:1865)、GAGguaaaaac (SEQ ID NO:1866)、GAGguaaaaag (SEQ ID NO:1867)、GAGguaaaaau (SEQ ID NO:1868)、GAGguaaaacc (SEQ ID NO:1869)、GAGguaaaaga (SEQ ID NO:1870)、GAGguaaaagc (SEQ ID NO:1871)、GAGguaaaagu (SEQ ID NO:1872)、GAGguaaaaua (SEQ ID NO:1873)、GAGguaaaauu (SEQ ID NO:1874)、GAGguaaaug (SEQ ID NO:1875)、GAGguaaaauu (SEQ ID NO:1876)、GAGguaacaa (SEQ ID NO:1877)、GAGguaacag (SEQ ID NO:1878)、GAGguaacca (SEQ ID NO:1879)、GAGguaaccu (SEQ ID NO:1880)、GAGguaacuu (SEQ ID NO:1881)、GAGguaagaa (SEQ ID NO:1882)、GAGguaagag (SEQ ID NO:1883)、GAGguaagau (SEQ ID NO:1884)、GAGguaagca (SEQ ID NO:1885)、GAGguaagcc (SEQ ID NO:1886)、GAGguaagcg

(SEQ ID NO:1887)、GAGguaagcu (SEQ ID NO:1888)、GAGguaagga (SEQ ID NO:1889)、GAGguaaggc (SEQ ID NO:1890)、GAGguaaggg (SEQ ID NO:1891)、GAGguaaggu (SEQ ID NO:1892)、GAGguaagua (SEQ ID NO:1893)、GAGguaaguc (SEQ ID NO:1894)、GAGguaauaa (SEQ ID NO:1895)、GAGguaauac (SEQ ID NO:1896)、GAGguaauau (SEQ ID NO:1897)、GAGguaauca (SEQ ID NO:1898)、GAGguaaucu (SEQ ID NO:1899)、GAGguaaugg (SEQ ID NO:1900)、GAGguaaugu (SEQ ID NO:1901)、GAGguaauug (SEQ ID NO:1902)、GAGguaauuu (SEQ ID NO:1903)、GAGguacaaa (SEQ ID NO:1904)、GAGguacaac (SEQ ID NO:1905)、GAGguacaga (SEQ ID NO:1906)、GAGguacagc (SEQ ID NO:1907)、GAGguacagu (SEQ ID NO:1908)、GAGguacaua (SEQ ID NO:1909)、GAGguacauu (SEQ ID NO:1910)、GAGguaccag (SEQ ID NO:1911)、GAGguaccga (SEQ ID NO:1912)、GAGguaccug (SEQ ID NO:1913)、GAGguaccuu (SEQ ID NO:1914)、GAGguacuag (SEQ ID NO:1915)、GAGguacuau (SEQ ID NO:1916)、GAGguacucc (SEQ ID NO:1917)、GAGguacugc (SEQ ID NO:1918)、GAGguacugg (SEQ ID NO:1919)、GAGguacugu (SEQ ID NO:1920)、GAGguacuug (SEQ ID NO:1921)、GAGguacuuu (SEQ ID NO:1922)、GAGguagaag (SEQ ID NO:1923)、GAGguagaga (SEQ ID NO:1924)、GAGguagagg (SEQ ID NO:1925)、GAGguagagu (SEQ ID NO:1926)、GAGguagauc (SEQ ID NO:1927)、GAGguagcua (SEQ ID NO:1928)、GAGguagcug (SEQ ID NO:1929)、GAGguaggaa (SEQ ID NO:1930)、GAGguaggag (SEQ ID NO:1931)、GAGguaggca (SEQ ID NO:1932)、GAGguaggcu (SEQ ID NO:1933)、GAGguaggga (SEQ ID NO:1934)、GAGguagggc (SEQ ID NO:1935)、GAGguagggg (SEQ ID NO:1936)、GAGguaggua (SEQ ID NO:1937)、GAGguaggug (SEQ ID NO:1938)、GAGguagguu (SEQ ID NO:1939)、GAGguaguaa (SEQ ID NO:1940)、GAGguaguag (SEQ ID NO:1941)、GAGguaguau (SEQ ID NO:1942)、GAGguagucu (SEQ ID NO:1943)、GAGguagugc (SEQ ID NO:1944)、GAGguagugg (SEQ ID NO:1945)、GAGguaguua (SEQ ID NO:1946)、GAGguaguug (SEQ ID NO:1947)、GAGguauaag (SEQ ID NO:1948)、GAGguauacu (SEQ ID NO:1949)、GAGguauagc (SEQ ID NO:1950)、GAGguauaug (SEQ ID NO:1951)、GAGguauauu (SEQ ID NO:1952)、GAGguaucau (SEQ ID NO:1953)、GAGguaucug (SEQ ID NO:1954)、GAGguaucuu (SEQ ID NO:1955)、GAGguaugaa (SEQ ID NO:1956)、GAGguaugac (SEQ ID NO:1957)、GAGguaugag (SEQ ID NO:1958)、GAGguaugcc (SEQ ID NO:1959)、GAGguaugcg (SEQ ID NO:1960)、GAGguaugcu (SEQ ID NO:1961)、GAGguaugga (SEQ ID NO:1962)、GAGguauggg (SEQ ID NO:1963)、GAGguauggu (SEQ ID NO:1964)、GAGguaugua (SEQ ID NO:1965)、GAGguauguc (SEQ ID NO:1966)、GAGguaugug (SEQ ID NO:1967)、GAGguauguu (SEQ ID NO:1968)、GAGguauucc (SEQ ID NO:1969)、GAGguauuga (SEQ ID NO:1970)、GAGguauugu (SEQ ID NO:1971)、GAGguauuuu (SEQ ID NO:1972)、GAGguauuuc (SEQ ID NO:1973)、GAGguauuug (SEQ ID NO:1974)、GAGguauuuu (SEQ ID NO:1975)、GAGgucaaca (SEQ ID NO:1976)、GAGgucaagg (SEQ ID NO:1977)、GAGgucaaag (SEQ ID NO:1978)、GAGgucacug (SEQ ID NO:1979)、GAGgucagaa (SEQ ID NO:1980)、GAGgucagag (SEQ ID NO:1981)、GAGgucagcu (SEQ ID NO:1982)、GAGgucagga (SEQ ID NO:1983)、GAGgucaggc (SEQ ID NO:1984)、GAGgucaggg (SEQ ID NO:1985)、GAGgucaggu (SEQ ID NO:1986)、GAGgucagua (SEQ ID NO:1987)、GAGgucauau (SEQ ID NO:1988)、GAGgucaugu (SEQ ID NO:1989)、GAGgucuuu (SEQ ID NO:1990)、GAGguccaua (SEQ ID NO:1991)、GAGguccauc (SEQ ID NO:1992)、GAGguccggg (SEQ ID NO:1993)、GAGguccggu (SEQ ID NO:1994)、GAGguccuug (SEQ ID NO:1995)、GAGguccgggg (SEQ

ID NO:1996)、GAGgucucgu (SEQ ID NO:1997)、GAGgucugag (SEQ ID NO:1998)、GAGgucuggu (SEQ ID NO:1999)、GAGgucuguc (SEQ ID NO:2000)、GAGgucuguu (SEQ ID NO:2001)、GAGgucuuuu (SEQ ID NO:2002)、GAGgugaaaa (SEQ ID NO:2003)、GAGgugaaau (SEQ ID NO:2004)、GAGgugaaca (SEQ ID NO:2005)、GAGgugaagg (SEQ ID NO:2006)、GAGgugaaua (SEQ ID NO:2007)、GAGgugaauu (SEQ ID NO:2008)、GAGgugacau (SEQ ID NO:2009)、GAGgugacca (SEQ ID NO:2010)、GAGgugaccu (SEQ ID NO:2011)、GAGgugacua (SEQ ID NO:2012)、GAGgugacuu (SEQ ID NO:2013)、GAGgugagaa (SEQ ID NO:2014)、GAGgugagac (SEQ ID NO:2015)、GAGgugagag (SEQ ID NO:2016)、GAGgugagau (SEQ ID NO:2017)、GAGgugagca (SEQ ID NO:2018)、GAGgugagcc (SEQ ID NO:2019)、GAGgugagcg (SEQ ID NO:2020)、GAGgugagcu (SEQ ID NO:2021)、GAGgugagga (SEQ ID NO:2022)、GAGgugaggc (SEQ ID NO:2023)、GAGgugaggg (SEQ ID NO:2024)、GAGgugagua (SEQ ID NO:2025)、GAGgugagug (SEQ ID NO:2026)、GAGgugaguu (SEQ ID NO:2027)、GAGgugauau (SEQ ID NO:2028)、GAGgugaucc (SEQ ID NO:2029)、GAGgugaucu (SEQ ID NO:2030)、GAGgugauga (SEQ ID NO:2031)、GAGgugaugg (SEQ ID NO:2032)、GAGgugaugu (SEQ ID NO:2033)、GAGgugauuc (SEQ ID NO:2034)、GAGgugcaca (SEQ ID NO:2035)、GAGgugcaga (SEQ ID NO:2036)、GAGgugcagc (SEQ ID NO:2037)、GAGgugcagg (SEQ ID NO:2038)、GAGgugccag (SEQ ID NO:2039)、GAGgugccca (SEQ ID NO:2040)、GAGgugccuu (SEQ ID NO:2041)、GAGgugcggg (SEQ ID NO:2042)、GAGgugcgug (SEQ ID NO:2043)、GAGgugcucc (SEQ ID NO:2044)、GAGgugcugg (SEQ ID NO:2045)、GAGgugcuua (SEQ ID NO:2046)、GAGgugcuug (SEQ ID NO:2047)、GAGguggaaa (SEQ ID NO:2048)、GAGguggaau (SEQ ID NO:2049)、GAGguggacc (SEQ ID NO:2050)、GAGguggacg (SEQ ID NO:2051)、GAGguggagg (SEQ ID NO:2052)、GAGguggcug (SEQ ID NO:2053)、GAGgugggaa (SEQ ID NO:2054)、GAGgugggag (SEQ ID NO:2055)、GAGgugggau (SEQ ID NO:2056)、GAGgugggca (SEQ ID NO:2057)、GAGgugggagc (SEQ ID NO:2058)、GAGguggggcu (SEQ ID NO:2059)、GAGguggggga (SEQ ID NO:2060)、GAGgugggggc (SEQ ID NO:2061)、GAGguggggg (SEQ ID NO:2062)、GAGgugggua (SEQ ID NO:2063)、GAGguggguc (SEQ ID NO:2064)、GAGgugggug (SEQ ID NO:2065)、GAGguggguu (SEQ ID NO:2066)、GAGgugguau (SEQ ID NO:2067)、GAGgugguuc (SEQ ID NO:2068)、GAGgugucau (SEQ ID NO:2069)、GAGgugugag (SEQ ID NO:2070)、GAGgugugau (SEQ ID NO:2071)、GAGgugugca (SEQ ID NO:2072)、GAGgugugcu (SEQ ID NO:2073)、GAGgugugga (SEQ ID NO:2074)、GAGguguggg (SEQ ID NO:2075)、GAGguguggu (SEQ ID NO:2076)、GAGgugugua (SEQ ID NO:2077)、GAGgugugug (SEQ ID NO:2078)、GAGguuaaa (SEQ ID NO:2079)、GAGguuaaga (SEQ ID NO:2080)、GAGguuaaua (SEQ ID NO:2081)、GAGguuaccg (SEQ ID NO:2082)、GAGguuagaa (SEQ ID NO:2083)、GAGguuagac (SEQ ID NO:2084)、GAGguuagag (SEQ ID NO:2085)、GAGguuaggu (SEQ ID NO:2086)、GAGguuagua (SEQ ID NO:2087)、GAGguuaguc (SEQ ID NO:2088)、GAGguuagug (SEQ ID NO:2089)、GAGguuaguu (SEQ ID NO:2090)、GAGguuaugu (SEQ ID NO:2091)、GAGguuauuc (SEQ ID NO:2092)、GAGguucaa (SEQ ID NO:2093)、GAGguucaua (SEQ ID NO:2094)、GAGguucuga (SEQ ID NO:2095)、GAGguugaag (SEQ ID NO:2096)、GAGguugcag (SEQ ID NO:2097)、GAGguugcug (SEQ ID NO:2098)、GAGguuggaa (SEQ ID NO:2099)、GAGguuggag (SEQ ID NO:2100)、GAGguuggau (SEQ ID NO:2101)、GAGguuggua (SEQ ID NO:2102)、GAGguugguc (SEQ ID NO:2103)、GAGguugguu (SEQ ID NO:2104)、GAGguuguag (SEQ ID

NO:2105)、GAGguuucug (SEQ ID NO:2106)、GAGguuugag (SEQ ID NO:2107)、GAGguuugga (SEQ ID NO:2108)、GAGguuuggg (SEQ ID NO:2109)、GAGguuugua (SEQ ID NO:2110)、GAGguuuguu (SEQ ID NO:2111)、GAGguuuuca (SEQ ID NO:2112)、GAGguuuuga (SEQ ID NO:2113)、GAGguuuugg (SEQ ID NO:2114)、GAGguuuuuu (SEQ ID NO:2115)、GAGguuuuuc (SEQ ID NO:2116)、GAUguaaaau (SEQ ID NO:2117)、GAUguaagca (SEQ ID NO:2118)、GAUguaagcc (SEQ ID NO:2119)、GAUguaaggu (SEQ ID NO:2120)、GAUguaagua (SEQ ID NO:2121)、GAUguaagug (SEQ ID NO:2122)、GAUguaaguu (SEQ ID NO:2123)、GAUguacauc (SEQ ID NO:2124)、GAUguaggua (SEQ ID NO:2125)、GAUguauggc (SEQ ID NO:2126)、GAUguaugua (SEQ ID NO:2127)、GAUguauguu (SEQ ID NO:2128)、GAUgucagug (SEQ ID NO:2129)、GAUgugagag (SEQ ID NO:2130)、GAUgugagcc (SEQ ID NO:2131)、GAUgugagcu (SEQ ID NO:2132)、GAUgugagga (SEQ ID NO:2133)、GAUgugaguc (SEQ ID NO:2134)、GAUgugagug (SEQ ID NO:2135)、GAUgugaguu (SEQ ID NO:2136)、GAUgugggua (SEQ ID NO:2137)、GAUgugggug (SEQ ID NO:2138)、GAUguguguu (SEQ ID NO:2139)、GAUguuagcu (SEQ ID NO:2140)、GAUguucagu (SEQ ID NO:2141)、GAUguucgug (SEQ ID NO:2142)、GAUguuuguu (SEQ ID NO:2143)、GCAGuaaagg (SEQ ID NO:2144)、GCAGuaagaa (SEQ ID NO:2145)、GCAGuaagga (SEQ ID NO:2146)、GCAGuaagua (SEQ ID NO:2147)、GCAGuaaguc (SEQ ID NO:2148)、GCAGuaaguu (SEQ ID NO:2149)、GCAGuagaug (SEQ ID NO:2150)、GCAGuaggua (SEQ ID NO:2151)、GCAGuaugug (SEQ ID NO:2152)、GCAGuauguu (SEQ ID NO:2153)、GCAGucagua (SEQ ID NO:2154)、GCAGucagug (SEQ ID NO:2155)、GCAGuccggu (SEQ ID NO:2156)、GCAGugacuu (SEQ ID NO:2157)、GCAGugagcc (SEQ ID NO:2158)、GCAGugagcg (SEQ ID NO:2159)、GCAGugagcu (SEQ ID NO:2160)、GCAGugagua (SEQ ID NO:2161)、GCAGugagug (SEQ ID NO:2162)、GCAGugaguu (SEQ ID NO:2163)、GCAGugggua (SEQ ID NO:2164)、GCAGuaaagu (SEQ ID NO:2165)、GCAGuugagu (SEQ ID NO:2166)、GCCguaaguc (SEQ ID NO:2167)、GCCgugagua (SEQ ID NO:2168)、GCCguaaagc (SEQ ID NO:2169)、GCCguaaaau (SEQ ID NO:2170)、GCCguaagcu (SEQ ID NO:2171)、GCCguaaggg (SEQ ID NO:2172)、GCCguaagug (SEQ ID NO:2173)、GCCguaauca (SEQ ID NO:2174)、GCCguacgua (SEQ ID NO:2175)、GCCguacuug (SEQ ID NO:2176)、GCCguagggu (SEQ ID NO:2177)、GCCguagugu (SEQ ID NO:2178)、GCCgugagca (SEQ ID NO:2179)、GCCgugagcu (SEQ ID NO:2180)、GCCgugaguu (SEQ ID NO:2181)、GCCguggcuc (SEQ ID NO:2182)、GCCgugugca (SEQ ID NO:2183)、GCCguguguu (SEQ ID NO:2184)、GCCguuaagu (SEQ ID NO:2185)、GCCguuugca (SEQ ID NO:2186)、GCUgcuguaa (SEQ ID NO:2187)、GCUguaaaau (SEQ ID NO:2188)、GCUguaagac (SEQ ID NO:2189)、GCUguaagag (SEQ ID NO:2190)、GCUguaagca (SEQ ID NO:2191)、GCUguaagga (SEQ ID NO:2192)、GCUguaagua (SEQ ID NO:2193)、GCUguaaguc (SEQ ID NO:2194)、GCUguaagug (SEQ ID NO:2195)、GCUguaaguu (SEQ ID NO:2196)、GCUguaggug (SEQ ID NO:2197)、GCUguauggu (SEQ ID NO:2198)、GCUgucagug (SEQ ID NO:2199)、GCUguccuug (SEQ ID NO:2200)、GCUgugagaa (SEQ ID NO:2201)、GCUgugagcc (SEQ ID NO:2202)、GCUgugagga (SEQ ID NO:2203)、GCUgugagua (SEQ ID NO:2204)、GCUgugaguc (SEQ ID NO:2205)、GCUgugagug (SEQ ID NO:2206)、GCUgugaguu (SEQ ID NO:2207)、GCUguggguu (SEQ ID NO:2208)、GGAGuaagag (SEQ ID NO:2209)、GGAGuaagca (SEQ ID NO:2210)、GGAGuaagcc (SEQ ID NO:2211)、GGAGuaagcu (SEQ ID NO:2212)、GGAGuaagga (SEQ ID NO:2213)、GGAGuaagug (SEQ ID NO:

2214)、GGAguaaguu(SEQ ID NO:2215)、GGAguaauuu(SEQ ID NO:2216)、GGAguaacugu(SEQ ID NO:2217)、GGAguaaggaa(SEQ ID NO:2218)、GGAguaaggua(SEQ ID NO:2219)、GGAguaagguu(SEQ ID NO:2220)、GGAguaaguau(SEQ ID NO:2221)、GGAguaugac(SEQ ID NO:2222)、GGAguauggu(SEQ ID NO:2223)、GGAgucaagu(SEQ ID NO:2224)、GGAgugaggg(SEQ ID NO:2225)、GGAgugagua(SEQ ID NO:2226)、GGAgugaguc(SEQ ID NO:2227)、GGAgugagug(SEQ ID NO:2228)、GGAgugaguu(SEQ ID NO:2229)、GGAgugcuuu(SEQ ID NO:2230)、GGAgugggca(SEQ ID NO:2231)、GGAgugggug(SEQ ID NO:2232)、GGAguaaagg(SEQ ID NO:2233)、GGAgugaga(SEQ ID NO:2234)、GGCguaagcc(SEQ ID NO:2235)、GGCguaaggua(SEQ ID NO:2236)、GGCguaaggug(SEQ ID NO:2237)、GGCgugagcc(SEQ ID NO:2238)、GGCgugaguc(SEQ ID NO:2239)、GGGguaaaca(SEQ ID NO:2240)、GGGguaaacc(SEQ ID NO:2241)、GGGguaaacu(SEQ ID NO:2242)、GGGguaagaa(SEQ ID NO:2243)、GGGguaagag(SEQ ID NO:2244)、GGGguaagau(SEQ ID NO:2245)、GGGguaagca(SEQ ID NO:2246)、GGGguaagcc(SEQ ID NO:2247)、GGGguaagcu(SEQ ID NO:2248)、GGGguaagga(SEQ ID NO:2249)、GGGguaaggg(SEQ ID NO:2250)、GGGguaagua(SEQ ID NO:2251)、GGGguaagug(SEQ ID NO:2252)、GGGguaaguu(SEQ ID NO:2253)、GGGguagaca(SEQ ID NO:2254)、GGGguaggag(SEQ ID NO:2255)、GGGguaggcc(SEQ ID NO:2256)、GGGguaggga(SEQ ID NO:2257)、GGGguaggua(SEQ ID NO:2258)、GGGguaggug(SEQ ID NO:2259)、GGGguagguu(SEQ ID NO:2260)、GGGguagugc(SEQ ID NO:2261)、GGGguaucug(SEQ ID NO:2262)、GGGguaugac(SEQ ID NO:2263)、GGGguaugga(SEQ ID NO:2264)、GGGguaugua(SEQ ID NO:2265)、GGGguauguc(SEQ ID NO:2266)、GGGguaugug(SEQ ID NO:2267)、GGGguauguu(SEQ ID NO:2268)、GGGgucagua(SEQ ID NO:2269)、GGGguccgug(SEQ ID NO:2270)、GGGgucggag(SEQ ID NO:2271)、GGGgucugug(SEQ ID NO:2272)、GGGgugaaca(SEQ ID NO:2273)、GGGgugaaga(SEQ ID NO:2274)、GGGgugagaa(SEQ ID NO:2275)、GGGgugagau(SEQ ID NO:2276)、GGGgugagcc(SEQ ID NO:2277)、GGGgugagcg(SEQ ID NO:2278)、GGGgugagcu(SEQ ID NO:2279)、GGGgugagga(SEQ ID NO:2280)、GGGgugaggc(SEQ ID NO:2281)、GGGgugaggg(SEQ ID NO:2282)、GGGgugaguc(SEQ ID NO:2283)、GGGgugagug(SEQ ID NO:2284)、GGGgugaguu(SEQ ID NO:2285)、GGGgugcgua(SEQ ID NO:2286)、GGGgugggggu(SEQ ID NO:2287)、GGGgugggua(SEQ ID NO:2288)、GGGgugggug(SEQ ID NO:2289)、GGGguggguu(SEQ ID NO:2290)、GGGgugugcg(SEQ ID NO:2291)、GGGgugugua(SEQ ID NO:2292)、GGGguguguc(SEQ ID NO:2293)、GGGgugugug(SEQ ID NO:2294)、GGGguuacag(SEQ ID NO:2295)、GGGguuggac(SEQ ID NO:2296)、GGGguuggga(SEQ ID NO:2297)、GGGguuugcc(SEQ ID NO:2298)、GGGguuugua(SEQ ID NO:2299)、GGUguaagaa(SEQ ID NO:2300)、GGUguaagau(SEQ ID NO:2301)、GGUguaagca(SEQ ID NO:2302)、GGUguaagcc(SEQ ID NO:2303)、GGUguaagcg(SEQ ID NO:2304)、GGUguaaguc(SEQ ID NO:2305)、GGUguaagug(SEQ ID NO:2306)、GGUguagguc(SEQ ID NO:2307)、GGUguaggug(SEQ ID NO:2308)、GGUguagguu(SEQ ID NO:2309)、GGUguccgua(SEQ ID NO:2310)、GGUgugagag(SEQ ID NO:2311)、GGUgugagcc(SEQ ID NO:2312)、GGUgugagcu(SEQ ID NO:2313)、GGUgugagua(SEQ ID NO:2314)、GGUgugaguc(SEQ ID NO:2315)、GGUgugcuuc(SEQ ID NO:2316)、GGUguggcug(SEQ ID NO:2317)、GGUgugguga(SEQ ID NO:2318)、GGUgugucug(SEQ ID NO:2319)、GGUguugaaa(SEQ ID NO:2320)、GGUguugcug(SEQ ID NO:2321)、GUAguaagau(SEQ ID NO:2322)、GUAguaagua(SEQ ID NO:2323)、

GUAguaagug (SEQ ID NO:2324)、GUAguagcuu (SEQ ID NO:2325)、GUAguaggua (SEQ ID NO:2326)、GUAgucagua (SEQ ID NO:2327)、GUAgugagua (SEQ ID NO:2328)、GUAguggugg (SEQ ID NO:2329)、GUAguaaagu (SEQ ID NO:2330)、GUAguuucug (SEQ ID NO:2331)、GUCguaagug (SEQ ID NO:2332)、GUCgugagug (SEQ ID NO:2333)、GUCgugaguu (SEQ ID NO:2334)、GUGgcaagua (SEQ ID NO:2335)、GUGgcuugua (SEQ ID NO:2336)、GUGguaaaau (SEQ ID NO:2337)、GUGguaaaga (SEQ ID NO:2338)、GUGguaaaau (SEQ ID NO:2339)、GUGguaacau (SEQ ID NO:2340)、GUGguaacua (SEQ ID NO:2341)、GUGguaagaa (SEQ ID NO:2342)、GUGguaagac (SEQ ID NO:2343)、GUGguaagag (SEQ ID NO:2344)、GUGguaagau (SEQ ID NO:2345)、GUGguaagca (SEQ ID NO:2346)、GUGguaagcg (SEQ ID NO:2347)、GUGguaagcu (SEQ ID NO:2348)、GUGguaagga (SEQ ID NO:2349)、GUGguaaggc (SEQ ID NO:2350)、GUGguaagua (SEQ ID NO:2351)、GUGguaaguc (SEQ ID NO:2352)、GUGguaagug (SEQ ID NO:2353)、GUGguaaguu (SEQ ID NO:2354)、GUGguaauga (SEQ ID NO:2355)、GUGguaauuc (SEQ ID NO:2356)、GUGguaauuu (SEQ ID NO:2357)、GUGguacaug (SEQ ID NO:2358)、GUGguacgau (SEQ ID NO:2359)、GUGguacuau (SEQ ID NO:2360)、GUGguacuug (SEQ ID NO:2361)、GUGguagaua (SEQ ID NO:2362)、GUGguagcgc (SEQ ID NO:2363)、GUGguaggga (SEQ ID NO:2364)、GUGguagguc (SEQ ID NO:2365)、GUGguaggug (SEQ ID NO:2366)、GUGguagguu (SEQ ID NO:2367)、GUGguauaaa (SEQ ID NO:2368)、GUGguaucuc (SEQ ID NO:2369)、GUGguaugaa (SEQ ID NO:2370)、GUGguaugau (SEQ ID NO:2371)、GUGguaugca (SEQ ID NO:2372)、GUGguaugua (SEQ ID NO:2373)、GUGguauguu (SEQ ID NO:2374)、GUGguccgug (SEQ ID NO:2375)、GUGgucuggc (SEQ ID NO:2376)、GUGgugaaac (SEQ ID NO:2377)、GUGgugagaa (SEQ ID NO:2378)、GUGgugagau (SEQ ID NO:2379)、GUGgugagca (SEQ ID NO:2380)、GUGgugagcu (SEQ ID NO:2381)、GUGgugagga (SEQ ID NO:2382)、GUGgugaggc (SEQ ID NO:2383)、GUGgugagug (SEQ ID NO:2384)、GUGgugaguu (SEQ ID NO:2385)、GUGgugauua (SEQ ID NO:2386)、GUGgugauuc (SEQ ID NO:2387)、GUGgugcgau (SEQ ID NO:2388)、GUGgugcuua (SEQ ID NO:2389)、GUGgugggaa (SEQ ID NO:2390)、GUGgugggua (SEQ ID NO:2391)、GUGguggguc (SEQ ID NO:2392)、GUGguguccg (SEQ ID NO:2393)、GUGguuagca (SEQ ID NO:2394)、GUGguuaggu (SEQ ID NO:2395)、GUGguuagug (SEQ ID NO:2396)、GUGguuugca (SEQ ID NO:2397)、GUGguuugua (SEQ ID NO:2398)、GUUguaaggu (SEQ ID NO:2399)、GUUguaagua (SEQ ID NO:2400)、GUUguaaguc (SEQ ID NO:2401)、GUUguaaguu (SEQ ID NO:2402)、GUUguaccac (SEQ ID NO:2403)、GUUguagcgu (SEQ ID NO:2404)、GUUguaugug (SEQ ID NO:2405)、GUUguauguu (SEQ ID NO:2406)、GUUgucugug (SEQ ID NO:2407)、GUUgugagcu (SEQ ID NO:2408)、GUUgugagug (SEQ ID NO:2409)、GUUgugaguu (SEQ ID NO:2410)、GUUgugggua (SEQ ID NO:2411)、GUUguggguu (SEQ ID NO:2412)、UAAguaaaug (SEQ ID NO:2413)、UAAguaacua (SEQ ID NO:2414)、UAAguaagaa (SEQ ID NO:2415)、UAAguaagag (SEQ ID NO:2416)、UAAguaagau (SEQ ID NO:2417)、UAAguaagca (SEQ ID NO:2418)、UAAguaagcu (SEQ ID NO:2419)、UAAguaagga (SEQ ID NO:2420)、UAAguaaggu (SEQ ID NO:2421)、UAAguaagua (SEQ ID NO:2422)、UAAguaaguc (SEQ ID NO:2423)、UAAguaagug (SEQ ID NO:2424)、UAAguaaguu (SEQ ID NO:2425)、UAAguauaaa (SEQ ID NO:2426)、UAAguacuag (SEQ ID NO:2427)、UAAguaguuu (SEQ ID NO:2428)、UAAguauaaa (SEQ ID NO:2429)、UAAguauaca (SEQ ID NO:2430)、UAAguaugua (SEQ ID NO:2431)、UAAguauuuu (SEQ ID NO:2432)、UAAguauuuu

(SEQ ID NO:2433)、UAAgucuuuu (SEQ ID NO:2434)、UAAgugagac (SEQ ID NO:2435)、UAAgugagga (SEQ ID NO:2436)、UAAgugaggg (SEQ ID NO:2437)、UAAgugagua (SEQ ID NO:2438)、UAAgugaguc (SEQ ID NO:2439)、UAAgugagug (SEQ ID NO:2440)、UAAgugaguu (SEQ ID NO:2441)、UAAgugaucc (SEQ ID NO:2442)、UAAgugauuc (SEQ ID NO:2443)、UAAgugcgug (SEQ ID NO:2444)、UAAguuaagu (SEQ ID NO:2445)、UAAguuccag (SEQ ID NO:2446)、UAAguucuuu (SEQ ID NO:2447)、UAAguuguaa (SEQ ID NO:2448)、UAAguuguau (SEQ ID NO:2449)、UAAguuuguu (SEQ ID NO:2450)、UACguaacug (SEQ ID NO:2451)、UACguaagaa (SEQ ID NO:2452)、UACguaagau (SEQ ID NO:2453)、UACguaagua (SEQ ID NO:2454)、UACguaagug (SEQ ID NO:2455)、UACguauccu (SEQ ID NO:2456)、UACgucuggc (SEQ ID NO:2457)、UACgugacca (SEQ ID NO:2458)、UAGgcaagac (SEQ ID NO:2459)、UAGgcaaguc (SEQ ID NO:2460)、UAGgcagguc (SEQ ID NO:2461)、UAGgcgugug (SEQ ID NO:2462)、UAGguaaaaa (SEQ ID NO:2463)、UAGguaaaac (SEQ ID NO:2464)、UAGguaaaag (SEQ ID NO:2465)、UAGguaaaau (SEQ ID NO:2466)、UAGguaaaca (SEQ ID NO:2467)、UAGguaaaga (SEQ ID NO:2468)、UAGguaaaua (SEQ ID NO:2469)、UAGguaaauc (SEQ ID NO:2470)、UAGguaaaug (SEQ ID NO:2471)、UAGguaaaau (SEQ ID NO:2472)、UAGguaacac (SEQ ID NO:2473)、UAGguaacag (SEQ ID NO:2474)、UAGguaacau (SEQ ID NO:2475)、UAGguaacca (SEQ ID NO:2476)、UAGguaacgg (SEQ ID NO:2477)、UAGguaacua (SEQ ID NO:2478)、UAGguaacuc (SEQ ID NO:2479)、UAGguaacug (SEQ ID NO:2480)、UAGguaacuu (SEQ ID NO:2481)、UAGguaagac (SEQ ID NO:2482)、UAGguaagag (SEQ ID NO:2483)、UAGguaagau (SEQ ID NO:2484)、UAGguaagca (SEQ ID NO:2485)、UAGguaagcc (SEQ ID NO:2486)、UAGguaagcu (SEQ ID NO:2487)、UAGguaagga (SEQ ID NO:2488)、UAGguaaggc (SEQ ID NO:2489)、UAGguaaggg (SEQ ID NO:2490)、UAGguaagua (SEQ ID NO:2491)、UAGguaaguc (SEQ ID NO:2492)、UAGguaagug (SEQ ID NO:2493)、UAGguaaguu (SEQ ID NO:2494)、UAGguaauag (SEQ ID NO:2495)、UAGguaauau (SEQ ID NO:2496)、UAGguaaucu (SEQ ID NO:2497)、UAGguaauga (SEQ ID NO:2498)、UAGguaaugg (SEQ ID NO:2499)、UAGguaaugu (SEQ ID NO:2500)、UAGguaauua (SEQ ID NO:2501)、UAGguaauuc (SEQ ID NO:2502)、UAGguaauuu (SEQ ID NO:2503)、UAGguacagc (SEQ ID NO:2504)、UAGguacagu (SEQ ID NO:2505)、UAGguacauu (SEQ ID NO:2506)、UAGguaccag (SEQ ID NO:2507)、UAGguaccua (SEQ ID NO:2508)、UAGguaccuu (SEQ ID NO:2509)、UAGguacgag (SEQ ID NO:2510)、UAGguacgua (SEQ ID NO:2511)、UAGguacguu (SEQ ID NO:2512)、UAGguacuau (SEQ ID NO:2513)、UAGguacuga (SEQ ID NO:2514)、UAGguacugg (SEQ ID NO:2515)、UAGguacuuc (SEQ ID NO:2516)、UAGguacuuu (SEQ ID NO:2517)、UAGguagcgg (SEQ ID NO:2518)、UAGguaggaa (SEQ ID NO:2519)、UAGguaggac (SEQ ID NO:2520)、UAGguaggau (SEQ ID NO:2521)、UAGguaggga (SEQ ID NO:2522)、UAGguagggg (SEQ ID NO:2523)、UAGguaggua (SEQ ID NO:2524)、UAGguagguc (SEQ ID NO:2525)、UAGguaggug (SEQ ID NO:2526)、UAGguagguu (SEQ ID NO:2527)、UAGguaguaa (SEQ ID NO:2528)、UAGguagucu (SEQ ID NO:2529)、UAGguagugg (SEQ ID NO:2530)、UAGguagugu (SEQ ID NO:2531)、UAGguaguuu (SEQ ID NO:2532)、UAGguauaaa (SEQ ID NO:2533)、UAGguauaac (SEQ ID NO:2534)、UAGguauaag (SEQ ID NO:2535)、UAGguauaau (SEQ ID NO:2536)、UAGguauaca (SEQ ID NO:2537)、UAGguauacu (SEQ ID NO:2538)、UAGguauaua (SEQ ID NO:2539)、UAGguauauc (SEQ ID NO:2540)、UAGguauauu (SEQ ID NO:2541)、UAGguaucag (SEQ

ID NO:2542)、UAGguaucua (SEQ ID NO:2543)、UAGguaucuc (SEQ ID NO:2544)、UAGguaugaa (SEQ ID NO:2545)、UAGguaugag (SEQ ID NO:2546)、UAGguaugca (SEQ ID NO:2547)、UAGguaugga (SEQ ID NO:2548)、UAGguauggc (SEQ ID NO:2549)、UAGguauggu (SEQ ID NO:2550)、UAGguaugua (SEQ ID NO:2551)、UAGguauguc (SEQ ID NO:2552)、UAGguaugug (SEQ ID NO:2553)、UAGguauguu (SEQ ID NO:2554)、UAGguauuaa (SEQ ID NO:2555)、UAGguauuac (SEQ ID NO:2556)、UAGguauuau (SEQ ID NO:2557)、UAGguauuca (SEQ ID NO:2558)、UAGguauucc (SEQ ID NO:2559)、UAGguauucu (SEQ ID NO:2560)、UAGguauuga (SEQ ID NO:2561)、UAGguauuuu (SEQ ID NO:2562)、UAGguauuuc (SEQ ID NO:2563)、UAGguauuuu (SEQ ID NO:2564)、UAGgucacuc (SEQ ID NO:2565)、UAGgucagcu (SEQ ID NO:2566)、UAGgucaggu (SEQ ID NO:2567)、UAGgucagua (SEQ ID NO:2568)、UAGgucagug (SEQ ID NO:2569)、UAGgucaguu (SEQ ID NO:2570)、UAGgucaucu (SEQ ID NO:2571)、UAGgucauug (SEQ ID NO:2572)、UAGguccaau (SEQ ID NO:2573)、UAGguccugu (SEQ ID NO:2574)、UAGgucucua (SEQ ID NO:2575)、UAGgucucgc (SEQ ID NO:2576)、UAGgucucggc (SEQ ID NO:2577)、UAGgucucug (SEQ ID NO:2578)、UAGgucugug (SEQ ID NO:2579)、UAGgugaagu (SEQ ID NO:2580)、UAGgugaaua (SEQ ID NO:2581)、UAGgugaaug (SEQ ID NO:2582)、UAGgugaauu (SEQ ID NO:2583)、UAGgugacau (SEQ ID NO:2584)、UAGgugacca (SEQ ID NO:2585)、UAGgugacua (SEQ ID NO:2586)、UAGgugagaa (SEQ ID NO:2587)、UAGgugagac (SEQ ID NO:2588)、UAGgugagag (SEQ ID NO:2589)、UAGgugagau (SEQ ID NO:2590)、UAGgugagcc (SEQ ID NO:2591)、UAGgugagcu (SEQ ID NO:2592)、UAGgugagga (SEQ ID NO:2593)、UAGgugaggc (SEQ ID NO:2594)、UAGgugaggu (SEQ ID NO:2595)、UAGgugagua (SEQ ID NO:2596)、UAGgugaguc (SEQ ID NO:2597)、UAGgugagug (SEQ ID NO:2598)、UAGgugauc (SEQ ID NO:2599)、UAGgugauuc (SEQ ID NO:2600)、UAGgugauuu (SEQ ID NO:2601)、UAGgugcaua (SEQ ID NO:2602)、UAGgugcauc (SEQ ID NO:2603)、UAGgugccgu (SEQ ID NO:2604)、UAGgugccug (SEQ ID NO:2605)、UAGgugcgca (SEQ ID NO:2606)、UAGgugcgua (SEQ ID NO:2607)、UAGgugcgug (SEQ ID NO:2608)、UAGgugcuga (SEQ ID NO:2609)、UAGguggaua (SEQ ID NO:2610)、UAGgugggaa (SEQ ID NO:2611)、UAGgugggac (SEQ ID NO:2612)、UAGgugggag (SEQ ID NO:2613)、UAGgugggau (SEQ ID NO:2614)、UAGgugggcc (SEQ ID NO:2615)、UAGgugggcu (SEQ ID NO:2616)、UAGguggguu (SEQ ID NO:2617)、UAGguggugu (SEQ ID NO:2618)、UAGguguaaa (SEQ ID NO:2619)、UAGgugugaa (SEQ ID NO:2620)、UAGgugugag (SEQ ID NO:2621)、UAGgugugca (SEQ ID NO:2622)、UAGgugugcc (SEQ ID NO:2623)、UAGgugugcg (SEQ ID NO:2624)、UAGguguggu (SEQ ID NO:2625)、UAGgugugua (SEQ ID NO:2626)、UAGgugugug (SEQ ID NO:2627)、UAGguguugg (SEQ ID NO:2628)、UAGguuaagc (SEQ ID NO:2629)、UAGguuagac (SEQ ID NO:2630)、UAGguuagcc (SEQ ID NO:2631)、UAGguuaggc (SEQ ID NO:2632)、UAGguuagua (SEQ ID NO:2633)、UAGguuaguc (SEQ ID NO:2634)、UAGguuagug (SEQ ID NO:2635)、UAGguucccc (SEQ ID NO:2636)、UAGguucuc (SEQ ID NO:2637)、UAGguuggua (SEQ ID NO:2638)、UAGguugguu (SEQ ID NO:2639)、UAGguugucc (SEQ ID NO:2640)、UAGguuuuu (SEQ ID NO:2641)、UAGguuugcc (SEQ ID NO:2642)、UAGguuugua (SEQ ID NO:2643)、UAGguuuguc (SEQ ID NO:2644)、UAGguuugug (SEQ ID NO:2645)、UAGguuuguu (SEQ ID NO:2646)、UAGguuuuuc (SEQ ID NO:2647)、UAGguuuuug (SEQ ID NO:2648)、UAUguaagaa (SEQ ID NO:2649)、UAUguaagau (SEQ ID NO:2650)、UAUguaagca (SEQ ID

NO:2651)、UAUguaagcc (SEQ ID NO:2652)、UAUguaagua (SEQ ID NO:2653)、UAUguaaguc (SEQ ID NO:2654)、UAUguaagug (SEQ ID NO:2655)、UAUguaaguu (SEQ ID NO:2656)、UAUguacgug (SEQ ID NO:2657)、UAUguacguu (SEQ ID NO:2658)、UAUguagguc (SEQ ID NO:2659)、UAUguagguu (SEQ ID NO:2660)、UAUguauccu (SEQ ID NO:2661)、UAUguaucuc (SEQ ID NO:2662)、UAUguaugua (SEQ ID NO:2663)、UAUguauguc (SEQ ID NO:2664)、UAUguaugug (SEQ ID NO:2665)、UAUguauuau (SEQ ID NO:2666)、UAUgucagaa (SEQ ID NO:2667)、UAUgucugua (SEQ ID NO:2668)、UAUgugaaua (SEQ ID NO:2669)、UAUgugacag (SEQ ID NO:2670)、UAUgugagua (SEQ ID NO:2671)、UAUgugagug (SEQ ID NO:2672)、UAUgugaguu (SEQ ID NO:2673)、UAUgugggca (SEQ ID NO:2674)、UAUgugugua (SEQ ID NO:2675)、UAUguguuuu (SEQ ID NO:2676)、UAUguuuugu (SEQ ID NO:2677)、UCAgcgacau (SEQ ID NO:2678)、UCAguaaaau (SEQ ID NO:2679)、UCAguaaaau (SEQ ID NO:2680)、UCAguaacug (SEQ ID NO:2681)、UCAguaagaa (SEQ ID NO:2682)、UCAguaagag (SEQ ID NO:2683)、UCAguaagau (SEQ ID NO:2684)、UCAguaagca (SEQ ID NO:2685)、UCAguaagcc (SEQ ID NO:2686)、UCAguaagcu (SEQ ID NO:2687)、UCAguaaggg (SEQ ID NO:2688)、UCAguaagua (SEQ ID NO:2689)、UCAguaaguc (SEQ ID NO:2690)、UCAguaagug (SEQ ID NO:2691)、UCAguaaguu (SEQ ID NO:2692)、UCAguauuuu (SEQ ID NO:2693)、UCAguaugga (SEQ ID NO:2694)、UCAguauggu (SEQ ID NO:2695)、UCAgucccca (SEQ ID NO:2696)、UCAgugagca (SEQ ID NO:2697)、UCAgugagcu (SEQ ID NO:2698)、UCAgugagua (SEQ ID NO:2699)、UCAgugagug (SEQ ID NO:2700)、UCAgugaguu (SEQ ID NO:2701)、UCAgugauug (SEQ ID NO:2702)、UCAgugggug (SEQ ID NO:2703)、UCAguugagc (SEQ ID NO:2704)、UCAguugauu (SEQ ID NO:2705)、UCAguuuagu (SEQ ID NO:2706)、UCCguaagca (SEQ ID NO:2707)、UCCguaagcu (SEQ ID NO:2708)、UCCguaaguc (SEQ ID NO:2709)、UCCguaagug (SEQ ID NO:2710)、UCCguaauag (SEQ ID NO:2711)、UCCguacuua (SEQ ID NO:2712)、UCCguaugua (SEQ ID NO:2713)、UCCguauguu (SEQ ID NO:2714)、UCCgugagau (SEQ ID NO:2715)、UCCgugaguc (SEQ ID NO:2716)、UCGguaaaau (SEQ ID NO:2717)、UCGguaagag (SEQ ID NO:2718)、UCGguaagcu (SEQ ID NO:2719)、UCGguacauc (SEQ ID NO:2720)、UCGguacucc (SEQ ID NO:2721)、UCGguagacc (SEQ ID NO:2722)、UCGguagguu (SEQ ID NO:2723)、UCGguaguaa (SEQ ID NO:2724)、UCGguaugug (SEQ ID NO:2725)、UCGguauguu (SEQ ID NO:2726)、UCGguauuga (SEQ ID NO:2727)、UCGgucagua (SEQ ID NO:2728)、UCGgucuuag (SEQ ID NO:2729)、UCGgugaagu (SEQ ID NO:2730)、UCGgugagaa (SEQ ID NO:2731)、UCGgugagca (SEQ ID NO:2732)、UCGgugaggc (SEQ ID NO:2733)、UCGgugagua (SEQ ID NO:2734)、UCGgugcgcu (SEQ ID NO:2735)、UCGgugcuuu (SEQ ID NO:2736)、UCGgugguuu (SEQ ID NO:2737)、UCGguuagcu (SEQ ID NO:2738)、UCUguaaaaag (SEQ ID NO:2739)、UCUguaagaa (SEQ ID NO:2740)、UCUguaagau (SEQ ID NO:2741)、UCUguaagca (SEQ ID NO:2742)、UCUguaagcu (SEQ ID NO:2743)、UCUguaagua (SEQ ID NO:2744)、UCUguaaguc (SEQ ID NO:2745)、UCUguaagug (SEQ ID NO:2746)、UCUguaaguu (SEQ ID NO:2747)、UCUguaauaa (SEQ ID NO:2748)、UCUguaauga (SEQ ID NO:2749)、UCUguaaugu (SEQ ID NO:2750)、UCUguaggua (SEQ ID NO:2751)、UCUguagguu (SEQ ID NO:2752)、UCUguauaua (SEQ ID NO:2753)、UCUguaugac (SEQ ID NO:2754)、UCUguaugua (SEQ ID NO:2755)、UCUguccucg (SEQ ID NO:2756)、UCUgugagag (SEQ ID NO:2757)、UCUgugagcu (SEQ ID NO:2758)、UCUgugagga (SEQ ID NO:2759)、UCUgugagua (SEQ ID NO:

2760)、UCUgugaguc (SEQ ID NO:2761)、UCUgugagug (SEQ ID NO:2762)、UCUgugaguu (SEQ ID NO:2763)、UCUgugcgua (SEQ ID NO:2764)、UCUgugugag (SEQ ID NO:2765)、UGAguaacuu (SEQ ID NO:2766)、UGAguaagau (SEQ ID NO:2767)、UGAguaaagca (SEQ ID NO:2768)、UGAguaaagcu (SEQ ID NO:2769)、UGAguaaaggc (SEQ ID NO:2770)、UGAguaaaggu (SEQ ID NO:2771)、UGAguaaagua (SEQ ID NO:2772)、UGAguaaaguc (SEQ ID NO:2773)、UGAguaaagug (SEQ ID NO:2774)、UGAguaaaguu (SEQ ID NO:2775)、UGAguaaaucc (SEQ ID NO:2776)、UGAguaaauua (SEQ ID NO:2777)、UGAguacagu (SEQ ID NO:2778)、UGAguacgua (SEQ ID NO:2779)、UGAguacguu (SEQ ID NO:2780)、UGAguacugu (SEQ ID NO:2781)、UGAguagcug (SEQ ID NO:2782)、UGAguaggua (SEQ ID NO:2783)、UGAguauaaa (SEQ ID NO:2784)、UGAguaugcu (SEQ ID NO:2785)、UGAguaugga (SEQ ID NO:2786)、UGAguaugua (SEQ ID NO:2787)、UGAguauguc (SEQ ID NO:2788)、UGAguauguu (SEQ ID NO:2789)、UGAgucagag (SEQ ID NO:2790)、UGAgucuacg (SEQ ID NO:2791)、UGAgugaaua (SEQ ID NO:2792)、UGAgugaauu (SEQ ID NO:2793)、UGAgugagaa (SEQ ID NO:2794)、UGAgugagau (SEQ ID NO:2795)、UGAgugagca (SEQ ID NO:2796)、UGAgugagcc (SEQ ID NO:2797)、UGAgugagga (SEQ ID NO:2798)、UGAgugagua (SEQ ID NO:2799)、UGAgugagug (SEQ ID NO:2800)、UGAgugaguu (SEQ ID NO:2801)、UGAgugggaa (SEQ ID NO:2802)、UGAguaaaga (SEQ ID NO:2803)、UGAguaaauug (SEQ ID NO:2804)、UGAguaacgg (SEQ ID NO:2805)、UGAguaaggu (SEQ ID NO:2806)、UGAguuuau (SEQ ID NO:2807)、UGAguugguu (SEQ ID NO:2808)、UGAguguuag (SEQ ID NO:2809)、UGAguuuau (SEQ ID NO:2810)、UGCguaaguc (SEQ ID NO:2811)、UGCguaagug (SEQ ID NO:2812)、UGCguacggc (SEQ ID NO:2813)、UGCguacggg (SEQ ID NO:2814)、UGCguaugua (SEQ ID NO:2815)、UGGgcaaguc (SEQ ID NO:2816)、UGGgcaagug (SEQ ID NO:2817)、UGGgcacauc (SEQ ID NO:2818)、UGGgccacgu (SEQ ID NO:2819)、UGGgccccgg (SEQ ID NO:2820)、UGGguaaaau (SEQ ID NO:2821)、UGGguaaagc (SEQ ID NO:2822)、UGGguaaagg (SEQ ID NO:2823)、UGGguaaagu (SEQ ID NO:2824)、UGGguaaaau (SEQ ID NO:2825)、UGGguaaaug (SEQ ID NO:2826)、UGGguaaaau (SEQ ID NO:2827)、UGGguaacag (SEQ ID NO:2828)、UGGguaacau (SEQ ID NO:2829)、UGGguaacua (SEQ ID NO:2830)、UGGguaacuu (SEQ ID NO:2831)、UGGguaagaa (SEQ ID NO:2832)、UGGguaagac (SEQ ID NO:2833)、UGGguaagag (SEQ ID NO:2834)、UGGguaagau (SEQ ID NO:2835)、UGGguaagca (SEQ ID NO:2836)、UGGguaagcc (SEQ ID NO:2837)、UGGguaagcu (SEQ ID NO:2838)、UGGguaaggg (SEQ ID NO:2839)、UGGguaaggu (SEQ ID NO:2840)、UGGguaagua (SEQ ID NO:2841)、UGGguaaguc (SEQ ID NO:2842)、UGGguaagug (SEQ ID NO:2843)、UGGguaaguu (SEQ ID NO:2844)、UGGguaaugu (SEQ ID NO:2845)、UGGguaauua (SEQ ID NO:2846)、UGGguaauuu (SEQ ID NO:2847)、UGGguacaaa (SEQ ID NO:2848)、UGGguacagu (SEQ ID NO:2849)、UGGguacuac (SEQ ID NO:2850)、UGGguaggga (SEQ ID NO:2851)、UGGguagguc (SEQ ID NO:2852)、UGGguaggug (SEQ ID NO:2853)、UGGguagguu (SEQ ID NO:2854)、UGGguaguua (SEQ ID NO:2855)、UGGguauagu (SEQ ID NO:2856)、UGGguaugaa (SEQ ID NO:2857)、UGGguaugac (SEQ ID NO:2858)、UGGguaugag (SEQ ID NO:2859)、UGGguaugua (SEQ ID NO:2860)、UGGguauguc (SEQ ID NO:2861)、UGGguaugug (SEQ ID NO:2862)、UGGguauguu (SEQ ID NO:2863)、UGGguauuug (SEQ ID NO:2864)、UGGgucuuug (SEQ ID NO:2865)、UGGgugaccu (SEQ ID NO:2866)、UGGgugacua (SEQ ID NO:2867)、UGGgugagac (SEQ ID NO:2868)、UGGgugagag (SEQ ID NO:2869)、

UGGgugagca (SEQ ID NO:2870)、UGGgugagcc (SEQ ID NO:2871)、UGGgugagga (SEQ ID NO:2872)、UGGgugaggc (SEQ ID NO:2873)、UGGgugaggg (SEQ ID NO:2874)、UGGgugagua (SEQ ID NO:2875)、UGGgugaguc (SEQ ID NO:2876)、UGGgugagug (SEQ ID NO:2877)、UGGgugaguu (SEQ ID NO:2878)、UGGgugcgug (SEQ ID NO:2879)、UGGguggagg (SEQ ID NO:2880)、UGGguggcuu (SEQ ID NO:2881)、UGGguggggg (SEQ ID NO:2882)、UGGgugggua (SEQ ID NO:2883)、UGGguggguc (SEQ ID NO:2884)、UGGgugggug (SEQ ID NO:2885)、UGGguggguu (SEQ ID NO:2886)、UGGgugugga (SEQ ID NO:2887)、UGGguguguc (SEQ ID NO:2888)、UGGgugugug (SEQ ID NO:2889)、UGGguguguu (SEQ ID NO:2890)、UGGguguuuu (SEQ ID NO:2891)、UGGguuaaug (SEQ ID NO:2892)、UGGguuaguc (SEQ ID NO:2893)、UGGguuagug (SEQ ID NO:2894)、UGGguuaguu (SEQ ID NO:2895)、UGGguucaag (SEQ ID NO:2896)、UGGguucgua (SEQ ID NO:2897)、UGGguuggug (SEQ ID NO:2898)、UGGguuuuag (SEQ ID NO:2899)、UGGguuuugua (SEQ ID NO:2900)、UGUgcaagua (SEQ ID NO:2901)、UGUgaaaaua (SEQ ID NO:2902)、UGUgaaagaa (SEQ ID NO:2903)、UGUgaaagac (SEQ ID NO:2904)、UGUgaaagag (SEQ ID NO:2905)、UGUgaaaggu (SEQ ID NO:2906)、UGUgaaagua (SEQ ID NO:2907)、UGUgaaaguc (SEQ ID NO:2908)、UGUgaaaguu (SEQ ID NO:2909)、UGUgacuuc (SEQ ID NO:2910)、UGUgagcg (SEQ ID NO:2911)、UGUgaggua (SEQ ID NO:2912)、UGUgaguua (SEQ ID NO:2913)、UGUgaugug (SEQ ID NO:2914)、UGUgucagua (SEQ ID NO:2915)、UGUgucugua (SEQ ID NO:2916)、UGUgucuguc (SEQ ID NO:2917)、UGUgugaccc (SEQ ID NO:2918)、UGUgugagau (SEQ ID NO:2919)、UGUgugagca (SEQ ID NO:2920)、UGUgugagcc (SEQ ID NO:2921)、UGUgugagua (SEQ ID NO:2922)、UGUgugaguc (SEQ ID NO:2923)、UGUgugagug (SEQ ID NO:2924)、UGUgugcgug (SEQ ID NO:2925)、UGUgugggug (SEQ ID NO:2926)、UGUguggguu (SEQ ID NO:2927)、UGUgugugag (SEQ ID NO:2928)、UGUguguucu (SEQ ID NO:2929)、UGUguuuaga (SEQ ID NO:2930)、UUAguaaaaua (SEQ ID NO:2931)、UUAguaaagaa (SEQ ID NO:2932)、UUAguaaagua (SEQ ID NO:2933)、UUAguaaagug (SEQ ID NO:2934)、UUAguaaaguu (SEQ ID NO:2935)、UUAguaggug (SEQ ID NO:2936)、UUAguagagca (SEQ ID NO:2937)、UUAguagaguu (SEQ ID NO:2938)、UUAguuaagu (SEQ ID NO:2939)、UUCguaaguc (SEQ ID NO:2940)、UUCguaaguu (SEQ ID NO:2941)、UUCguaauua (SEQ ID NO:2942)、UUCgugagua (SEQ ID NO:2943)、UUCgugaguu (SEQ ID NO:2944)、UUGgcaagug (SEQ ID NO:2945)、UUGgccgagu (SEQ ID NO:2946)、UUGguaaaaa (SEQ ID NO:2947)、UUGguaaaaau (SEQ ID NO:2948)、UUGguaaaaga (SEQ ID NO:2949)、UUGguaaaagg (SEQ ID NO:2950)、UUGguaaaagu (SEQ ID NO:2951)、UUGguaaauc (SEQ ID NO:2952)、UUGguaaaug (SEQ ID NO:2953)、UUGguaaaau (SEQ ID NO:2954)、UUGguaacug (SEQ ID NO:2955)、UUGguaacuu (SEQ ID NO:2956)、UUGguaagaa (SEQ ID NO:2957)、UUGguaagag (SEQ ID NO:2958)、UUGguaagcu (SEQ ID NO:2959)、UUGguaagga (SEQ ID NO:2960)、UUGguaaggg (SEQ ID NO:2961)、UUGguaagua (SEQ ID NO:2962)、UUGguaagug (SEQ ID NO:2963)、UUGguaaguu (SEQ ID NO:2964)、UUGguaauac (SEQ ID NO:2965)、UUGguaauca (SEQ ID NO:2966)、UUGguaaugc (SEQ ID NO:2967)、UUGguaaagu (SEQ ID NO:2968)、UUGguaauug (SEQ ID NO:2969)、UUGguaauuu (SEQ ID NO:2970)、UUGguacaua (SEQ ID NO:2971)、UUGguacug (SEQ ID NO:2972)、UUGguagagg (SEQ ID NO:2973)、UUGguaggac (SEQ ID NO:2974)、UUGguaggcg (SEQ ID NO:2975)、UUGguaggcu (SEQ ID NO:2976)、UUGguaggga (SEQ ID NO:2977)、UUGguaggua (SEQ ID NO:2978)、UUGguagguc

(SEQ ID NO:2979)、UUGguaggug (SEQ ID NO:2980)、UUGguauaaa (SEQ ID NO:2981)、UUGguauaca (SEQ ID NO:2982)、UUGguauauu (SEQ ID NO:2983)、UUGguaucua (SEQ ID NO:2984)、UUGguaucuc (SEQ ID NO:2985)、UUGguaugca (SEQ ID NO:2986)、UUGguaugua (SEQ ID NO:2987)、UUGguaugug (SEQ ID NO:2988)、UUGguauguu (SEQ ID NO:2989)、UUGguauugu (SEQ ID NO:2990)、UUGguauuuu (SEQ ID NO:2991)、UUGguauuuu (SEQ ID NO:2992)、UUGgucagaa (SEQ ID NO:2993)、UUGgucagua (SEQ ID NO:2994)、UUGgucucug (SEQ ID NO:2995)、UUGgucugca (SEQ ID NO:2996)、UUGgugaaaa (SEQ ID NO:2997)、UUGgugacug (SEQ ID NO:2998)、UUGgugagac (SEQ ID NO:2999)、UUGgugagau (SEQ ID NO:3000)、UUGgugagca (SEQ ID NO:3001)、UUGgugagga (SEQ ID NO:3002)、UUGgugaggg (SEQ ID NO:3003)、UUGgugagua (SEQ ID NO:3004)、UUGgugaguc (SEQ ID NO:3005)、UUGgugagug (SEQ ID NO:3006)、UUGgugaguu (SEQ ID NO:3007)、UUGgugaugg (SEQ ID NO:3008)、UUGgugauua (SEQ ID NO:3009)、UUGgugauug (SEQ ID NO:3010)、UUGgugcaca (SEQ ID NO:3011)、UUGgugggaa (SEQ ID NO:3012)、UUGguggggc (SEQ ID NO:3013)、UUGgugggua (SEQ ID NO:3014)、UUGguggguc (SEQ ID NO:3015)、UUGgugggug (SEQ ID NO:3016)、UUGguggguu (SEQ ID NO:3017)、UUGguguggu (SEQ ID NO:3018)、UUGguguguc (SEQ ID NO:3019)、UUGgugugug (SEQ ID NO:3020)、UUGguguguu (SEQ ID NO:3021)、UUGguuaagu (SEQ ID NO:3022)、UUGguuagca (SEQ ID NO:3023)、UUGguuagug (SEQ ID NO:3024)、UUGguuaguu (SEQ ID NO:3025)、UUGguuggga (SEQ ID NO:3026)、UUGguugguu (SEQ ID NO:3027)、UUGguuugua (SEQ ID NO:3028)、UUGguuuguc (SEQ ID NO:3029)、UUUgcaagug (SEQ ID NO:3030)、UUUguaaaa (SEQ ID NO:3031)、UUUguaaaug (SEQ ID NO:3032)、UUUguaagaa (SEQ ID NO:3033)、UUUguaagac (SEQ ID NO:3034)、UUUguaagag (SEQ ID NO:3035)、UUUguaagca (SEQ ID NO:3036)、UUUguaaggu (SEQ ID NO:3037)、UUUguaagua (SEQ ID NO:3038)、UUUguaaguc (SEQ ID NO:3039)、UUUguaagug (SEQ ID NO:3040)、UUUguaaguu (SEQ ID NO:3041)、UUUguaauuu (SEQ ID NO:3042)、UUUguacagg (SEQ ID NO:3043)、UUUguacug (SEQ ID NO:3044)、UUUguacuag (SEQ ID NO:3045)、UUUguacugu (SEQ ID NO:3046)、UUUguagguu (SEQ ID NO:3047)、UUUguauccu (SEQ ID NO:3048)、UUUguauguu (SEQ ID NO:3049)、UUUgugagca (SEQ ID NO:3050)、UUUgugagug (SEQ ID NO:3051)、UUUgugcguc (SEQ ID NO:3052)、UUUguguguc (SEQ ID NO:3053) 和 UGGguaccug (SEQ ID NO:3054)。

[0224] 额外的示例性基因序列和剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包括AAGgcaagau (SEQ ID NO:96)、AUGguaugug (SEQ ID NO:937)、GGGgugagggc (SEQ ID NO:2281)、CAGguaggug (SEQ ID NO:1222)、AAGgucagua (SEQ ID NO:293)、AAGguuagag (SEQ ID NO:3055)、AUGgcacuua (SEQ ID NO:3056)、UAAguaaguc (SEQ ID NO:2423)、UGGgugagcu (SEQ ID NO:3057)、CGAgcugggc (SEQ ID NO:3058)、AAAgcaccucc (SEQ ID NO:3059)、UAGguggggg (SEQ ID NO:3060)、AGAguaacgu (SEQ ID NO:3061)、UCGgugaugu (SEQ ID NO:3062)、AAUgucagu (SEQ ID NO:516)、AGGgucugag (SEQ ID NO:3063)、GAGgugacug (SEQ ID NO:3064)、AUGguagguu (SEQ ID NO:3065)、GAGgucuguc (SEQ ID NO:2000)、CAGguaugug (SEQ ID NO:1260)、CAAgucugc (SEQ ID NO:3066)、CACgugcgua (SEQ ID NO:3067)、CCGgugagcu (SEQ ID NO:3068)、CAGguacuuc (SEQ ID NO:3069)、CAGgcgagag (SEQ ID NO:1115)、GAAGcaagua (SEQ ID NO:3070)、AGGgugagca (SEQ ID NO:789)、CAGgcaaguc (SEQ ID NO:3071)、AAGgugagggc

(SEQ ID NO:344)、CAGguaagua (SEQ ID NO:1147)、CCAgugggu (SEQ ID NO:3072)、AAGguguggg (SEQ ID NO:3073)、CAGguuggag (SEQ ID NO:1484)、CCGguaugaa (SEQ ID NO:3074)、UGGguaaugu (SEQ ID NO:2845)、CAGgugaggu (SEQ ID NO:1344)、AGAguaauag (SEQ ID NO:3075)、CAGguaugag (SEQ ID NO:1249)、AUGguaaguu (SEQ ID NO:901)、UUGguggguc (SEQ ID NO:3015)、UUUguaagca (SEQ ID NO:3036)、CUCguaugcc (SEQ ID NO:3076)、UAGguaagag (SEQ ID NO:2483)、UAGgcaaguu (SEQ ID NO:3077)、GGAguaaagu (SEQ ID NO:3078)、GAGguaugcc (SEQ ID NO:1959)、AAGguguggu (SEQ ID NO:402)、CAGgugggug (SEQ ID NO:1415)、UUAguagua (SEQ ID NO:2933)、AAGguuggcu (SEQ ID NO:3079)、UGAguaugug (SEQ ID NO:3080)、CCAgccuucc (SEQ ID NO:3081)、CCUguacgug (SEQ ID NO:3082)、CCUguaggua (SEQ ID NO:1601)、CAGguacgcu (SEQ ID NO:3083)、GAGguucuu (SEQ ID NO:3084)、AAGguugccu (SEQ ID NO:3085)、CGUguucacu (SEQ ID NO:3086)、CGGgugggga (SEQ ID NO:3087)、UAGgugggau (SEQ ID NO:2614)、CGGguaagga (SEQ ID NO:3088)、AAGguacuau (SEQ ID NO:195)、GGGguaagcu (SEQ ID NO:2248)、ACGguagagc (SEQ ID NO:3089)、CAGgugaaga (SEQ ID NO:1318)、GCGguaagag (SEQ ID NO:3090)、CAGguguugu (SEQ ID NO:3091)、GAAguuugug (SEQ ID NO:3092)、AUGgugagca (SEQ ID NO:955)、CGGguucgug (SEQ ID NO:3093)、AUUguccggc (SEQ ID NO:3094)、GAUgugugug (SEQ ID NO:3095)、AUGgucuguu (SEQ ID NO:3096)、AAGguaggau (SEQ ID NO:219)、CCGguaagau (SEQ ID NO:1575)、AAGguaaaga (SEQ ID NO:126)、GGGgugaguu (SEQ ID NO:2285)、AGGguuggug (SEQ ID NO:808)、GGAgugagug (SEQ ID NO:2228)、AGUguaagga (SEQ ID NO:3097)、UAGguaacug (SEQ ID NO:2480)、AAGgugaaga (SEQ ID NO:3098)、UGGguaagug (SEQ ID NO:2843)、CAGguaagag (SEQ ID NO:1140)、UAGgugagcg (SEQ ID NO:3099)、GAGguaaaaa (SEQ ID NO:1865)、GCCguaaguu (SEQ ID NO:3100)、AAGguuuugu (SEQ ID NO:473)、CAGgugagga (SEQ ID NO:1341)、ACAgcccaug (SEQ ID NO:3101)、GCGgugagcc (SEQ ID NO:3102)、CAGguaugca (SEQ ID NO:1251)、AUGguaccua (SEQ ID NO:3103)、CAAguaugua (SEQ ID NO:1050)、AUGguggugc (SEQ ID NO:3104)、UAAguggcag (SEQ ID NO:3105)、UAGguauagu (SEQ ID NO:3106)、CUGguauuuu (SEQ ID NO:3107)、AGGguaaacg (SEQ ID NO:3108)、AUAguaagug (SEQ ID NO:850)、UUGguacuga (SEQ ID NO:3109)、GGUguaagcc (SEQ ID NO:2303)、GAGguggaua (SEQ ID NO:3110)、GAUguaagaa (SEQ ID NO:3111)、ACGgucaguu (SEQ ID NO:3112)、UAAguaaaca (SEQ ID NO:3113)、AAGguaucug (SEQ ID NO:251)、AGGguauuug (SEQ ID NO:3114)、AAGgugaau (SEQ ID NO:328)、CUGgugaauu (SEQ ID NO:1749)、CAGguuuuuu (SEQ ID NO:1514)、CAUguaugug (SEQ ID NO:1534)、UUGguagagg (SEQ ID NO:2973)、AAGguaugcc (SEQ ID NO:258)、CAGgugccac (SEQ ID NO:3115)、UCGguauuga (SEQ ID NO:2727)、AAGguuugug (SEQ ID NO:468)、AAUguacagg (SEQ ID NO:3116)、CAUguggguu (SEQ ID NO:1545)、CAUgugaguu (SEQ ID NO:1542)、UUGguaaugu (SEQ ID NO:2968)、AGUguaggug (SEQ ID NO:3117)、GAGguaacuc (SEQ ID NO:3118)、GAGguggcgc (SEQ ID NO:3119)、CUGguaauug (SEQ ID NO:3120)、GAGguuugcu (SEQ ID NO:3121)、UGUguacgug (SEQ ID NO:3122)、UAGguaaaga (SEQ ID NO:2468)、CUAguaggca (SEQ ID NO:3123)、UCUgugaguc (SEQ ID NO:2761)、UCUguaaggc (SEQ ID NO:3124)、CAGguuugug (SEQ ID NO:1509)、GAGguagggc (SEQ ID NO:1935)、AAGguaacca (SEQ ID NO:3125)、ACUgugaguu (SEQ ID NO:646)、UAGguaauag (SEQ ID NO:2495)、AAAguagcu (SEQ ID NO:17)、AUGgugagug (SEQ ID

NO:963)、UAGguuugug (SEQ ID NO:2645)、AACguaggac (SEQ ID NO:3126)、GUAGcaggua (SEQ ID NO:3127)、GAGgucagac (SEQ ID NO:3128)、AGGguaugaa (SEQ ID NO:3129)、GAGguuagug (SEQ ID NO:2089)、CAGgcacgug (SEQ ID NO:3130)、GGGgcaagac (SEQ ID NO:3131)、CAGguguguc (SEQ ID NO:1441)、CAGguauuga (SEQ ID NO:1265)、CAGguauguc (SEQ ID NO:1259)、AAGgcaaggu (SEQ ID NO:3132)、UUGgugagaa (SEQ ID NO:3133)、AAGguaaaau (SEQ ID NO:122)、GGGguaagua (SEQ ID NO:2251)、AAGguaucuu (SEQ ID NO:252)、GACgugaguc (SEQ ID NO:3134)、UAUguaugcu (SEQ ID NO:3135)、AAGguacugu (SEQ ID NO:199)、CAGgugaacu (SEQ ID NO:3136)、CACguaaaug (SEQ ID NO:3137)、AAGgugugau (SEQ ID NO:3138)、GAAGuaauuug (SEQ ID NO:3139)、AAGgucugug (SEQ ID NO:3140)、AAGguggagg (SEQ ID NO:3141)、AAGguauaug (SEQ ID NO:244)、CAGguucuua (SEQ ID NO:1477)、AGGguaacca (SEQ ID NO:730)、CAGgugucac (SEQ ID NO:1423)、AAAguucugu (SEQ ID NO:3142)、UUGgugaguu (SEQ ID NO:3007)、CAAgugaguc (SEQ ID NO:1067)、UAGguagguc (SEQ ID NO:2525)、GCGgugagcu (SEQ ID NO:2180)、AUUgugagga (SEQ ID NO:3143)、CAGgugcaca (SEQ ID NO:1361)、CAGguuggaa (SEQ ID NO:3144)、CUGgucacuu (SEQ ID NO:3145)、GGAGuaagug (SEQ ID NO:2214)、GAGgugggcu (SEQ ID NO:2059)、AAGguacuug (SEQ ID NO:201)、AGGguaggau (SEQ ID NO:3146)、AAUguguguu (SEQ ID NO:3147)、ACAguaaagu (SEQ ID NO:568)、GAGgugugug (SEQ ID NO:2078)、AAGgcgggcu (SEQ ID NO:3148)、AUAGcaagua (SEQ ID NO:3149)、AAGguuguua (SEQ ID NO:454)、CAAgcaaggc (SEQ ID NO:3150)、GUGguaauua (SEQ ID NO:3151)、UCUguucagu (SEQ ID NO:3152)、AGGguaggcc (SEQ ID NO:754)、AAGguaucuu (SEQ ID NO:3153)、UAGguaccuu (SEQ ID NO:2509)、AAGguaugac (SEQ ID NO:254)、GGAGuaaggua (SEQ ID NO:2219)、UAAguuggca (SEQ ID NO:3154)、AGUgugaggc (SEQ ID NO:3155)、GAGguuugug (SEQ ID NO:3156)、UGGgucugcu (SEQ ID NO:3157)、CAGgugaucc (SEQ ID NO:1350)、CAGgucagug (SEQ ID NO:1283)、AAGguaaggg (SEQ ID NO:151)、CAGgugcagu (SEQ ID NO:3158)、GAGguggguc (SEQ ID NO:2064)、GCUgugagug (SEQ ID NO:2206)、AAGguggagu (SEQ ID NO:3159)、GGGgucaguu (SEQ ID NO:3160)、AGCguaagug (SEQ ID NO:719)、AGAGuaugaa (SEQ ID NO:691)、GGGguagggu (SEQ ID NO:3161)、AAGgccagca (SEQ ID NO:3162)、CGAGuaugcc (SEQ ID NO:3163)、GUGgugagcg (SEQ ID NO:3164)、AAUguaaaau (SEQ ID NO:481)、CAGgugcgca (SEQ ID NO:1375)、GGUguaugaa (SEQ ID NO:3165)、CUUgugaguu (SEQ ID NO:1804)、AAGguaucuc (SEQ ID NO:250)、AGAGuaagga (SEQ ID NO:665)、UAGguaagac (SEQ ID NO:2482)、GAGgugagug (SEQ ID NO:2026)、CAGguguguu (SEQ ID NO:1443)、UUGgugagua (SEQ ID NO:3004)、AGGgcgaguu (SEQ ID NO:3166)、CAGguuuugc (SEQ ID NO:3167)、UUUgugaguu (SEQ ID NO:3168)、AGGguaagca (SEQ ID NO:736)、GAGguccucu (SEQ ID NO:3169)、CCAGcaggua (SEQ ID NO:3170)、GAGguucgcg (SEQ ID NO:3171)、CAGgugaucu (SEQ ID NO:1351)、ACUguaagua (SEQ ID NO:625)、AAGguaaauc (SEQ ID NO:131)、CAGgcaaaua (SEQ ID NO:3172)、GUGguaagca (SEQ ID NO:2346)、CAGguuaaaau (SEQ ID NO:3173)、UUGguaauaa (SEQ ID NO:3174)、UAUguaggua (SEQ ID NO:3175)、CAGguaguau (SEQ ID NO:1225)、AAGgugugcc (SEQ ID NO:3176)、UGGguaagag (SEQ ID NO:2834)、CAGgcaagca (SEQ ID NO:3177)、UUGguaaggg (SEQ ID NO:2961)、AAGgcaggug (SEQ ID NO:109)、ACGguaaaug (SEQ ID NO:3178)、GCUgugagca (SEQ ID NO:3179)、AUGguacaca (SEQ ID NO:3180)、GUAguguguu (SEQ ID NO:

3181)、ACUguaagag (SEQ ID NO:3182)、CCCgcagguc (SEQ ID NO:3183)、GAGgugagcc (SEQ ID NO:2019)、GAGgugcugu (SEQ ID NO:3184)、UAAguaugcu (SEQ ID NO:3185)、GAGgccaucu (SEQ ID NO:3186)、UCAgugagug (SEQ ID NO:2700)、CAGgugcuac (SEQ ID NO:3187)、AAUgugggug (SEQ ID NO:533)、GAGgugugaa (SEQ ID NO:3188)、CUGguagguc (SEQ ID NO:1730)、GUGgcgcgcg (SEQ ID NO:3189)、CAGgugcaaa (SEQ ID NO:1359)、UAAguggagg (SEQ ID NO:3190)、CAUgugggua (SEQ ID NO:3191)、GAGguagggu (SEQ ID NO:3192)、AAAguaguu (SEQ ID NO:61)、AGGguucuag (SEQ ID NO:3193)、UGUgugagcu (SEQ ID NO:3194)、AGGgugaauc (SEQ ID NO:3195)、CAGgucaggg (SEQ ID NO:3196)、AAGguccug (SEQ ID NO:3197)、CUGguagagu (SEQ ID NO:3198)、UAGgucaguu (SEQ ID NO:2570)、AAAguaaggg (SEQ ID NO:19)、CAAguaugug (SEQ ID NO:1052)、CAGgugcuuu (SEQ ID NO:3199)、AAGguaauuc (SEQ ID NO:169)、GGGgugcacg (SEQ ID NO:3200)、ACUgugcuac (SEQ ID NO:3201)、CAGguaccua (SEQ ID NO:3202)、CAGguagcuu (SEQ ID NO:1211)、UGGgugaggc (SEQ ID NO:2873)、CUGguacauu (SEQ ID NO:1718)、AGGguaauuc (SEQ ID NO:3203)、CAGguacaag (SEQ ID NO:1161)、CAGguaauuc (SEQ ID NO:1157)、AGGgcacuug (SEQ ID NO:3204)、UAGgugagaa (SEQ ID NO:2587)、GAGguaaugc (SEQ ID NO:3205)、CCAgugaguu (SEQ ID NO:3206)、AAAguaugug (SEQ ID NO:44)、CUGgugaauc (SEQ ID NO:3207)、UAUguaugua (SEQ ID NO:2663)、CCUgcaggug (SEQ ID NO:3208)、CAGguaucug (SEQ ID NO:1245)、GAGgugaggu (SEQ ID NO:3209)、CUGguaaaac (SEQ ID NO:3210)、UGUgugugcu (SEQ ID NO:3211)、CAGguuaagu (SEQ ID NO:3212)、CAGguaaucc (SEQ ID NO:1152)、UAGguauuug (SEQ ID NO:3213)、UGGguagguc (SEQ ID NO:2852)、CAGguaacag (SEQ ID NO:1129)、AGCgugcgug (SEQ ID NO:3214)、AAGgucagga (SEQ ID NO:289)、GGUgugagcc (SEQ ID NO:2312)、CUGguaagua (SEQ ID NO:1707)、GGGgugggca (SEQ ID NO:3215)、AAGgugggaa (SEQ ID NO:376)、CAGgugagug (SEQ ID NO:1347)、CUGguuguua (SEQ ID NO:3216)、CAGguaauag (SEQ ID NO:3217)、UAGgugaguu (SEQ ID NO:3218)、AGAguaaguu (SEQ ID NO:671)、UAGguaaucc (SEQ ID NO:3219)、CCGgugacug (SEQ ID NO:3220)、GUCgugauua (SEQ ID NO:3221)、CUUguaagug (SEQ ID NO:1794)、UAGguaguca (SEQ ID NO:3222)、CUGguaaguc (SEQ ID NO:3223)、AGGgugagcg (SEQ ID NO:3224)、CAGguaugga (SEQ ID NO:1255)、AUUgugacca (SEQ ID NO:3225)、GUUgugggua (SEQ ID NO:2411)、AAGguacaag (SEQ ID NO:173)、CUAgcaagug (SEQ ID NO:3226)、CUGgugagau (SEQ ID NO:3227)、CAGgugggca (SEQ ID NO:1406)、AUGgcucgag (SEQ ID NO:3228)、CUGguacguu (SEQ ID NO:1720)、UUGgugugua (SEQ ID NO:3229)、GAGgugucug (SEQ ID NO:3230)、GAGgugggac (SEQ ID NO:3231)、GGGgugggag (SEQ ID NO:3232)、GCAgcgugag (SEQ ID NO:3233)、GAGguaaaga (SEQ ID NO:1870)、GAGguaugua (SEQ ID NO:1965)、AAGgugagac (SEQ ID NO:336)、AAGguacaau (SEQ ID NO:174)、CUGguaugag (SEQ ID NO:3234)、AACguaaaau (SEQ ID NO:3235)、GUGguaggga (SEQ ID NO:2364)、CUGguaugug (SEQ ID NO:1737)、CUUguaagca (SEQ ID NO:3236)、AAGguaggga (SEQ ID NO:223)、AUUguaagcc (SEQ ID NO:3237)、AUGguaagcu (SEQ ID NO:895)、CAGgugaauu (SEQ ID NO:1322)、UAGgugaaua (SEQ ID NO:2581)、CAAguaugga (SEQ ID NO:3238)、AUGguauggc (SEQ ID NO:936)、GAGgucaugc (SEQ ID NO:3239)、CAGguaccu (SEQ ID NO:1174)、ACAgugagac (SEQ ID NO:3240)、CAGgucugau (SEQ ID NO:3241)、GAAguugggu (SEQ ID NO:3242)、CUGgugcgug (SEQ ID NO:1767)、CAGguacgag (SEQ ID NO:1180)、

ACAgugagcc (SEQ ID NO:556)、AAGguaagua (SEQ ID NO:153)、GGAguaaggc (SEQ ID NO:3243)、GAGgugugua (SEQ ID NO:2077)、AAGgucauuu (SEQ ID NO:3244)、CAGguagucu (SEQ ID NO:3245)、AUGguaucug (SEQ ID NO:3246)、AAGguaaacu (SEQ ID NO:125)、GAGguaggug (SEQ ID NO:1938)、CUGguaagca (SEQ ID NO:1700)、AGGguaagag (SEQ ID NO:734)、AAAguaaagc (SEQ ID NO:3247)、CAGguuugag (SEQ ID NO:1502)、GAGgcgggua (SEQ ID NO:3248)、CGAguacgau (SEQ ID NO:3249)、CAGguuguug (SEQ ID NO:1495)、AAAguauggg (SEQ ID NO:3250)、UAGgcugguc (SEQ ID NO:3251)、AAGguaagga (SEQ ID NO:149)、AAGguuuccu (SEQ ID NO:458)、UUGguaaaac (SEQ ID NO:3252)、GAGguaagua (SEQ ID NO:1893)、CAGguucaag (SEQ ID NO:1465)、UGGguuaugu (SEQ ID NO:3253)、GAGgugaguu (SEQ ID NO:2027)、ACGgugaaac (SEQ ID NO:598)、GAUguaacca (SEQ ID NO:3254)、AAGgugcggg (SEQ ID NO:3255)、CCGguacgug (SEQ ID NO:3256)、GAUgugagaa (SEQ ID NO:3257)、GUGgcggu (SEQ ID NO:3258)、CAGguauuag (SEQ ID NO:3259)、GAGguuggga (SEQ ID NO:3260)、AAGgcuagua (SEQ ID NO:3261)、AAGgugggcg (SEQ ID NO:381)、CAGgcaggga (SEQ ID NO:3262)、AAUguuaguu (SEQ ID NO:3263)、GAGguaaagg (SEQ ID NO:3264)、CAGgugugcu (SEQ ID NO:1437)、CUGguaugau (SEQ ID NO:1733)、AUGguuaguc (SEQ ID NO:978)、CUGgugagaa (SEQ ID NO:1751)、CAGgccggcg (SEQ ID NO:3265)、CAGgugacug (SEQ ID NO:1332)、AAAguaaggu (SEQ ID NO:20)、UAAguacuug (SEQ ID NO:3266)、AAGguaaagc (SEQ ID NO:127)、UCGguagggg (SEQ ID NO:3267)、CAGguaggaa (SEQ ID NO:1212)、AGUguaagca (SEQ ID NO:817)、CCCgugagau (SEQ ID NO:3268)、GUGguuguuu (SEQ ID NO:3269)、CAGguuugcc (SEQ ID NO:1504)、AGGguauggg (SEQ ID NO:766)、UAAguaagug (SEQ ID NO:2424)、GAGguaagac (SEQ ID NO:3270)、GAUguagguc (SEQ ID NO:3271)、CAAguaggug (SEQ ID NO:1043)、AUAguaaaua (SEQ ID NO:845)、GAGguugggg (SEQ ID NO:3272)、GAGgcgagua (SEQ ID NO:3273)、CAGguagugu (SEQ ID NO:1229)、GUGguaggug (SEQ ID NO:2366)、CAAgugagug (SEQ ID NO:1068)、AAGgugacaa (SEQ ID NO:330)、CCAgcguaau (SEQ ID NO:3274)、ACGgugaggu (SEQ ID NO:3275)、GGGguauauu (SEQ ID NO:3276)、CAGgugagua (SEQ ID NO:1345)、AAGgugcgug (SEQ ID NO:364)、UAUguaauuu (SEQ ID NO:3277)、CAGgucagua (SEQ ID NO:1281)、ACGguacuua (SEQ ID NO:3278)、GAGgucagca (SEQ ID NO:3279)、UAAguaugua (SEQ ID NO:2431)、GGGgucagac (SEQ ID NO:3280)、AAUgugugag (SEQ ID NO:3281)、UCCgucagua (SEQ ID NO:3282)、CAGgugcuuc (SEQ ID NO:1391)、CCAguuagug (SEQ ID NO:3283)、CCGgugggcg (SEQ ID NO:1590)、AGGgugcaug (SEQ ID NO:3284)、GGGguaggau (SEQ ID NO:3285)、UAGgugggcc (SEQ ID NO:2615)、GAGguguucg (SEQ ID NO:3286)、UUGgcaagaa (SEQ ID NO:3287)、UCCguaagua (SEQ ID NO:3288)、CAGguguaag (SEQ ID NO:3289)、CUCgugagua (SEQ ID NO:1680)、GAGguguuuu (SEQ ID NO:3290)、GAGgugagca (SEQ ID NO:2018)、GAGguaaagu (SEQ ID NO:1872)、AAGguacguu (SEQ ID NO:193)、CAGguccagu (SEQ ID NO:1291)、AUGgugaaac (SEQ ID NO:947)、GUAgugagcu (SEQ ID NO:3291)、CAGgugaaaa (SEQ ID NO:3292)、AGGguacagg (SEQ ID NO:3293)、AAGguaacgc (SEQ ID NO:3294)、AAGguauacc (SEQ ID NO:3295)、CCUgugagau (SEQ ID NO:3296)、GGGguacgug (SEQ ID NO:3297)、GAGguauggu (SEQ ID NO:1964)、UAGguauuuu (SEQ ID NO:2557)、GAAguaggag (SEQ ID NO:3298)、UCGguaaggg (SEQ ID NO:3299)、CCGguaagcg (SEQ ID NO:3300)、GAAguaauua (SEQ ID NO:1823)、CAGgugaguc (SEQ ID NO:1346)、AAGgucaaga

(SEQ ID NO:279)、AUGguaaguc (SEQ ID NO:899)、CAGgugagcu (SEQ ID NO:1340)、CCAguuuuug (SEQ ID NO:3301)、CAGgugggag (SEQ ID NO:1404)、AAGguauuuau (SEQ ID NO:270)、AAGguaaaaua (SEQ ID NO:130)、AAGgugcugu (SEQ ID NO:3302)、AAAguacacc (SEQ ID NO:3303)、CUGguucgug (SEQ ID NO:1783)、UCAguaaguc (SEQ ID NO:2690)、GAAGuacgug (SEQ ID NO:3304)、CAGgugacaa (SEQ ID NO:1323)、UGGguaagaa (SEQ ID NO:2832)、UGUguagggg (SEQ ID NO:3305)、GAGguaggca (SEQ ID NO:1932)、UUGgugaggc (SEQ ID NO:3306)、AUGgugugua (SEQ ID NO:974)、CAGguccucc (SEQ ID NO:3307)、UUGguaaaug (SEQ ID NO:2953)、GCUgugaguu (SEQ ID NO:2207)、AUGgucugua (SEQ ID NO:3308)、CAUgcaggug (SEQ ID NO:3309)、CUGguacacc (SEQ ID NO:3310)、CAGguccuua (SEQ ID NO:3311)、CAAguaauucu (SEQ ID NO:1031)、AUGgcagccu (SEQ ID NO:3312)、AAGgucagaa (SEQ ID NO:282)、AACgugaggc (SEQ ID NO:3313)、CAGgcacgca (SEQ ID NO:1106)、ACGguccagg (SEQ ID NO:3314)、UCUguacaua (SEQ ID NO:3315)、GAGgugauua (SEQ ID NO:3316)、ACGguaaaaua (SEQ ID NO:3317)、AUGguaacug (SEQ ID NO:3318)、CAGgcgcguu (SEQ ID NO:3319)、CAGguauaga (SEQ ID NO:1235)、AAGguuuguu (SEQ ID NO:3320)、CAGguaugaa (SEQ ID NO:1247)、UAGguuggua (SEQ ID NO:2638)、CUGgugagac (SEQ ID NO:1752)、CAGguuagga (SEQ ID NO:3321)、AUGgugacug (SEQ ID NO:3322)、UUGguauccc (SEQ ID NO:3323)、CUUguaggac (SEQ ID NO:3324)、AAAguguguu (SEQ ID NO:69)、CAGguuuccu (SEQ ID NO:1500)、GGGguauggc (SEQ ID NO:3325)、GGGguaggac (SEQ ID NO:3326)、ACUguaaguc (SEQ ID NO:626)、AUCguaagcu (SEQ ID NO:3327)、UAGguucccc (SEQ ID NO:2636)、GGUgugagca (SEQ ID NO:3328)、CUGguuggua (SEQ ID NO:3329)、GGGguuaggg (SEQ ID NO:3330)、UGAguaagaa (SEQ ID NO:3331)、GAGguauucc (SEQ ID NO:1969)、UGGguuaguc (SEQ ID NO:2893)、CAGgcucgug (SEQ ID NO:3332)、UAGguagagu (SEQ ID NO:3333)、UAGgugcccu (SEQ ID NO:3334)、AAAgugagua (SEQ ID NO:58)、GAGguucaua (SEQ ID NO:2094)、UUGguaagag (SEQ ID NO:2958)、ACCgugugua (SEQ ID NO:3335)、UAUguaguau (SEQ ID NO:3336)、UGGguaauag (SEQ ID NO:3337)、CAGgucugaa (SEQ ID NO:3338)、AAAguaauaaa (SEQ ID NO:3339)、GUGgugaguc (SEQ ID NO:3340)、AGUgugauua (SEQ ID NO:3341)、UUGgugugug (SEQ ID NO:3020)、CAGgugaugg (SEQ ID NO:1353)、GCUgugagua (SEQ ID NO:2204)、CAGguacaug (SEQ ID NO:1169)、AAGguacagu (SEQ ID NO:178)、GAAGuuguag (SEQ ID NO:3342)、CAGgugauua (SEQ ID NO:1355)、UAGgugaauu (SEQ ID NO:2583)、GGUguuaaua (SEQ ID NO:3343)、CAGguauuuu (SEQ ID NO:1268)、CAAguacucg (SEQ ID NO:3344)、CAAguaagaa (SEQ ID NO:1022)、AAGguaccuu (SEQ ID NO:188)、ACGgugaggg (SEQ ID NO:3345)、UGAgcaggca (SEQ ID NO:3346)、GGGgugaccg (SEQ ID NO:3347)、GAGguaaaug (SEQ ID NO:1875)、CGGguuugug (SEQ ID NO:3348)、AAGgugagcg (SEQ ID NO:341)、GUGguaugga (SEQ ID NO:3349)、CUGguaagga (SEQ ID NO:1703)、GAGguaccag (SEQ ID NO:1911)、CCGgugagug (SEQ ID NO:1587)、AAGguuagaa (SEQ ID NO:416)、GAGguacuug (SEQ ID NO:1921)、AGAguaaaac (SEQ ID NO:651)、UCUgugagua (SEQ ID NO:2760)、AAGgcgggaa (SEQ ID NO:3350)、CAGguaugcg (SEQ ID NO:1253)、AGGguaaaac (SEQ ID NO:3351)、AAGgugacug (SEQ ID NO:333)、AGGguauguu (SEQ ID NO:3352)、AAGguaugua (SEQ ID NO:263)、CAGgucucuc (SEQ ID NO:1302)、CAGgcaugua (SEQ ID NO:3353)、CUGguaggua (SEQ ID NO:1729)、AAGgucaugc (SEQ ID NO:3354)、CAGguacaca (SEQ ID NO:1163)、GAUguacguu (SEQ

ID NO:3355)、ACAgucgug (SEQ ID NO:3356)、ACGguaccca (SEQ ID NO:3357)、CAGguagugc (SEQ ID NO:3358)、ACAguaagag (SEQ ID NO:3359)、GGUgcacacc (SEQ ID NO:3360)、GAGguguaac (SEQ ID NO:3361)、AAGgugugua (SEQ ID NO:403)、UAGguacuua (SEQ ID NO:3362)、GCGguacugc (SEQ ID NO:3363)、UGGguaaguc (SEQ ID NO:2842)、CAUguaggua (SEQ ID NO:1529)、CAGguaggau (SEQ ID NO:3364)、CAGgucuggc (SEQ ID NO:3365)、GUGguuuuaa (SEQ ID NO:3366)、CAGgugggaa (SEQ ID NO:1402)、UGGgugagua (SEQ ID NO:2875)、CGAgugagcc (SEQ ID NO:3367)、AAGguauggc (SEQ ID NO:261)、AGUguuguca (SEQ ID NO:3368)、CAGgugauuu (SEQ ID NO:1358)、UAGguaucuc (SEQ ID NO:2544)、UAAguauguu (SEQ ID NO:3369)、AAGguugagc (SEQ ID NO:3370)、AGAguaaaga (SEQ ID NO:653)、GGUguaagua (SEQ ID NO:3371)、GGGgugagcu (SEQ ID NO:2279)、CAGguaauau (SEQ ID NO:3372)、GAGguacaaa (SEQ ID NO:1904)、AUGguaccaa (SEQ ID NO:3373)、UAGguagggg (SEQ ID NO:2523)、UGAgucagaa (SEQ ID NO:3374)、AAGgcaauua (SEQ ID NO:3375)、UUGguaagau (SEQ ID NO:3376)、CAGguacaga (SEQ ID NO:1165)、AGAguuagag (SEQ ID NO:3377)、CAGgugcguc (SEQ ID NO:1381)、GAGguaauac (SEQ ID NO:3378)、ACGguacaga (SEQ ID NO:3379)、CAGgucuucc (SEQ ID NO:1313)、AAGguaaggu (SEQ ID NO:152)、GAGguaauuu (SEQ ID NO:1903)、AGUguaggcu (SEQ ID NO:3380)、AAAguaagcg (SEQ ID NO:3381)、CCUguaagcc (SEQ ID NO:3382)、AGGgugauuu (SEQ ID NO:3383)、UGUguaugaa (SEQ ID NO:3384)、CUGguacaca (SEQ ID NO:3385)、AGGguagaga (SEQ ID NO:3386)、AUAguaagca (SEQ ID NO:848)、AGAguaugua (SEQ ID NO:3387)、UUGgucagca (SEQ ID NO:3388)、CAGgcaaguu (SEQ ID NO:1105)、AAGguaauua (SEQ ID NO:242)、AAGgucugga (SEQ ID NO:314)、CAGguacgca (SEQ ID NO:1181)、AGGgugcggg (SEQ ID NO:3389)、AUGguaagug (SEQ ID NO:900)、AAAgugauga (SEQ ID NO:3390)、UGCgugagua (SEQ ID NO:3391)、AGAguaggga (SEQ ID NO:684)、UGUguaggua (SEQ ID NO:2912)、UAGguaggau (SEQ ID NO:2521)、UAAgugagug (SEQ ID NO:2440)、GCUguaagua (SEQ ID NO:2193)、GAAGuaagaa (SEQ ID NO:1814)、UCGgugaggc (SEQ ID NO:2733)、UAGguaauuu (SEQ ID NO:2564)、AAGguacaca (SEQ ID NO:3392)、AAGguaggua (SEQ ID NO:227)、UGGguagguu (SEQ ID NO:2854)、ACAgcaagua (SEQ ID NO:541)、GAGguaggag (SEQ ID NO:1931)、UGGgugaguu (SEQ ID NO:2878)、GCGgugagau (SEQ ID NO:3393)、CCUguagguu (SEQ ID NO:3394)、CAGgugugua (SEQ ID NO:1440)、CUGguaagcc (SEQ ID NO:1701)、AAGgugauuc (SEQ ID NO:3395)、CAGguagcua (SEQ ID NO:1208)、GUUguaagug (SEQ ID NO:3396)、AUGguaagca (SEQ ID NO:893)、AUAguaggga (SEQ ID NO:3397)、GGGguucgcu (SEQ ID NO:3398)、CCGgucagag (SEQ ID NO:3399)、GUAguaugag (SEQ ID NO:3400)、CGUguaagau (SEQ ID NO:3401)、UGAguaggca (SEQ ID NO:3402)、UCAguaugua (SEQ ID NO:3403)、GAGguaucug (SEQ ID NO:1954)、AGAguaauuu (SEQ ID NO:3404)、AAGguuguag (SEQ ID NO:3405)、AGUguaaguu (SEQ ID NO:821)、CGGguaaguu (SEQ ID NO:1626)、UCGgugcgga (SEQ ID NO:3406)、UAGguaagua (SEQ ID NO:2491)、GAAGuuagau (SEQ ID NO:3407)、GCUgugagac (SEQ ID NO:3408)、CAGgcaggua (SEQ ID NO:3409)、CAGguagggg (SEQ ID NO:1218)、UAAguuaaga (SEQ ID NO:3410)、AUGguggguu (SEQ ID NO:970)、UAGguaaguu (SEQ ID NO:2494)、CUGguaaaau (SEQ ID NO:1690)、CCGguaagga (SEQ ID NO:1577)、GAGgcaggca (SEQ ID NO:3411)、CAUguaagug (SEQ ID NO:1523)、AAGgugccua (SEQ ID NO:3412)、UUGguaggga (SEQ ID NO:2977)、AAGguaaaca (SEQ ID

NO:123)、CGGgugugag (SEQ ID NO:3413)、GGGgugugag (SEQ ID NO:3414)、UCCguggguc (SEQ ID NO:3415)、ACGguaaauc (SEQ ID NO:3416)、UCAguaggua (SEQ ID NO:3417)、CAGgucagcc (SEQ ID NO:1278)、CAGgcggugg (SEQ ID NO:3418)、CGAguagcu (SEQ ID NO:3419)、CCCgugagca (SEQ ID NO:3420)、AAAguaauga (SEQ ID NO:3421)、CUGguaagcu (SEQ ID NO:1702)、CGGguaacca (SEQ ID NO:3422)、CAGgucgcac (SEQ ID NO:3423)、GAGguaggcc (SEQ ID NO:3424)、UAGgugagcc (SEQ ID NO:2591)、UAGguaggca (SEQ ID NO:3425)、GCGgugcgug (SEQ ID NO:3426)、AUGgugagua (SEQ ID NO:961)、GGGgugaggg (SEQ ID NO:2282)、GAGgucacac (SEQ ID NO:3427)、CAGguaggcc (SEQ ID NO:3428)、CAAgucuga (SEQ ID NO:3429)、GUCgucuca (SEQ ID NO:3430)、CAUguaagaa (SEQ ID NO:1518)、GUAguaagga (SEQ ID NO:3431)、UAGguuugua (SEQ ID NO:2643)、CAAguuagag (SEQ ID NO:3432)、AAGguagagu (SEQ ID NO:208)、AAGgugagau (SEQ ID NO:338)、AAAguaaggua (SEQ ID NO:37)、ACAguaaau (SEQ ID NO:3433)、CAGgugugcg (SEQ ID NO:1436)、CAGgucggcc (SEQ ID NO:1299)、AAGguaguau (SEQ ID NO:3434)、ACUgucaguc (SEQ ID NO:3435)、UCUgcagccu (SEQ ID NO:3436)、CGAguagug (SEQ ID NO:3437)、AGAguaauua (SEQ ID NO:3438)、AGUgugagug (SEQ ID NO:837)、CCGgugagcg (SEQ ID NO:3439)、AAGguaaccu (SEQ ID NO:3440)、AAGguugugg (SEQ ID NO:3441)、AAGgcauggg (SEQ ID NO:3442)、AAGgucagag (SEQ ID NO:284)、ACGguaaggu (SEQ ID NO:3443)、GGGgugagca (SEQ ID NO:3444)、GAGguugcuu (SEQ ID NO:3445)、AAGguaucgc (SEQ ID NO:3446)、CCGguaaagg (SEQ ID NO:3447)、AAAguaaau (SEQ ID NO:3448)、UAGguacgag (SEQ ID NO:2510)、ACCguaauua (SEQ ID NO:3449)、GGGguaagga (SEQ ID NO:2249)、CCGguaacgc (SEQ ID NO:3450)、CAGgucagaa (SEQ ID NO:1275)、AAGguacuga (SEQ ID NO:197)、GAGgugacca (SEQ ID NO:2010)、GGGgugagcc (SEQ ID NO:2277)、AAGguacagg (SEQ ID NO:177)、AUGguaauua (SEQ ID NO:3451)、CAGgugagag (SEQ ID NO:1335)、AAGgugacuc (SEQ ID NO:3452)、AUAguaagua (SEQ ID NO:849)、GAGguaaacc (SEQ ID NO:1869)、CAGgugggau (SEQ ID NO:1405)、CAGgugagaa (SEQ ID NO:1333)、AGGguaaaaa (SEQ ID NO:3453)、GAGgugugac (SEQ ID NO:3454)、CACguaagcu (SEQ ID NO:3455)、CAGguccccc (SEQ ID NO:3456)、CAGgucaggu (SEQ ID NO:3457)、CGGguaaguc (SEQ ID NO:3458)、ACGguauggg (SEQ ID NO:3459)、GAUguaaguu (SEQ ID NO:2123)、CAAguaauau (SEQ ID NO:3460)、CAGguugggg (SEQ ID NO:3461)、CCUgugcugg (SEQ ID NO:3462)、AAGguaugau (SEQ ID NO:256)、AGGguagagg (SEQ ID NO:3463)、AAGguggguu (SEQ ID NO:386)、CAGgugugaa (SEQ ID NO:1430)、UUGguaugug (SEQ ID NO:2988)、UUGguaucuc (SEQ ID NO:2985)、GGGgugagug (SEQ ID NO:2284)、CUGgugugug (SEQ ID NO:1779)、AGGguagggc (SEQ ID NO:3464)、GUGgugagua (SEQ ID NO:3465)、CAGguaugua (SEQ ID NO:1258)、AAGguacauu (SEQ ID NO:181)、UUAguaagug (SEQ ID NO:2934)、AAUguaauauc (SEQ ID NO:3466)、CUUguaagua (SEQ ID NO:1793)、GAGguuagua (SEQ ID NO:2087)、CAGguaaggu (SEQ ID NO:1146)、CAGguaaugu (SEQ ID NO:1155)、AGGgugaggc (SEQ ID NO:3467)、CAGguauuuc (SEQ ID NO:1269)、CAGgucugga (SEQ ID NO:1307)、GGGgugugcu (SEQ ID NO:3468)、UAGgugagug (SEQ ID NO:2598)、AAUguaaccu (SEQ ID NO:3469)、UAAgugaguc (SEQ ID NO:2439)、CAGgugcacu (SEQ ID NO:3470)、ACGguaagua (SEQ ID NO:579)、GAGguaucuu (SEQ ID NO:3471)、UCUguaaguc (SEQ ID NO:2745)、CAGguauuca (SEQ ID NO:1263)、UGUguaagug (SEQ ID NO:3472)、CCAgcaaggc (SEQ ID NO:3473)、

GAGgugaagg (SEQ ID NO:2006)、AAUgugggggu (SEQ ID NO:3474)、UCGgugcgug (SEQ ID NO:3475)、UUGguaaggc (SEQ ID NO:3476)、GAGguaagug (SEQ ID NO:3477)、AAAguaagau (SEQ ID NO:14)、UAGgucuuuu (SEQ ID NO:3478)、GAGgucugau (SEQ ID NO:3479)、CCAguuagag (SEQ ID NO:3480)、UGGgugaaaa (SEQ ID NO:3481)、AGAguaagau (SEQ ID NO:662)、CAGguaauug (SEQ ID NO:1158)、CAGgccgguc (SEQ ID NO:3482)、CCGguaagag (SEQ ID NO:3483)、GAGgugagcu (SEQ ID NO:2021)、CUGguaagac (SEQ ID NO:3484)、CAGgugagau (SEQ ID NO:1336)、CUGguuuguu (SEQ ID NO:3485)、UGGguaggua (SEQ ID NO:3486)、CAGguuagug (SEQ ID NO:1457)、CAGguguucg (SEQ ID NO:3487)、CGGguagguc (SEQ ID NO:3488)、GUGguacaua (SEQ ID NO:3489)、AAGguacuaa (SEQ ID NO:194)、GAUgugagua (SEQ ID NO:3490)、UGUguaagac (SEQ ID NO:2904)、GAGguagccg (SEQ ID NO:3491)、UAGgugaucu (SEQ ID NO:3492)、CAGguacgug (SEQ ID NO:1185)、CUUgucaguc (SEQ ID NO:3493)、GAGguaucac (SEQ ID NO:3494)、GAGguaauga (SEQ ID NO:3495)、AAGguaacac (SEQ ID NO:3496)、CAGguaaagc (SEQ ID NO:1123)、AAGgcaagua (SEQ ID NO:3497)、CGCgugagcc (SEQ ID NO:3498)、AGUgugcguu (SEQ ID NO:3499)、GAUguaagca (SEQ ID NO:2118)、AAGguaauag (SEQ ID NO:159)、GGAgcaguug (SEQ ID NO:3500)、AGCguaagau (SEQ ID NO:3501)、AAGgucaggc (SEQ ID NO:290)、GAGguauuca (SEQ ID NO:3502)、AAUguaaagu (SEQ ID NO:3503)、CAGguaacaa (SEQ ID NO:3504)、UCGguaggug (SEQ ID NO:3505)、AAAguaaguc (SEQ ID NO:22)、CGGgugcagu (SEQ ID NO:3506)、GGUgugugca (SEQ ID NO:3507)、UGAgugagaa (SEQ ID NO:2794)、CACguguaag (SEQ ID NO:3508)、GUGguuggua (SEQ ID NO:3509)、GCAGccuuga (SEQ ID NO:3510)、CGAgugugau (SEQ ID NO:3511)、CAGguauaua (SEQ ID NO:3512)、UAUguaugug (SEQ ID NO:2665)、CCCgugguca (SEQ ID NO:3513)、AUGguaagac (SEQ ID NO:890)、GAGgugugga (SEQ ID NO:2074)、AGUguauccu (SEQ ID NO:3514)、UGAguguguc (SEQ ID NO:3515)、UGGguaaucu (SEQ ID NO:3516)、AUGgcagguu (SEQ ID NO:3517)、GAGguaagau (SEQ ID NO:1884)、UCAgcagcgu (SEQ ID NO:3518)、AAGgugggau (SEQ ID NO:378)、CGGgugcgcu (SEQ ID NO:3519)、CAGgugucug (SEQ ID NO:1429)、AGCgugguaa (SEQ ID NO:3520)、AAUgugaauug (SEQ ID NO:3521)、UCGgugagac (SEQ ID NO:3522)、UAGguaaagc (SEQ ID NO:3523)、CUGguaaaaag (SEQ ID NO:3524)、CCGgugcgga (SEQ ID NO:3525)、CAGguacuca (SEQ ID NO:3526)、CAGguagcaa (SEQ ID NO:1203)、GAAguugagu (SEQ ID NO:3527)、GAGguggagg (SEQ ID NO:2052)、AGGguaugag (SEQ ID NO:762)、UAGguaugcu (SEQ ID NO:3528)、UAGgugagac (SEQ ID NO:2588)、CAGguaauua (SEQ ID NO:1156)、CGUguaagcc (SEQ ID NO:3529)、CUUguaaguu (SEQ ID NO:1795)、AAGguaacuu (SEQ ID NO:140)、UCGgcaaggc (SEQ ID NO:3530)、GAGguucucg (SEQ ID NO:3531)、GAGgugggcg (SEQ ID NO:2058)、AAGgcaugug (SEQ ID NO:3532)、CUGguauguu (SEQ ID NO:1738)、UAAgucauuu (SEQ ID NO:3533)、CAUguaauua (SEQ ID NO:1525)、AAUguaaaga (SEQ ID NO:3534)、UAGgugcuca (SEQ ID NO:3535)、AAGguaaugg (SEQ ID NO:166)、GAGguacuga (SEQ ID NO:3536)、UGGguaagua (SEQ ID NO:2841)、UGGguaaaaa (SEQ ID NO:3537)、AAGgugagcu (SEQ ID NO:342)、UACgugaguu (SEQ ID NO:3538)、AGGgugagcc (SEQ ID NO:790)、CGGgugagga (SEQ ID NO:3539)、UGGgugagag (SEQ ID NO:2869)、GGUguaagcu (SEQ ID NO:3540)、CGGguggguu (SEQ ID NO:1648)、CCAgcuaagu (SEQ ID NO:3541)、AAGguuuguc (SEQ ID NO:467)、GAGguuagac (SEQ ID NO:2084)、GAGguaccuc (SEQ ID NO:3542)、UUUguaaguu

(SEQ ID NO:3041)、GAGguuagga (SEQ ID NO:3543)、CAGguaggga (SEQ ID NO:1216)、AGGguaauac (SEQ ID NO:744)、UGCgugugua (SEQ ID NO:3544)、CCAguaacca (SEQ ID NO:3545)、AGGgucuguc (SEQ ID NO:3546)、UGGguaugua (SEQ ID NO:2860)、GUGguaagcu (SEQ ID NO:2348)、CAGguaaccu (SEQ ID NO:3547)、AAGgugaguu (SEQ ID NO:350)、UAGguucguc (SEQ ID NO:3548)、AAAguuagua (SEQ ID NO:3549)、UGGgcaaguc (SEQ ID NO:2816)、AAGgcacagu (SEQ ID NO:3550)、GUUguaaguc (SEQ ID NO:2401)、AAGguuugcc (SEQ ID NO:462)、CUUgcauggg (SEQ ID NO:3551)、GCGgugagua (SEQ ID NO:3552)、GGGguaagcg (SEQ ID NO:3553)、GCCguaagaa (SEQ ID NO:3554)、GAGgucggga (SEQ ID NO:3555)、UUGguauugu (SEQ ID NO:2990)、AGUgugagac (SEQ ID NO:3556)、CUGgugggga (SEQ ID NO:1770)、AGAguaaggu (SEQ ID NO:668)、CCGguggguc (SEQ ID NO:3557)、CAGguauucu (SEQ ID NO:1264)、UGGguaacgu (SEQ ID NO:3558)、UUGgugagag (SEQ ID NO:3559)、UAGguaccu (SEQ ID NO:3560)、GGGgugcguc (SEQ ID NO:3561)、AAGgcaggag (SEQ ID NO:3562)、ACGguacauu (SEQ ID NO:3563)、GAGguaguua (SEQ ID NO:1946)、CAGguauggg (SEQ ID NO:1256)、UUUguguguc (SEQ ID NO:3053)、CAGguacuua (SEQ ID NO:1194)、AUGguauacu (SEQ ID NO:3564)、AGUgugagcc (SEQ ID NO:833)、ACAguaacga (SEQ ID NO:3565)、CUGguaccca (SEQ ID NO:3566)、CAGguaaccc (SEQ ID NO:3567)、GGAguaagua (SEQ ID NO:3568)、GAGgugggug (SEQ ID NO:2065)、ACUguauguc (SEQ ID NO:3569)、ACGgugagua (SEQ ID NO:606)、CUGguaaugu (SEQ ID NO:3570)、AAGguaucag (SEQ ID NO:247)、CAGgugcccc (SEQ ID NO:1370)、AGUgucagug (SEQ ID NO:3571)、AAGguaggag (SEQ ID NO:218)、GGAguaugug (SEQ ID NO:3572)、UUGguauuuu (SEQ ID NO:2992)、CCUguuguga (SEQ ID NO:3573)、UUUguaagaa (SEQ ID NO:3033)、UAGguaacau (SEQ ID NO:2475)、CAGguaagca (SEQ ID NO:3574)、CAGgucacag (SEQ ID NO:3575)、CAGgugugag (SEQ ID NO:1432)、UAGguuugcg (SEQ ID NO:3576)、CUGguaagaa (SEQ ID NO:1697)、ACGguuguau (SEQ ID NO:3577)、AAGguugggg (SEQ ID NO:446)、AAGgugaauu (SEQ ID NO:329)、GGGguuaguu (SEQ ID NO:3578)、ACGguaaggc (SEQ ID NO:3579)、CAGguuuuag (SEQ ID NO:1496)、CUGguaaguu (SEQ ID NO:1709)、GGGgugagag (SEQ ID NO:3580)、UGGguggguu (SEQ ID NO:2886)、GAGguuuguu (SEQ ID NO:2111)、UGGguaaaug (SEQ ID NO:2826)、CAGgcaggcc (SEQ ID NO:3581)、CACgugcagg (SEQ ID NO:3582)、AAGgugagcc (SEQ ID NO:340)、CAAguaagug (SEQ ID NO:1028)、CAGgucaguc (SEQ ID NO:1282)、GCGguauaa (SEQ ID NO:3583)、UAGguaaagu (SEQ ID NO:3584)、UAGguggauu (SEQ ID NO:3585)、GAGgucugga (SEQ ID NO:3586)、UCGgucaguu (SEQ ID NO:3587)、UGGguaacug (SEQ ID NO:3588)、AAGguuugau (SEQ ID NO:3589)、UGUgcuggug (SEQ ID NO:3590)、UGUguaccuc (SEQ ID NO:3591)、UGGguacagu (SEQ ID NO:2849)、AUCgucagcg (SEQ ID NO:3592)、CAGgucuugg (SEQ ID NO:3593)、GAAguuggua (SEQ ID NO:3594)、GAAguaaa (SEQ ID NO:3595)、UUGguaagcu (SEQ ID NO:2959)、UAGguaccag (SEQ ID NO:2507)、AGGguaucau (SEQ ID NO:3596)、CAGguaaaaa (SEQ ID NO:1118)、ACGguaauuu (SEQ ID NO:583)、AUUguaaguu (SEQ ID NO:997)、GAGguacagu (SEQ ID NO:1908)、CAGgugaaag (SEQ ID NO:1315)、UGGguuguuu (SEQ ID NO:3597)、GGGguaggug (SEQ ID NO:2259)、CAGgugccca (SEQ ID NO:1369)、AGCgugagau (SEQ ID NO:3598)、CCAgugagug (SEQ ID NO:1565)、AGGguagaug (SEQ ID NO:3599)、UGGguguguc (SEQ ID NO:2888)、AUCgcgugag (SEQ ID NO:3600)、AGGguaagcc (SEQ ID NO:3601)、AGGguagcag (SEQ

ID NO:3602)、UUCguuuccg (SEQ ID NO:3603)、AAGguaagcg (SEQ ID NO:147)、UGGguaagcc (SEQ ID NO:2837)、CAGguauggc (SEQ ID NO:3604)、UGUguaagua (SEQ ID NO:2907)、AAGguagaga (SEQ ID NO:3605)、ACGguaauaa (SEQ ID NO:3606)、CUGguacggu (SEQ ID NO:3607)、GAGgucacag (SEQ ID NO:3608)、UAUguaaguu (SEQ ID NO:2656)、CUGguacgcc (SEQ ID NO:3609)、CAAguaagau (SEQ ID NO:1024)、CUAgugagua (SEQ ID NO:1673)、CCGguaaccg (SEQ ID NO:3610)、CUUguaaguc (SEQ ID NO:3611)、GUGgugagaa (SEQ ID NO:2378)、ACCguaugua (SEQ ID NO:3612)、GUAguaagug (SEQ ID NO:2324)、UUGgugggua (SEQ ID NO:3014)、CGGguacuuu (SEQ ID NO:3613)、UGGguaaaaua (SEQ ID NO:2825)、AGAgugagua (SEQ ID NO:704)、AAGguagguu (SEQ ID NO:230)、AAGguaugcg (SEQ ID NO:3614)、CCUguaggcu (SEQ ID NO:3615)、ACAguaagaaa (SEQ ID NO:3616)、CCGguuagua (SEQ ID NO:3617)、CGGguaggcg (SEQ ID NO:3618)、GCAGugagug (SEQ ID NO:2162)、GAGgugaguc (SEQ ID NO:3619)、CUGguagccu (SEQ ID NO:3620)、CAUguaugua (SEQ ID NO:1533)、GAAGuaacuu (SEQ ID NO:3621)、GAAGuaagau (SEQ ID NO:3622)、AAGguuagau (SEQ ID NO:417)、AAGguaauca (SEQ ID NO:161)、AAUguaugua (SEQ ID NO:507)、UGAguaagau (SEQ ID NO:2767)、AGAgugagca (SEQ ID NO:703)、GUAGuucua (SEQ ID NO:3623)、GAGguaauca (SEQ ID NO:1898)、UAGguaugga (SEQ ID NO:2548)、UAGgugggac (SEQ ID NO:2612)、GAGguacaug (SEQ ID NO:3624)、UGGguaaggc (SEQ ID NO:3625)、CAGguacgcc (SEQ ID NO:1182)、CCAGuuacgc (SEQ ID NO:3626)、ACUgugguga (SEQ ID NO:3627)、GAGguaaguc (SEQ ID NO:1894)、AUUguaggug (SEQ ID NO:3628)、ACCgucagug (SEQ ID NO:3629)、AAUgugaggg (SEQ ID NO:3630)、ACUgugagug (SEQ ID NO:645)、UGGguguggu (SEQ ID NO:3631)、AAGguuggga (SEQ ID NO:445)、AAGguuugga (SEQ ID NO:464)、UCCgugagug (SEQ ID NO:3632)、CGGgugagug (SEQ ID NO:1642)、AGAguaagcu (SEQ ID NO:664)、CAGgcaagcu (SEQ ID NO:3633)、UAGguauauu (SEQ ID NO:2541)、AAAguagcag (SEQ ID NO:3634)、GAGguaaccu (SEQ ID NO:1880)、AAGgugggca (SEQ ID NO:379)、AGGgugagua (SEQ ID NO:795)、UGGguaaggu (SEQ ID NO:2840)、CUUgucagug (SEQ ID NO:3635)、UAGgugcgcu (SEQ ID NO:3636)、GAGgcaauu (SEQ ID NO:3637)、AGGguaccuc (SEQ ID NO:3638)、CAAgugcgua (SEQ ID NO:3639)、AGAguaagac (SEQ ID NO:660)、GUGguaaaaua (SEQ ID NO:3640)、GAUguaagcg (SEQ ID NO:3641)、GAGguaaagc (SEQ ID NO:1871)、UAGgugagua (SEQ ID NO:2596)、CAGguaacau (SEQ ID NO:1130)、CCUguacggc (SEQ ID NO:3642)、UAGguauguc (SEQ ID NO:2552)、UAGguccaua (SEQ ID NO:3643)、GAGgugaaaa (SEQ ID NO:2003)、AAAguacuga (SEQ ID NO:3644)、UUGguaagcg (SEQ ID NO:3645)、CAGgcaagcg (SEQ ID NO:3646)、UUUgcagguu (SEQ ID NO:3647)、CAGguuuaua (SEQ ID NO:3648)、CUGguaaagc (SEQ ID NO:1686)、AUGgugagcu (SEQ ID NO:958)、CAGgugguug (SEQ ID NO:1419)、GUAguaaguu (SEQ ID NO:3649)、CAGguaauac (SEQ ID NO:3650)、CAGgcaaggc (SEQ ID NO:3651)、AAGguaauuu (SEQ ID NO:171)、UUUguccgug (SEQ ID NO:3652)、GAGguagguu (SEQ ID NO:1939)、ACCgugagug (SEQ ID NO:3653)、CAAguaagcu (SEQ ID NO:3654)、ACAgugagua (SEQ ID NO:560)、UUGgugagau (SEQ ID NO:3000)、AAGguagucu (SEQ ID NO:233)、CAGguaaagg (SEQ ID NO:3655)、GGGguaugga (SEQ ID NO:2264)、UUUguaagug (SEQ ID NO:3040)、GUGguaagag (SEQ ID NO:2344)、AGUgugaguu (SEQ ID NO:838)、AAGgcaagcg (SEQ ID NO:3656)、UAAgugagua (SEQ ID NO:2438)、AGGgugagug (SEQ ID NO:797)、AGUguacgug (SEQ ID

NO:3657)、AGGgugcgua (SEQ ID NO:3658)、GGCgugagcc (SEQ ID NO:2238)、CGAguuauga (SEQ ID NO:3659)、CAGguaaaga (SEQ ID NO:1122)、UUGgugaaga (SEQ ID NO:3660)、AGGguaaugg (SEQ ID NO:3661)、AAGguccaga (SEQ ID NO:300)、AGUgugaguc (SEQ ID NO:836)、CAGguaauuu (SEQ ID NO:1159)、CAGguaacgc (SEQ ID NO:3662)、CUGguacacu (SEQ ID NO:3663)、CUGguuagug (SEQ ID NO:1782)、CAGguacuug (SEQ ID NO:3664)、CACguaagua (SEQ ID NO:3665)、GUGgugcggc (SEQ ID NO:3666)、GAGgucaguu (SEQ ID NO:3667)、AUGguaugcc (SEQ ID NO:932)、AAGgugugug (SEQ ID NO:405)、CUGguggguc (SEQ ID NO:1772)、CAGgugaggc (SEQ ID NO:1342)、AAGguuaguc (SEQ ID NO:423)、AAGguagcug (SEQ ID NO:215)、GAGgucagga (SEQ ID NO:1983)、GUUguaggua (SEQ ID NO:3668)、UGGguacaag (SEQ ID NO:3669)、AUGguaggug (SEQ ID NO:924)、GAGguaagcc (SEQ ID NO:1886)、AUGgcaagua (SEQ ID NO:3670)、AAGguauauu (SEQ ID NO:245)、GCGgugagag (SEQ ID NO:3671)、AAGgugcuuc (SEQ ID NO:3672)、UAGguacauc (SEQ ID NO:3673)、ACUgugguaa (SEQ ID NO:3674)、GAGguaggcu (SEQ ID NO:1933)、GAGguaugca (SEQ ID NO:3675)、AGGguaguuc (SEQ ID NO:3676)、CAGguauccu (SEQ ID NO:1241)、AGGguaaguc (SEQ ID NO:741)、AGGgucaguu (SEQ ID NO:779)、CAGguuggga (SEQ ID NO:3677)、CAGgugguaa (SEQ ID NO:3678)、GGAguagguu (SEQ ID NO:2220)、GAGguaggau (SEQ ID NO:3679)、GGGguuugug (SEQ ID NO:3680)、UAGguaauug (SEQ ID NO:3681)、AAGguaaccc (SEQ ID NO:136)、ACGguaagaa (SEQ ID NO:3682)、GAGguagggg (SEQ ID NO:1936)、CGAguaggug (SEQ ID NO:1619)、UCCguaagug (SEQ ID NO:2710)、UCGguacagg (SEQ ID NO:3683)、CAAguaacgc (SEQ ID NO:3684)、AAGguccgcg (SEQ ID NO:3685)、AAUgugagua (SEQ ID NO:523)、CAGgugaaug (SEQ ID NO:3686)、GUGguaaggc (SEQ ID NO:2350)、AGAgugagug (SEQ ID NO:706)、UCUguauguc (SEQ ID NO:3687)、UGGgugaguc (SEQ ID NO:2876)、UCGguuagua (SEQ ID NO:3688)、GAUguaugca (SEQ ID NO:3689)、GAGguuggug (SEQ ID NO:3690)、GAGguggggc (SEQ ID NO:2061)、UGGgucaguc (SEQ ID NO:3691)、GCAgugagua (SEQ ID NO:2161)、CAGguugcuu (SEQ ID NO:3692)、AGGguagagu (SEQ ID NO:3693)、UAGgucaggu (SEQ ID NO:2567)、CGCguaugua (SEQ ID NO:3694)、GAGguauuaa (SEQ ID NO:3695)、CAGguaaacu (SEQ ID NO:3696)、AAAguaguuu (SEQ ID NO:24)、GGGgucuggc (SEQ ID NO:3697)、GCUguggggg (SEQ ID NO:3698)、UUGguaaguc (SEQ ID NO:3699)、AAGguagaag (SEQ ID NO:3700)、AAUgugaguc (SEQ ID NO:524)、AAGgucagcu (SEQ ID NO:288)、AAGguaagag (SEQ ID NO:143)、AUGgugagga (SEQ ID NO:3701)、AAGguacuuc (SEQ ID NO:200)、AAGguaagaa (SEQ ID NO:141)、CCGguacagc (SEQ ID NO:3702)、GCGgugcggga (SEQ ID NO:3703)、CAGguacaua (SEQ ID NO:1168)、CUGgugagga (SEQ ID NO:1755)、CUGguaggug (SEQ ID NO:1731)、AACguagguu (SEQ ID NO:3704)、AUGgugugug (SEQ ID NO:975)、UUGguacuau (SEQ ID NO:3705)、CAGgucggug (SEQ ID NO:1300)、CAGgcauggg (SEQ ID NO:3706)、AUGguaucuu (SEQ ID NO:929)、AAGguaacua (SEQ ID NO:137)、CAGgugggcg (SEQ ID NO:3707)、CACgugagga (SEQ ID NO:3708)、AAGgugguuc (SEQ ID NO:392)、UGGgcauucu (SEQ ID NO:3709)、AUGguaagcc (SEQ ID NO:894)、AGGgucagug (SEQ ID NO:778)、AGAguacgua (SEQ ID NO:3710)、AAGguaggca (SEQ ID NO:220)、AAGguauuca (SEQ ID NO:3711)、CAGguagauu (SEQ ID NO:1202)、GAGguauuuu (SEQ ID NO:1972)、GAGgucuaca (SEQ ID NO:3712)、GUUguagguc (SEQ ID NO:3713)、CAGguacucg (SEQ ID NO:3714)、GUCguauguu (SEQ ID NO:

3715)、AAGguacuuu (SEQ ID NO:202)、AGAgugagau (SEQ ID NO:702)、AGUguuggua (SEQ ID NO:3716)、AAUgugagug (SEQ ID NO:525)、AAGguagauu (SEQ ID NO:3717)、AUGguuugua (SEQ ID NO:988)、GAGgccccag (SEQ ID NO:3718)、AUGgucaguu (SEQ ID NO:3719)、UCUguaagga (SEQ ID NO:3720)、CAGgucgggc (SEQ ID NO:3721)、CAGguaagcc (SEQ ID NO:1142)、UAGgucagug (SEQ ID NO:2569)、AGAguaggaa (SEQ ID NO:683)、CUGguacuuc (SEQ ID NO:3722)、CUCguaagca (SEQ ID NO:1674)、CAGguaacua (SEQ ID NO:1134)、CAGguggcug (SEQ ID NO:1401)、UGGguccgua (SEQ ID NO:3723)、GAGguugugc (SEQ ID NO:3724)、CAGgugcgcg (SEQ ID NO:1377)、AAAguauggc (SEQ ID NO:3725)、UGAguacgua (SEQ ID NO:2779)、CUGguacgga (SEQ ID NO:3726)、CAAgugaccu (SEQ ID NO:3727)、AAGgugaugu (SEQ ID NO:356)、AAGgucugca (SEQ ID NO:3728)、AAAguuugua (SEQ ID NO:75)、AAGgugagca (SEQ ID NO:339)、GAUguaagcc (SEQ ID NO:2119)、CAAguaauuu (SEQ ID NO:1035)、CAGgugugug (SEQ ID NO:1442)、UGGgugaggg (SEQ ID NO:2874)、AAGgugaccu (SEQ ID NO:3729)、UAGgugugag (SEQ ID NO:2621)、CAGgcagguc (SEQ ID NO:3730)、UCAguaaguu (SEQ ID NO:2692)、UCAgcaguga (SEQ ID NO:3731)、AAGguaccac (SEQ ID NO:3732)、UAAguaggug (SEQ ID NO:3733)、AAGgucagcc (SEQ ID NO:286)、CAGguaacuc (SEQ ID NO:1135)、AAAguaagag (SEQ ID NO:13)、AAGguagaua (SEQ ID NO:209)、AAGgcaaggg (SEQ ID NO:99)、CAGgugucgg (SEQ ID NO:3734)、CAGguggcua (SEQ ID NO:3735)、GAGguugcca (SEQ ID NO:3736)、CAGgccgugg (SEQ ID NO:3737)、UUGguauaug (SEQ ID NO:3738)、GAGguugagu (SEQ ID NO:3739)、GAGguagguc (SEQ ID NO:3740)、GUGguaagac (SEQ ID NO:2343)、UAGguccuuc (SEQ ID NO:3741)、GAGgcaaguc (SEQ ID NO:3742)、GAGguaacau (SEQ ID NO:3743)、CAGguauauc (SEQ ID NO:1236)、UCGguugguu (SEQ ID NO:3744)、CAGgugaacc (SEQ ID NO:3745)、CAGgucuuuu (SEQ ID NO:3746)、CAGgcauggc (SEQ ID NO:3747)、AAAguacuug (SEQ ID NO:32)、CAGgugauuc (SEQ ID NO:1356)、UUGguagguu (SEQ ID NO:3748)、UAUgugagca (SEQ ID NO:3749)、CAGgugagcg (SEQ ID NO:1339)、AAUguaauaa (SEQ ID NO:3750)、AAAguaaggc (SEQ ID NO:3751)、UAGguuuguc (SEQ ID NO:2644)、UAGguggggag (SEQ ID NO:2613)、GAGguaaguu (SEQ ID NO:3752)、AAGguagccg (SEQ ID NO:3753)、CAGguggugc (SEQ ID NO:3754)、UGAgucaguu (SEQ ID NO:3755)、CUGguaggcc (SEQ ID NO:3756)、CAAguaagga (SEQ ID NO:3757)、CCGguaaggc (SEQ ID NO:3758)、AAGgcgagga (SEQ ID NO:3759)、CAGguaguuc (SEQ ID NO:1230)、CAGguaagga (SEQ ID NO:1143)、CCUgugagug (SEQ ID NO:1610)、AAGguaaaug (SEQ ID NO:132)、CCGguaauua (SEQ ID NO:3760)、CAGguaaguu (SEQ ID NO:1149)、AAGgugguca (SEQ ID NO:3761)、CAGguaccuc (SEQ ID NO:1177)、AUCguaagua (SEQ ID NO:3762)、CCGguacaua (SEQ ID NO:3763)、GCGgugagug (SEQ ID NO:3764)、GAGgugguau (SEQ ID NO:2067)、CUGgugugga (SEQ ID NO:3765)、GAGguaauuc (SEQ ID NO:3766)、CAAguacgua (SEQ ID NO:3767)、UCUguaagug (SEQ ID NO:2746)、AAUguaagug (SEQ ID NO:491)、AGGgucuguu (SEQ ID NO:783)、GAGguacugc (SEQ ID NO:1918)、AGGguaaggc (SEQ ID NO:738)、AAGgcaagag (SEQ ID NO:95)、CAGguggguu (SEQ ID NO:1416)、UAGguuagga (SEQ ID NO:3768)、UGAguaagcu (SEQ ID NO:2769)、AGAguaagag (SEQ ID NO:661)、AUGgcaggug (SEQ ID NO:3769)、UAGgcaagua (SEQ ID NO:3770)、AUGguaggua (SEQ ID NO:923)、GCAGccccga (SEQ ID NO:3771)、ACGguaaacu (SEQ ID NO:3772)、AGGgugaguu (SEQ ID NO:798)、GUAguagucu (SEQ ID NO:3773)、GUGgcugaaa

(SEQ ID NO:3774)、CAGguuaguc (SEQ ID NO:1456)、CUGgugagca (SEQ ID NO:1753)、UCAguaagug (SEQ ID NO:2691)、AAAgugauug (SEQ ID NO:3775)、UAGgucugga (SEQ ID NO:3776)、GAGguguuuc (SEQ ID NO:3777)、AAGguaauu (SEQ ID NO:133)、CAUguacauc (SEQ ID NO:3778)、AAGguuugaa (SEQ ID NO:3779)、CCAgcaagug (SEQ ID NO:3780)、UAGguaauaa (SEQ ID NO:3781)、GAGgcaagug (SEQ ID NO:1859)、CAAgugauuc (SEQ ID NO:1071)、CAGgucgugg (SEQ ID NO:3782)、GAAGuaugcc (SEQ ID NO:3783)、UCGgugcccu (SEQ ID NO:3784)、GAGgucaguc (SEQ ID NO:3785)、CAGgugagac (SEQ ID NO:1334)、UUUgucugua (SEQ ID NO:3786)、CAGguagaua (SEQ ID NO:3787)、UGGguaucag (SEQ ID NO:3788)、UAGgugggcu (SEQ ID NO:2616)、AUGgugagau (SEQ ID NO:3789)、CAGguaacac (SEQ ID NO:3790)、CCGguaucuu (SEQ ID NO:3791)、UAGguaagcu (SEQ ID NO:2487)、UCAguacauc (SEQ ID NO:3792)、UAGguuugcc (SEQ ID NO:2642)、AUGguaagaa (SEQ ID NO:889)、UUGguaagac (SEQ ID NO:3793)、CCGguuaguc (SEQ ID NO:3794)、GAGguaagaa (SEQ ID NO:1882)、UGGguaaguu (SEQ ID NO:2844)、CCGgugagaa (SEQ ID NO:1585)、CCUgugaggg (SEQ ID NO:1608)、ACGguaggag (SEQ ID NO:590)、ACAguauguc (SEQ ID NO:3795)、CAGguauuaa (SEQ ID NO:3796)、CAGguggauc (SEQ ID NO:3797)、AGAgugcgua (SEQ ID NO:3798)、AAGgugaccg (SEQ ID NO:3799)、AGAguaggug (SEQ ID NO:687)、ACUguaugua (SEQ ID NO:3800)、UAGgucaauu (SEQ ID NO:3801)、AGUguguaag (SEQ ID NO:3802)、CGGguaccuu (SEQ ID NO:3803)、CUAgugaguu (SEQ ID NO:3804)、CUAguaagug (SEQ ID NO:1666)、CAGguacaac (SEQ ID NO:3805)、UAGgugugug (SEQ ID NO:2627)、CAUguacggc (SEQ ID NO:3806)、AUGgugugag (SEQ ID NO:3807)、AGGguggaag (SEQ ID NO:3808)、CAGgugcgag (SEQ ID NO:3809)、UAGgugcucc (SEQ ID NO:3810)、AAGguggugg (SEQ ID NO:390)、AAGgucuguu (SEQ ID NO:317)、CAGgugggcc (SEQ ID NO:1407)、AAGgucaguc (SEQ ID NO:294)、CAGguuuuuu (SEQ ID NO:3811)、AACgugaggu (SEQ ID NO:3812)、CGGguaagag (SEQ ID NO:3813)、UUUgucggua (SEQ ID NO:3814)、UAGguuaagu (SEQ ID NO:3815)、GUGguaagaa (SEQ ID NO:2342)、CAGguauugg (SEQ ID NO:1266)、GCUguaaguu (SEQ ID NO:2196)、CUAguaagua (SEQ ID NO:1664)、UCGguaauua (SEQ ID NO:3816)、CAGguaacuu (SEQ ID NO:1137)、CCUgugagua (SEQ ID NO:3817)、CAGguuauau (SEQ ID NO:3818)、CUGgugaaca (SEQ ID NO:3819)、AAGguauaaa (SEQ ID NO:238)、GAGguaagca (SEQ ID NO:1885)、AAGgugaagc (SEQ ID NO:324)、CAGgugaguu (SEQ ID NO:1348)、UUUgugagua (SEQ ID NO:3820)、CUUguacgcc (SEQ ID NO:3821)、AGAguaagug (SEQ ID NO:670)、UGGguaggug (SEQ ID NO:2853)、UGAgcccugc (SEQ ID NO:3822)、UGUguaugua (SEQ ID NO:3823)、AAGguagagg (SEQ ID NO:3824)、GAGguggggg (SEQ ID NO:2062)、UAGguaauuc (SEQ ID NO:2502)、AAGgcauggu (SEQ ID NO:3825)、AGAguaagca (SEQ ID NO:663)、AAGguaggaa (SEQ ID NO:217)、CAAguaagua (SEQ ID NO:1026)、ACUguaauug (SEQ ID NO:3826)、CAGgucugug (SEQ ID NO:1311)、UCGguaccga (SEQ ID NO:3827)、CUGgugagag (SEQ ID NO:3828)、AAGguuugcu (SEQ ID NO:463)、AUGguaccac (SEQ ID NO:3829)、UAAguuaguu (SEQ ID NO:3830)、CAGguaggac (SEQ ID NO:1213)、AGAgugaggc (SEQ ID NO:3831)、CGAgucagua (SEQ ID NO:3832)、CAGgucugag (SEQ ID NO:1304)、GAGguggugg (SEQ ID NO:3833)、ACGguauugg (SEQ ID NO:3834)、GCUgcgagua (SEQ ID NO:3835)、CUGguaagug (SEQ ID NO:1708)、GUGgugagau (SEQ ID NO:2379)、GGGguuugau (SEQ ID NO:3836)、UCUgugagug (SEQ ID NO:2762)、CUUgucagua (SEQ

ID NO:1801)、GAGguaaaac (SEQ ID NO:1866)、UCUguaagau (SEQ ID NO:2741)、CCAguaaguu (SEQ ID NO:1558)、CAGguaaagu (SEQ ID NO:1124)、GCGgugagca (SEQ ID NO:2179)、UAGuaagag (SEQ ID NO:2416)、CUGgcaggug (SEQ ID NO:3837)、GAGguaaggg (SEQ ID NO:1891)、UGAguaaguu (SEQ ID NO:2775)、GAGgugagac (SEQ ID NO:2015)、GCUgucuguu (SEQ ID NO:3838)、AAGguaacaa (SEQ ID NO:134)、GAGguaacgg (SEQ ID NO:3839)、CUGguaauucu (SEQ ID NO:3840)、CAAguaacug (SEQ ID NO:1021)、AAGguggggg (SEQ ID NO:383)、UAGguauggc (SEQ ID NO:2549)、CAGguaauuuu (SEQ ID NO:1271)、GUGguaaacu (SEQ ID NO:3841)、GAGgucugag (SEQ ID NO:1998)、CUGguaaggu (SEQ ID NO:1706)、CAAguaaguu (SEQ ID NO:1029)、AAGguagacc (SEQ ID NO:206)、GAGgcgagcg (SEQ ID NO:3842)、CUGguaaaua (SEQ ID NO:1687)、UGUguaagcg (SEQ ID NO:3843)、CAGguuaggg (SEQ ID NO:1453)、GGGgugagga (SEQ ID NO:2280)、ACAguaugug (SEQ ID NO:3844)、CCGgugggga (SEQ ID NO:3845)、GAGgucagug (SEQ ID NO:3846)、AGGguaaggu (SEQ ID NO:3847)、ACAguaagua (SEQ ID NO:546)、GGUguaaggu (SEQ ID NO:3848)、GAGguaauaa (SEQ ID NO:1895)、CAGguaauucc (SEQ ID NO:3849)、CUGguaauaaa (SEQ ID NO:3850)、CCGgucugug (SEQ ID NO:3851)、CAGguaacug (SEQ ID NO:1136)、GCAguaagua (SEQ ID NO:2147)、AAGguagggg (SEQ ID NO:225)、CAAguccacc (SEQ ID NO:3852)、CAAgugggug (SEQ ID NO:3853)、CAGgugcggu (SEQ ID NO:1379)、CAGguaaaau (SEQ ID NO:3854)、ACGguaagga (SEQ ID NO:3855)、UGGguaauaa (SEQ ID NO:3856)、UAGguaagug (SEQ ID NO:2493)、CCGguagguu (SEQ ID NO:3857)、AGAguaugga (SEQ ID NO:3858)、CUCgugaguc (SEQ ID NO:3859)、AAAgccggug (SEQ ID NO:3860)、UUGguaauuu (SEQ ID NO:2970)、GAGguaaaag (SEQ ID NO:1867)、CCUgugugag (SEQ ID NO:3861)、AAAguaagga (SEQ ID NO:18)、UGAgugagug (SEQ ID NO:2800)、AAGguacaug (SEQ ID NO:180)、CCGguaaaug (SEQ ID NO:3862)、CAGgugaagc (SEQ ID NO:3863)、CAGguacccg (SEQ ID NO:1173)、GAGguaaggc (SEQ ID NO:1890)、UUUguauguu (SEQ ID NO:3049)、CAGgugcucc (SEQ ID NO:1386)、UCGguagguc (SEQ ID NO:3864)、CGGgugaggc (SEQ ID NO:3865)、AAGguaauua (SEQ ID NO:168)、ACUgugaguc (SEQ ID NO:644)、AAGgucagca (SEQ ID NO:285)、GUGgugagug (SEQ ID NO:2384)、CAUguccacc (SEQ ID NO:3866)、AAGgugaccc (SEQ ID NO:3867)、CGGguuagua (SEQ ID NO:3868)、GCGguaguaa (SEQ ID NO:3869)、GCUguaggua (SEQ ID NO:3870)、CCUguugagu (SEQ ID NO:3871)、UAGgucuggc (SEQ ID NO:2577)、GAUgugagcc (SEQ ID NO:2131)、CUUgugagua (SEQ ID NO:1802)、CUGguguguu (SEQ ID NO:1780)、GAGgcaugug (SEQ ID NO:1863)、CAGgcaagag (SEQ ID NO:1101)、UUGguaagaa (SEQ ID NO:2957)、GAGguguggg (SEQ ID NO:2075)、GAGguaauuuu (SEQ ID NO:1975)、CAGguaguaa (SEQ ID NO:1224)、AGGguaagac (SEQ ID NO:3872)、UUUguaggca (SEQ ID NO:3873)、AGGgugagau (SEQ ID NO:3874)、GAGguuugua (SEQ ID NO:2110)、AAGgugagug (SEQ ID NO:349)、GAGgugggag (SEQ ID NO:2055)、AAGgugagaa (SEQ ID NO:335)、CUGguaagag (SEQ ID NO:1698)、AUAguaaaga (SEQ ID NO:3875)、GAUgugaguc (SEQ ID NO:2134)、AAGgugcagg (SEQ ID NO:3876)、CAGgucuguc (SEQ ID NO:1310)、GAGgugauuu (SEQ ID NO:3877)、CAGguuggcu (SEQ ID NO:3878)、CGGguauggg (SEQ ID NO:3879)、AUGguccauc (SEQ ID NO:3880)、CCGguuggug (SEQ ID NO:3881)、GGAguaguc (SEQ ID NO:3882)、AAUguaagga (SEQ ID NO:488)、CAGguuuguu (SEQ ID NO:1510)、UAGgugugua (SEQ ID NO:2626)、UAUgucuuug (SEQ ID NO:3883)、ACGguacuuc (SEQ ID NO:

3884)、AAGgcacgcg (SEQ ID NO:3885)、CUGguaaacc (SEQ ID NO:1684)、CUUgugggua (SEQ ID NO:3886)、UGAguaaguc (SEQ ID NO:2773)、CUGgugggug (SEQ ID NO:1773)、GAGguggaga (SEQ ID NO:3887)、GUGguggcug (SEQ ID NO:3888)、GUGguaagug (SEQ ID NO:2353)、AACgugagua (SEQ ID NO:3889)、GAAGcuguaa (SEQ ID NO:3890)、CGGguaucuu (SEQ ID NO:3891)、CAGgugucag (SEQ ID NO:1424)、AAUguacgca (SEQ ID NO:3892)、CCGgugggua (SEQ ID NO:3893)、UGGgugaggu (SEQ ID NO:3894)、AAGguauguu (SEQ ID NO:266)、CAGguauguu (SEQ ID NO:1261)、CAGguuugcu (SEQ ID NO:1505)、UUGguaaguu (SEQ ID NO:2964)、CAGguaguug (SEQ ID NO:1231)、CCUgugaaua (SEQ ID NO:3895)、GCUgugugug (SEQ ID NO:3896)、CAAguaauuc (SEQ ID NO:1033)、AGGguaaugu (SEQ ID NO:3897)、GCUgugaguc (SEQ ID NO:2205)、ACCguaaguu (SEQ ID NO:3898)、CGUguaagua (SEQ ID NO:3899)、GGGguaaguc (SEQ ID NO:3900)、AAUguaugau (SEQ ID NO:3901)、AAUgugauua (SEQ ID NO:3902)、UCAguaagaa (SEQ ID NO:2682)、CAGguccguc (SEQ ID NO:3903)、GAAGuaauuga (SEQ ID NO:3904)、UUGguaagga (SEQ ID NO:2960)、CAGgucgguu (SEQ ID NO:3905)、UAGguuagug (SEQ ID NO:2635)、ACGguaaaac (SEQ ID NO:577)、AAGguagguc (SEQ ID NO:228)、UACgugagua (SEQ ID NO:3906)、UUGguaagca (SEQ ID NO:3907)、GCGgugaguc (SEQ ID NO:3908)、GAAGuaaggg (SEQ ID NO:3909)、CGCgugaguu (SEQ ID NO:3910)、CAGguacccc (SEQ ID NO:3911)、UCUguaagac (SEQ ID NO:3912)、GAGgugggca (SEQ ID NO:2057)、AAUguaagac (SEQ ID NO:3913)、CAGgcaaggg (SEQ ID NO:3914)、CAAguaacua (SEQ ID NO:1020)、AAAguuuguc (SEQ ID NO:3915)、CAGguacugu (SEQ ID NO:1193)、AAGgucccuc (SEQ ID NO:303)、UCGguaaguc (SEQ ID NO:3916)、UGGgugagug (SEQ ID NO:2877)、CUUgugagau (SEQ ID NO:3917)、AGAgugagcu (SEQ ID NO:3918)、UAAgugggga (SEQ ID NO:3919)、UAGguaggga (SEQ ID NO:2522)、CAGguuagcc (SEQ ID NO:1452)、AGGguaauca (SEQ ID NO:3920)、AAGguucagc (SEQ ID NO:3921)、UGGgugggug (SEQ ID NO:2885)、CAGguuguga (SEQ ID NO:1494)、AAGguaagug (SEQ ID NO:155)、CAUgugcgua (SEQ ID NO:1543)、CCGguaauuu (SEQ ID NO:3922)、ACCguaugug (SEQ ID NO:3923)、CAGguauagu (SEQ ID NO:3924)、CAGguauuac (SEQ ID NO:3925)、CAGgugcagg (SEQ ID NO:1364)、GUGgugagcu (SEQ ID NO:2381)、AAGguaacau (SEQ ID NO:135)、CUGgugaugg (SEQ ID NO:3926)、AUGguaaaug (SEQ ID NO:882)、CCGgugagca (SEQ ID NO:3927)、AAGguaaaacc (SEQ ID NO:124)、AAGguacugg (SEQ ID NO:3928)、GCGgucagga (SEQ ID NO:3929)、CUGgucaggg (SEQ ID NO:3930)、AAAguacguu (SEQ ID NO:3931)、AGAguagguu (SEQ ID NO:688)、AGGguaagcu (SEQ ID NO:3932)、AUUgugagua (SEQ ID NO:1009)、CCGgccacca (SEQ ID NO:3933)、GAGguaacuu (SEQ ID NO:1881)、GAGguaugaa (SEQ ID NO:1956)、CAGgucagac (SEQ ID NO:1276)、UAGgcgugug (SEQ ID NO:2462)、AGGguaaguu (SEQ ID NO:743)、CAGgcaugag (SEQ ID NO:1111)、CAGguaacgu (SEQ ID NO:1133)、CAGgcgagca (SEQ ID NO:3934)、UAGguauggu (SEQ ID NO:2550)、AGAguaggau (SEQ ID NO:3935)、CUGguuucaa (SEQ ID NO:3936)、GAGguaaaacu (SEQ ID NO:3937)、CAGgcaugca (SEQ ID NO:1112)、UUGguaaucu (SEQ ID NO:3938)、AGGgcagaau (SEQ ID NO:3939)、AUGguaaaac (SEQ ID NO:877)、GCUgcaggug (SEQ ID NO:3940)、GAAGcacgug (SEQ ID NO:3941)、CAUguaaaca (SEQ ID NO:3942)、UGGguaagau (SEQ ID NO:2835)、AGGguagcua (SEQ ID NO:3943)、AGGguggggu (SEQ ID NO:800)、CCUguaaguu (SEQ ID NO:1600)、UGAgugaguu (SEQ ID NO:2801)、GGAguaugua (SEQ ID NO:3944)、

CAGgugaccu (SEQ ID NO:1328)、AAAguacgga (SEQ ID NO:3945)、GAGguacaga (SEQ ID NO:1906)、GAUguaggua (SEQ ID NO:2125)、GGGguaauug (SEQ ID NO:3946)、UAGguggguu (SEQ ID NO:2617)、GUGguacgua (SEQ ID NO:3947)、AAGguacagc (SEQ ID NO:3948)、GAGgugaaga (SEQ ID NO:3949)、GGGguaagca (SEQ ID NO:2246)、UGAguagguc (SEQ ID NO:3950)、GGGguaaguu (SEQ ID NO:2253)、AUUgugaguu (SEQ ID NO:1011)、UCAguaagac (SEQ ID NO:3951)、AGUgugagcu (SEQ ID NO:834)、AAGgcaaaac (SEQ ID NO:3952)、CUGgugaguc (SEQ ID NO:1760)、AAGgucucug (SEQ ID NO:310)、GAGgcugugc (SEQ ID NO:3953)、AGAgugagac (SEQ ID NO:700)、GAGgugaugu (SEQ ID NO:2033)、AGAguauggu (SEQ ID NO:3954)、UGGguggguc (SEQ ID NO:2884)、GCUgcugagc (SEQ ID NO:3955)、CAGguagcug (SEQ ID NO:1210)、UAGgucagaa (SEQ ID NO:3956)、CCGguaggug (SEQ ID NO:3957)、GCAguaugau (SEQ ID NO:3958)、CAGguuucag (SEQ ID NO:3959)、GAGguuugcc (SEQ ID NO:3960)、GGGguggggg (SEQ ID NO:3961)、AAGguacaua (SEQ ID NO:179)、UGGguguguu (SEQ ID NO:2890)、AGAguaaggc (SEQ ID NO:666)、GCGguuagug (SEQ ID NO:3962)、AAGgugacuu (SEQ ID NO:334)、AUGguaagau (SEQ ID NO:892)、AUGguaguug (SEQ ID NO:3963)、CAUguaagac (SEQ ID NO:3964)、CUGguaugua (SEQ ID NO:1736)、UUCguaagga (SEQ ID NO:3965)、GAAguaugac (SEQ ID NO:3966)、CGGguaauuc (SEQ ID NO:1627)、UGGguaacuu (SEQ ID NO:2831)、CAGgugccua (SEQ ID NO:1372)、CAUguagggc (SEQ ID NO:3967)、ACCGucagga (SEQ ID NO:3968)、CGUguucgau (SEQ ID NO:3969)、GAGgcaggac (SEQ ID NO:3970)、UAGguaauau (SEQ ID NO:2496)、UCGguauacu (SEQ ID NO:3971)、UAGguugugc (SEQ ID NO:3972)、CCGgugaguc (SEQ ID NO:3973)、CAGgugccaa (SEQ ID NO:1368)、CAGgugaugc (SEQ ID NO:1352)、AAGgugagga (SEQ ID NO:343)、GUGgugaggg (SEQ ID NO:3974)、UGGgucagua (SEQ ID NO:3975)、GAGgucaggg (SEQ ID NO:1985)、UAGguacgua (SEQ ID NO:2511)、GAGgcaagag (SEQ ID NO:1857)、CCUguuggua (SEQ ID NO:3976)、GAGguaacca (SEQ ID NO:3977)、UAAguaagcu (SEQ ID NO:2419)、AAGgucaguu (SEQ ID NO:296)、AAAguaaaag (SEQ ID NO:3978)、GAGgugcuau (SEQ ID NO:3979)、ACGguaaguu (SEQ ID NO:581)、CUGgugaggg (SEQ ID NO:1757)、GAGguuaugu (SEQ ID NO:2091)、CUUgugugca (SEQ ID NO:3980)、UGAgcugggg (SEQ ID NO:3981)、AAGguauagu (SEQ ID NO:3982)、UAGguaaaac (SEQ ID NO:2464)、GGGgugaggu (SEQ ID NO:3983)、GAGgcaagca (SEQ ID NO:3984)、GGAguaacgu (SEQ ID NO:3985)、AGAguaagua (SEQ ID NO:3986)、AAAguaagua (SEQ ID NO:21)、GAGgcaacca (SEQ ID NO:3987)、UGUguaaguu (SEQ ID NO:2909)、UAGgugaggc (SEQ ID NO:2594)、ACAguaagaa (SEQ ID NO:544)、UGAguaagug (SEQ ID NO:2774)、CAAgucagua (SEQ ID NO:1057)、AGGguaaaug (SEQ ID NO:3988)、AAGguaugca (SEQ ID NO:257)、GCUgugcgug (SEQ ID NO:3989)、GAGguucgcc (SEQ ID NO:3990)、AAGgcuugca (SEQ ID NO:3991)、CAGgcaagug (SEQ ID NO:1104)、AUAguaaguc (SEQ ID NO:3992)、UUGguaggua (SEQ ID NO:2978)、GCAgcaggua (SEQ ID NO:3993)、AAGguauauc (SEQ ID NO:243)、AGCguaagcc (SEQ ID NO:3994)、CUGguucgaa (SEQ ID NO:3995)、ACGgugggug (SEQ ID NO:612)、CUGgucauug (SEQ ID NO:3996)、CAGgucagga (SEQ ID NO:1280)、CAAgugagac (SEQ ID NO:1062)、GAGguacugg (SEQ ID NO:1919)、GAGguguagu (SEQ ID NO:3997)、GAGguguccu (SEQ ID NO:3998)、CAGgugcgua (SEQ ID NO:1380)、AGUgcccuga (SEQ ID NO:3999)、AUGgugaguc (SEQ ID NO:962)、UGUgugugua (SEQ ID NO:4000)、CAGguaugcu (SEQ ID NO:1254)、CUGguacagu

(SEQ ID NO:4001)、UUGguacgua (SEQ ID NO:4002)、UCUguacgua (SEQ ID NO:4003)、UAAguauuuc (SEQ ID NO:4004)、CACguaugug (SEQ ID NO:4005)、CAGgcaagua (SEQ ID NO:1103)、UCGgugagug (SEQ ID NO:4006)、GGUgugaguc (SEQ ID NO:2315)、UCUguaagcu (SEQ ID NO:2743)、AAGguucaga (SEQ ID NO:4007)、AGGguacuuc (SEQ ID NO:4008)、GCGgcagguu (SEQ ID NO:4009)、GAGgccccgug (SEQ ID NO:4010)、CAGguauaaa (SEQ ID NO:4011)、AUGgucaagu (SEQ ID NO:4012)、AAGgugagua (SEQ ID NO:347)、GUGguuuguu (SEQ ID NO:4013)、AGAgugagga (SEQ ID NO:4014)、GAGguaugac (SEQ ID NO:1957)、UAGgcgugag (SEQ ID NO:4015)、AAGguacucc (SEQ ID NO:4016)、UGAgugagga (SEQ ID NO:2798)、GAGguaugau (SEQ ID NO:4017)、GGGgucggua (SEQ ID NO:4018)、ACGguaugca (SEQ ID NO:4019)、CAGguaccac (SEQ ID NO:1171)、UAAguaccug (SEQ ID NO:4020)、AGGgugggcu (SEQ ID NO:4021)、CUGgucuguu (SEQ ID NO:4022)、UAGgucagag (SEQ ID NO:4023)、AAGguguguu (SEQ ID NO:406)、CUGgucagug (SEQ ID NO:4024)、AAGgugggac (SEQ ID NO:4025)、GUGguaguag (SEQ ID NO:4026)、CUAguuuagg (SEQ ID NO:4027)、CCCgccccau (SEQ ID NO:4028)、GCUguacugc (SEQ ID NO:4029)、GAGguaauau (SEQ ID NO:1897)、UAGguuggug (SEQ ID NO:4030)、AAGguccaac (SEQ ID NO:4031)、UAGgugagga (SEQ ID NO:2593)、GUGguaaguu (SEQ ID NO:2354)、AGUgugagag (SEQ ID NO:831)、AAUguacaug (SEQ ID NO:497)、UUGgcaggug (SEQ ID NO:4032)、UAGguuauug (SEQ ID NO:4033)、CAGguacuga (SEQ ID NO:1191)、GCGguggguc (SEQ ID NO:4034)、UGUguaagau (SEQ ID NO:4035)、GAGgugagua (SEQ ID NO:2025)、GCAgccccgg (SEQ ID NO:4036)、CAGgugcuua (SEQ ID NO:4037)、AGUguaagag (SEQ ID NO:815)、CAGguacauc (SEQ ID NO:4038)、CAGgugggac (SEQ ID NO:1403)、AGGguaaaua (SEQ ID NO:727)、UAAguauua (SEQ ID NO:4039)、CAGguaaccg (SEQ ID NO:1132)、AAGguuugca (SEQ ID NO:461)、UAGgugguuu (SEQ ID NO:4040)、CAGgugaccg (SEQ ID NO:1327)、UGUguaagcu (SEQ ID NO:4041)、GGAgugaguc (SEQ ID NO:2227)、AGGguaggag (SEQ ID NO:752)、AGGgugggug (SEQ ID NO:802)、AAGgucugag (SEQ ID NO:313)、GAUguaauau (SEQ ID NO:4042)、GGGguaauua (SEQ ID NO:4043)、UAGguaggua (SEQ ID NO:2524)、GAGgcaagua (SEQ ID NO:1858)、GAGguaagga (SEQ ID NO:1889)、UAGguacuac (SEQ ID NO:4044)、UCGgugggug (SEQ ID NO:4045)、AAGgugugga (SEQ ID NO:401)、CAGgucugcc (SEQ ID NO:1305)、UAAgugagcc (SEQ ID NO:4046)、GAAguaaguu (SEQ ID NO:1820)、GAAguaagcc (SEQ ID NO:1815)、UAGgugcgac (SEQ ID NO:4047)、GAGguauggc (SEQ ID NO:4048)、GCAguaagaa (SEQ ID NO:2145)、CAGgugugga (SEQ ID NO:1438)、UUGguaacgu (SEQ ID NO:4049)、GCUguaaaaa (SEQ ID NO:4050)、UUGguuagua (SEQ ID NO:4051)、AUAguaaggg (SEQ ID NO:4052)、UUGguacuag (SEQ ID NO:4053)、CGGgcagccg (SEQ ID NO:4054)、CAGgugcugg (SEQ ID NO:1389)、UAUgugaguu (SEQ ID NO:2673)、CAGgucuggg (SEQ ID NO:4055)、UAAguaagaa (SEQ ID NO:2415)、AAGguuauua (SEQ ID NO:4056)、AGAguaagc (SEQ ID NO:4057)、AGAgugugag (SEQ ID NO:4058)、UAGgugcgag (SEQ ID NO:4059)、CAAguaaacg (SEQ ID NO:4060)、AAGguacgua (SEQ ID NO:4061)、CUGgugagua (SEQ ID NO:1759)、CCAguaugua (SEQ ID NO:4062)、UUGgugagug (SEQ ID NO:3006)、UGAguaagua (SEQ ID NO:2772)、GAGguuagca (SEQ ID NO:4063)、GUGguaagcc (SEQ ID NO:4064)、CUGguauggc (SEQ ID NO:1734)、AAAguaacac (SEQ ID NO:8)、CAGguacuua (SEQ ID NO:1186)、UCUguaaguu (SEQ ID NO:2747)、GAGgugaggg (SEQ ID NO:2024)、ACUgugggua (SEQ

ID NO:647)、GAUguuugug (SEQ ID NO:4065)、CAGgugucaa (SEQ ID NO:4066)、CAGgucacca (SEQ ID NO:4067)、CCGgugagua (SEQ ID NO:4068)、UUGguaaaua (SEQ ID NO:4069)、CAGguggggg (SEQ ID NO:1411)、ACUgcaggug (SEQ ID NO:4070)、UAGguauguu (SEQ ID NO:2554)、GGAgcaagug (SEQ ID NO:4071)、UCGgugccuc (SEQ ID NO:4072)、CAAguaacuu (SEQ ID NO:4073)、GAGguaacca (SEQ ID NO:1879)、CAGguaauau (SEQ ID NO:1151)、GGAguaagaa (SEQ ID NO:4074)、GAGguaccuu (SEQ ID NO:1914)、AGGguaagga (SEQ ID NO:737)、CCUgugaguc (SEQ ID NO:1609)、GAGguaaugg (SEQ ID NO:1900)、AUGguguguc (SEQ ID NO:4075)、GGGgugagua (SEQ ID NO:4076)、AGGgucaggu (SEQ ID NO:4077)、UGGguaaggg (SEQ ID NO:2839)、AGGguagguu (SEQ ID NO:759)、AUAgugaguu (SEQ ID NO:4078)、CCCguaggcu (SEQ ID NO:4079)、ACAguaugua (SEQ ID NO:553)、GACgugugua (SEQ ID NO:4080)、GCGgugagga (SEQ ID NO:4081)、CAGgugaccc (SEQ ID NO:1326)、UAAguuuagu (SEQ ID NO:4082)、ACAgugagu (SEQ ID NO:570)、CGGgugaggg (SEQ ID NO:1639)、CAGguggauu (SEQ ID NO:1398)、CGGguagagg (SEQ ID NO:4083)、UAGgugcgug (SEQ ID NO:2608)、GGGguaagaa (SEQ ID NO:2243)、GAGgugggggu (SEQ ID NO:4084)、CACguggguu (SEQ ID NO:4085)、ACGguaauug (SEQ ID NO:4086)、AGAgugaguc (SEQ ID NO:705)、UUGgcuccaa (SEQ ID NO:4087)、AAGgugaugc (SEQ ID NO:355)、AAGguugguc (SEQ ID NO:448)、AGCguaaguu (SEQ ID NO:4088)、AUUguaugua (SEQ ID NO:1006)、UCAguuaagu (SEQ ID NO:4089)、CAAguacgug (SEQ ID NO:4090)、CAGgugcgug (SEQ ID NO:1382)、CAGguaggua (SEQ ID NO:1220)、AUGgugggggu (SEQ ID NO:4091)、AUGgugaguu (SEQ ID NO:964)、CAGguaauca (SEQ ID NO:4092)、AAGguagggu (SEQ ID NO:226)、CAGgccaagg (SEQ ID NO:4093)、GUGgugagag (SEQ ID NO:4094)、AAGguuggug (SEQ ID NO:449)、CAGguacucu (SEQ ID NO:1190)、UAGgcaugug (SEQ ID NO:4095)、UUGguaccuu (SEQ ID NO:4096)、CUGgugugcc (SEQ ID NO:4097)、ACAguugcca (SEQ ID NO:4098)、UUGguaauau (SEQ ID NO:4099)、GAGgugcaug (SEQ ID NO:4100)、UUGguuugua (SEQ ID NO:3028)、UUGguaagug (SEQ ID NO:2963)、UGUgugugug (SEQ ID NO:4101)、GUGguuugua (SEQ ID NO:2398)、GCGguacaca (SEQ ID NO:4102)、AGAguaugcu (SEQ ID NO:4103)、UUUguaagua (SEQ ID NO:3038)、UCUgugcggg (SEQ ID NO:4104)、AAGgucagug (SEQ ID NO:295)、GAGguaggaa (SEQ ID NO:1930)、GCGguuagca (SEQ ID NO:4105)、AGGgugaggg (SEQ ID NO:793)、GAAgugagua (SEQ ID NO:4106)、CAGgugacag (SEQ ID NO:4107)、AAGgugauua (SEQ ID NO:357)、GAGgccagcc (SEQ ID NO:4108)、GAGgucuccu (SEQ ID NO:4109)、UAGguauuac (SEQ ID NO:2556)、CAUguaagag (SEQ ID NO:1519)、CUGguagggc (SEQ ID NO:4110)、GAAguaagua (SEQ ID NO:1818)、CGGguaagug (SEQ ID NO:4111)、CAGguaauau (SEQ ID NO:4112)、GUGguaggua (SEQ ID NO:4113)、CAGgugggua (SEQ ID NO:1413)、AAGgccagug (SEQ ID NO:4114)、AAAgugaauc (SEQ ID NO:4115)、ACGguuacgu (SEQ ID NO:4116)、AUGguaggaa (SEQ ID NO:917)、CGGgugagac (SEQ ID NO:4117)、GAGguuggaa (SEQ ID NO:2099)、UGGgugagcc (SEQ ID NO:2871)、CCAgugagua (SEQ ID NO:1564)、CUAguacgag (SEQ ID NO:4118)、CAGguaugac (SEQ ID NO:1248)、GCUgugaggu (SEQ ID NO:4119)、CUGguaugaa (SEQ ID NO:4120)、GGUguacgac (SEQ ID NO:4121)、CUUgugagug (SEQ ID NO:4122)、GUGgugagca (SEQ ID NO:2380)、CUGguaacuu (SEQ ID NO:1696)、CAGguacuau (SEQ ID NO:1188)、AGGguaaggg (SEQ ID NO:739)、UUGguuaguu (SEQ ID NO:3025)、GGUguaagca (SEQ ID NO:2302)、UCGgugagga (SEQ ID

NO:4123)、UGGguaaaca (SEQ ID NO:4124)、UCGguacgug (SEQ ID NO:4125)、UAGguagcag (SEQ ID NO:4126)、CUGguaaggc (SEQ ID NO:1704)、GUGguaagga (SEQ ID NO:2349)、UAGuaagca (SEQ ID NO:2418)、GAGguuccaa (SEQ ID NO:4127)、CUGguaugga (SEQ ID NO:4128)、GGGgugggua (SEQ ID NO:2288)、CAGguuuccc (SEQ ID NO:4129)、CAGgucucug (SEQ ID NO:4130)、GAGgugagga (SEQ ID NO:2022)、CUUguggguu (SEQ ID NO:1805)、AUGgugagac (SEQ ID NO:953)、CAGgugaagg (SEQ ID NO:1319)、GCGguagggg (SEQ ID NO:4131)、GUUguuuccc (SEQ ID NO:4132)、AAAgcaucca (SEQ ID NO:4133)、GUGguagguu (SEQ ID NO:2367)、AAGgugugaa (SEQ ID NO:398)、CAGguacagu (SEQ ID NO:1167)、AAGguacca (SEQ ID NO:182)、UUGguaauug (SEQ ID NO:2969)、AAGgugcuca (SEQ ID NO:4134)、AAGguucaac (SEQ ID NO:4135)、CAGguuuaca (SEQ ID NO:4136)、GCUguaagug (SEQ ID NO:2195)、AGGguauguc (SEQ ID NO:769)、GAGgucgggg (SEQ ID NO:1996)、AAGgugccug (SEQ ID NO:363)、AAGguaaaaa (SEQ ID NO:119)、GUGgugaguu (SEQ ID NO:2385)、UAGguaagaa (SEQ ID NO:4137)、AGGguaucuu (SEQ ID NO:4138)、GUGguaauau (SEQ ID NO:4139)、UCUguaagua (SEQ ID NO:2744)、UGGguaugga (SEQ ID NO:4140)、AUGguaugga (SEQ ID NO:935)、GACgugagcc (SEQ ID NO:1854)、CUGguuuggc (SEQ ID NO:4141)、AUGguaauac (SEQ ID NO:4142)、AAAguaaacu (SEQ ID NO:4143)、AGCgugagug (SEQ ID NO:721)、CUGguauaga (SEQ ID NO:4144)、CAGgugggga (SEQ ID NO:1409)、AGAguauguu (SEQ ID NO:696)、UAGguacuug (SEQ ID NO:4145)、GCAguaggug (SEQ ID NO:4146)、AGUguauguc (SEQ ID NO:4147)、AAGguuaagc (SEQ ID NO:413)、CUGguggccu (SEQ ID NO:4148)、GAAgugaguc (SEQ ID NO:1839)、UUGguguaag (SEQ ID NO:4149)、CAGguaagaa (SEQ ID NO:1138)、CGGgucucgg (SEQ ID NO:4150)、GAGgugcaca (SEQ ID NO:2035)、CUCguuaguu (SEQ ID NO:4151)、AAGgugauc (SEQ ID NO:352)、UAUguaagaa (SEQ ID NO:2649)、GAGgugcuug (SEQ ID NO:2047)、CAGgugguca (SEQ ID NO:4152)、ACGguauguc (SEQ ID NO:4153)、ACAguaaugu (SEQ ID NO:4154)、CCUguaaggu (SEQ ID NO:4155)、GAGguuaagu (SEQ ID NO:4156)、UCGguaugug (SEQ ID NO:2725)、UGGguauguu (SEQ ID NO:2863)、AAGguaauac (SEQ ID NO:268)、CAGgugaggg (SEQ ID NO:1343)、UUGguaaaca (SEQ ID NO:4157)、AAGguagugu (SEQ ID NO:4158)、GAGguguggc (SEQ ID NO:4159)、CAGguacgga (SEQ ID NO:4160)、AAGgucauca (SEQ ID NO:4161)、CAAguaggca (SEQ ID NO:4162)、CAGgugaaac (SEQ ID NO:4163)、CAGguacugc (SEQ ID NO:1192)、AAUgcaagug (SEQ ID NO:4164)、CAUguaauuc (SEQ ID NO:4165)、AAGguaugcu (SEQ ID NO:259)、CUGgugaguu (SEQ ID NO:1762)、CAGgugguuu (SEQ ID NO:4166)、UGUgugagua (SEQ ID NO:2922)、AAGgucggug (SEQ ID NO:4167)、AUGguaauu (SEQ ID NO:883)、AGGguaauac (SEQ ID NO:771)、AGUguaugga (SEQ ID NO:4168)、AACguaagau (SEQ ID NO:4169)、GUGguaaggu (SEQ ID NO:4170)、ACUguuagua (SEQ ID NO:4171)、CAGguaucag (SEQ ID NO:1239)、AAGguuaguu (SEQ ID NO:425)、CUGgugagcu (SEQ ID NO:1754)、UUGgugagcu (SEQ ID NO:4172)、UGUguacgua (SEQ ID NO:4173)、GAGgucagcc (SEQ ID NO:4174)、GAGguagaau (SEQ ID NO:4175)、AAGguaugag (SEQ ID NO:255)、UAGguaauuc (SEQ ID NO:2563)、UGUguaacac (SEQ ID NO:4176)、AGUguaaggc (SEQ ID NO:4177)、GAGgucugcu (SEQ ID NO:4178)、AAGguuagca (SEQ ID NO:418)、CAGguaaang (SEQ ID NO:1127)、AACguaagcu (SEQ ID NO:4179)、CAGgucugca (SEQ ID NO:4180)、CAGguauugu (SEQ ID NO:1267)、GUGguaauuc (SEQ ID NO:2356)、GAGguauaug (SEQ ID NO:

1951)、GCCgugagcc (SEQ ID NO:4181)、GAGguaagag (SEQ ID NO:1883)、UGAguaugua (SEQ ID NO:2787)、CAGguaaggg (SEQ ID NO:1145)、GAGguaauu (SEQ ID NO:1876)、CAGgcaacuu (SEQ ID NO:4182)、UGUguaaguc (SEQ ID NO:2908)、CAGgugcgcu (SEQ ID NO:4183)、CGGguaaacc (SEQ ID NO:4184)、CCGgucaguc (SEQ ID NO:4185)、UAGgugggcg (SEQ ID NO:4186)、GCGgucaguu (SEQ ID NO:4187)、GGGguggguc (SEQ ID NO:4188)、AGCguaauag (SEQ ID NO:4189)、ACGgugaguc (SEQ ID NO:4190)、CUGguacuug (SEQ ID NO:1722)、CAGguuggua (SEQ ID NO:4191)、AGAguaugug (SEQ ID NO:695)、CUGgugggua (SEQ ID NO:1771)、GAGguggcuu (SEQ ID NO:4192)、AUAguauuga (SEQ ID NO:4193)、UGAgucgucc (SEQ ID NO:4194)、CAGgugcucu (SEQ ID NO:4195)、UACguaauau (SEQ ID NO:4196)、GCUguccuga (SEQ ID NO:4197)、CAGgcugcac (SEQ ID NO:4198)、CUGgugcgcu (SEQ ID NO:1766)、GCGguaagaa (SEQ ID NO:4199)、UAAguuacuu (SEQ ID NO:4200)、GAAgugagug (SEQ ID NO:1840)、UAGgcaaguc (SEQ ID NO:2460)、UAAguaaaaua (SEQ ID NO:4201)、ACGgugagug (SEQ ID NO:607)、CAGguagguu (SEQ ID NO:1223)、GGGguaauaac (SEQ ID NO:4202)、GUUgugaguu (SEQ ID NO:2410)、CAUgugagua (SEQ ID NO:1539)、GAGgugcauu (SEQ ID NO:4203)、AAGguuugua (SEQ ID NO:466)、UCGguaaugu (SEQ ID NO:4204)、CGAguaggg (SEQ ID NO:1616)、GAGgcacgga (SEQ ID NO:4205)、AGGgugugga (SEQ ID NO:4206)、CAGguauggu (SEQ ID NO:1257)、AAGguagaaa (SEQ ID NO:203)、CAGgugccug (SEQ ID NO:1373)、UGGguauaug (SEQ ID NO:4207)、UGAgugagac (SEQ ID NO:4208)、UGGguaauuu (SEQ ID NO:2847)、AUGguaaua (SEQ ID NO:881)、AAGgcaaagg (SEQ ID NO:4209)、AGUguuuguu (SEQ ID NO:4210)、AUGguauugg (SEQ ID NO:4211)、CUGgugaggc (SEQ ID NO:1756)、UUGguaaaau (SEQ ID NO:2948)、ACAgugaguu (SEQ ID NO:563)、CAGgugcugu (SEQ ID NO:4212)、GAGguuaaga (SEQ ID NO:2080)、AGAguagaa (SEQ ID NO:659)、GAGguccgcg (SEQ ID NO:4213)、GUGgugagga (SEQ ID NO:2382)、CAGgugagcc (SEQ ID NO:1338)、CAGgugacau (SEQ ID NO:1324)、AUGgcaagcu (SEQ ID NO:4214)、UCGguaauau (SEQ ID NO:4215)、CAGgcaacaa (SEQ ID NO:4216)、GGGguaggga (SEQ ID NO:2257)、CUGgucucgc (SEQ ID NO:4217)、UAGguaacga (SEQ ID NO:4218)、CGGguaaggu (SEQ ID NO:4219)、UAGguaaugc (SEQ ID NO:4220)、CAGgcaagaa (SEQ ID NO:1099)、ACAguaggua (SEQ ID NO:4221)、CAAguaugag (SEQ ID NO:1049)、GCUguucgaa (SEQ ID NO:4222)、AAGguuaugc (SEQ ID NO:4223)、GAUgugaguu (SEQ ID NO:2136)、CAGguggaga (SEQ ID NO:1396)、AGAguuaguu (SEQ ID NO:4224)、UGAgugugcg (SEQ ID NO:4225)、GAGguacagc (SEQ ID NO:1907)、CAGguaagac (SEQ ID NO:1139)、CAUgugcuuu (SEQ ID NO:4226)、AGGguguguu (SEQ ID NO:4227)、ACAguaaagg (SEQ ID NO:4228)、ACAgugaggg (SEQ ID NO:4229)、GAUguauacc (SEQ ID NO:4230)、UUAguagcu (SEQ ID NO:4231)、CAGguaagau (SEQ ID NO:1141)、AGAgcugcg (SEQ ID NO:4232)、GAGgcaaguu (SEQ ID NO:1860)、GAAguagug (SEQ ID NO:1819)、AAGgugaaaa (SEQ ID NO:4233)、AAGguaccua (SEQ ID NO:4234)、GAGguaucag (SEQ ID NO:4235)、AUGguaugua (SEQ ID NO:4236)、AAGguaugaa (SEQ ID NO:253)、UUGgugagcc (SEQ ID NO:4237)、AAGguuagga (SEQ ID NO:420)、AGGguaugua (SEQ ID NO:768)、CAGguaccga (SEQ ID NO:4238)、AGAguaaacu (SEQ ID NO:4239)、AAGgugcaua (SEQ ID NO:4240)、AAGguaaugu (SEQ ID NO:167)、CCGgugugug (SEQ ID NO:4241)、AGGguaauuu (SEQ ID NO:729)、GGGguuuggc (SEQ ID NO:4242)、CAGguacacg (SEQ ID NO:1164)、UUGguaacca (SEQ ID NO:4243)、

GAGgucaggu (SEQ ID NO:1986)、UCUguuggua (SEQ ID NO:4244)、CAGguuaguu (SEQ ID NO:1458)、UUGguauguc (SEQ ID NO:4245)、AAGgugcguc (SEQ ID NO:4246)、AGGguaagaa (SEQ ID NO:733)、UUUguaagcc (SEQ ID NO:4247)、AAGgucaggu (SEQ ID NO:292)、CUGguaaacu (SEQ ID NO:4248)、UCGguaauuu (SEQ ID NO:4249)、CUGguaggcu (SEQ ID NO:4250)、GAGgucugua (SEQ ID NO:4251)、GAGguacuui (SEQ ID NO:1922)、CUGguaaagg (SEQ ID NO:4252)、CGGgugugug (SEQ ID NO:1650)、CAGguguggu (SEQ ID NO:4253)、UCGguacguc (SEQ ID NO:4254)、CAGgugccag (SEQ ID NO:4255)、GGGgugagaa (SEQ ID NO:2275)、ACAgcuagua (SEQ ID NO:4256)、AAGguauagc (SEQ ID NO:4257)、CUGguaggag (SEQ ID NO:4258)、GCUguacgua (SEQ ID NO:4259)、AAGguaaagg (SEQ ID NO:128)、CAAgcaccag (SEQ ID NO:4260)、CUAguagac (SEQ ID NO:4261)、CCCguaagcg (SEQ ID NO:4262)、CAAgugugag (SEQ ID NO:1078)、AUGguaaggg (SEQ ID NO:897)、AAGgugaggg (SEQ ID NO:345)、CAAguaggua (SEQ ID NO:1041)、GGUguugcug (SEQ ID NO:2321)、GAGguacugu (SEQ ID NO:1920)、UAGguaagau (SEQ ID NO:2484)、CAGgugcgaa (SEQ ID NO:1374)、GAGguccagg (SEQ ID NO:4263)、UUGguauaca (SEQ ID NO:2982)、GGAgugagua (SEQ ID NO:2226)、GAGgugagau (SEQ ID NO:2017)、AAGguggggc (SEQ ID NO:4264)、CAGguaaacg (SEQ ID NO:4265)、UCGguaacuu (SEQ ID NO:4266)、CAGguaauuu (SEQ ID NO:1128)、GAGgugcgca (SEQ ID NO:4267)、ACUgugagua (SEQ ID NO:643)、ACGgugugac (SEQ ID NO:4268)、GUGguaaguc (SEQ ID NO:2352)、CAGguaggca (SEQ ID NO:1215)、CAGgucagca (SEQ ID NO:1277)、GUGguaugug (SEQ ID NO:4269)、AAAguaucug (SEQ ID NO:4270)、CGGguaugua (SEQ ID NO:4271)、AAGguaauaa (SEQ ID NO:157)、GAGgugggga (SEQ ID NO:2060)、GCUguaggug (SEQ ID NO:2197)、GAAgugaguu (SEQ ID NO:1841)、AAAguaauua (SEQ ID NO:4272)、UAUguaagua (SEQ ID NO:2653)、ACGguaugag (SEQ ID NO:4273)、CUGgugagug (SEQ ID NO:1761)、AGAguaaaau (SEQ ID NO:4274)、GCUguauggc (SEQ ID NO:4275)、AUGguaaacc (SEQ ID NO:879)、GCAGuaauaa (SEQ ID NO:4276)、UAAguaauua (SEQ ID NO:4277)、AAUgucagug (SEQ ID NO:515)、AUUgcaggag (SEQ ID NO:4278)、CCGguaagaa (SEQ ID NO:4279)、AAGgcaaguu (SEQ ID NO:101)、GAGguuuguc (SEQ ID NO:4280)、AAGguaacug (SEQ ID NO:139)、AAAguaugag (SEQ ID NO:4281)、GAUguuagua (SEQ ID NO:4282)、CAGguggguc (SEQ ID NO:1414)、AAGguaccga (SEQ ID NO:4283)、CCAguaauua (SEQ ID NO:4284)、GUGguaugcg (SEQ ID NO:4285)、AUGgugcgcu (SEQ ID NO:4286)、CAGgucuaug (SEQ ID NO:4287)、AAGguaauua (SEQ ID NO:274)、CUAguagau (SEQ ID NO:4288)、AGAguaauuu (SEQ ID NO:675)、GAGguaacgu (SEQ ID NO:4289)、AAGguagcca (SEQ ID NO:212)、CUGgucccg (SEQ ID NO:4290)、GAGguccuuc (SEQ ID NO:4291)、ACGgucaccc (SEQ ID NO:4292)、AAGguaauac (SEQ ID NO:158)、CAGgugcaug (SEQ ID NO:1367)、AUGguaauag (SEQ ID NO:4293)、UUUguaacac (SEQ ID NO:4294)、UGGguaugau (SEQ ID NO:4295)、CAGgcccccc (SEQ ID NO:4296)、AGAguaagua (SEQ ID NO:4297)、AGUguaagaa (SEQ ID NO:814)、GAAguaguu (SEQ ID NO:1833)、CAGgugugca (SEQ ID NO:1434)、UUGgugaggg (SEQ ID NO:3003)、UGGguugguu (SEQ ID NO:4298)、CAGguacgua (SEQ ID NO:1184)、GAGgugcggc (SEQ ID NO:4299)、UCUguacggg (SEQ ID NO:4300)、CGGgugcgug (SEQ ID NO:4301)、UACguaagug (SEQ ID NO:2455)、CAUguaagga (SEQ ID NO:4302)、CAGgugacgg (SEQ ID NO:1329)、GAUguaugcu (SEQ ID NO:4303)、UCUgcaauuc (SEQ ID NO:4304)、UGAguaaggc (SEQ ID NO:2770)、GAGguauauu

(SEQ ID NO:1952)、AGAgugaguu (SEQ ID NO:707)、AAGguaagcu (SEQ ID NO:148)、UAGgugaagu (SEQ ID NO:2580)、CAGguuagua (SEQ ID NO:1455)、UAUguaagug (SEQ ID NO:2655)、UUGguggggg (SEQ ID NO:4305)、UGAgcucaaa (SEQ ID NO:4306)、UCGguaugua (SEQ ID NO:4307)、UAAguaugcc (SEQ ID NO:4308)、AAUguaagua (SEQ ID NO:489)、CAGguuugca (SEQ ID NO:4309)、ACGgugagag (SEQ ID NO:4310)、CAGguguuuu (SEQ ID NO:4311)、GUGgugagcc (SEQ ID NO:4312)、AGGguacaua (SEQ ID NO:4313)、UAGguaaccc (SEQ ID NO:4314)、GUGgucagua (SEQ ID NO:4315)、CUGgugagcc (SEQ ID NO:4316)、CAGgugcuua (SEQ ID NO:1390)、AUAgucguga (SEQ ID NO:4317)、AUAgugagug (SEQ ID NO:862)、GAGgucaaaa (SEQ ID NO:4318)、CGUguagcuu (SEQ ID NO:4319)、CAGguguuug (SEQ ID NO:4320)、CAGguuggac (SEQ ID NO:4321)、CAGguaagcu (SEQ ID NO:4322)、AGGgucagaa (SEQ ID NO:4323)、CACguauguc (SEQ ID NO:4324)、CACgugagug (SEQ ID NO:1098)、GGGguacgga (SEQ ID NO:4325)、AAGgcaggac (SEQ ID NO:4326)、GAGgugaagc (SEQ ID NO:4327)、GAGguuugaa (SEQ ID NO:4328)、CAGguaagug (SEQ ID NO:1148)、CAGguaacca (SEQ ID NO:1131)、CAGguacucc (SEQ ID NO:1189)、AAGgugcuuu (SEQ ID NO:371)、GAGguaaaaua (SEQ ID NO:1873)、GAGgcaggug (SEQ ID NO:4329)、GAGguucgga (SEQ ID NO:4330)、CAGguauuug (SEQ ID NO:1270)、CAGguaaaaua (SEQ ID NO:1125)、CAGgugaugu (SEQ ID NO:1354)、CAGgugauac (SEQ ID NO:4331)、GAGgugaggc (SEQ ID NO:2023)、AGGguggggg (SEQ ID NO:4332)、UAAguaaguu (SEQ ID NO:2425)、UGGgugaaca (SEQ ID NO:4333)、UAGguacugc (SEQ ID NO:4334)、CAGgcuccug (SEQ ID NO:4335)、AGGguaggca (SEQ ID NO:753)、CAGgugcccg (SEQ ID NO:1371)、GAGguacauc (SEQ ID NO:4336)、AGGgugugug (SEQ ID NO:804)、AAGguaguaa (SEQ ID NO:231)、UGGguaugag (SEQ ID NO:2859)、GGGgugugug (SEQ ID NO:2294)、CUAguaggug (SEQ ID NO:4337)、GAGgcaagga (SEQ ID NO:4338)、AAGgcaagac (SEQ ID NO:4339)、AAAgugcggu (SEQ ID NO:4340)、AAGguugguu (SEQ ID NO:450)、GAGguuaaug (SEQ ID NO:4341)、UUGgugaguc (SEQ ID NO:3005)、UCGguuagcu (SEQ ID NO:2738)、GCAguaagca (SEQ ID NO:4342)、AAGgcaagca (SEQ ID NO:4343)、ACAguagcu (SEQ ID NO:4344)、GAGguaacag (SEQ ID NO:1878)、AAAguacgua (SEQ ID NO:4345)、GAGguauuac (SEQ ID NO:1896)、UUGguaggug (SEQ ID NO:2980)、CUGguuaguc (SEQ ID NO:4346)、GAGgugacgc (SEQ ID NO:4347)、ACAguaggga (SEQ ID NO:4348)、AAUguacuua (SEQ ID NO:4349)、GGGguacagu (SEQ ID NO:4350)、CGUguaugug (SEQ ID NO:4351)、UCCguagguu (SEQ ID NO:4352)、GAGguggucg (SEQ ID NO:4353)、UCAgugaguc (SEQ ID NO:4354)、AAAguagca (SEQ ID NO:15)、GAGgucuggu (SEQ ID NO:1999)、GAGguauuaa (SEQ ID NO:4355)、GUAguaagua (SEQ ID NO:2323)、AAGgugggga (SEQ ID NO:382)、UCUgugagca (SEQ ID NO:4356)、GAAGuucgug (SEQ ID NO:4357)、ACGgugaggc (SEQ ID NO:4358)、UCAgugagua (SEQ ID NO:2699)、UAGguaguug (SEQ ID NO:4359)、GGUgucuggg (SEQ ID NO:4360)、GGGguaagug (SEQ ID NO:2252)、GAGguggguu (SEQ ID NO:2066)、UGUgugaguu (SEQ ID NO:4361)、CAUguaagua (SEQ ID NO:1522)、AAGguaggug (SEQ ID NO:229)、AAUguaggag (SEQ ID NO:4362)、GAGgcacguc (SEQ ID NO:4363)、CAAguacauu (SEQ ID NO:4364)、UUGguacaga (SEQ ID NO:4365)、GAGguaguag (SEQ ID NO:1941)、AAAguagagg (SEQ ID NO:57)、UUGgucagug (SEQ ID NO:4366)、AGGgugaguc (SEQ ID NO:796)、CAGgugaaca (SEQ ID NO:1317)、GGUgugggcc (SEQ ID NO:4367)、CGGgugagcu (SEQ ID NO:4368)、GGGgugaguc (SEQ

ID NO:2283)、ACAgugagag (SEQ ID NO:4369)、AGGgugaggu (SEQ ID NO:794)、GCUguaaguc (SEQ ID NO:2194)、AUAguaagguu (SEQ ID NO:4370)、CAGgcaugug (SEQ ID NO:1114)、AAGguaaguu (SEQ ID NO:156)、CAGguccgug (SEQ ID NO:4371)、GAGgcaggua (SEQ ID NO:4372)、AUGguggaag (SEQ ID NO:4373)、AUGgugggcg (SEQ ID NO:4374)、GAGgugagaa (SEQ ID NO:2014)、AGUgugagca (SEQ ID NO:832)、UUGguaagua (SEQ ID NO:2962)、CAAguaagca (SEQ ID NO:4375)、GGUgugagcu (SEQ ID NO:2313)、CCCgugggua (SEQ ID NO:4376)、CAGguagaau (SEQ ID NO:4377)、CAGgcugagc (SEQ ID NO:4378)、CUGgugggcc (SEQ ID NO:4379)、UGAguaagag (SEQ ID NO:4380)、CACguuagcu (SEQ ID NO:4381)、AAGgugaguc (SEQ ID NO:348)、AAGguagcuc (SEQ ID NO:4382)、UCGgugaguu (SEQ ID NO:4383)、GAGgccccuuc (SEQ ID NO:4384)、CAGguuauagc (SEQ ID NO:4385)、CCUguaagcu (SEQ ID NO:4386)、CAGgucuccu (SEQ ID NO:4387)、UAGguaggcu (SEQ ID NO:4388)、GGGguagggg (SEQ ID NO:4389)、AAGguaguga (SEQ ID NO:4390)、GAGguuguug (SEQ ID NO:4391)、CAGguugguu (SEQ ID NO:1489)、AAAguaagcc (SEQ ID NO:16)、ACAgugagug (SEQ ID NO:562)、UGGgugugau (SEQ ID NO:4392)、CCCguaacua (SEQ ID NO:4393)、AAGguguugc (SEQ ID NO:408)、AAAgcuggug (SEQ ID NO:4394)、GAGguauagu (SEQ ID NO:4395)、ACGguaagag (SEQ ID NO:4396)、AUGguacggu (SEQ ID NO:913)、GAGgccaguu (SEQ ID NO:4397)、GAGguaugcg (SEQ ID NO:1960)、UCGgugggag (SEQ ID NO:4398)、AAGguggaua (SEQ ID NO:372)、CCAguguggc (SEQ ID NO:4399)、AGGguaagug (SEQ ID NO:742)、UCUguagguc (SEQ ID NO:4400)、CAGgcaagga (SEQ ID NO:1102)、CGGguaauuu (SEQ ID NO:1628)、AUUgugaguc (SEQ ID NO:1010)、CAGguaaacc (SEQ ID NO:1121)、AAGgucaauu (SEQ ID NO:4401)、AAGgugaaua (SEQ ID NO:327)、GUCguaagaa (SEQ ID NO:4402)、GCGguaaguc (SEQ ID NO:4403)、CUGguagagc (SEQ ID NO:4404)、GAGgucgguc (SEQ ID NO:4405)、CAGguaaaca (SEQ ID NO:1120)、AAGgcaagga (SEQ ID NO:98)、CAGgucgucu (SEQ ID NO:4406)、GGGguagggc (SEQ ID NO:4407)、CUGguacuua (SEQ ID NO:1721)、GAGguagcug (SEQ ID NO:1929)、CUUgucagcu (SEQ ID NO:4408)、UAGguaaggc (SEQ ID NO:2489)、CUGguauuac (SEQ ID NO:4409)、UAAguacguc (SEQ ID NO:4410)、AAGguaagcc (SEQ ID NO:146)、ACGgugaaag (SEQ ID NO:4411)、CCAgccaaua (SEQ ID NO:4412)、CAGguuuguc (SEQ ID NO:4413)、AAGguauaau (SEQ ID NO:239)、AAGgucuuag (SEQ ID NO:4414)、AGGgugagcu (SEQ ID NO:791)、AAGguuaggg (SEQ ID NO:4415)、CGGguaauuu (SEQ ID NO:4416)、CAGguaacgg (SEQ ID NO:4417)、AGAgugugua (SEQ ID NO:4418)、ACAguaaguu (SEQ ID NO:549)、GAUguaauuu (SEQ ID NO:4419)、GAGguagggg (SEQ ID NO:1934)、UUGgcaagug (SEQ ID NO:2945)、AAAgugagga (SEQ ID NO:4420)、AAGguagugc (SEQ ID NO:234)、AGAguaauuc (SEQ ID NO:674)、GGAguaaaua (SEQ ID NO:4421)、GUGguaccca (SEQ ID NO:4422)、CAGguauugc (SEQ ID NO:4423)、GAUgugaggg (SEQ ID NO:4424)、CAAguaaauc (SEQ ID NO:1017)、CAGgugucuc (SEQ ID NO:1428)、AAGguaacag (SEQ ID NO:4425)、UUGguaaaaag (SEQ ID NO:4426)、CAGguaucau (SEQ ID NO:1240)、ACGgugagac (SEQ ID NO:4427)、CUGguaugac (SEQ ID NO:4428)、CAGguucacu (SEQ ID NO:4429)、GAGgugauc (SEQ ID NO:4430)、AGUguaaguc (SEQ ID NO:4431)、AACguaagua (SEQ ID NO:4432)、AAAgugagug (SEQ ID NO:60)、GAGguacagg (SEQ ID NO:4433)、CAAguaaaga (SEQ ID NO:4434)、GAUguaagga (SEQ ID NO:4435)、UCAguucccc (SEQ ID NO:4436)、GCGguaagga (SEQ ID NO:4437)、UAGguacuua (SEQ ID

NO:4438)、AAGgugaaag (SEQ ID NO:321)、ACUguaagug (SEQ ID NO:4439)、UGGguaugug (SEQ ID NO:2862)、AUGguaacag (SEQ ID NO:884)、CAGguaggu (SEQ ID NO:1219)、ACAguaagug (SEQ ID NO:548)、AAGgugcucc (SEQ ID NO:366)、AAGgugugcu (SEQ ID NO:4440)、AAGgugguga (SEQ ID NO:4441)、ACGgugcgcc (SEQ ID NO:4442)、AAGguaauugc (SEQ ID NO:4443)、GGGguaugug (SEQ ID NO:2267)、CAGgugggcu (SEQ ID NO:1408)、GAGguauguu (SEQ ID NO:1968)、AACgugaaua (SEQ ID NO:4444)、CAGguaauug (SEQ ID NO:1154)、UAGguaugau (SEQ ID NO:4445)、CAGgcaggug (SEQ ID NO:1108)、GGGguugguc (SEQ ID NO:4446)、AAGguauggg (SEQ ID NO:262)、UAAgugaggc (SEQ ID NO:4447)、CAAguagaucg (SEQ ID NO:4448)、AAAguaacggg (SEQ ID NO:4449)、AGAgcuacag (SEQ ID NO:4450)、GAGgugggaa (SEQ ID NO:2054)、CAGguacuuu (SEQ ID NO:1195)、GAGgugagag (SEQ ID NO:2016)、CAGguagguc (SEQ ID NO:1221)、UGGguacagc (SEQ ID NO:4451)、AAGgugucag (SEQ ID NO:396)、AAGgcaagaa (SEQ ID NO:4452)、GAGguaaaca (SEQ ID NO:4453)、AAGguaaagu (SEQ ID NO:129)、AAGguaguca (SEQ ID NO:4454)、CUGguauguc (SEQ ID NO:4455)、GAGguauggg (SEQ ID NO:1963)、AAGguaauugu (SEQ ID NO:273)、CUGguacuga (SEQ ID NO:4456)、GAGguaagcu (SEQ ID NO:1888)、UGGgugggua (SEQ ID NO:2883)、CAGguucgug (SEQ ID NO:4457)、AAGguauggu (SEQ ID NO:4458)、CAGgugagca (SEQ ID NO:1337)、UGGguaauuu (SEQ ID NO:2827)、UGUguaggug (SEQ ID NO:4459)、UGUgugagcc (SEQ ID NO:2921)、CUGguaauau (SEQ ID NO:4460)、AAAguauguu (SEQ ID NO:45)、UGUguaagaa (SEQ ID NO:2903)、CUAgugagaa (SEQ ID NO:4461)、AGGguagguc (SEQ ID NO:757)、AAGgugggug (SEQ ID NO:385)、UCGguaagug (SEQ ID NO:4462)、AGUguaaua (SEQ ID NO:812)、GAUguaagug (SEQ ID NO:2122)、AAGguuagug (SEQ ID NO:424)、UAGguaagca (SEQ ID NO:2485)、CAAguagagaa (SEQ ID NO:1061)、AGUguaagua (SEQ ID NO:819)、CAGgugaau (SEQ ID NO:1321)、UGGgugagac (SEQ ID NO:2868)、AAGguagggc (SEQ ID NO:224)、CUGguuugug (SEQ ID NO:1788)、GCGguagggc (SEQ ID NO:4463)、GAGguaaucc (SEQ ID NO:4464)、AUUguaauaa (SEQ ID NO:4465)、CUGgugaaua (SEQ ID NO:1748)、AAGguuuuu (SEQ ID NO:4466)、CCUguacugu (SEQ ID NO:4467)、GCGgugagcg (SEQ ID NO:4468)、AAGguaaucc (SEQ ID NO:162)、UAUgugagua (SEQ ID NO:2671)、CCCgugagug (SEQ ID NO:1573)、CAGgugcaga (SEQ ID NO:1363)、CAGgucaguu (SEQ ID NO:1284)、CAGguaggcu (SEQ ID NO:4469)、AAAguaagug (SEQ ID NO:23)、UAGguugguc (SEQ ID NO:4470)、CAGguugccu (SEQ ID NO:4471)、AAGguaugga (SEQ ID NO:260)、GGUguggacg (SEQ ID NO:4472)、AAAgugagaa (SEQ ID NO:51)、AGGgugagag (SEQ ID NO:788)、GAUguggcau (SEQ ID NO:4473)、UCGguaaggu (SEQ ID NO:4474)、GAGgugcguc (SEQ ID NO:4475)、CGGgugaguc (SEQ ID NO:4476)、AAGguacggg (SEQ ID NO:190)、GAGguucug (SEQ ID NO:4477)、AAGgugcuug (SEQ ID NO:4478)、UAGguaugua (SEQ ID NO:2551)、AUGgucagca (SEQ ID NO:4479)、CGGguacuca (SEQ ID NO:4480)、AGGgugagga (SEQ ID NO:792)、AUCgugagua (SEQ ID NO:869)、UCAguaagua (SEQ ID NO:2689)、UAGguaaua (SEQ ID NO:2469)、AAGguaauug (SEQ ID NO:170)、GAAgucagug (SEQ ID NO:1835)、CAGguacaaa (SEQ ID NO:1160)、AAAguaauuc (SEQ ID NO:4481)、AGCgugagcg (SEQ ID NO:4482)、CCGgcuggug (SEQ ID NO:4483)、AGUguaauuu (SEQ ID NO:4484)、UGAgccacuc (SEQ ID NO:4485)、GGGgucugua (SEQ ID NO:4486)、AUGgcauguc (SEQ ID NO:4487)、CGGguaaaga (SEQ ID NO:4488)、AGGguagcau (SEQ ID NO:

4489)、CGGguaggag (SEQ ID NO:1631)、GAGguucgug (SEQ ID NO:4490)、UAAguuauuc (SEQ ID NO:4491)、UAUguaagau (SEQ ID NO:2650)、AAGguaguuu (SEQ ID NO:237)、CAGgugguau (SEQ ID NO:4492)、GUGguaauga (SEQ ID NO:2355)、AAGgugauuu (SEQ ID NO:359)、CAGgugaagu (SEQ ID NO:4493)、GUAguaauua (SEQ ID NO:4494)、AUGguuggug (SEQ ID NO:4495)、CCAguaagug (SEQ ID NO:1557)、UAGgugagag (SEQ ID NO:2589)、AUGgugaggc (SEQ ID NO:959)、AAAguuagug (SEQ ID NO:72)、AAGgugccuu (SEQ ID NO:4496)、UAGguaugag (SEQ ID NO:2546)、CAGgugugac (SEQ ID NO:1431)、CUGguggguu (SEQ ID NO:1774)、AUGguaagga (SEQ ID NO:896)、UCUguaagaa (SEQ ID NO:2740)、UCCgugaguu (SEQ ID NO:4497)、AAAgcaggua (SEQ ID NO:4498)、UAUgugagug (SEQ ID NO:2672)、CAGguggagg (SEQ ID NO:4499)、CAGguuagac (SEQ ID NO:4500)、AUAguaagac (SEQ ID NO:846)、AAGguguugu (SEQ ID NO:4501)、GAGgucugug (SEQ ID NO:4502)、AAGguaagau (SEQ ID NO:144)、CAUguaaguu (SEQ ID NO:1524)、CUGguaauua (SEQ ID NO:4503)、CAGguaggcg (SEQ ID NO:4504)、AGAguaaguc (SEQ ID NO:669)、UGGgugagga (SEQ ID NO:2872)、AAUguaggua (SEQ ID NO:4505)、UAGguuagca (SEQ ID NO:4506)、GGGguaggua (SEQ ID NO:2258)、GAGguauugc (SEQ ID NO:4507)、AUUguacaca (SEQ ID NO:4508)、GAAGuaggua (SEQ ID NO:4509)、GGAguaagcu (SEQ ID NO:2212)、UAGguaugug (SEQ ID NO:2553)、GAGgugaaua (SEQ ID NO:2007)、GAGgugggau (SEQ ID NO:2056)、AAGguaaucu (SEQ ID NO:163)、GGUgugaguu (SEQ ID NO:4510)、AACgugaguu (SEQ ID NO:4511)、GAGguaaccg (SEQ ID NO:4512)、UAGguaagga (SEQ ID NO:2488)、AUUguaagaa (SEQ ID NO:4513)、UGGgugagca (SEQ ID NO:2870)、AAGguaaggc (SEQ ID NO:150)、CCAguaucgu (SEQ ID NO:4514)、CCGgugggug (SEQ ID NO:4515)、GAGguagugu (SEQ ID NO:4516)、ACGgugggaa (SEQ ID NO:4517)、GAGgugaccu (SEQ ID NO:2011)、CACguaugua (SEQ ID NO:4518)、AGGgugggga (SEQ ID NO:799)、AAUguaaguc (SEQ ID NO:490)、AAAguaaagu (SEQ ID NO:70)、CAUgugagug (SEQ ID NO:1541)、AGAguauguc (SEQ ID NO:694)、GCGguaugac (SEQ ID NO:4519)、CGGgugaguu (SEQ ID NO:1643)、CCGguaauuuu (SEQ ID NO:4520)、GAGguagaac (SEQ ID NO:4521)、UAGguaugaa (SEQ ID NO:2545)、CAGgcgcgug (SEQ ID NO:4522)、CAAguaaguc (SEQ ID NO:1027)、AGUguaagau (SEQ ID NO:816)、AAGguucuc (SEQ ID NO:4523)、CCAguaagua (SEQ ID NO:1555)、GAGguagcag (SEQ ID NO:4524)、CAGgucuguu (SEQ ID NO:1312)、CAGguacaau (SEQ ID NO:1162)、CCGguaaaga (SEQ ID NO:1574)、UAAgugcugu (SEQ ID NO:4525)、AGGgugagaa (SEQ ID NO:786)、CUCguaaggu (SEQ ID NO:4526)、CAGgucagcu (SEQ ID NO:4527)、CAGguaaggc (SEQ ID NO:1144)、AGGgugcagg (SEQ ID NO:4528)、GAGgugaaac (SEQ ID NO:4529)、AGGguaagua (SEQ ID NO:740)、AAUguaugcc (SEQ ID NO:4530)、AAGguaagca (SEQ ID NO:145)、ACGguacggu (SEQ ID NO:587)、AAGguaauga (SEQ ID NO:164)、UCUgcucaau (SEQ ID NO:4531)、ACGguaaugu (SEQ ID NO:4532)、AAGguaguug (SEQ ID NO:4533)、ACGguaagug (SEQ ID NO:580)、CAGgugauga (SEQ ID NO:4534)、GAGguaacac (SEQ ID NO:4535)、GAGguaggua (SEQ ID NO:1937)、CAGguaccuu (SEQ ID NO:1179)、CAGguaauaa (SEQ ID NO:1150)、UUGgugggug (SEQ ID NO:3016)、CUGguaauga (SEQ ID NO:1710)、UAGguaaguc (SEQ ID NO:2492)、AGGgugugac (SEQ ID NO:4536)、GAGgcaauaa (SEQ ID NO:4537)、GUGguaaagc (SEQ ID NO:4538)、CUGgugggcg (SEQ ID NO:4539)、GAUguauguu (SEQ ID NO:2128)、AGGgugagac (SEQ ID NO:787)、UCGgucagca (SEQ ID NO:4540)、AUGgugauua

(SEQ ID NO:4541)、CGAgugugua (SEQ ID NO:4542)、CAGguuggug (SEQ ID NO:1488)、AGCgcaagua (SEQ ID NO:4543)、UGGguacguu (SEQ ID NO:4544)、GAGguauuug (SEQ ID NO:1974)、AGUguacaua (SEQ ID NO:4545)、AUGguaagua (SEQ ID NO:898)、ACAguaaggu (SEQ ID NO:4546)、AAGgugagag (SEQ ID NO:337)、UUGgugaagu (SEQ ID NO:4547)、AAAguaugua (SEQ ID NO:43)、UGGguaagga (SEQ ID NO:4548)、UAGgugccuu (SEQ ID NO:4549) 和CCUgugggug (SEQ ID NO:4550)。

[0225] 额外的示例性基因序列和剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包括UCCguaaguu (SEQ ID NO:4551)、GUGguaaacg (SEQ ID NO:4552)、CGGgugcggu (SEQ ID NO:4553)、CAUguacuuc (SEQ ID NO:4554)、AGAguaaagg (SEQ ID NO:4555)、CGCgugagua (SEQ ID NO:4556)、AGAgugggca (SEQ ID NO:4557)、AGAguaagcc (SEQ ID NO:4558)、AGAguaaaca (SEQ ID NO:4559)、GUGguuauga (SEQ ID NO:4560)、AGGguaauaa (SEQ ID NO:4561)、UGAguaagac (SEQ ID NO:4562)、AGAguuuguu (SEQ ID NO:4563)、CGGgucugca (SEQ ID NO:4564)、CAGguaaguc (SEQ ID NO:4565)、AAGguagaau (SEQ ID NO:4566)、CAGgucccuc (SEQ ID NO:4567)、AGAguaaugg (SEQ ID NO:4568)、GAGgucuaag (SEQ ID NO:4569)、AGAguaagagu (SEQ ID NO:4570)、AUGgucagua (SEQ ID NO:4571)、GAGgccuggg (SEQ ID NO:4572)、AAGguguggc (SEQ ID NO:4573)、AGAgugaucu (SEQ ID NO:4574)、AAGguaucca (SEQ ID NO:4575)、UUCguaagua (SEQ ID NO:4576)、UAAgugggug (SEQ ID NO:4577)、GCCgugaacg (SEQ ID NO:4578)、GAGguuggug (SEQ ID NO:4579)、UAUguaugca (SEQ ID NO:4580)、UGUguaacaa (SEQ ID NO:4581)、AGGguauuag (SEQ ID NO:4582)、UGAguaauauc (SEQ ID NO:4583)、AGAguuugug (SEQ ID NO:4584)、GAGgucgcug (SEQ ID NO:4585)、GAGgucaucg (SEQ ID NO:4586)、ACGguaaagc (SEQ ID NO:4587)、UGAguacuug (SEQ ID NO:4588)、CGAgucgccg (SEQ ID NO:4589)、CUGguacguc (SEQ ID NO:4590)、AGGguauugc (SEQ ID NO:4591)、GAAgugaauug (SEQ ID NO:4592)、CAGaugaguc (SEQ ID NO:4593)、UGGguauugg (SEQ ID NO:4594)、UGAguaaaga (SEQ ID NO:4595)、GUGguuccug (SEQ ID NO:4596)、UGAgcaagua (SEQ ID NO:4597)、UAUguaagag (SEQ ID NO:4598)、AAGgucuugc (SEQ ID NO:4599)、AAAgcaugug (SEQ ID NO:4600)、AGAguaagagu (SEQ ID NO:4601)、GUGguaaucc (SEQ ID NO:4602)、CAGguaagagg (SEQ ID NO:4603)、AAGguacaac (SEQ ID NO:4604)、UGGgcagcau (SEQ ID NO:4605)、CCGguucauca (SEQ ID NO:4606)、CCGguuugua (SEQ ID NO:4607)、UGAguaaggg (SEQ ID NO:4608)、GAAguaugua (SEQ ID NO:4609)、GGGguagcuc (SEQ ID NO:4610)、GCUguacaua (SEQ ID NO:4611)、CUGgucucuu (SEQ ID NO:4612)、GUGguaaaug (SEQ ID NO:4613)、AUCguaagug (SEQ ID NO:4614)、GAGgcaugua (SEQ ID NO:4615)、AAGgucuccc (SEQ ID NO:4616)、UGGgugcggu (SEQ ID NO:4617)、UGUguagguu (SEQ ID NO:4618)、GAAgugagca (SEQ ID NO:4619)、GGUguaauuu (SEQ ID NO:4620)、CUGgugaaau (SEQ ID NO:4621)、AUCguaaguc (SEQ ID NO:4622)、AGAguaaucc (SEQ ID NO:4623)、GGAguaagguc (SEQ ID NO:4624)、GAGguacca (SEQ ID NO:4625)、CUUguaggug (SEQ ID NO:4626)、AAGguauaag (SEQ ID NO:4627)、AGAguuggua (SEQ ID NO:4628)、AUGguuugug (SEQ ID NO:4629)、UGGgucagau (SEQ ID NO:4630)、AGAguaaggac (SEQ ID NO:4631)、AGAguaagugu (SEQ ID NO:4632)、AGAguaaggag (SEQ ID NO:4633)、CAGgucucua (SEQ ID NO:4634)、AAGguggaug (SEQ ID NO:4635)、UGGguaucaa (SEQ ID NO:4636)、GAUguaugga (SEQ ID NO:4637)、AAGguguuuc (SEQ ID NO:4638)、GCAGuguaaaa (SEQ ID NO:4639)、UUAguaugua (SEQ ID NO:

4640)、UCUguaugca (SEQ ID NO:4641)、AAUguaaaau (SEQ ID NO:4642)、AGAguaaaau (SEQ ID NO:4643)、GGGguacuau (SEQ ID NO:4644)、GAAguuugau (SEQ ID NO:4645)、AAAguaagau (SEQ ID NO:4646)、UGUguagagu (SEQ ID NO:4647)、UGGguaagcg (SEQ ID NO:4648)、CGGguucagg (SEQ ID NO:4649)、AGGguacgac (SEQ ID NO:4650)、UCGguaagaa (SEQ ID NO:4651)、AGGguuggca (SEQ ID NO:4652)、AAAguacagu (SEQ ID NO:4653)、UAAguuaagg (SEQ ID NO:4654)、AUGguaaangu (SEQ ID NO:4655)、GUGguuuuac (SEQ ID NO:4656)、AGAguaacaa (SEQ ID NO:4657)、AAGguagccc (SEQ ID NO:4658)、GCGgugaggc (SEQ ID NO:4659)、AUGguucagc (SEQ ID NO:4660)、AAGguacuua (SEQ ID NO:4661)、AAGguccgug (SEQ ID NO:4662)、UAGguaagcg (SEQ ID NO:4663)、AUGguaccuu (SEQ ID NO:4664)、GCCguggugg (SEQ ID NO:4665)、CUGgugcguc (SEQ ID NO:4666)、CAGguggaaa (SEQ ID NO:4667)、AAAgucugua (SEQ ID NO:4668)、GAGguaaccc (SEQ ID NO:4669)、AGAguauggg (SEQ ID NO:4670)、UAUgccccug (SEQ ID NO:4671)、AAGgugccag (SEQ ID NO:4672)、ACGgugcggc (SEQ ID NO:4673)、AGGguacuga (SEQ ID NO:4674)、AGAguaagcg (SEQ ID NO:4675)、CUGgcaaggg (SEQ ID NO:4676)、CCAgugugug (SEQ ID NO:4677)、GAGguagacg (SEQ ID NO:4678)、CGGgugcggg (SEQ ID NO:4679)、GAUguaagcu (SEQ ID NO:4680)、AUUguauuuu (SEQ ID NO:4681)、UGCgugagug (SEQ ID NO:4682)、CUGgucuaua (SEQ ID NO:4683)、GAGgugcuag (SEQ ID NO:4684)、GAGgugccau (SEQ ID NO:4685)、CAGguacguc (SEQ ID NO:4686)、GAGguucagc (SEQ ID NO:4687)、AACguaagaa (SEQ ID NO:4688)、AGAguaguac (SEQ ID NO:4689)、AAGguaacgg (SEQ ID NO:4690)、UAGgugugac (SEQ ID NO:4691)、CCGguaauag (SEQ ID NO:4692)、CAGguaccag (SEQ ID NO:4693)、UUUguaauug (SEQ ID NO:4694)、AAUguacgaa (SEQ ID NO:4695)、CAGguaauga (SEQ ID NO:4696)、AUCgucaagg (SEQ ID NO:4697)、CUGguagaug (SEQ ID NO:4698)、GGGgugcagu (SEQ ID NO:4699)、AGUgugagaa (SEQ ID NO:4700)、GGGguuuuuu (SEQ ID NO:4701)、CCUgucuccu (SEQ ID NO:4702)、AUUgugaagu (SEQ ID NO:4703)、AAGguaaacg (SEQ ID NO:4704)、UACgucgugg (SEQ ID NO:4705)、AAGgugccau (SEQ ID NO:4706)、GGGgucccag (SEQ ID NO:4707)、UAUguauggu (SEQ ID NO:4708)、CGGguaauua (SEQ ID NO:4709)、CGGguacucc (SEQ ID NO:4710)、CAGgugacuu (SEQ ID NO:4711)、AGUguggguu (SEQ ID NO:4712)、AGAguauggc (SEQ ID NO:4713)、AAGgccaaca (SEQ ID NO:4714)、AAAgcaagua (SEQ ID NO:4715)、UCAguagguc (SEQ ID NO:4716)、GUGguggcgg (SEQ ID NO:4717)、CAUguauccu (SEQ ID NO:4718)、UCGgugagcc (SEQ ID NO:4719)、AUAguugggu (SEQ ID NO:4720)、AAUguuagcu (SEQ ID NO:4721)、AUGgugaau (SEQ ID NO:4722)、CGGguaaangu (SEQ ID NO:4723)、UCUguaggug (SEQ ID NO:4724)、CCGgugaggc (SEQ ID NO:4725)、UGAguccacu (SEQ ID NO:4726)、CUAguaagag (SEQ ID NO:4727)、CGGguggggc (SEQ ID NO:4728)、CGAguaagca (SEQ ID NO:4729)、UGUgccaauu (SEQ ID NO:4730)、UCGguaagcc (SEQ ID NO:4731)、UAUguaggug (SEQ ID NO:4732)、UUGguggggcc (SEQ ID NO:4733)、GAGgcugggc (SEQ ID NO:4734)、AGAguaacuu (SEQ ID NO:4735)、ACGguagguc (SEQ ID NO:4736)、CAGgcccaga (SEQ ID NO:4737)、CCGguggguu (SEQ ID NO:4738)、AAGgugacgg (SEQ ID NO:4739)、GGGguacagc (SEQ ID NO:4740)、CAUguaaguc (SEQ ID NO:4741)、AUUgugagaa (SEQ ID NO:4742)、UGUguaagga (SEQ ID NO:4743)、UUUguaagau (SEQ ID NO:4744)、AGGgucauuu (SEQ ID NO:4745)、UGGguuuguu (SEQ ID NO:4746)、CGAguaagcc (SEQ ID NO:4747)、GUGgugugua (SEQ ID NO:4748)、AUGguauaac (SEQ ID NO:4749)、

UGGguacgua (SEQ ID NO:4750)、AAAguagagu (SEQ ID NO:4751)、UCGguaacug (SEQ ID NO:4752)、AGAguaaaga (SEQ ID NO:4753)、AUGguggguc (SEQ ID NO:4754)、AGAguaauau (SEQ ID NO:4755)、CAGguacugg (SEQ ID NO:4756)、UAAgucaguu (SEQ ID NO:4757)、GCGguagaga (SEQ ID NO:4758)、AAGgugaugg (SEQ ID NO:4759)、ACAguauguu (SEQ ID NO:4760)、GAUguacguc (SEQ ID NO:4761)、UAGguuucuc (SEQ ID NO:4762)、GAGgcauggg (SEQ ID NO:4763)、AUAgcuaagu (SEQ ID NO:4764)、GUAgucugua (SEQ ID NO:4765)、AAGgugaacg (SEQ ID NO:4766)、GUGguggucg (SEQ ID NO:4767)、GAGguugauc (SEQ ID NO:4768)、UGAguggguu (SEQ ID NO:4769)、ACUguacgug (SEQ ID NO:4770)、CUGgugacug (SEQ ID NO:4771)、CAAguaaagc (SEQ ID NO:4772)、GAGguaccca (SEQ ID NO:4773)、AACguaacuu (SEQ ID NO:4774)、CAGguuacua (SEQ ID NO:4775)、AGAguuaguc (SEQ ID NO:4776)、UGGgcacguc (SEQ ID NO:4777)、AGUguauggu (SEQ ID NO:4778)、AAGguugcaa (SEQ ID NO:4779)、CAGguuguua (SEQ ID NO:4780)、AAGgcauccc (SEQ ID NO:4781)、GAUguaaggc (SEQ ID NO:4782)、AGGguacggg (SEQ ID NO:4783)、GAGgucaaag (SEQ ID NO:4784)、CAAgugagcg (SEQ ID NO:4785)、AGAguaauuc (SEQ ID NO:4786)、UCGguagcug (SEQ ID NO:4787)、AAAguauguag (SEQ ID NO:4788)、CAGguucguc (SEQ ID NO:4789)、CGUguaugaa (SEQ ID NO:4790)、AGUguaaaaa (SEQ ID NO:4791)、AAGgucucac (SEQ ID NO:4792)、UAGguggagc (SEQ ID NO:4793)、UGAguaggug (SEQ ID NO:4794)、AGAguaugcc (SEQ ID NO:4795)、GAGguugcau (SEQ ID NO:4796)、CAAguaagag (SEQ ID NO:4797)、UCUgugugcc (SEQ ID NO:4798)、GAGgugaugc (SEQ ID NO:4799)、GGGgugauaa (SEQ ID NO:4800)、CCCgugagcc (SEQ ID NO:4801)、AGAguaacug (SEQ ID NO:4802)、GCGguaagua (SEQ ID NO:4803)、AGAguacauc (SEQ ID NO:4804)、UCGgucuggg (SEQ ID NO:4805)、UAAguaucuc (SEQ ID NO:4806)、GGCguagguu (SEQ ID NO:4807)、AGAguacgcc (SEQ ID NO:4808)、GAUgucuucu (SEQ ID NO:4809)、AGGgcaaggu (SEQ ID NO:4810)、CGAguaugau (SEQ ID NO:4811)、AUGguagagu (SEQ ID NO:4812)、CAAguacgag (SEQ ID NO:4813)、UCGguaugau (SEQ ID NO:4814)、CCGguguguu (SEQ ID NO:4815)、AGGgucugug (SEQ ID NO:4816)、GGAguaggcu (SEQ ID NO:4817)、AAGgucuaug (SEQ ID NO:4818)、GCAgugcgug (SEQ ID NO:4819)、UGGgugagaa (SEQ ID NO:4820)、AGGguaaagu (SEQ ID NO:4821)、GAGguaggac (SEQ ID NO:4822)、CUAguaagca (SEQ ID NO:4823)、UUAguaggcu (SEQ ID NO:4824)、CUGgugggau (SEQ ID NO:4825)、CUGguuagua (SEQ ID NO:4826)、AAGguacgug (SEQ ID NO:4827)、CGGgugagau (SEQ ID NO:4828)、AAGgugcaug (SEQ ID NO:4829)、AAUgugggcu (SEQ ID NO:4830)、CAGguugacu (SEQ ID NO:4831)、CAGguuacag (SEQ ID NO:4832)、GCGguaacau (SEQ ID NO:4833)、AUUgucaguc (SEQ ID NO:4834)、CAAguaauaca (SEQ ID NO:4835)、GAUguccgcc (SEQ ID NO:4836)、AAGgugcgga (SEQ ID NO:4837)、AACguaagag (SEQ ID NO:4838)、UGGguuggua (SEQ ID NO:4839)、CAAguguaag (SEQ ID NO:4840)、GUGguaacgu (SEQ ID NO:4841)、CUGgugauc (SEQ ID NO:4842)、AGGguggggc (SEQ ID NO:4843)、UCGguaaaga (SEQ ID NO:4844)、CAGguacacc (SEQ ID NO:4845)、CGGguaaggg (SEQ ID NO:4846)、CAAguuugcu (SEQ ID NO:4847)、ACAgugcgug (SEQ ID NO:4848)、UUGguauggg (SEQ ID NO:4849)、GAGgcucauc (SEQ ID NO:4850)、CUGguaauag (SEQ ID NO:4851)、AUGguggaua (SEQ ID NO:4852)、UCAgugaauu (SEQ ID NO:4853)、AAUguaauua (SEQ ID NO:4854)、GCAgucuaaa (SEQ ID NO:4855)、AAGguaauuc (SEQ ID NO:4856)、GAGgucauca (SEQ ID NO:4857)、UGGguccaug (SEQ ID NO:4858)、AGAguuugua

(SEQ ID NO:4859)、AGGguagacu (SEQ ID NO:4860)、AAGguaggac (SEQ ID NO:4861)、UGUguguuga (SEQ ID NO:4862)、UCAguacgug (SEQ ID NO:4863)、AUGgucucuc (SEQ ID NO:4864)、UGAguuagua (SEQ ID NO:4865)、UGAguaaagu (SEQ ID NO:4866)、GAGgugaccg (SEQ ID NO:4867)、GAGguauauc (SEQ ID NO:4868)、CAGgugccau (SEQ ID NO:4869)、AGAgugguga (SEQ ID NO:4870)、GUUguaagaa (SEQ ID NO:4871)、AGAguaaaua (SEQ ID NO:4872)、AGGgugaagg (SEQ ID NO:4873)、CUGguagauu (SEQ ID NO:4874)、GAGguucagg (SEQ ID NO:4875)、AGGgucuuca (SEQ ID NO:4876)、CUGguaaccu (SEQ ID NO:4877)、ACAguacuga (SEQ ID NO:4878)、AGAguggguc (SEQ ID NO:4879)、AUGguaugag (SEQ ID NO:4880)、AAGguuauau (SEQ ID NO:4881)、AGAguuagu (SEQ ID NO:4882)、AAAguaugaa (SEQ ID NO:4883)、UAGguggcua (SEQ ID NO:4884)、ACCguauggg (SEQ ID NO:4885)、AAAguaauau (SEQ ID NO:4886)、UUUguauggc (SEQ ID NO:4887)、GGGgucgcgu (SEQ ID NO:4888)、GUGgugguuu (SEQ ID NO:4889)、CAGguuugac (SEQ ID NO:4890)、GGAguaggcg (SEQ ID NO:4891)、GAGguacccu (SEQ ID NO:4892)、AUGgugugca (SEQ ID NO:4893)、GUGguuggug (SEQ ID NO:4894)、AAAguaugcu (SEQ ID NO:4895)、UAAguuacau (SEQ ID NO:4896)、ACAguaugag (SEQ ID NO:4897)、GGAguauguu (SEQ ID NO:4898)、UUUgugagaa (SEQ ID NO:4899)、AAUgugcguu (SEQ ID NO:4900)、CAGguagagu (SEQ ID NO:4901)、AUGguguuaa (SEQ ID NO:4902)、CAUgugcguc (SEQ ID NO:4903)、AUAguggau (SEQ ID NO:4904)、GAGguacgua (SEQ ID NO:4905)、GUUgugagaa (SEQ ID NO:4906)、CAAguacauc (SEQ ID NO:4907)、GAGguaguuu (SEQ ID NO:4908)、ACUguacaga (SEQ ID NO:4909)、CCGguuguga (SEQ ID NO:4910)、UGGgucagug (SEQ ID NO:4911)、GUAguagaa (SEQ ID NO:4912)、GACguacuuu (SEQ ID NO:4913)、AGAgucaguc (SEQ ID NO:4914)、UAGguuaguu (SEQ ID NO:4915)、AGGgcagcag (SEQ ID NO:4916)、AAGguccuac (SEQ ID NO:4917)、AAUguaauug (SEQ ID NO:4918)、CAGgugcggg (SEQ ID NO:4919)、CUGguaaugg (SEQ ID NO:4920)、CAAguagccc (SEQ ID NO:4921)、GAAgucaguu (SEQ ID NO:4922)、ACAguauug (SEQ ID NO:4923)、UUAguuagua (SEQ ID NO:4924)、CCUguauuuu (SEQ ID NO:4925)、AUCguaagaa (SEQ ID NO:4926)、CCAguagagca (SEQ ID NO:4927)、GAAguaggc (SEQ ID NO:4928)、UGAgugggua (SEQ ID NO:4929)、UCAgugguag (SEQ ID NO:4930)、UCUguacagg (SEQ ID NO:4931)、CGAgugagug (SEQ ID NO:4932)、UCCguaugug (SEQ ID NO:4933)、CAUgccguuu (SEQ ID NO:4934)、AAAgugacuu (SEQ ID NO:4935)、AGAguaggca (SEQ ID NO:4936)、GAAguagag (SEQ ID NO:4937)、CAGgcagguu (SEQ ID NO:4938)、UUGguagagc (SEQ ID NO:4939)、AAGguggaaa (SEQ ID NO:4940)、GAGgcagguc (SEQ ID NO:4941)、AUGguacgac (SEQ ID NO:4942)、AGGguaggaa (SEQ ID NO:4943)、AGGguaggua (SEQ ID NO:4944)、UUGguaaggu (SEQ ID NO:4945)、AUGguacaga (SEQ ID NO:4946)、CAGguagagc (SEQ ID NO:4947)、UAGguaaggu (SEQ ID NO:4948)、GGGguuagag (SEQ ID NO:4949)、AAGguaucaa (SEQ ID NO:4950)、GAGguagccc (SEQ ID NO:4951)、CAGgugccuc (SEQ ID NO:4952)、GCAguagag (SEQ ID NO:4953)、ACGguagagu (SEQ ID NO:4954)、UGGguaaugg (SEQ ID NO:4955)、CUGgucaguu (SEQ ID NO:4956)、GUGguacauu (SEQ ID NO:4957)、AAAguaagguu (SEQ ID NO:4958)、AAGgccaaga (SEQ ID NO:4959)、CGGgugggca (SEQ ID NO:4960)、ACGguccggg (SEQ ID NO:4961)、CGAguaugag (SEQ ID NO:4962)、CUGguaugcc (SEQ ID NO:4963)、GAGguggaug (SEQ ID NO:4964)、CAGgccuuuc (SEQ ID NO:4965)、AAAguacauc (SEQ ID NO:4966)、AAAguaauca (SEQ ID NO:4967)、GAGguaacug (SEQ

ID NO:4968)、CUGguaaaga (SEQ ID NO:4969)、CGUguaagca (SEQ ID NO:4970)、UGGgcaagua (SEQ ID NO:4971)、GCGguggcga (SEQ ID NO:4972)、GAGguggccg (SEQ ID NO:4973)、AUUgcaugca (SEQ ID NO:4974)、ACGgugacug (SEQ ID NO:4975)、CAGgucagau (SEQ ID NO:4976)、AGAguaacuc (SEQ ID NO:4977)、UGAguaacag (SEQ ID NO:4978)、AAGguacccg (SEQ ID NO:4979)、AGGguaggcu (SEQ ID NO:4980)、GGGgcaggac (SEQ ID NO:4981)、CCUguaagug (SEQ ID NO:4982)、AUUguaagug (SEQ ID NO:4983)、ACUguacgag (SEQ ID NO:4984)、GUAguagugu (SEQ ID NO:4985)、AGAguaugag (SEQ ID NO:4986)、UCAguguggg (SEQ ID NO:4987)、UGGguauaua (SEQ ID NO:4988)、UAGguagcua (SEQ ID NO:4989)、GGGguaaaga (SEQ ID NO:4990)、AGGguuacuu (SEQ ID NO:4991)、CAUguaaaug (SEQ ID NO:4992)、GGAguaagua (SEQ ID NO:4993)、CAGgucaauc (SEQ ID NO:4994)、CGGguuagug (SEQ ID NO:4995)、UAGguacaug (SEQ ID NO:4996)、UAGguuaaga (SEQ ID NO:4997)、UGGguaccuu (SEQ ID NO:4998)、CGGguggaca (SEQ ID NO:4999)、CAGgucuuac (SEQ ID NO:5000)、AAGguggagc (SEQ ID NO:5001)、AUGguaacca (SEQ ID NO:5002)、UCGguaaguu (SEQ ID NO:5003)、UAUguacaaa (SEQ ID NO:5004)、AAUguagauu (SEQ ID NO:5005)、GUAgcuagua (SEQ ID NO:5006)、AAGguauugg (SEQ ID NO:5007)、GAGgucuuug (SEQ ID NO:5008)、GAAguucagg (SEQ ID NO:5009)、UGGguaucac (SEQ ID NO:5010)、AGAguacugg (SEQ ID NO:5011)、CAGguuaaug (SEQ ID NO:5012)、AGGguacgug (SEQ ID NO:5013)、AGGgcacagg (SEQ ID NO:5014)、CUGguuaguu (SEQ ID NO:5015)、UUGguacgag (SEQ ID NO:5016)、ACGgugauc (SEQ ID NO:5017)、CCUgugagag (SEQ ID NO:5018)、GAGgugaagu (SEQ ID NO:5019)、AAGguacauc (SEQ ID NO:5020)、UCUguaugug (SEQ ID NO:5021)、UUGguggaag (SEQ ID NO:5022)、UGGgcagguu (SEQ ID NO:5023)、GAAguggagc (SEQ ID NO:5024)、ACAguaagac (SEQ ID NO:5025)、CGGguaccaa (SEQ ID NO:5026)、CAAguacguc (SEQ ID NO:5027)、AGAgugaggg (SEQ ID NO:5028)、CGGguaagaa (SEQ ID NO:5029)、AAUguaggug (SEQ ID NO:5030)、AUCgugugcu (SEQ ID NO:5031)、UAGgucaugg (SEQ ID NO:5032)、CAGguuuuga (SEQ ID NO:5033)、AAGgcaugca (SEQ ID NO:5034)、GAGgugcugc (SEQ ID NO:5035)、AAGguuaaua (SEQ ID NO:5036)、CAGguucauc (SEQ ID NO:5037)、GCGguaggug (SEQ ID NO:5038)、GACgugagua (SEQ ID NO:5039)、CAGgucuacu (SEQ ID NO:5040)、UUGguaugag (SEQ ID NO:5041)、AGCgugggca (SEQ ID NO:5042)、AUGguaaggu (SEQ ID NO:5043)、AUGguaccuc (SEQ ID NO:5044)、UUGguauggu (SEQ ID NO:5045)、UAUguaugaa (SEQ ID NO:5046)、UGGguauggg (SEQ ID NO:5047)、GAUguaaua (SEQ ID NO:5048)、CCGguaaguu (SEQ ID NO:5049)、GAGgucugaa (SEQ ID NO:5050)、GAGgugcgag (SEQ ID NO:5051)、CUGgucagcc (SEQ ID NO:5052)、CAGguuuugu (SEQ ID NO:5053)、CGGguggugu (SEQ ID NO:5054)、UAAguuagua (SEQ ID NO:5055)、UUUgugugug (SEQ ID NO:5056)、CAGguuaacc (SEQ ID NO:5057)、UUGguacuuu (SEQ ID NO:5058)、GCUguaaggc (SEQ ID NO:5059)、AGGguggcug (SEQ ID NO:5060)、GAUguaaaaa (SEQ ID NO:5061)、AAGgucaaaa (SEQ ID NO:5062)、CAGguagcgc (SEQ ID NO:5063)、CAGguuuggc (SEQ ID NO:5064)、GAGgugguuu (SEQ ID NO:5065)、CGGguaaua (SEQ ID NO:5066)、CUGguucggu (SEQ ID NO:5067)、GGAgugagcc (SEQ ID NO:5068)、AAGgugcgcg (SEQ ID NO:5069)、GAAguacauc (SEQ ID NO:5070)、AGUgucugua (SEQ ID NO:5071)、CCCgugagcu (SEQ ID NO:5072)、GAGguucaca (SEQ ID NO:5073)、CUAgugggua (SEQ ID NO:5074)、GAGguaacua (SEQ ID NO:5075)、UCGguauguc (SEQ ID NO:5076)、UAAguauuug (SEQ ID

NO:5077)、CAGguaagcg (SEQ ID NO:5078)、GAGgugguaa (SEQ ID NO:5079)、CGAuaagag (SEQ ID NO:5080)、CCGuaagcu (SEQ ID NO:5081)、GAGgucuugu (SEQ ID NO:5082)、AAGguggguc (SEQ ID NO:5083)、CACguaagug (SEQ ID NO:5084)、AGUguaauga (SEQ ID NO:5085)、AAAgugugua (SEQ ID NO:5086)、GGAgugccaa (SEQ ID NO:5087)、CACgugaguu (SEQ ID NO:5088)、AAGguuggau (SEQ ID NO:5089)、UAUguaaaua (SEQ ID NO:5090)、CUGguaggaa (SEQ ID NO:5091)、UAUguaaacu (SEQ ID NO:5092)、AAUguauuuu (SEQ ID NO:5093)、CUGgcaagug (SEQ ID NO:5094)、UGUgugguau (SEQ ID NO:5095)、UAUguauguu (SEQ ID NO:5096)、UUGgugacuc (SEQ ID NO:5097)、GGAuaaggu (SEQ ID NO:5098)、AAGguagaug (SEQ ID NO:5099)、UGGguagggu (SEQ ID NO:5100)、AAUguaauuc (SEQ ID NO:5101)、GUGguauggc (SEQ ID NO:5102)、GGAguggguu (SEQ ID NO:5103)、AGGguaccac (SEQ ID NO:5104)、UAGgugacag (SEQ ID NO:5105)、ACAguaggca (SEQ ID NO:5106)、AUGguuugaa (SEQ ID NO:5107)、GCAGuaacua (SEQ ID NO:5108)、CCGguaggua (SEQ ID NO:5109)、AGAguaggcc (SEQ ID NO:5110)、AAGguugaca (SEQ ID NO:5111)、CUGgugugua (SEQ ID NO:5112)、GAAgucuguc (SEQ ID NO:5113)、UGGgcucgga (SEQ ID NO:5114)、CAGguagccu (SEQ ID NO:5115)、AGAguaggua (SEQ ID NO:5116)、UAAguauguc (SEQ ID NO:5117)、CUGguauauc (SEQ ID NO:5118)、GAGguguguu (SEQ ID NO:5119)、AUGgugcaug (SEQ ID NO:5120)、AAGguacgcc (SEQ ID NO:5121)、UGAuaacua (SEQ ID NO:5122)、GAGgugacag (SEQ ID NO:5123)、GUUguccugu (SEQ ID NO:5124)、UUGgugucuu (SEQ ID NO:5125)、AAUgugaagg (SEQ ID NO:5126)、UUGguggaua (SEQ ID NO:5127)、UAGguguguu (SEQ ID NO:5128)、CUGgcaaguu (SEQ ID NO:5129)、GCAGuaagau (SEQ ID NO:5130)、GCGguggaaa (SEQ ID NO:5131)、UGCguccagc (SEQ ID NO:5132)、AAAguggagu (SEQ ID NO:5133)、CGUgugagcc (SEQ ID NO:5134)、AGAguacugu (SEQ ID NO:5135)、CAGguauagc (SEQ ID NO:5136)、UACguaagga (SEQ ID NO:5137)、AAGgucuuua (SEQ ID NO:5138)、AAGguggucu (SEQ ID NO:5139)、GGGguaauuu (SEQ ID NO:5140)、UCAgugagga (SEQ ID NO:5141)、AGAguacguu (SEQ ID NO:5142)、GAGgucguca (SEQ ID NO:5143)、UAGguuugau (SEQ ID NO:5144)、CAUguaaacc (SEQ ID NO:5145)、AAGguggcac (SEQ ID NO:5146)、CAGguagaug (SEQ ID NO:5147)、AACguaaaag (SEQ ID NO:5148)、UAGgucucug (SEQ ID NO:5149)、AUAguaggug (SEQ ID NO:5150)、UAGgcaagag (SEQ ID NO:5151)、UAGgcacggc (SEQ ID NO:5152)、AAGgucuuca (SEQ ID NO:5153)、CCAguaugcu (SEQ ID NO:5154)、CAAguagaguu (SEQ ID NO:5155)、CAGgucucua (SEQ ID NO:5156)、CAGguuacau (SEQ ID NO:5157)、GGAgugagca (SEQ ID NO:5158)、AGAguacgca (SEQ ID NO:5159)、CUGguguugg (SEQ ID NO:5160)、AAGguacuca (SEQ ID NO:5161)、CUAuaaggg (SEQ ID NO:5162)、AGAguaaaag (SEQ ID NO:5163)、AAGguaacga (SEQ ID NO:5164)、CUGguccccc (SEQ ID NO:5165)、UAAguauggg (SEQ ID NO:5166)、GAGgucgagc (SEQ ID NO:5167)、UUGguauaua (SEQ ID NO:5168)、AAAgucaagg (SEQ ID NO:5169)、AAGgucuagg (SEQ ID NO:5170)、CGAuaagguc (SEQ ID NO:5171)、AGGguucguu (SEQ ID NO:5172)、GAGgcaggcc (SEQ ID NO:5173)、CUAguauuac (SEQ ID NO:5174)、ACGguaugug (SEQ ID NO:5175)、UAGgugguuc (SEQ ID NO:5176)、AGAguaauac (SEQ ID NO:5177)、UUGgugcguc (SEQ ID NO:5178)、ACCguuaucu (SEQ ID NO:5179)、CCAgugauga (SEQ ID NO:5180)、GAAguaugca (SEQ ID NO:5181)、GAAguauggc (SEQ ID NO:5182)、CCGguaggac (SEQ ID NO:5183)、AAUguaagca (SEQ ID NO:5184)、AGAguaauug (SEQ ID NO:5185)、AGGguugguu (SEQ ID NO:

5186)、GUGguaggag (SEQ ID NO:5187)、AAGgcaguuu (SEQ ID NO:5188)、CAAguaagcc (SEQ ID NO:5189)、CUGgcaagua (SEQ ID NO:5190)、CAGgcaugau (SEQ ID NO:5191)、AGGguaauug (SEQ ID NO:5192)、GGGguaaccu (SEQ ID NO:5193)、AAAguaacua (SEQ ID NO:5194)、UAGgucugcc (SEQ ID NO:5195)、ACGguaugaa (SEQ ID NO:5196)、AGUguauggg (SEQ ID NO:5197)、UGGguuggca (SEQ ID NO:5198)、UAGguaaacu (SEQ ID NO:5199)、AGAgugggua (SEQ ID NO:5200)、AGAguaauug (SEQ ID NO:5201)、AGUguaggaa (SEQ ID NO:5202)、CUUguacgua (SEQ ID NO:5203)、GAUgugagau (SEQ ID NO:5204)、CAGgcagcca (SEQ ID NO:5205)、AAGgucacug (SEQ ID NO:5206)、AAGgucugac (SEQ ID NO:5207)、UAGguuccuu (SEQ ID NO:5208)、CUGgugcuuu (SEQ ID NO:5209)、UGAguuggug (SEQ ID NO:5210)、UUGgugggau (SEQ ID NO:5211)、UGAguagggg (SEQ ID NO:5212)、UCGgugaggu (SEQ ID NO:5213)、AAAguaaaga (SEQ ID NO:5214)、AAGgcaaguc (SEQ ID NO:5215)、CGGguaaagc (SEQ ID NO:5216)、AAAguuaguu (SEQ ID NO:5217)、UUAguagca (SEQ ID NO:5218)、GAGgucacau (SEQ ID NO:5219)、UAAgugguau (SEQ ID NO:5220)、UAGgugcuuu (SEQ ID NO:5221)、GGAguaggca (SEQ ID NO:5222)、UGAguagga (SEQ ID NO:5223)、CAGguggagc (SEQ ID NO:5224)、GAUguagaag (SEQ ID NO:5225)、AAUgccugcc (SEQ ID NO:5226)、AUGguaaggc (SEQ ID NO:5227)、UGGguaauau (SEQ ID NO:5228)、CUGguaccuc (SEQ ID NO:5229)、CACgugagcc (SEQ ID NO:5230)、UGAguuugug (SEQ ID NO:5231)、CCGguagugu (SEQ ID NO:5232)、AAAguacaa (SEQ ID NO:5233)、GAAguggguu (SEQ ID NO:5234)、CAGgugcagc (SEQ ID NO:5235)、GAGgugggcc (SEQ ID NO:5236)、UAUgugcguc (SEQ ID NO:5237)、GGGguacugg (SEQ ID NO:5238)、CUGguagguu (SEQ ID NO:5239)、UUGgcauguu (SEQ ID NO:5240)、AAUguaauac (SEQ ID NO:5241)、UAGgccggug (SEQ ID NO:5242)、AGAgucagua (SEQ ID NO:5243)、UAAguaaauc (SEQ ID NO:5244)、CAGguuccuc (SEQ ID NO:5245)、UAGguacgau (SEQ ID NO:5246)、AGAguuagug (SEQ ID NO:5247)、GCAguagug (SEQ ID NO:5248)、AGGgugguag (SEQ ID NO:5249)、GGAguaaugu (SEQ ID NO:5250)、GAUguaaguc (SEQ ID NO:5251)、CCAguuucgu (SEQ ID NO:5252)、AAGguucggg (SEQ ID NO:5253)、AUGguggagu (SEQ ID NO:5254)、AAGguaccgg (SEQ ID NO:5255)、GAAgugcgaa (SEQ ID NO:5256)、UGGgucaguu (SEQ ID NO:5257)、AAGguguaga (SEQ ID NO:5258)、UGGguaggcc (SEQ ID NO:5259)、CCAgugaguc (SEQ ID NO:5260)、AAGgucacuu (SEQ ID NO:5261)、AGCgugaggc (SEQ ID NO:5262)、UCCgugguaa (SEQ ID NO:5263)、AGAguacuua (SEQ ID NO:5264)、GGGgucagau (SEQ ID NO:5265)、AAGguggacc (SEQ ID NO:5266)、AGAgugagcg (SEQ ID NO:5267)、AGAgucagau (SEQ ID NO:5268)、UAAguauuac (SEQ ID NO:5269)、AGAguaauuuc (SEQ ID NO:5270)、AGAguucagc (SEQ ID NO:5271)、AUGgugaagu (SEQ ID NO:5272)、UAGgugaucc (SEQ ID NO:5273)、GGAguaagau (SEQ ID NO:5274)、UAGguacca (SEQ ID NO:5275)、AGAguugguc (SEQ ID NO:5276)、GAAgugagac (SEQ ID NO:5277)、AUCguagguu (SEQ ID NO:5278)、GAGguacgcu (SEQ ID NO:5279)、ACGguaaggg (SEQ ID NO:5280)、CAGgcauguc (SEQ ID NO:5281)、UUAguagau (SEQ ID NO:5282)、UGAguagguu (SEQ ID NO:5283)、AGGguacgaa (SEQ ID NO:5284)、ACGguauguu (SEQ ID NO:5285)、AGGguacugu (SEQ ID NO:5286)、UUGguaugga (SEQ ID NO:5287)、UAAguaacug (SEQ ID NO:5288)、GCGgucagcc (SEQ ID NO:5289)、UUUgugaguc (SEQ ID NO:5290)、GUGgucagug (SEQ ID NO:5291)、CUGgucugua (SEQ ID NO:5292)、GAGguucuaa (SEQ ID NO:5293)、AUGguacuga (SEQ ID NO:5294)、AAUgugcuuu (SEQ ID NO:5295)、

AGGguggcgu (SEQ ID NO:5296)、CCGgcaggaa (SEQ ID NO:5297)、CAUguggguc (SEQ ID NO:5298)、UUGguuuguu (SEQ ID NO:5299)、CAGguucugu (SEQ ID NO:5300)、ACGguaagcg (SEQ ID NO:5301)、CUGgucagua (SEQ ID NO:5302)、UCAguaggcu (SEQ ID NO:5303)、UGAguaggac (SEQ ID NO:5304)、CAGguuuuaa (SEQ ID NO:5305)、GAGguguccc (SEQ ID NO:5306)、AGGguggguu (SEQ ID NO:5307)、GUGgugagac (SEQ ID NO:5308)、CACguaggga (SEQ ID NO:5309)、GUGguauuuu (SEQ ID NO:5310)、GAGgauuccu (SEQ ID NO:5311)、AAGgugaaca (SEQ ID NO:5312)、UAAguagggc (SEQ ID NO:5313)、CUGgugcggg (SEQ ID NO:5314)、CUGgucaaua (SEQ ID NO:5315)、AGAguaaaaa (SEQ ID NO:5316)、AAGgugcagu (SEQ ID NO:5317)、CGGguaagca (SEQ ID NO:5318)、AAAguagacc (SEQ ID NO:5319)、AUGguauuca (SEQ ID NO:5320)、GCAguacgug (SEQ ID NO:5321)、AUGguacaug (SEQ ID NO:5322)、AAGguuaaga (SEQ ID NO:5323)、CGGguaaaug (SEQ ID NO:5324)、GAGguucgca (SEQ ID NO:5325)、GAGgcucugg (SEQ ID NO:5326)、AUGgugggac (SEQ ID NO:5327)、AACgugguag (SEQ ID NO:5328)、AAGgugauag (SEQ ID NO:5329)、GGGguuugca (SEQ ID NO:5330)、CAUguaaggg (SEQ ID NO:5331)、UCAguugagu (SEQ ID NO:5332)、AAAguvcggc (SEQ ID NO:5333)、AGAgugagcc (SEQ ID NO:5334)、AUGgcaagaa (SEQ ID NO:5335)、ACAguaaggu (SEQ ID NO:5336)、AAGgucucua (SEQ ID NO:5337)、GUGguaaaaa (SEQ ID NO:5338)、AAAguaggug (SEQ ID NO:5339)、UAGgugcacu (SEQ ID NO:5340)、GUCgugguau (SEQ ID NO:5341)、CAGguauagg (SEQ ID NO:5342)、UGAgugagag (SEQ ID NO:5343)、ACUgugagcc (SEQ ID NO:5344)、AUCguuaguu (SEQ ID NO:5345)、UUUguaccaa (SEQ ID NO:5346)、UGGgugagau (SEQ ID NO:5347)、AGAgugagaa (SEQ ID NO:5348)、AGAguagggg (SEQ ID NO:5349)、AGGgcaagua (SEQ ID NO:5350)、CGGgucagua (SEQ ID NO:5351)、UUGguaugcc (SEQ ID NO:5352)、CGGguuagau (SEQ ID NO:5353)、GGGgugaagu (SEQ ID NO:5354)、CCCgugugaa (SEQ ID NO:5355)、GCAguuugga (SEQ ID NO:5356)、UGCguaagac (SEQ ID NO:5357)、AGAgucugua (SEQ ID NO:5358)、CACgugagca (SEQ ID NO:5359)、AGGguaaaag (SEQ ID NO:5360)、CAGgcugggu (SEQ ID NO:5361)、GAAgucuuca (SEQ ID NO:5362)、AAGgcaaaaa (SEQ ID NO:5363)、GUAguaaaau (SEQ ID NO:5364)、CUAgugagag (SEQ ID NO:5365)、GAAguuucug (SEQ ID NO:5366)、CCUguacgua (SEQ ID NO:5367)、GAGgugcgcg (SEQ ID NO:5368)、AAGguguaaa (SEQ ID NO:5369)、CCAguauguu (SEQ ID NO:5370)、CCGgucagcu (SEQ ID NO:5371)、AUGguuccug (SEQ ID NO:5372)、CAAguuaaa (SEQ ID NO:5373)、AGAguaggcu (SEQ ID NO:5374)、AUGgugggca (SEQ ID NO:5375)、GGAguaagac (SEQ ID NO:5376)、AGGgucacga (SEQ ID NO:5377)、UAGgugauau (SEQ ID NO:5378)、GAAguaaguc (SEQ ID NO:5379)、CGGguaagau (SEQ ID NO:5380)、CAAguagcua (SEQ ID NO:5381)、UGAguaaaaau (SEQ ID NO:5382)、GUCguacgug (SEQ ID NO:5383)、AUGguacgua (SEQ ID NO:5384)、CAGgucucgg (SEQ ID NO:5385)、GAGgcauguc (SEQ ID NO:5386)、AGAgugggau (SEQ ID NO:5387)、GUGguuagag (SEQ ID NO:5388)、UGGgugguga (SEQ ID NO:5389)、AAGguuaaac (SEQ ID NO:5390)、CUUguuagcu (SEQ ID NO:5391)、AAAguaggaa (SEQ ID NO:5392)、UAGguuguau (SEQ ID NO:5393)、AGGgugcggc (SEQ ID NO:5394)、AAGgugggcu (SEQ ID NO:5395)、UAAguaucug (SEQ ID NO:5396)、AAGguaacgu (SEQ ID NO:5397)、AUGguggggc (SEQ ID NO:5398)、CAAguacacg (SEQ ID NO:5399)、GGCguaagug (SEQ ID NO:5400)、AUAguaggac (SEQ ID NO:5401)、AGAgugaggu (SEQ ID NO:5402)、UUUguaaaaa (SEQ ID NO:5403)、GAAguuugua (SEQ ID NO:5404)、CUAguaaau

(SEQ ID NO:5405)、AAGguuuuuu (SEQ ID NO:5406)、GAGgugcguu (SEQ ID NO:5407)、UAGgcgagua (SEQ ID NO:5408)、ACCgugagua (SEQ ID NO:5409)、CAGgucgccga (SEQ ID NO:5410)、AUGguacugg (SEQ ID NO:5411)、UGAguucagu (SEQ ID NO:5412)、AAUguguggu (SEQ ID NO:5413)、UCCguugguu (SEQ ID NO:5414)、CAGgucagag (SEQ ID NO:5415)、CAGgucuccua (SEQ ID NO:5416)、UAGguagacu (SEQ ID NO:5417)、CAAguaaagg (SEQ ID NO:5418)、GAGgugugcg (SEQ ID NO:5419)、GAAgcugccc (SEQ ID NO:5420)、CGAguacgug (SEQ ID NO:5421)、CGGguaggua (SEQ ID NO:5422)、UUGguauuga (SEQ ID NO:5423)、AUUguaugau (SEQ ID NO:5424)、UUGguaugaa (SEQ ID NO:5425)、GAGgugguca (SEQ ID NO:5426)、GCUguaugaa (SEQ ID NO:5427)、CAGguguugc (SEQ ID NO:5428)、CAGguaaaac (SEQ ID NO:5429)、AUAguaaggu (SEQ ID NO:5430)、CUGguuagag (SEQ ID NO:5431)、AGCgugugag (SEQ ID NO:5432)、AAGguuaucu (SEQ ID NO:5433)、CACgugagua (SEQ ID NO:5434)、AGGgucagua (SEQ ID NO:5435)、GAGguauaa (SEQ ID NO:5436)、CAGguuuuuu (SEQ ID NO:5437)、AGGguggacu (SEQ ID NO:5438)、AUUguaauuc (SEQ ID NO:5439)、UUUguggguu (SEQ ID NO:5440)、AUGguacgug (SEQ ID NO:5441)、AAGguguucc (SEQ ID NO:5442)、CAGgugacgc (SEQ ID NO:5443)、GAGguacuua (SEQ ID NO:5444)、ACAguucagu (SEQ ID NO:5445)、GAGgucacgg (SEQ ID NO:5446)、CAAguaaggc (SEQ ID NO:5447)、AAGguuuggg (SEQ ID NO:5448)、AAAgugggcu (SEQ ID NO:5449)、GCGguucuug (SEQ ID NO:5450)、GAGguggagc (SEQ ID NO:5451)、UGAgucagug (SEQ ID NO:5452)、CAGgucaagg (SEQ ID NO:5453)、AGUguaagcu (SEQ ID NO:5454)、GAGgcagaaa (SEQ ID NO:5455)、AAGgucacac (SEQ ID NO:5456)、GAAguagguu (SEQ ID NO:5457)、GUCguaaguu (SEQ ID NO:5458)、AGAguaugca (SEQ ID NO:5459)、CCUgugcaaa (SEQ ID NO:5460)、ACGgugaaaa (SEQ ID NO:5461)、CAGguacgaa (SEQ ID NO:5462)、CAUgugagga (SEQ ID NO:5463)、AGCgugagua (SEQ ID NO:5464)、GGUguguagg (SEQ ID NO:5465)、AACgugagcu (SEQ ID NO:5466)、GAGgugaacu (SEQ ID NO:5467)、AGAguucagu (SEQ ID NO:5468)、AACgugugua (SEQ ID NO:5469)、CAGguugugg (SEQ ID NO:5470)、AAGguacuag (SEQ ID NO:5471)、UCAgugaaaa (SEQ ID NO:5472)、AAUgucuggu (SEQ ID NO:5473)、ACGguaaaau (SEQ ID NO:5474)、CUGguguaag (SEQ ID NO:5475)、GAGgugcgaa (SEQ ID NO:5476)、AGGguuucuc (SEQ ID NO:5477)、CAGguagccc (SEQ ID NO:5478)、AUUguauugg (SEQ ID NO:5479)、AUGguacuua (SEQ ID NO:5480)、GAGgcccgc (SEQ ID NO:5481)、UCGguaagac (SEQ ID NO:5482)、CGGgcuguag (SEQ ID NO:5483)、UAUgugugug (SEQ ID NO:5484)、UAGguagaaa (SEQ ID NO:5485)、GUGgucauuu (SEQ ID NO:5486)、UAGgugaaaag (SEQ ID NO:5487)、ACUguaauuc (SEQ ID NO:5488)、GCAguacagg (SEQ ID NO:5489)、UCGgugaguc (SEQ ID NO:5490)、UAUguaggga (SEQ ID NO:5491)、AUGguauguc (SEQ ID NO:5492)、GUGgugugug (SEQ ID NO:5493)、CUGgugaccu (SEQ ID NO:5494)、AAUgugaaua (SEQ ID NO:5495)、UAGgucucac (SEQ ID NO:5496)、GAGguuuuug (SEQ ID NO:5497)、UGAguaggcu (SEQ ID NO:5498)、CGGgcacgua (SEQ ID NO:5499)、GCAguaaaaa (SEQ ID NO:5500)、CCGgugagag (SEQ ID NO:5501)、UAAguugguc (SEQ ID NO:5502)、CCGgugagcc (SEQ ID NO:5503)、AAGguuguca (SEQ ID NO:5504)、CUGguauuuu (SEQ ID NO:5505)、GGGguauggg (SEQ ID NO:5506)、AAAgucagua (SEQ ID NO:5507)、UUUguaugua (SEQ ID NO:5508)、UAAguacugc (SEQ ID NO:5509)、CAGguacca (SEQ ID NO:5510)、GAAguucaga (SEQ ID NO:5511)、AUGgugcggu (SEQ ID NO:5512)、GUGgugaggu (SEQ ID NO:5513)、UGAguaagcc (SEQ

ID NO:5514)、UAUguaagg (SEQ ID NO:5515)、GUGguggaaa (SEQ ID NO:5516)、GAGgugauug (SEQ ID NO:5517)、GGAguuugua (SEQ ID NO:5518)、AAGgucacga (SEQ ID NO:5519)、GUGguagagg (SEQ ID NO:5520)、UAAguauauc (SEQ ID NO:5521)、AAGgugucca (SEQ ID NO:5522)、UAUgugguau (SEQ ID NO:5523)、GAGguacaau (SEQ ID NO:5524)、AAGguggggg (SEQ ID NO:5525)、GGAguaggug (SEQ ID NO:5526) 和UAGgugacuu (SEQ ID NO:5527)。

[0226] 在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含AGA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含AAA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含AAC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含AAU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含AAG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含ACA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含AUA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0227] AUU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0228] AUG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0229] AUC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0230] CAA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0231] CAU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0232] CAC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0233] CAG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0234] GAA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0235] GAC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0236] GAU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0237] GAG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0238] GGA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0239] GCA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0240] GGG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0241] GGC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0242] GUU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0243] GGU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0244] GUC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0245] GUA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0246] GUG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0247] UCU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0248] UCC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0249] UCA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0250] UCG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0251] UUU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0252] UUC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0253] UUA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0254] UUG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5'剪接位点序列)包含

[0255] UGU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含

[0256] UAU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含GGA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CUU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CUC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CUA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CUG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CCU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CCC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CCA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CCG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含ACU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含ACC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含ACG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含AGC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含AGU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含AGG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CGU。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含UAC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含UAA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含UAG。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CGC。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CGA。在一些实施方案中,剪接位点序列(例如5' 剪接位点序列)包含CGG。在一些实施方案中,剪接位点序列包含AGAguaaggg (SEQ ID NO:667)。在一些实施方案中,剪接位点序列包含UGAguaagca (SEQ ID NO:2768)。

[0257] 在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与增殖性疾病、病症或疾患(例如,癌症、良性赘瘤或炎症性疾病)有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与非增殖性疾病、病症或疾患有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与受试者的以下疾病有关:神经疾病或病症;自身免疫性疾病或病症;免疫缺陷疾病或病症;溶酶体贮积病或病症;心血管疾患、疾病或病症;代谢疾病或病症;呼吸系统疾患、疾病或病症;肾脏疾病或病症;或传染病。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与神经疾病或病症(例如,亨廷顿氏病)有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与免疫缺陷疾病或病症有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与溶酶体贮积病或病症有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与心血管疾患、疾病或病症有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与代谢疾病或病症有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与呼吸系统疾患、疾病或病症有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与肾脏疾病或病症有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与传染病有关。

[0258] 在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与智力迟钝病症有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与SETD5基因的突变有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与免疫缺陷病症有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列和剪接位点序列与GATA2基因的突变有关。在一个实施方案中,本文所提供的基因序列或剪接位点序列与溶酶体贮积病有关。

[0259] 在一些实施方案中,本文所述的式(I)化合物与剪接复合物组分(例如,核酸(例如RNA)或蛋白质)相互作用(例如结合)。在一些实施方案中,剪接复合物组分选自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、KH型剪接调节蛋白(KSRP)、LhnRNP、LUC7L、M hnRNP、mBBP、肌盲样(MBNL)、NF45、NFAR、Nova-1、Nova-2、nPTB、P54/SFRS11、多聚嘧啶区结合蛋白(PTB)、PRP蛋白(例如,PRP8、PRP6、PRP31、PRP4、PRP3、PRP28、PRP5、PRP2、PRP19)、PRP19复合物蛋白、RBM42、R hnRNP、RNPC1、SAD1、SAM68、SC35、SF、SF1/BBP、SF2、SF3A复合物、SF3B复合物、SFRS10、Sm蛋白(诸如B、D1、D2、D3、F、E、G)、SNU17、SNU66、SNU114、SR蛋白、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和YB1。

[0260] 在一些实施方案中,剪接复合物组分包含RNA(例如snRNA)。在一些实施方案中,本文所述的化合物与包含snRNA的剪接复合物组分结合。snRNA可以选自例如U1 snRNA、U2 snRNA、U4 snRNA、U5 snRNA、U6 snRNA、U11 snRNA、U12 snRNA、U4atac snRNA和它们的任何组合。

[0261] 在一些实施方案中,剪接复合物组分包含蛋白质,例如与snRNA相关的蛋白质。在一些实施方案中,所述蛋白质包含SC35、SRp55、SRp40、SRm300、SFRS10、TASR-1、TASR-2、SF2/ASF、9G8、SRp75、SRp30c、SRp20和P54/SFRS11。在一些实施方案中,剪接复合物组分包含U2 snRNA辅助因子(例如,U2AF65、U2AF35)、Urp/U2AF1-RS2、SF1/BBP、CBP80、CBP 20、SF1或PTB/hnRNP1。在一些实施方案中,hnRNP蛋白包含A1、A2/B1、L、M、K、U、F、H、G、R、I或C1/C2。编码hnRNP的人类基因包括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和FMR1。

[0262] 一方面,式(I)化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体和组合物可以调节(例如,增加或减少)靶标核酸序列(例如,DNA、RNA或前体mRNA)的剪接事件,例如,编码本文所述的基因的核酸,或编码本文所述的蛋白质的核酸,或包含本文所述的剪接位点的核酸。在一个实施方案中,所述剪接事件是选择性剪接事件。

[0263] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体和组合物增加靶标核酸(例如RNA,例如前体mRNA)上的剪接位点处的剪接,达约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%或更多,例如,如通过本领域中已知的方法(例如qPCR)所测定。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体和组合物减少靶标核酸(例如RNA,例如前体mRNA)上的剪接位点处的剪接,达约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%或更多,例如,如通过本领域中已知的方法(例如qPCR)所测定。

[0264] 另一方面,本公开的特征在于一种形成复合物的方法,所述复合物包含剪接体的

组分(例如,主要剪接体组分或次要剪接体组分)、核酸(例如DNA、RNA,例如前体mRNA)以及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体或组合物,所述方法包括使核酸(例如DNA、RNA,例如前体mRNA)与式(I)化合物接触。在一个实施方案中,剪接体的组分选自U1、U2、U4、U5、U6、U11、U12、U4atac、U6atac小核核糖核蛋白(snRNP)或相关辅助因子。在一个实施方案中,剪接体的组分在式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体或组合物存在下被募集至所述核酸。

[0265] 另一方面,本公开的特征在于一种改变核酸(例如DNA、RNA,例如前体mRNA)的构象的方法,所述方法包括使所述核酸与式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体或组合物接触。在一个实施方案中,改变包括在核酸中形成凸起或扭结。在一个实施方案中,改变包括稳定核酸中的凸起或扭结。在一个实施方案中,改变包括减少核酸中的凸起或扭结。在一个实施方案中,核酸包含剪接位点。在一个实施方案中,式(I)化合物与核酸(例如DNA、RNA,例如前体mRNA)的核碱基、核糖或磷酸部分相互作用。

[0266] 本公开还提供了用于治疗或预防疾病、病症或疾患的方法。在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患与剪接事件(诸如不想要的、异常或选择性剪接事件)有关(例如,由剪接事件引起)。在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患包括增殖性疾病(例如,癌症、良性赘瘤或炎症性疾病)或非增殖性疾病。在一个实施方案中,所述疾病、病症或疾患包含受试者的神经疾病、自身免疫性病症、免疫缺陷病症、心血管疾患、代谢病症、溶酶体贮积病、呼吸系统疾患、肾脏疾病或传染病。在另一实施方案中,所述疾病、病症或疾患包含单倍体不足疾病、常染色体隐性疾病(例如,具有残留功能)或旁系同源激活病症。在另一实施方案中,所述疾病、病症或疾患包含常染色体显性病症(例如,具有残留功能)。此类方法包括以下步骤:向有需要的受试者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体或其药物组合物。在某些实施方案中,本文所述的方法包括向受试者施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0267] 在某些实施方案中,所治疗的受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,受试者是人类。在某些实施方案中,受试者是驯养动物,例如狗、猫、牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是伴侣动物,例如狗或猫。在某些实施方案中,受试者是家畜动物,例如牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是动物园动物。在另一实施方案中,受试者是研究动物,例如啮齿动物、狗或非人灵长类动物。在某些实施方案中,受试者是非人类转基因动物,例如转基因小鼠或转基因猪。

[0268] 增殖性疾病也可能与生物样品或受试者的细胞凋亡的抑制作用有关。本文所述或本领域中已知的所有类型的生物样品均被认为在本公开的范围。式(I)化合物以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体和组合物可以诱导凋亡,并且因此可用于治疗和/或预防增殖性疾病。

[0269] 在某些实施方案中,欲使用式(I)化合物治疗或预防的增殖性疾病是癌症。如本文所用,术语“癌症”是指恶性肿瘤(Stedman's Medical Dictionary,第25版;Hensyl编;Williams&Wilkins:Philadelphia,1990)。本文所公开或本领域中已知的所有类型的癌症均被认为在本公开的范围。示例性癌症包括但不限于听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤);阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白

病;胆管癌(例如,胆管癌);膀胱癌;乳腺癌(例如,乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌);脑癌(例如,脑膜瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤)、髓母细胞瘤);支气管癌;类癌瘤;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌);结缔组织癌症;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波西肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食管癌(例如,食管腺癌、巴雷特腺癌);尤文氏肉瘤;眼癌(例如,眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤等);常见嗜酸性粒细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈部癌(例如,头颈部鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、喉癌喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌),例如腺样囊性癌(ACC));造血系统癌症(例如白血病,诸如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,诸如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如B细胞NHL,诸如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(即华氏巨球蛋白血症)、毛细胞白血病(HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;以及T细胞NHL,诸如前体T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕁样真菌病、Sezary综合征)、管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);一种或多种如上所述的白血病/淋巴瘤的混合物;以及多发性骨髓瘤(MM)、重链病(例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎症性肌纤维母细胞性肿瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如肾母细胞瘤(即威尔姆斯瘤)、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞癌);肺癌(例如,支气管肺癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,系统性肥大细胞增生症);肌肉癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增殖性疾病(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原因不明的髓样化生(AMM)(即骨髓纤维化(MF))、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性中性粒细胞性白血病(CNL)、嗜酸性粒细胞增多综合征(HES));神经母细胞瘤;神经纤维瘤(例如,神经纤维瘤病(NF)1型或2型、神经鞘瘤病);神经内分泌癌症(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤);骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰腺癌(例如,胰腺腺癌、导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN)、胰岛细胞肿瘤);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特病);松果体瘤;原始神经外胚层肿瘤(PNT);浆细胞瘤形成;副肿瘤综合征;上皮内肿瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;唾液腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎癌);甲状腺癌(例如,甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、甲状腺髓样癌);尿道癌;阴

道癌;以及外阴癌(例如,外阴佩吉特病)。

[0270] 在一些实施方案中,所述癌症选自腺样囊性癌(ACC)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、伯基特淋巴瘤、结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌)、前列腺癌(例如前列腺腺癌)、卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌)和骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0271] 在一些实施方案中,所述增殖性疾病与良性赘瘤有关。例如,良性赘瘤可以包括腺瘤、纤维瘤、血管瘤、结节性硬化和脂肪瘤。本文所公开或本领域中已知的所有类型的良性赘瘤均被认为在本公开的范围。

[0272] 在一些实施方案中,所述增殖性疾病与血管生成有关。本文所公开或本领域中已知的所有类型的血管生成均被认为在本公开的范围。

[0273] 在一些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗非增殖性疾病。示例性的非增殖性疾病包括神经疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、溶酶体贮积病、心血管疾病、代谢病、呼吸系统疾病、炎症性疾病、肾脏疾病或传染病。

[0274] 在某些实施方案中,非增殖性疾病是神经疾病。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗神经疾病、病症或疾患。神经疾病、病症或疾患可以包括神经退行性疾病、精神疾患或肌肉骨骼疾病。神经疾病还可以包括重复扩增疾病,例如,所述疾病的特征可以是基因组中的核酸序列扩增。例如,重复扩增疾病包括强直性肌营养不良、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿氏病、三核苷酸重复疾病或多聚谷氨酰胺病症(例如,共济失调、脆性X综合征)。在一些实施方案中,神经疾病包含重复扩增疾病,例如亨廷顿氏病。额外的神经疾病、病症和疾患包括阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈症、朊病毒病(例如,克雅病、牛海绵状脑病、库鲁病或痒病)、智力迟钝病症(例如由SETD5基因突变引起的病症,例如智力障碍-面部畸形综合征、自闭症谱系障碍)、路易体病、弥漫性路易体病(DLBD)、痴呆、进行性核上性麻痹(PSP)、进行性延髓麻痹(PBP)、假性延髓麻痹、脊髓和延髓肌萎缩症(SBMA)、原发性侧索硬化症、皮克氏病、原发性进行性失语、皮质基底痴呆、帕金森氏病、唐氏综合征、多系统萎缩症、脊髓性肌萎缩症(SMA)、进行性脊延髓肌萎缩症(例如肯尼迪病)、脊髓灰质炎后综合征(PPS)、脊髓小脑共济失调、泛酸激酶相关的神经变性(PANK)、脊髓退行性疾病/运动神经元退行性疾病、上运动神经元障碍、下运动神经元障碍、Hallervorden-Spatz综合征、脑梗塞、脑外伤、慢性创伤性脑病、短暂性脑缺血发作、Lytigo-bodig(肌萎缩性侧索硬化症-帕金森痴呆)、关岛-帕金森痴呆、海马硬化、皮质基底节变性、亚历山大病、阿普勒病、克拉伯病、神经疏螺旋体病、神经梅毒、桑德霍夫病、泰-萨克斯病、谢耳德氏病、巴顿病、科凯恩综合征、卡恩斯-赛尔综合征、格斯特曼-施特劳斯勒-沙因克三氏综合征和其他传染性海绵状脑病、遗传性痉挛性截瘫、利氏综合征、脱髓鞘疾病、神经元蜡样质脂褐质病、癫痫、震颤、抑郁、躁狂、焦虑和焦虑症、睡眠障碍(例如,发作性睡病、致命性家族性失眠症)、急性脑损伤(例如,中风、头部损伤)、自闭症、马查多-约瑟夫病或它们的组合。在一些实施方案中,神经疾病包含弗里德里希共济失调或斯特奇韦伯综合征。在一些实施方案中,神经疾病包含亨廷顿氏病。在一些实施方案中,神经疾病包含脊髓性肌萎缩症。本文所公开或本领域中已知的所有类型的神

经疾病均被认为在本公开的范围內。

[0275] 在某些实施方案中,非增殖性疾病是自身免疫性病症或免疫缺陷病症。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗自身免疫性疾病、病症或疾患或者免疫缺陷疾病、病症或疾患。示例性的自身免疫型和免疫缺陷疾病、病症或疾患包括关节炎(例如,类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风)、恰加斯病、慢性阻塞性肺病(COPD)、皮炎、1型糖尿病、子宫内膜异位症、古德帕斯彻氏综合征、格雷夫斯病、格林-巴雷综合征(GBS)、桥本氏病、化脓性汗腺炎、川崎病、强直性脊柱炎、IgA肾病、特发性血小板减少性紫癜、炎症性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞氏综合征、感染性结肠炎、不确定型结肠炎间质性膀胱炎、狼疮(例如,系统性红斑狼疮、盘状狼疮、药物性狼疮、新生儿狼疮)、混合性结缔组织病、硬斑病、多发性硬化症、重症肌无力、发作性睡病、神经性肌强直、寻常型天疱疮、恶性贫血、牛皮癣、牛皮癣关节炎、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化、复发性多软骨炎、硬皮病、干燥综合征、僵人综合征、血管炎、白癜风、由GATA2突变引起的病症(例如,GATA2缺乏;GATA2单倍体不足;Emberger综合症;单核细胞减少症和鸟分枝杆菌复合体/树突状细胞、单核细胞、B和NK淋巴细胞缺乏;家族性骨髓增生异常综合征;急性髓系白血病;慢性骨髓单核细胞白血病)、中性粒细胞减少症、再生障碍性贫血和韦格纳肉芽肿病。在一些实施方案中,自身免疫性或免疫缺陷病症包含慢性皮肤粘膜念珠菌病。本文所公开或本领域中已知的所有类型的自身免疫性病症和免疫缺陷病症均被认为在本公开的范围內。

[0276] 在某些实施方案中,非增殖性疾病是心血管疾病。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗心血管疾病、病症或疾患。心血管疾病、病症或疾患可以包括与心脏或血管系统(诸如动脉、静脉或血液)相关的疾患。示例性的心血管疾病、病症或疾患包括心绞痛、心律失常(心房或心室或两者)、心力衰竭、动脉硬化、粥样斑、动脉粥样硬化、心脏肥大、心脏或血管动脉瘤、心肌细胞功能障碍、颈动脉阻塞性疾病、PTCA(经皮腔内冠状动脉成形术)后的内皮损伤、高血压(包括原发性高血压、肺动脉高压和继发性高血压(肾血管性高血压、慢性肾小球肾炎))、心肌梗塞、心肌缺血、肢体、器官或组织的外周阻塞性动脉病;外周动脉阻塞性疾病(PAOD)、脑、心脏或其他器官或组织缺血后的再灌注损伤、再狭窄、中风、血栓形成、短暂性脑缺血发作(TIA)、血管阻塞、血管炎和血管收缩。本文所公开或本领域中已知的所有类型的心血管疾病、病症或疾患均被认为在本公开的范围內。

[0277] 在某些实施方案中,非增殖性疾病是代谢病症。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗代谢疾病、病症或疾患。代谢疾病、病症或疾患可以包括特征在于异常代谢的病症或疾患,例如与食物和水的消耗、消化、营养物加工和废物去除相关的那些病症。代谢疾病、病症或疾患可以包括酸碱失衡、线粒体疾病、消耗综合征、吸收不良病症、铁代谢紊乱、钙代谢紊乱、DNA修复缺陷病症、葡萄糖代谢紊乱、高乳酸血症、肠道微生物群紊乱。示例性的代谢疾患包括肥胖、糖尿病(I型或II型)、胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受、乳糖不耐受、湿疹、高血压、亨特综合征、克拉伯病、镰状细胞性贫血、枫糖浆尿病、庞贝病和异染性脑白质营养不良。本文所公开或本领域中已知的所有类型的代谢疾病、病症或疾患均被认为在本公开的范围

内。

[0278] 在某些实施方案中,非增殖性疾病是呼吸系统疾患。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗呼吸系统疾病、病症或疾患。呼吸系统疾病、病症或疾患可以包括与呼吸系统的任何部分(例如,肺、肺泡、气管、支气管、鼻道或鼻子)相关的病症或疾患。示例性的呼吸系统疾病、病症或疾患包括哮喘、过敏、支气管炎、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺癌、氧中毒、肺气肿、慢性支气管炎和急性呼吸窘迫综合征。本文所公开或本领域中已知的所有类型的呼吸系统疾病、病症或疾患均被认为在本公开的范围内。

[0279] 在某些实施方案中,非增殖性疾病是肾脏疾病。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗肾脏疾病、病症或疾患。肾脏疾病、病症或疾患可以包括与废物产生、存储和去除系统的任何部分(包括肾脏、输尿管、膀胱、尿道、肾上腺和骨盆)相关的疾病、病症或疾患。示例性的肾脏疾病包括急性肾衰竭、淀粉样变性、阿尔波特综合征、腺病毒肾炎、急性肺叶肾病、肾小管坏死、肾小球肾炎、肾结石、尿路感染、慢性肾病、多囊肾病和局灶节段性肾小球硬化症(FSGS)。在一些实施方案中,肾脏疾病、病症或疾患包含HIV相关的肾病或高血压肾病。本文所公开或本领域中已知的所有类型的肾脏疾病、病症或疾患均被认为在本公开的范围内。

[0280] 在某些实施方案中,非增殖性疾病是传染病。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗传染病、病症或疾患。传染病可能由诸如病毒或细菌的病原体引起。示例性的传染病包括人类免疫缺陷综合症(HIV)、获得性免疫缺陷综合症(AIDS)、脑膜炎、非洲昏睡病、放线菌病、肺炎、肉毒杆菌中毒、衣原体病、恰加斯病、科罗拉多蜱热、霍乱、斑疹伤寒、贾第鞭毛虫病、食物中毒、埃博拉出血热、白喉、登革热、淋病、链球菌感染(例如A组或B组)、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、单纯疱疹、钩虫感染、流感、EB病毒感染、川崎病、库鲁病、麻风病、利什曼病、麻疹、腮腺炎、诺如病毒、脑膜炎球菌病、疟疾、莱姆病、利斯特菌病、狂犬病、鼻病毒、风疹、破伤风、带状疱疹、猩红热、疥疮、寨卡热、黄热病、肺结核、弓形虫病或兔热病。在一些实施方案中,传染病包含巨细胞病毒。本文所公开或本领域中已知的所有类型的传染病、病症或疾患均被认为在本公开的范围内。

[0281] 在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患是单倍体不足疾病。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗单倍体不足疾病、病症或疾患。单倍体不足疾病、病症或疾患可以指一种单基因疾病,其中基因的等位基因具有功能丧失病变,例如完全功能丧失病变。在一个实施方案中,功能丧失病变以常染色体显性遗传模式存在或来源于偶发事件。在一个实施方案中,由于改变的等位基因导致的基因产物功能的减少驱动了疾病表型,尽管存在剩余的功能性等位基因(即,所述疾病对于所讨论的基因是单倍体不足的)。在一个实施方案中,式(I)化合物增加单倍体不足基因座的表达。在一个实施方案中,式(I)化合物增加单倍体不足基因座处的一个或两个等位基因。示例性的单倍体不足疾病、病症和疾患包括Robinow综合征、心肌病、小脑共济失调、嗜铬细胞瘤、夏科-马里-图斯病、神经病、Takenouchi-Kosaki综合征、Coffin-Siris综合征2、染色体1p35缺失综合征、脊髓小脑共济失调47、耳聋、惊厥、

肌张力障碍9、GLUT1缺乏综合征1、GLUT1缺乏综合征2、造口素缺陷性冷冻水细胞增多症、基底细胞癌、基底细胞痣综合征、髓母细胞瘤、体细胞、脑畸形、黄斑变性、视锥杆细胞营养不良、Dejerine-Sottas疾病、髓鞘发育不良性神经病、Roussy-Levy综合征、青光眼、自身免疫性淋巴细胞增殖综合征、垂体激素缺乏、婴儿早期癫痫性脑病(epileptic encephalopathy, early infantile)、腭翼状胥肉综合征、van der Woude综合征、Loeys-Dietz综合征、Skraban-Deardorff综合征、红细胞增多症、巨脑畸形-多小脑回-多指畸形-脑积水综合征、智力迟钝、CINCA综合征、家族性感冒炎症综合征1、遗传性一过性角膜内皮炎、Muckle-Wells综合征、Feingold综合征1、急性髓系白血病、Heyn-Sproul-Jackson综合征、Tatton-Brown-Rahman综合征、Shashi-Pena综合征、常染色体显性痉挛性截瘫(Spastic paraplegia, autosomal dominant)、伴小角膜的缺损性巨眼(macrophthalmia, colobomatous, with microcornea)、前脑无裂畸形、脑裂畸形、子宫内膜癌、家族性结直肠癌、遗传性非息肉病、智力发育障碍伴畸形面容和行为异常、卵巢过度刺激综合征、精神分裂症、Dias-Logan综合征、卵巢早衰、墨蝶呤还原酶缺乏导致的多巴反应性肌张力障碍、Beck-Fahrner综合征、染色体2p12-p11.2缺失综合征、神经元病、痉挛性截瘫、家族性成人肌阵挛、结直肠癌、甲状腺功能减退、Culler-Jones综合征、前脑无裂畸形、骨髓粒细胞缺乏症、WHIM综合征、Mowat-Wilson综合征、智力迟钝、智力发育障碍、自闭症谱系障碍、癫痫、癫痫性脑病、Dravet综合征、偏头痛、智力迟钝病症(例如由SETD5基因突变引起的病症,例如智力障碍-面部畸形综合征、自闭症谱系障碍)、由GATA2突变引起的病症(例如,GATA2缺乏;GATA2单倍体不足;Emberger综合征;单核细胞减少症和鸟分枝杆菌复合体/树突状细胞、单核细胞、B和NK淋巴细胞缺乏;家族性骨髓增生异常综合征;急性髓系白血病;慢性骨髓单核细胞白血病)和热性惊厥。

[0282] 在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患是常染色体隐性疾病(例如,具有残留功能)。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗常染色体隐性疾病、病症或疾患。具有残留功能的常染色体隐性疾病可能是指具有纯合隐性或复合杂合遗传力的单基因疾病。这些疾病的特征也可能在于基因产物活性不足(例如,基因产物水平大于0%)。在一个实施方案中,式(I)化合物可以增加与具有残留功能的常染色体隐性疾病相关的靶标(例如基因)的表达。示例性的具有残留功能的常染色体隐性疾病包括弗里德赖希氏共济失调、Stargardt疾病、Usher综合征、氯皮病(chlorioderma)、脆性X综合征、全色盲3、Hurler综合征、B型血友病、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症、Gaucher疾病、X连锁视网膜劈裂症、Wiskott-Aldrich综合征、粘多糖贮积症(Sanfilippo B)、DDC缺乏症、营养不良性大疱性表皮松解症、法布里病、异染性脑白质营养不良和牙软骨发育不良。

[0283] 在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患是常染色体显性疾病。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗常染色体显性疾病、病症或疾患。常染色体显性疾病可以指一种单基因疾病,其中突变基因是显性基因。这些疾病的特征也可能在于基因产物活性不足(例如,基因产物水平大于0%)。在一个实施方案中,式(I)化合物可以增加与常染色体显性疾病相关的靶标(例如基因)的表达。示例性的常染色体显性疾病包括亨廷顿氏病、软骨发育不全、抗凝血酶III缺乏症、吉耳伯氏病、Ehlers-Danlos综合征、遗传性出血性毛细血管扩张症、

肠息肉病、遗传性椭圆形红细胞增多症、遗传性球形红细胞增多症、大理石骨病、马凡氏综合征、蛋白C缺乏症、Treacher Collins综合征、血管性血友病、结节性硬化症、成骨不全、多囊肾病、神经纤维瘤病和特发性甲状旁腺功能减退。

[0284] 在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患是旁系同源激活病症。在某些实施方案中,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物来预防或治疗旁系同源激活疾病、病症或疾患。旁系同源激活病症可以包含导致基因产物功能丧失的基因座纯合突变。在这些病症中,可能存在编码具有重叠功能的蛋白质(例如发育旁系同源物)的单独的基因座,否则所述基因座的表达不足以补偿突变基因。在一个实施方案中,式(I)化合物激活与旁系同源激活病症相关的基因(例如,旁系同源物基因)。

[0285] 本文所述的细胞可以是异常细胞。所述细胞可以是体外的或体内的。在某些实施方案中,所述细胞是增殖细胞。在某些实施方案中,所述细胞是癌细胞。在某些实施方案中,所述细胞是非增殖细胞。在某些实施方案中,所述细胞是血细胞。在某些实施方案中,所述细胞是淋巴细胞。在某些实施方案中,所述细胞是良性赘瘤细胞。在某些实施方案中,所述细胞是内皮细胞。在某些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。在某些实施方案中,所述细胞是神经元细胞。在某些实施方案中,所述细胞是神经胶质细胞。在某些实施方案中,所述细胞是脑细胞。在某些实施方案中,所述细胞是纤维母细胞。在某些实施方案中,所述细胞是原代细胞,例如从受试者(例如人类受试者)分离的细胞。

[0286] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)与参考化合物相比具有改进的细胞渗透性,例如在用于测量细胞渗透性的标准测定中。例如,可以使用在表达乳腺癌抗性蛋白(BCRP)的Madin-Darby犬肾(MDCK)细胞或表达多药抗性蛋白1(MDR1)的亚克隆MDCKII细胞中运行的标准测定来研究细胞渗透性;例如,参见Drug Metabolism and Disposition 36,268-275(2008)和Journal of Pharmaceutical Sciences 107 2225-2235(2018)。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有 $<2 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ 的细胞渗透性测量值(Papp)。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐具有 $2-6 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ 之间的细胞渗透性测量值(Papp)。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐具有大于 $6 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ 的Papp的细胞渗透性测量值(Papp)。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多的细胞渗透性,例如,与参考化合物相比。

[0287] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)表现出减少的细胞流出,例如,与参考化合物相比,例如在用于测量细胞流出的标准测定中。例如,可以使用在表达乳腺癌抗性蛋白(BCRP)的Madin-Darby犬肾(MDCK)细胞或表达多药抗性蛋白1(MDR1)的亚克隆MDCKII细胞中运行的标准测定来研究细胞流出;例如,参见Drug Metabolism and Disposition 36,268-275(2008)和Journal of Pharmaceutical Sciences 107 2225-2235(2018)。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有小于1.5的细胞流出比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有1.5与5之间的细胞流出比率。在一个实施方案中,

式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于5的细胞流出比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有小于1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多的细胞流出比率,例如,与参考化合物相比。

[0288] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)调节参考细胞或样品中的靶标蛋白(例如,HTT或MYB)的表达。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)增加参考细胞或样品中的靶标蛋白(例如,HTT或MYB)的表达。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)减少参考细胞或样品中的靶标蛋白(例如,HTT或MYB)的表达。可以使用用于测量蛋白质丰度的标准测定,诸如HiBit测定系统(Promega)来测量示例性式(I)化合物对蛋白质丰度的影响。在这种测定中,每个相应细胞系的响应百分比可以在每种化合物浓度下计算如下: $\text{响应}\% = 100 * (S - PC) / (NC - PC)$ 。对于每种浓度下的标准化反应,可以对数据进行四参数逻辑回归拟合,并且可以在50%值处对响应进行内插,以确定未处理对照在50%蛋白质丰度时的浓度(IC₅₀)。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有小于100nM的蛋白质丰度反应。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有100-1000nM之间的蛋白质丰度反应。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1000nM的蛋白质丰度反应。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于10uM的蛋白质丰度反应。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)调节靶标蛋白的蛋白质丰度,达约1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多,例如,与参考化合物相比。

[0289] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)调节受试者或样品的靶标细胞的活力。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)增加受试者或样品的靶标细胞的活力。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)减少受试者或样品的靶标细胞的活力。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)不会影响受试者或样品的细胞(例如,无毒)的活力。可以使用用于测量细胞毒性的标准测定来测量示例性式(I)化合物对细胞活力的影响,诸如在K562(人类慢性骨髓性白血病)或SH-SY5Y(人类神经母细胞瘤)细胞中使用Cell Titer Glo 2.0测定。测量细胞活力时所处的浓度可以基于所使用的特定测定。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)被靶标细胞耐受的浓度小于100nM。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)被靶标细胞耐受的浓度在100-1000nM之间。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)被靶标细胞耐受的浓度大于1000nM。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)被靶标细胞耐受的浓度大于10uM。

[0290] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)与参考化合物相比具有改进的脑渗透性,例如在用于测量脑渗透性的标准测定中。例如,可以通过确定脑的未结合分配系数(K_{p_{uu}})来测量脑渗透性。在此类测定中,未结合的脑分配系数

($K_{p,uu,脑}$)可以定义为未结合的无脑化合物浓度与未结合的血浆浓度的比率。它是使用以下等式计算的：
$$K_{p,uu,脑} = \frac{f_{u,脑} \times C_{脑}}{f_{u,血浆} \times C_{血浆}}$$

[0291] $C_{脑}$ 和 $C_{血浆}$ 分别表示脑和血浆中的总浓度。在这种测定中, $f_{u,脑}$ 和 $f_{u,血浆}$ 可能分别是化合物在脑和血浆中的未结合部分。 $f_{u,脑}$ 和 $f_{u,血浆}$ 均可通过平衡透析在体外测定。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于5的 K_p 值。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有1与5之间的 K_p 值。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有0.2-1之间的 K_p 值。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有小于0.2的 K_p 值。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于2.5的 K_{puu} 值。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有0.5-2.5之间的 K_{puu} 值。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有0.1-0.5之间的 K_{puu} 值。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有小于0.1的 K_{puu} 值。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多的脑渗透性,例如,与参考化合物相比。

[0292] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)表现出与另一靶标核酸序列(例如,前体mRNA转录序列或凸起)相比,对一个靶标核酸序列(例如,前体mRNA转录序列或凸起)的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)表现出对HTT(例如HTT相关核酸序列)的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)表现出对SMN2(例如SMN2相关核酸序列)的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)表现出对靶标C(例如靶标C相关核酸序列)的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)表现出对MYB(例如MYB相关核酸序列)的选择性。可以使用本领域中已知的多种方法来测量一个靶标核酸序列相对于另一靶标核酸序列的选择性。在一个实施方案中,可以通过确定一个靶标核酸序列的衍生qPCR值(例如,如本文所述)相对于另一靶标核酸序列的比率来测量选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的一个靶标核酸序列相对于另一靶标核酸序列的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的HTT相对于另一靶标核酸序列的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的SMN2相对于另一序列的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的MYB相对于另一靶标核酸序列的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的靶标C序列相对于另一序列的选择性的

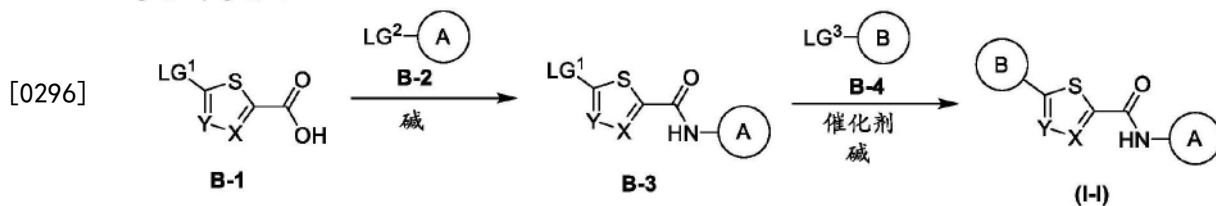
比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的HTT相对于MYB的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的MYB相对于HTT的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的HTT相对于SMN2的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的SMN2相对于HTT序列的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的SMN2相对于MYB的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有大于1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75或100的MYB相对于SMN2的选择性的比率。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有3倍大的HTT相对于MYB的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有3倍大的MYB相对于HTT的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有10倍大的HTT相对于MYB的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有10倍大的MYB相对于HTT的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有3倍大的HTT相对于SMN2的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有3倍大的SMN2相对于HTT的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有10倍大的HTT相对于SMN2的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有10倍大的SMN2相对于HTT的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有3倍大的MYB相对于SMN2的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有3倍大的SMN2相对于MYB的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有10倍大的MYB相对于SMN2的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)具有10倍大的SMN2相对于MYB的选择性。在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐(例如,如本文所述)对一个靶标核酸序列的选择性大于1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多,例如,与第二核酸序列相比。

[0293] 在某些实施方案中,本文所述的方法包括额外步骤:与式(I)化合物、其药学上可接受的盐或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的组合物组合施用一种或多种额外药剂。此类额外药剂包括但不限于抗增殖剂、抗癌剂、抗糖尿病剂、消炎剂、免疫抑制剂和止痛剂。所述额外药剂可以协同地增强由本发明化合物或本公开的组合物在生物样品或受试者中诱导的剪接的调节。因此,本发明化合物或组合物与额外药剂的组合可用于治疗例如癌症或对使用额外药剂而不使用本发明化合物或组合物的治疗具有抗性的其他疾病、病症或疾患。

[0294] 一般合成方案

[0295] 本公开的化合物可以使用下文所示的示例性方案中所绘示的合成方案来制备。

步骤1和步骤2



[0297] 方案A.一种制备式(I)化合物的示例性方法;其中A、B、X和Y如本文所定义;并且 LG^1 、 LG^2 和 LG^3 各自独立地是氢或离去基(例如,卤代基、 $-\text{B}(\text{OR}^{12})_2$)。

[0298] 方案A提供了一种制备本文所述的化合物(例如式(I-I)化合物)的示例性方法。在步骤1中,通过在碱(例如, Cs_2CO_3 、DIEA、N-甲基咪唑或合适的替代物)存在下孵育B-1与B-2来制备B-3。所述反应可以在二甲基甲酰胺或类似溶剂中,在足以提供B-3的温度下进行。

[0299] 在步骤2中,使B-3和B-4偶联以提供式(I-I)化合物。这一偶联反应可以在催化剂(诸如钯、钯或铜催化剂(例如, $\text{Pd-PEPPSI-IPentCl2}$ -甲基吡啶、 Pd(dppf)Cl_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、XPhos-Pd(II)-G2、XPhos-Pd(II)-G3、 $^t\text{BuBrettphos-Pd(II)-G3}$ 、RuPhos-Pd(II)、RuPhos-Pd(II)-G2、RuPhos-Pd(II)-G3或CuI,或类似试剂))和碱(例如, Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $^t\text{BuONa}$ 或类似试剂)存在下进行。所述反应可以在二甲基甲酰胺或类似溶剂中,在100°C或足以提供式(I-I)化合物的温度下进行。方案A中的每种起始材料和/或中间体均可以使用标准保护基方法进行保护和脱保护。另外,可以通过任何公认的程序进行每种中间体以及最终的式(I)化合物的纯化和表征。

[0300] 实施例

[0301] 为了可以更充分地理解本文所述的发明,阐述了以下实施例。提供本申请中所述的实施例是为了说明本文所提供的化合物、药物组合物和方法,并且不应以任何方式解释为限制它们的范围。

[0302] 本文所提供的化合物可以使用对本领域技术人员应众所周知的下文所阐述的特定合成方案的修改,由易于获得的起始材料制备。应理解,在给出典型或优选的工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他工艺条件,除非另有说明。最佳反应条件可随所用的特定反应物或溶剂而变化,但此类条件可由本领域技术人员通过常规优化程序确定。

[0303] 另外,如本领域技术人员应显而易见,常规保护基可能是必要的以防止某些官能团进行不期望的反应。适用于特定官能团的保护基以及保护和脱保护的合适条件的选择是本领域中众所周知的。例如,许多保护基以及它们的引入和去除描述于Greene等人,Protecting Groups in Organic Synthesis,第2版,Wiley,New York,1991以及其中引用的参考文献中。

[0304] 反应可以根据本领域中已知的任何合适方法进行纯化或分析。例如,可以通过光谱手段,诸如核磁共振(NMR)光谱(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外(IR)光谱、分光光度法(例如UV-可见光)、质谱(MS),或者通过色谱方法,诸如高效液相色谱(HPLC)或薄层色谱(TLC)来监测产物形成。

[0305] 质子NMR:在24°C下在5-mm o.d.管(Wildmad)中的 CDCl_3 溶液中记录 ^1H NMR光谱,并

在BRUKER AVANCE NEO 400上以400MHz收集¹H。相对于四甲基硅烷(TMS=0.00ppm)报告化学位移(δ),并以ppm表示。

[0306] LC/MS:执行液相色谱-质谱(LC/MS):在Shimadzu-2020EV上,使用柱:在ESI(+)电离模式下操作的Shim-pack XR-ODS(C18, Φ 4.6x50mm, 3 μ m, 120 Å, 40°C);流动速率=1.2mL/min。流动相=0.05%TFA/水或CH₃CN;或在Shimadzu-2020EV上,使用柱:在ESI(+)电离模式下操作的Poroshell HPH-C18(C18, Φ 4.6x 50mm, 3 μ m, 120 Å, 40°C);流动速率=1.2mL/min。流动相A:水/5mM NH₄HCO₃,流动相B:CH₃CN。)

[0307] 分析型手性HPLC:执行分析型手性HPLC:在Agilent 1260上,使用柱:CHIRALPAK IG-3、CHIRALPAK IC-3或CHIRALPAK OJ-3,流动速率=1.2mL/min。流动相=MTBE(DEA):EtOH=50:50)。

[0308] 制备型HPLC纯化:使用以下HPLC条件之一来执行制备型HPLC纯化:

[0309] 条件1:柱:Xselect CSH OBD柱30*150mm 5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃);流动相B:乙腈;流动速率:60mL/min;梯度1:6min内5B至45B;梯度2:8min内5B至40B;梯度3:10min内10B至50B;梯度4:8min内3B至33B。

[0310] 条件2:柱:X-Bridge Prep OBD C18, 30-150mm 5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃);流动相B:乙腈;梯度1:8min内5%相B直至55%;梯度2:8min内10% B至43% B;梯度3:8min内10%B至50% B;梯度4:8min内20% B至52% B;梯度5:8min内5%B至45% B;梯度6:10min内10% B至30% B;梯度7:8min内30% B至70% B。

[0311] 条件3:柱:Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10 μ m;流动相A:水(NH₄HCO₃)流动相B:乙腈;梯度1:10min内70% B-90%B;梯度2:8min内50% B至70% B。

[0312] 条件4:柱:Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m;流动相A:水(NH₄HCO₃)流动相B:乙腈;梯度1:8min内35% B-65% B;梯度2:8min内60% B至90% B;梯度3:7min内1% B至40% B

[0313] 制备型手性HPLC:通过手性HPLC执行纯化:在Gilson-GX 281上,使用柱:CHIRALPAK IG-3、CHIRALPAK IC-3或CHIRALPAK OJ-3。

[0314] 条件1:柱:IG 2cm x 25cm;流动相A:甲基叔丁基醚;流动相B:乙醇;梯度1:1;流动速率:18mL/min。

[0315] 条件2:Gilson 281半制备型:柱:Phenomenex Luna 80x 30mm x 3 μ m;流动相A:水(4.8mmol/L HCl),流动相B:乙腈;梯度1:8min内1% B至30% B。

[0316] 条件3:柱,Kinetex EVO C18柱,30x 150, 5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃),流动相B:乙腈;梯度1:8min内20% B至55% B。

[0317] 实施例1:合成化合物100

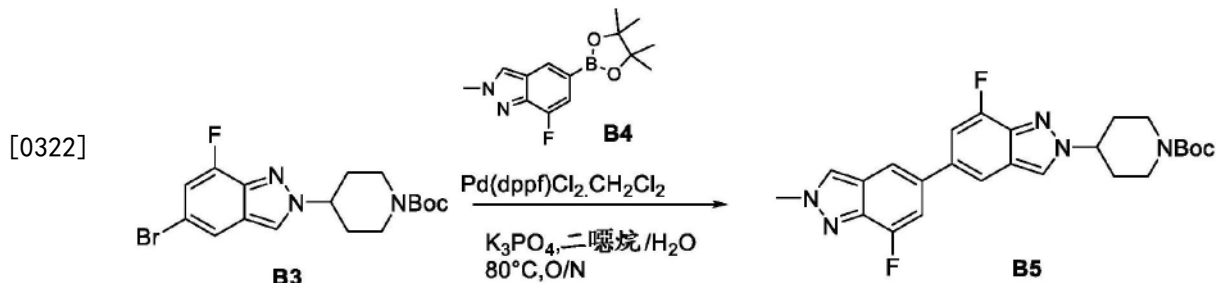
[0318] 合成中间体B3



[0320] 在室温下在氮气气氛下向5-溴-7-氟-2H-吡唑(B1, 500mg, 2.32mmol, 1equiv)和4-(甲磺酰氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B2, 974.36mg, 3.48mmol, 1.5equiv)于DMF(10mL)中的

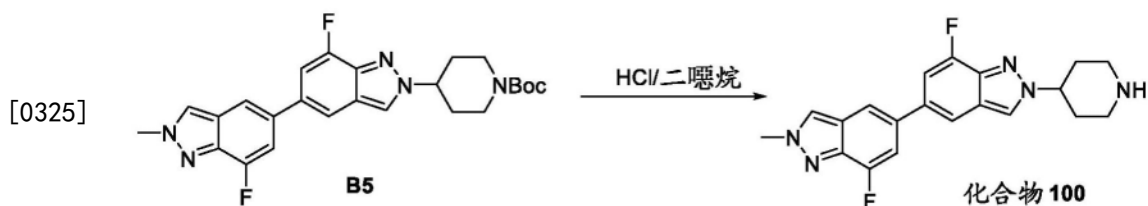
搅拌溶液中逐滴添加 K_2CO_3 (964.11mg, 6.97mmol, 3equiv)。在 $100^\circ C$ 下将所得混合物搅拌过夜,并且在室温下用水淬灭反应物。用EtOAc (2x 30mL) 萃取所得混合物,接着用盐水 (2x50 mL) 洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈固体状的4-(5-溴-7-氟吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B3, 800mg, 86%)。

[0321] 合成中间体B5



[0323] 在室温下在氮气气氛下向4-(5-溴-7-氟吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B3, 700mg, 1.75mmol, 1equiv)和7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(B4, 727.95mg, 2.63mmol, 1.5equiv)于二噁烷(7mL)中的搅拌溶液中逐滴添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (143.18mg, 0.17mmol, 0.1equiv)和 K_3PO_4 (1119.22mg, 5.27mmol, 3equiv)和 H_2O (2mL)。将所得混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌过夜。过滤后,在减压下浓缩滤液并且通过硅胶柱色谱纯化残留物,用 $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1)洗脱,得到呈固体状的4-{7,7'-二氟-2'-甲基-[5,5'-联吡啶]}-2-基哌啶-1-甲酸叔丁酯(B5, 500mg, 60%)。

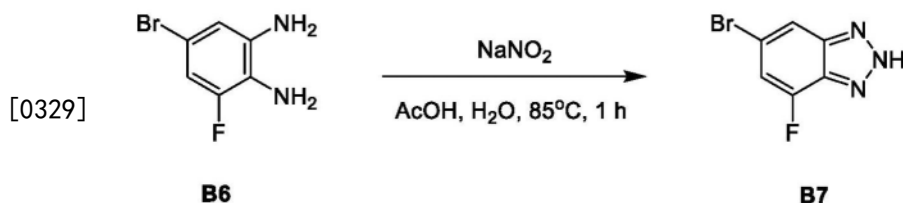
[0324] 合成化合物100



[0326] 在室温下在氮气气氛下向4-{7,7'-二氟-2'-甲基-[5,5'-联吡啶]}-2-基哌啶-1-甲酸叔丁酯(B5, 500mg, 1.06mmol, 1equiv)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含HCl(气体)的1,4-二噁烷(5mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h,并在减压下浓缩所得混合物。通过手性制备型HPLC(条件1,梯度1)纯化粗产物,得到呈固体状的7'-二氟-2'-甲基-1-(哌啶-4-基)-5,5'-联吡啶(化合物100, 19.6mg, 4%)。LCMS: (ES, m/z): 368 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- 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)。

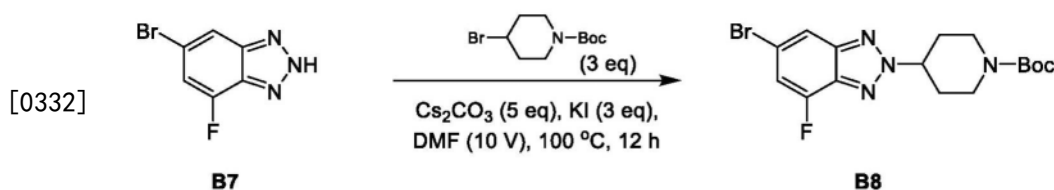
[0327] 实施例2:合成化合物103

[0328] 合成中间体B7



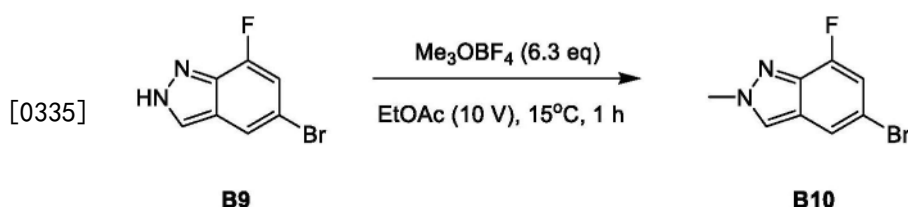
[0330] 在15℃下向5-溴-3-氟-苯-1,2-二胺(B6,5g,24.39mmol,1equiv)于H₂O(50mL)中的溶液中添加NaNO₂(1.85g,26.83mmol,1.1equiv)于H₂O(50mL)中的溶液。将混合物在15℃下搅拌15min。接着在15℃下逐滴添加AcOH(18.90g,314.73mmol,18mL,12.91equiv)。将所得混合物在85℃下搅拌1h。用水(50mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。用盐水(3x 50mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈固体状的6-溴-4-氟-2H-苯并三唑(B7,5g,94%)。LCMS:(ES,m/z):215.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.01(d,J=1.19Hz,1H)7.52(dd,J=10.01,1.19Hz,1H)。

[0331] 合成中间体B8



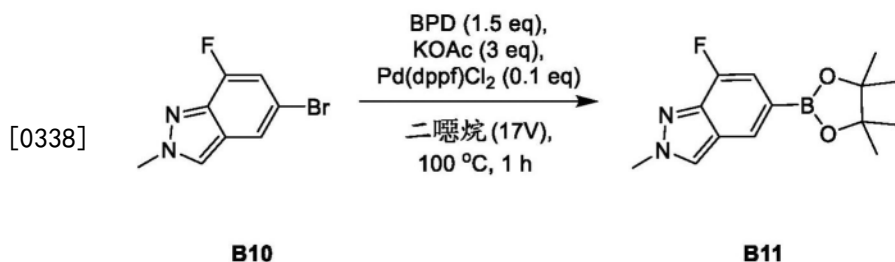
[0333] 在100℃下在氮气气氛下将6-溴-4-氟-2H-苯并三唑(B7,200mg,925.88μmol,1equiv)、4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(733.74mg,2.78mmol,3equiv)、Cs₂CO₃(1.51g,4.63mmol,5equiv)和KI(461.09mg,2.78mmol,3equiv)于DMF(2mL)中的混合物搅拌12h。用乙酸乙酯(3mL)和水(3mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3x 3mL)萃取。用盐水(2x5mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,生成残留物。通过硅胶柱色谱纯化残留物,用石油醚/乙酸乙酯(10:1)洗脱,得到呈油状的4-(6-溴-4-氟-苯并三唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B8,170mg,44%)。LCMS:(ES,m/z):343[M+H-56]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 7.85(d,J=0.6Hz,1H),7.18(dd,J=9.4,0.6Hz,1H),4.93(五重峰,J=7.6Hz,1H),4.24(d,J=8.8Hz,2H),3.06(d,J=7.0Hz,2H),2.25-2.33(m,4H),1.49(s,9H)。¹⁹F NMR(400MHz,氯仿-d) δppm-121.64。

[0334] 合成中间体B10



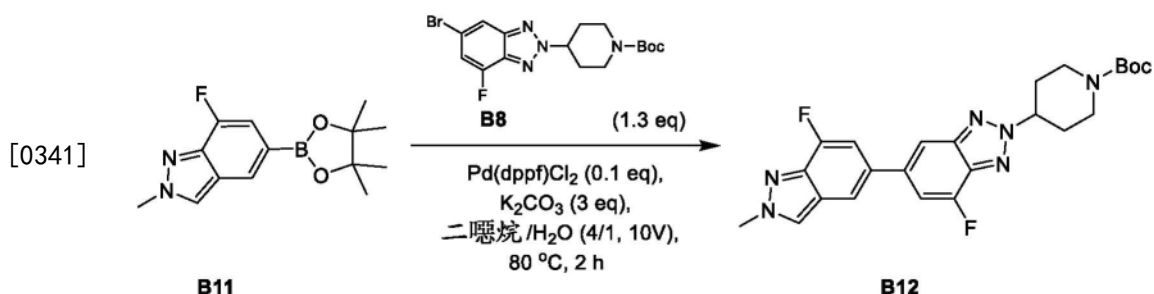
[0336] 向5-溴-7-氟-2H-喹唑(B9,500mg,2.33mmol,1equiv)于乙酸乙酯(30mL)中的溶液中添加Me₃OBF₄(2.17g,14.65mmol,6.3equiv)。将混合物在15℃下搅拌1h。用水(20mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。用盐水(3x 50mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1)纯化残留物,获得呈固体状的5-溴-7-氟-2-甲基-喹唑(B10,290mg,54%)。LCMS:(ES,m/z):229[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.47(d,J=2.74Hz,1H)7.83(d,J=1.07Hz,1H)7.25(dd,J=10.97,1.07Hz,1H)4.20(s,3H)

[0337] 合成中间体B11



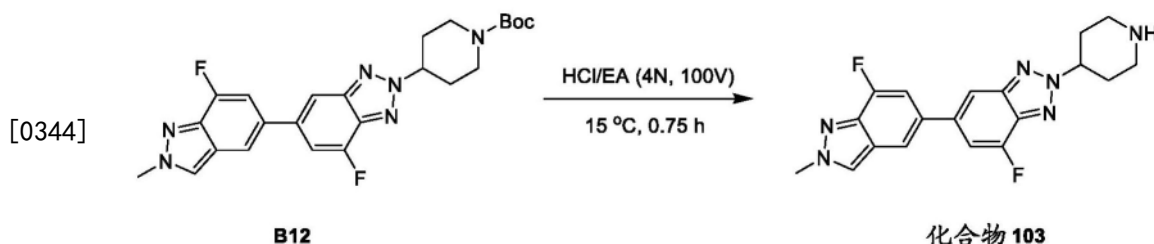
[0339] 在100℃下在氮气气氛下将5-溴-7-氟-2-甲基-吡唑(B10, 30mg, 130.98 μ mol, 1equiv)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(49.89mg, 196.46 μ mol, 1.5equiv)、K0Ac(38.56mg, 392.93 μ mol, 3equiv)、Pd(dppf)Cl₂(9.58mg, 13.10 μ mol, 0.1equiv)于二噁烷(0.5mL)中的混合物搅拌1h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用二噁烷(3x 5mL)洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩至干, 得到呈固体状的7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(B11, 60mg, 91%)。LCMS: (ES, m/z): 277[M+H]⁺。

[0340] 合成中间体B12



[0342] 在80℃下在氮气气氛下将7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(B11, 60mg, 119.52 μ mol)、4-(6-溴-4-氟-苯并三唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B8, 62.03mg, 155.37 μ mol, 1.3equiv)、Pd(dppf)Cl₂(8.75mg, 11.95 μ mol, 0.1equiv)、K₂CO₃(49.55mg, 358.55 μ mol, 3equiv)于二噁烷(0.48mL)和H₂O(0.12mL)中的混合物搅拌2h。浓缩反应混合物, 生成粗产物。通过硅胶柱色谱纯化粗产物, 用石油醚/乙酸乙酯(2:3)洗脱, 得到呈固体状的4-[4-氟-6-(7-氟-2-甲基-吡唑-5-基)苯并三唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(B12, 18mg, 28%)。LCMS: (ES, m/z): 469[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.38(d, J=2.6Hz, 1H), 7.93(d, J=1.1Hz, 1H), 7.85(d, J=1.1Hz, 1H), 7.50(dd, J=11.9, 1.04Hz, 1H), 7.41(dd, J=12.8, 1.2Hz, 1H), 5.03-5.17(m, 1H), 4.27(s, 3H), 4.21(d, J=13.8Hz, 2H), 3.08-3.23(m, 2H), 2.30-2.38(m, 2H), 2.17-2.28(m, 2H), 1.51(s, 9H)。¹⁹F NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm -130.90, 126.40。

[0343] 合成化合物103

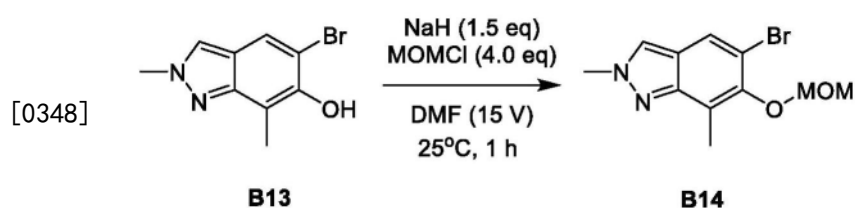


[0345] 在15℃下向4-[4-氟-6-(7-氟-2-甲基-吡唑-5-基)苯并三唑-2-基]哌啶-1-甲酸

叔丁酯 (B12, 18mg, 38.42 μ mol, 1equiv) 于乙酸乙酯 (1mL) 中的溶液中添加 HCl (g) / 乙酸乙酯 (4M, 1mL)。将混合物在 15℃ 下搅拌 0.75h。过滤反应混合物并用乙酸乙酯 (3x 3mL) 洗涤滤饼。在真空中干燥滤饼, 得到呈固体状的 4-氟-6-(7-氟-2-甲基-吡唑-5-基)-2-(4-哌啶基) 苯并三唑 (化合物 103, 12.28mg, 69%)。LCMS: (ES, m/z): 369 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.41 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.54 (dd, J=12.0, 0.8Hz, 1H), 7.43 (dd, J=12.7, 1.1Hz, 1H), 5.29 (tt, J=9.2, 4.7Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.62 (dt, J=13.2, 4.2Hz, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 4H)。¹⁹F NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm -130.78, 126.25。

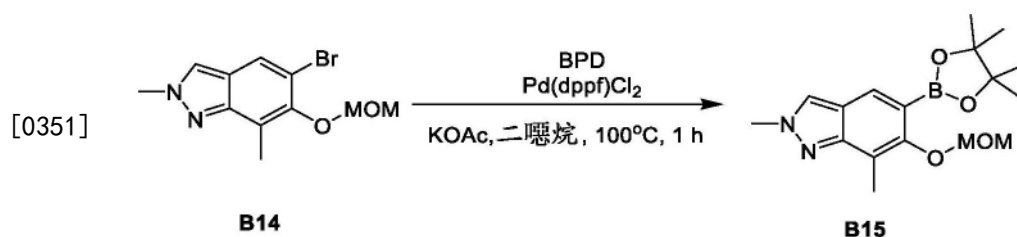
[0346] 实施例3: 合成化合物 109

[0347] 合成中间体 B14



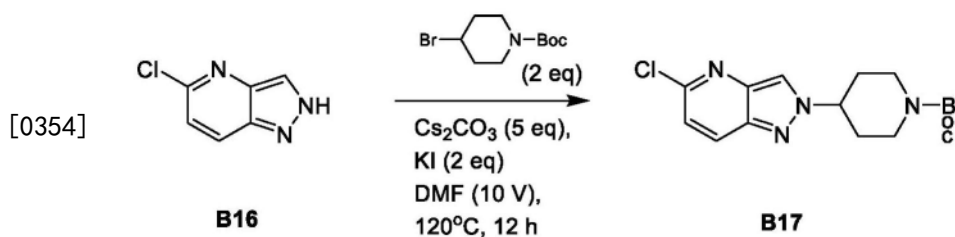
[0349] 在 0℃ 下在 N₂ 气氛下向 5-溴-2,7-二甲基-吡唑-6-醇 (B13, 1g, 4.15mmol, 1equiv) 于 DMF (10mL) 中的溶液中添加 NaH (497.70mg, 6.22mmol, 60%, 1.5equiv)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 30min。在 0℃ 下在 N₂ 气氛下向反应混合物中添加 MOMCl (1.34g, 16.59mmol, 1.26mL, 4equiv)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 1h。用饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL) 淬灭混合物, 并用乙酸乙酯 (3x 30mL) 萃取。用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机相, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且浓缩滤液, 生成粗产物, 通过硅胶柱色谱纯化粗产物, 用石油醚/乙酸乙酯 (6:1) 洗脱, 生成呈固体状的 5-溴-6-(甲氧基甲氧基)-2,7-二甲基-吡唑 (B14, 900mg, 68%)。LCMS: (ES, m/z): 285 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.25 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 4.99 (s, 2H) 4.11 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 2.44 (s, 3H)。

[0350] 合成中间体 B15



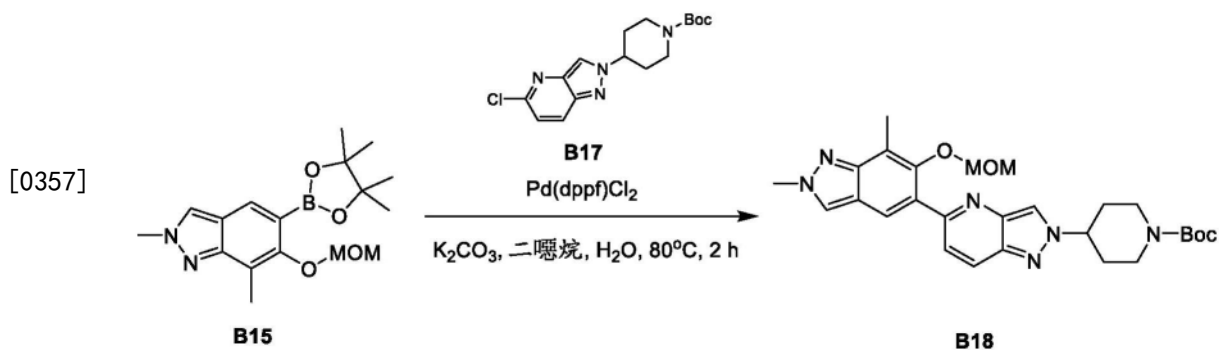
[0352] 在 15℃ 下在氮气气氛下向 5-溴-6-(甲氧基甲氧基)-2,7-二甲基-吡唑 (B14, 100mg, 350.71 μ mol, 1equiv) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (133.59mg, 526.06 μ mol, 1.5equiv) 于 1,2-二氯乙烷 (1.5mL) 中的搅拌溶液中添加 Pd(dppf)Cl₂ (25.66mg, 35.07 μ mol, 0.1equiv) 和 KOAc (103.26mg, 1.05mmol, 3equiv)。将所得混合物在 100℃ 下搅拌 2h。过滤后, 在减压下浓缩滤液, 得到呈油状的 6-(甲氧基甲氧基)-2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡唑 (B15, 100mg, 50%), 所述产物无需进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS: (ES, m/z): 333 [M+H]⁺。

[0353] 合成中间体 B17



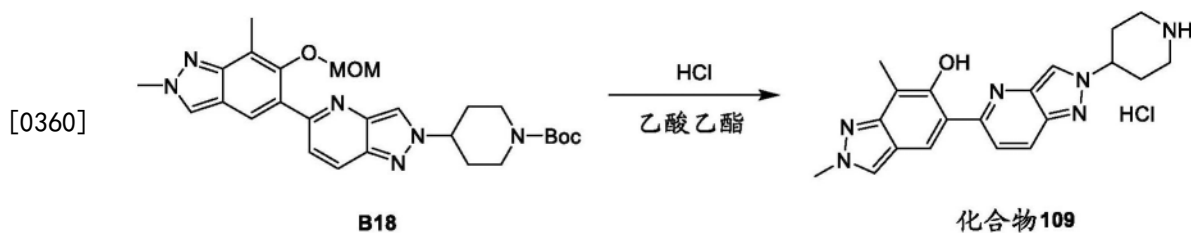
[0355] 将4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.32g, 39.07mmol, 2equiv)、 Cs_2CO_3 (31.82g, 97.68mmol, 5equiv)、KI (6.49g, 39.07mmol, 2equiv) 和5-氯-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(B16, 3g, 19.54mmol, 1equiv) 于DMF (30mL) 中的混合物在120℃下搅拌12h。用 H_2O (150mL) 淬灭混合物并且用二氯甲烷(3x 100mL) 萃取。用盐水(150mL) 洗涤合并的有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且浓缩滤液, 生成粗产物, 通过硅胶柱色谱纯化粗产物, 用石油醚/乙酸乙酯(1:10至1:2) 洗脱, 生成呈固体状的4-(5-氯吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B17, 0.4g, 5%)。LCMS: (ES, m/z): 337 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H, J=0.8, 9.0Hz), 7.30 (d, 1H, J=9.0Hz), 4.75 (tt, 1H, J=4.3, 11.4Hz), 4.27 (d, 2H, J=13.4Hz), 3.03 (s, 2H), 2.0-2.3 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

[0356] 合成中间体B18



[0358] 在25℃下在氮气气氛下向6-(甲氧基甲氧基)-2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(B15, 100mg, 301.02 μmol , 1equiv) 和4-(5-氯吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B17, 101.39mg, 301.02 μmol , 1equiv) 于二噁烷(1.6mL) 和 H_2O (0.4mL) 中的搅拌溶液中添加Pd (dppf) Cl_2 (22.03mg, 30.10 μmol , 0.1equiv) 和 K_2CO_3 (124.81mg, 903.07 μmol , 3equiv)。将所得混合物在80℃下搅拌2h。过滤后, 在减压下浓缩滤液, 生成残留物。通过硅胶柱色谱纯化残留物, 用乙酸乙酯/MeOH (5:1) 洗脱, 得到呈固体状的4-[5-[5-(甲氧基甲氧基)-2,7-二甲基-吡唑-6-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(B18, 25mg, 80%)。LCMS: (ES, m/z): 507 [M+H]⁺。

[0359] 合成化合物109

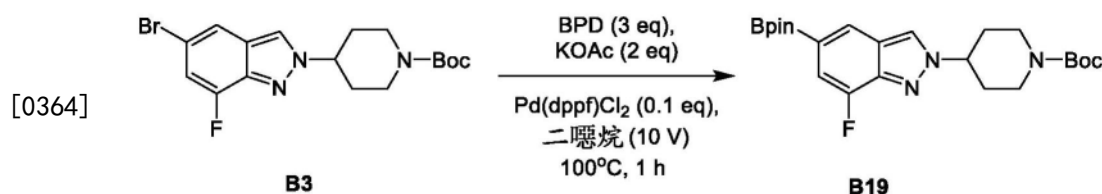


[0361] 在25℃下在氮气气氛下向4-[5-[5-(甲氧基甲氧基)-2,7-二甲基-吡唑-6-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(B18, 25mg, 49.35 μmol , 1equiv) 于乙酸乙酯

(0.1mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCl/乙酸乙酯(4M,0.5mL)。将所得混合物在25℃下搅拌20min。过滤后,收集滤饼并在真空中干燥,得到呈固体状的2,7-二甲基-5-[2-(4-哌啶基)吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]呋唑-6-醇(化合物109,19.53mg,98%)。LCMS:(ES,m/z):363[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.03-9.19(m,1H),8.84-8.99(m,1H),8.81(s,1H),8.46(s,1H),8.40(s,1H),8.34(d,J=9.4Hz,1H),8.22(d,J=9.6Hz,1H),4.93(t,J=7.3Hz,1H),4.15(s,3H),3.47(d,J=12.28Hz,2H),3.07-3.23(m,2H),2.36(d,J=3.70Hz,7H)。

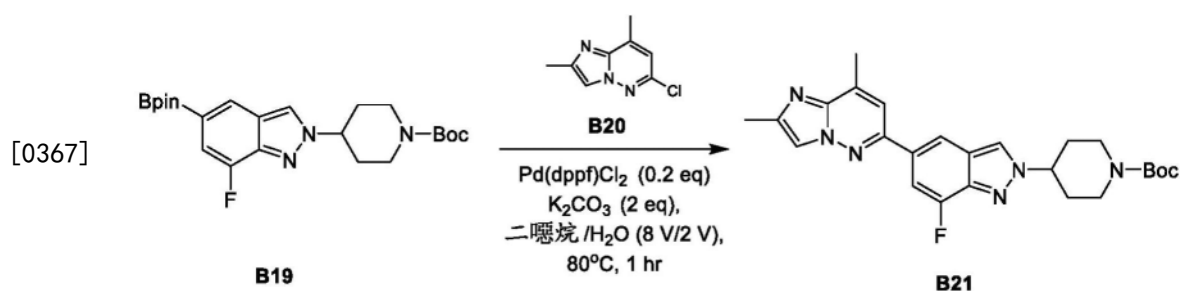
[0362] 实施例4:合成化合物122

[0363] 合成中间体B19



[0365] 向4-(5-溴-7-氟-2H-吡唑-2-基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(B3,2.5g,6.28mmol,1equiv)和双(频哪醇合)二硼(4.78g,18.83mmol,3equiv)于二噁烷(25mL)中的混合物中依次添加乙酸钾(1.23g,12.55mmol,2equiv)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)(493.89mg,627.72μmol,0.1equiv)。用氩气使反应混合物鼓泡5min并在100℃下搅拌1h。过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液,得到棕色油状物。通过硅胶柱色谱纯化棕色油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈油状的4-(7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B19,3g,91%)。LCMS:(ESI,m/z):319[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO) δppm 8.66(d,J=2.81Hz,1H)7.95(s,1H)7.07(d,J=12.23Hz,1H)4.76(s,1H)4.10(br d,J=12.10Hz,2H)2.97(br s,2H)2.10-2.20(m,2H)1.89-1.98(m,2H)1.43(s,9H)1.30(s,12H)

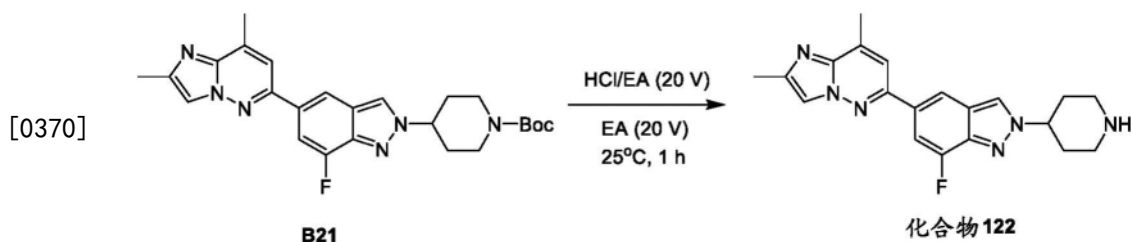
[0366] 合成中间体B21



[0368] 向4-(7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B19,300mg,673.65μmol,2equiv)和6-氯-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪(B20,61.17mg,336.83μmol,1equiv)于二噁烷(2.4mL)和H₂O(0.6mL)中的混合物中依次添加K₂CO₃(93.10mg,673.65μmol,2equiv)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)(49.29mg,67.37μmol,0.2equiv)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用水(10mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(10/1至1/0)洗脱,生成呈油状的4-(5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-氟-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B21,150mg,70%)。LCMS:(ESI,m/z):465[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO) δppm 8.74(d,J=

2.81Hz, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.66-7.77 (m, 2H) 3.77Hz, 1H) 4.80 (tt, J=11.39, 4.13 (br d, J=11.74Hz, 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=4.28Hz, 1H) 1.91-1.98 (m, 1H) 1.63-1.73 (m, 1H) 1.44 (s, 9H)。

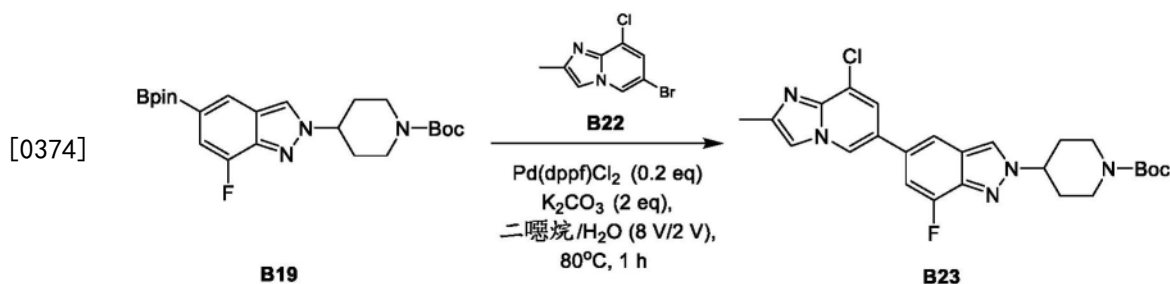
[0369] 合成化合物122



[0371] 向4-(5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B21, 100mg, 215.27 μ mol, 1equiv)于乙酸乙酯(2mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4M, 2.02mL, 37.5equiv)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中干燥滤饼,得到黄色残留物。通过制备型HPLC(条件2,梯度1)纯化粗产物,得到呈固体状的6-(7-氟-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐(化合物122, 24.02mg, 19%)。LCMS: (ESI, m/z): 365[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.66 (d, J=2.57Hz, 1H) 8.43 (d, J=1.22Hz, 1H) 8.30 (dd, J=4.71, 1.04Hz, 2H) 7.85 (dd, J=12.84, 1.34Hz, 1H) 5.00 (tt, J=10.03, 5.07Hz, 1H) 3.62-3.73 (m, 2H) 3.32-3.37 (m, 2H) 2.82 (d, J=0.98Hz, 1H) 2.78 (d, J=0.98Hz, 3H) 2.65 (d, J=0.86Hz, 3H) 2.44-2.58 (m, 4H)。¹⁹F NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm-129.67 (s, 1F)。

[0372] 实施例5:合成EVAL-0122-0003

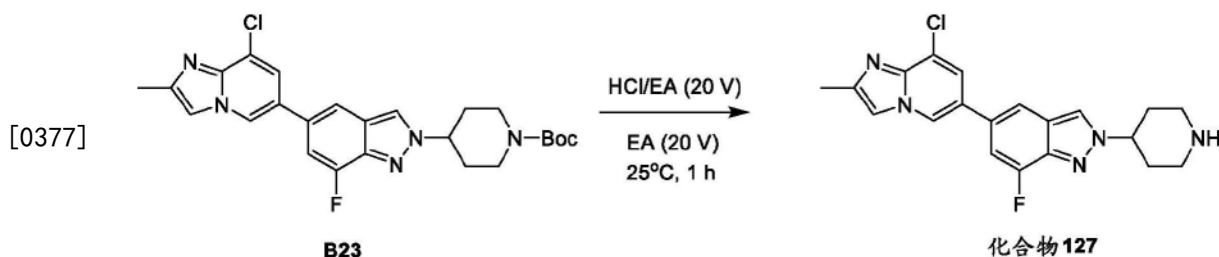
[0373] 合成中间体B23



[0375] 向4-(7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B19, 250mg, 561.38 μ mol, 1.5equiv)和6-溴-8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(B22, 91.88mg, 374.25 μ mol, 1equiv)于二噁烷(2mL)和H₂O(0.5mL)中的混合物中依次添加K₂CO₃(103.45mg, 748.50 μ mol, 2equiv)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)(54.77mg, 74.85 μ mol, 0.2equiv)。在80℃下在N₂保护下将反应混合物搅拌1h。用水(10mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(5/1至0/1)洗脱,生成呈油状的4-(5-(8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-氟-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B23, 160mg, 66%)。LCMS: (ESI, m/z): 484[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.64 (d, J=1.50Hz, 1H) 8.48 (d, J=2.63Hz, 1H) 7.71-7.86 (m, 3H) 7.34 (dd, J=12.63, 1.25Hz, 1H) 4.74 (tt, J=11.43, 4.14Hz, 1H) 4.29 (br d, J=13.76Hz, 2H) 3.04 (br s, 2H)

2.45 (s, 3H) 2.07-2.26 (m, 4H) 1.50 (s, 9H)。¹⁹F NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm-130.23 (s, 1F)。

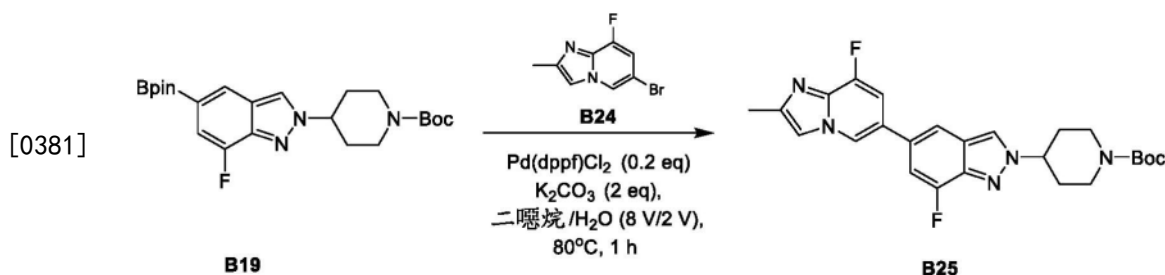
[0376] 合成化合物127



[0378] 向4-(5-(8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-氟-2H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B23, 150mg, 309.94μmol, 1equiv)于乙酸乙酯(3mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4M, 3.01mL, 38.9equiv)。将反应在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中浓缩滤饼,生成残留物。用甲基叔丁基醚(3mL)湿磨残留物,得到呈固体状的5-(8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-氟-2-(哌啶-4-基)-2H-咪唑盐酸盐(化合物127, 101.70mg, 72%)。LCMS: (ESI, m/z): 384[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 9.06 (d, J=1.31Hz, 1H) 8.61 (d, J=2.62Hz, 1H) 8.46 (d, J=1.31Hz, 1H) 8.10 (d, J=0.95Hz, 1H) 7.99 (d, J=1.31Hz, 1H) 7.45 (dd, J=12.46, 1.25Hz, 1H) 5.00 (dt, J=10.10, 5.02Hz, 1H) 3.59-3.72 (m, 2H) 3.32-3.37 (m, 2H) 2.62 (d, J=0.72Hz, 3H) 2.44-2.56 (m, 4H)。

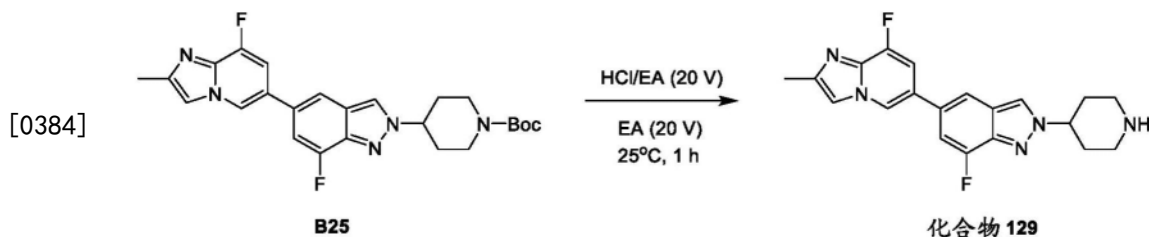
[0379] 实施例6:合成化合物129

[0380] 合成中间体B25



[0382] 向4-(7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B19, 250mg, 561.38μmol, 1.5equiv)和6-溴-8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(B24, 85.72mg, 374.25μmol, 1equiv)于二噁烷(2mL)和H₂O(0.5mL)中的混合物中依次添加K₂CO₃(103.45mg, 748.50μmol, 2equiv)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)(54.77mg, 74.85μmol, 0.2equiv)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用水(10mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(5/1至0/1)洗脱,生成呈油状的4-(7-氟-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2H-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(B25, 110mg, 49%)。LCMS: (ESI, m/z): 468[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.54 (d, J=1.13Hz, 1H) 8.48 (d, J=2.63Hz, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.74 (d, J=2.75Hz, 1H) 7.44 (dd, J=12.01, 1.13Hz, 1H) 7.35 (dd, J=12.63, 1.13Hz, 1H) 4.74 (s, 1H) 4.29 (br d, J=13.51Hz, 2H) 3.04 (br s, 2H) 2.44 (s, 3H) 2.05-2.32 (m, 4H) 1.50 (s, 9H)。¹⁹F NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm-134.04 (s, 1F) -130.31 (s, 1F)

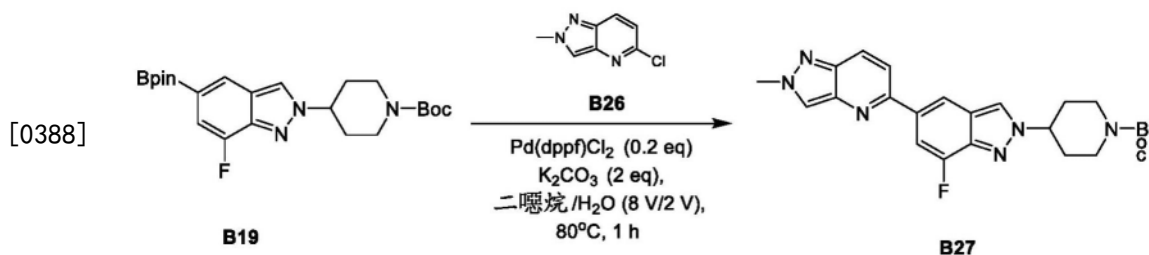
[0383] 合成化合物129



[0385] 向4-(7-氟-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2H-咪唑-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(B25,100mg,213.9 μ mol,1equiv)于乙酸乙酯(2mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4M,2.01mL,37.5equiv)。将反应在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中干燥滤饼,得到残留物。用甲基叔丁基醚(3mL)湿磨残留物,得到呈固体状的7-氟-5-(8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-(吡啶-4-基)-2H-咪唑(化合物129,58.46mg,60%)。LCMS:(ESI,m/z):368[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz甲醇-d₄) δ ppm 8.97(s,1H)8.61(d,J=2.45Hz,1H)8.23(d,J=11.13Hz,1H)8.11(s,1H)7.99(s,1H)7.45(d,J=12.47Hz,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)。¹⁹F NMR(400MHz甲醇-d₄) δ ppm-134.40(s,1F)-129.50(s,1F)。

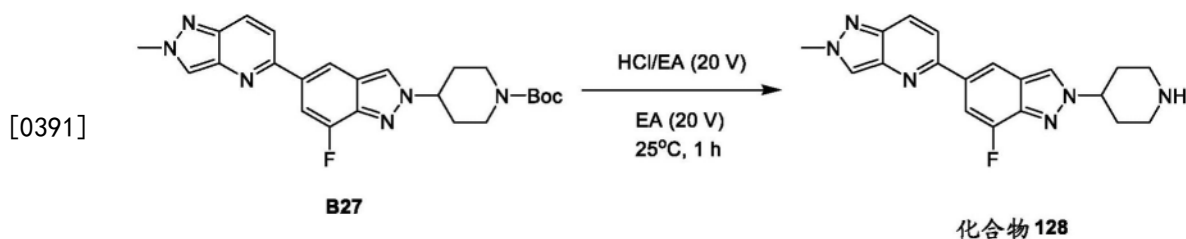
[0386] 实施例7:合成化合物128

[0387] 合成中间体B27



[0389] 向4-(7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-咪唑-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(B19,300mg,673.65 μ mol,1.5equiv)和5-氯-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(B26,75.27mg,449.10 μ mol,1equiv)于二噁烷(2.4mL)和H₂O(0.6mL)中的混合物中依次添加K₂CO₃(124.14mg,898.2 μ mol,2equiv)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)(65.72mg,89.82 μ mol,0.2equiv)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用水(10mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3 $\times$ 10mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(5/1至0/1)洗脱,生成呈油状的4-(7-氟-5-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-2H-咪唑-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(B27,140mg,64%)。LCMS:(ESI,m/z):451[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ ppm 8.52(d,J=2.75Hz,1H)8.44(s,1H)8.11-8.19(m,2H)7.91(d,J=9.13Hz,1H)7.79(dd,J=13.20Hz,1.19Hz,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)。

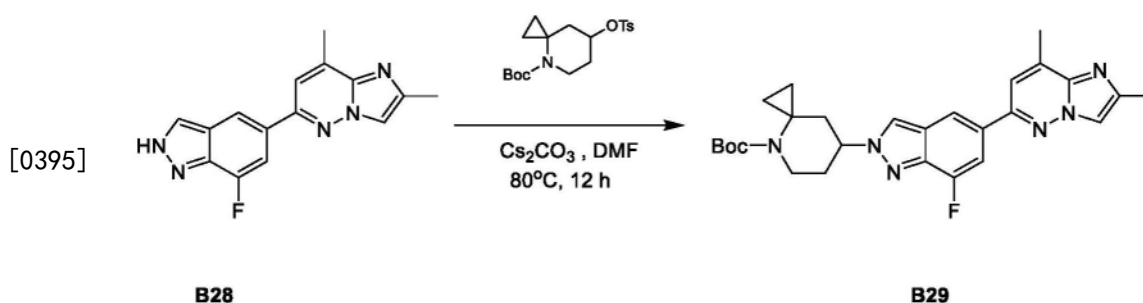
[0390] 合成化合物128



[0392] 向4-(7-氟-5-(2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)-2H-咪唑-2-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(B27,140mg,310.76 μ mol,1equiv)于乙酸乙酯(2.3mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4M,2.84mL,36.5equiv)。将反应在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中干燥滤饼,得到残留物。用甲基叔丁基醚(3mL)湿磨残留物,得到呈固体状的5-(7-氟-2-(咪唑-4-基)-2H-咪唑-5-基)-2-甲基-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐(化合物128,123.43mg,93%)。LCMS:(ESI,m/z):351[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ ppm 8.89(dd,J=9.06,0.60Hz,1H)8.77-8.82(m,2H)8.44(d,J=1.43Hz,1H)8.24(d,J=9.06Hz,1H)7.72(dd,J=12.16,1.43Hz,1H)5.06(dt,J=10.04,5.05Hz,1H)4.44(s,3H)3.61-3.73(m,2H)3.32-3.39(m,2H)2.44-2.62(m,4H)。¹⁹F NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ ppm-128.14(s,1F)。

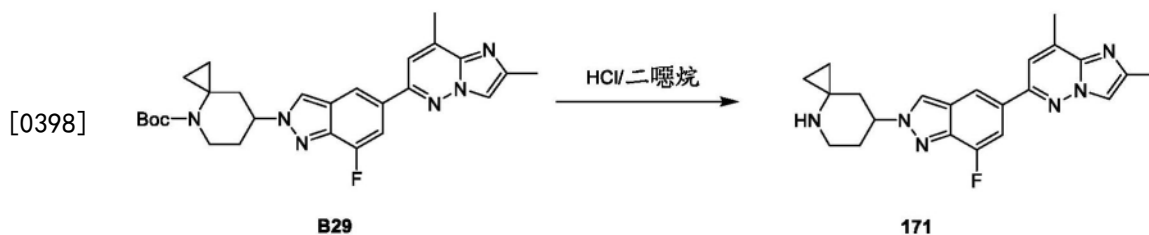
[0393] 实施例8:合成化合物171

[0394] 合成中间体B29



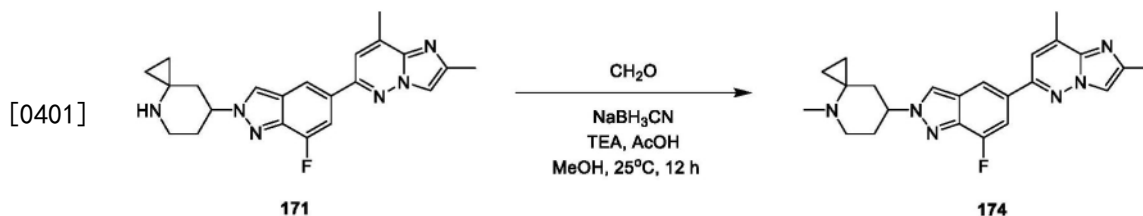
[0396] 向6-(7-氟-2H-咪唑-5-基)-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]喹啶(400mg,1.42mmol,1.0eq)、7-(对甲苯基磺酰氧基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(596mg,1.56mmol,1.10eq)于二甲基甲酰胺(10.0mL)中的混合物中添加碳酸铯(1.39g,4.27mmol,3.0eq)。在80℃下在氮气下将反应搅拌12h。用水(50.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取,用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过制备型HPLC(条件3,梯度1)纯化残留物,得到呈固体状的7-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基)-7-氟-咪唑-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(0.150g,22%)。LCMS:(ESI,m/z):491.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.74(d,J=2.7Hz,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=1.6Hz,1H)。

[0397] 合成化合物171



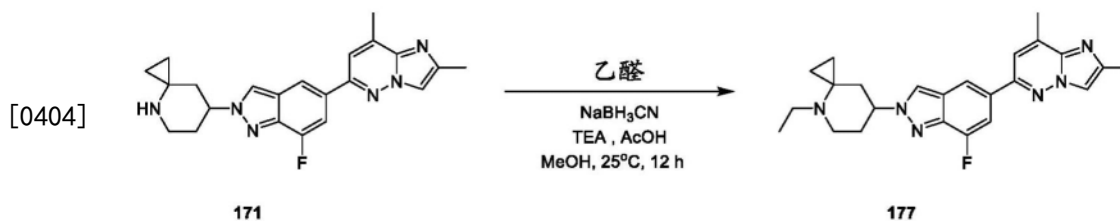
[0399] 向7-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(100mg, 203 μ mol, 1.0eq)于二噁烷(0.400mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4.0M, 0.800mL)。将反应在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并且在减压下干燥滤饼,生成呈固体状的6-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(34.8mg, 42%)。LCMS: (ESI, m/z): 391.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.67 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.85 (d, J=12.9Hz, 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, 13.9Hz, 1H), 1.16 (s, 1H), 1.11-1.05 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 1H)

[0400] 实施例9:合成化合物174



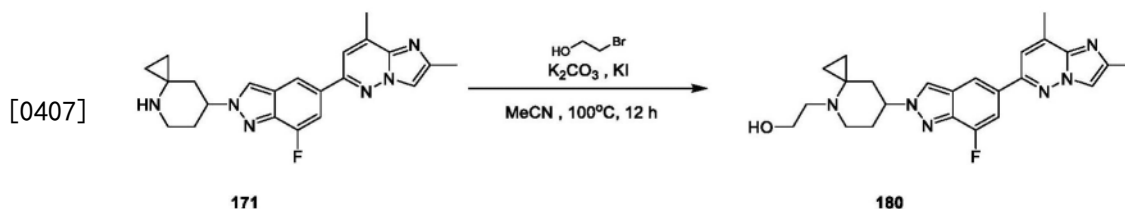
[0402] 向6-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(50.0mg, 128 μ mol, 1.0eq)于甲醇(1.00mL)中的溶液中添加三甲胺(35.6 μ L, 256 μ mol, 2.0eq),将混合物在30℃下搅拌30分钟。接着,将乙酸(7.32 μ L, 128 μ mol, 1.0eq)、氰基硼氢化钠(8.05mg, 128 μ mol, 1.0eq)和甲醛(7.69mg, 256 μ mol, 2.0eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在25℃下搅拌12h。用水(3.00mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3 $\times$ 3.00mL)萃取,用盐水(3.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过制备型HPLC(条件2,梯度7)纯化残留物,得到呈固体状的6-[7-氟-2-(4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(8.53mg, 16%)。LCMS: (ESI, m/z): 405.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.56 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J=1.2, 13.1Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.0Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.87 (t, J=12.5Hz, 1H), 2.66 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (dd, J=4.2, 12.4Hz, 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)

[0403] 实施例10:合成化合物177



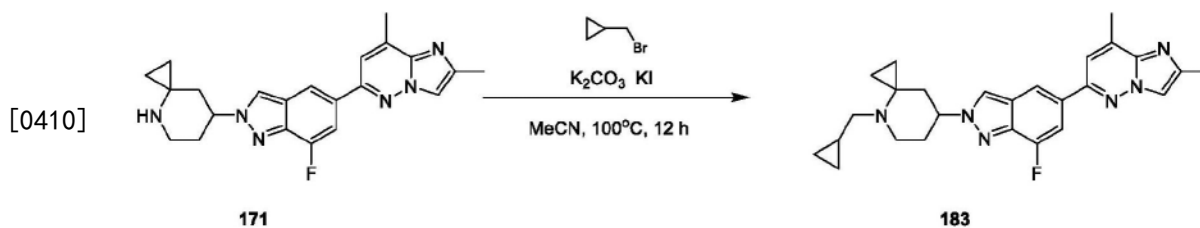
[0405] 向6-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(50.0mg,128 μ mol,1.0eq)于甲醇(1.0mL)中的溶液中添加三甲胺(35.6 μ L,256 μ mol,2.0eq),将混合物在25℃下搅拌30分钟。接着,将乙酸(7.32 μ L,128 μ mol,1.0eq)、氰基硼氢化钠(8.05mg,128 μ mol,1.0eq)和乙醛(11.2mg,256 μ mol,2.0eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在25℃下搅拌11.5h。用水(3.00mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3 $\times$ 3.00mL)萃取,用盐水(3.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过制备型HPLC(条件2,梯度7)纯化残留物,得到呈固体状的6-[2-(4-乙基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(11.6mg,22%)。LCMS:(ESI,m/z):419.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ ppm 8.56(d,J=2.7Hz,1H),8.21(d,J=1.2Hz,1H),7.90(d,J=0.7Hz,1H),7.77(dd,J=1.2,13.1Hz,1H),7.63(d,J=1.0Hz,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=1.0Hz,3H),2.48(d,J=0.6Hz,4H),1.99-1.90(m,1H),1.35(br dd,J=2.6,13.1Hz,1H),1.15(t,J=7.3Hz,3H),0.86-0.73(m,2H),0.70-0.58(m,2H)

[0406] 实施例11:合成化合物180



[0408] 将2-溴乙醇(90.9 μ L,1.28mmol,5.0eq)、6-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(100mg,256 μ mol,1.0eq)、碳酸钾(176mg,1.28mmol,5.0eq)、碘化钾(212mg,1.28mmol,5.0eq)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的混合物在100℃下搅拌12h。用水(3.00mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3 $\times$ 3.00mL)萃取,用盐水(3.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过制备型HPLC(条件4,梯度1)纯化残留物,得到呈固体状的2-[7-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-吡唑-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛-4-基]乙醇(18.0mg,16%)。LCMS:(ESI,m/z):435.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ ppm 8.55(d,J=2.8Hz,1H),8.20(d,J=1.0Hz,1H),7.89(s,1H),7.75(dd,J=1.1,13.1Hz,1H),7.62(d,J=0.9Hz,1H),4.82-4.79(m,1H),3.66-3.56(m,2H),3.24-3.07(m,3H),2.90(td,J=6.8,13.4Hz,1H),2.72(t,J=12.4Hz,1H),2.66(s,3H),2.52-2.46(m,4H),1.93(br dd,J=1.9,12.7Hz,1H),1.40-1.33(m,1H),0.84-0.72(m,2H),0.66-0.52(m,2H)

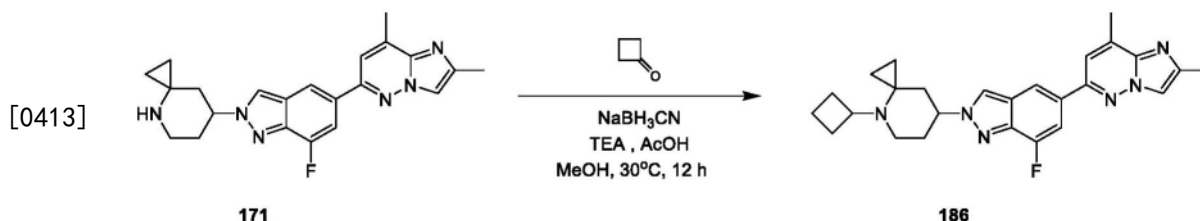
[0409] 实施例12:合成化合物183



[0411] 将溴甲基环丙烷(172mg,1.28mmol,5.0eq)、6-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(100mg,256 μ mol,1.0eq)、碳酸钾(176mg,

1.28mmol, 5.0eq)、碘化钾(212mg, 1.28mmol, 5.0eq)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的混合物在100℃下搅拌12h。用水(3.00mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×3.00mL)萃取,用盐水(3.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过制备型HPLC(条件4,梯度2)纯化残留物,得到呈固体状的6-[2-[4-(环丙基甲基)-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(5.32mg, 5%)。LCMS: (ESI, m/z): 445.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.55 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.2, 13.1Hz, 1H), 7.62 (d, J=0.9Hz, 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=0.8Hz, 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)

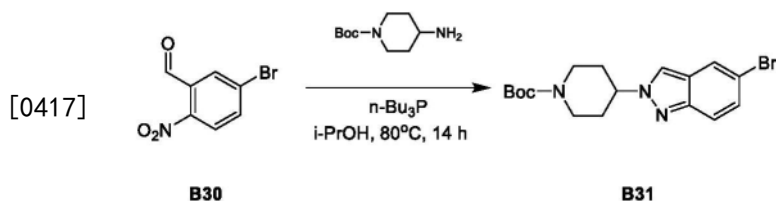
[0412] 实施例13:合成化合物186



[0414] 向6-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(50.0mg, 128μmol, 1.0eq)于甲醇(1.0mL)中的溶液中添加三甲胺(35.6μL, 256μmol, 2.0eq),将混合物在30℃下搅拌30min。接着,将乙酸(7.32μL, 128μmol, 1.0eq)、氰基硼氢化钠(8.05mg, 128μmol, 1.0eq)和环丁酮(38.2μL, 512μmol, 2.0eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在30℃下搅拌11.5h。LCMS显示反应完成。用水(3.00mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3×3.00mL)萃取,用盐水(3.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过制备型HPLC(条件4,梯度3)纯化残留物,生成残留物。通过制备型HPLC(条件4,梯度2)纯化残留物,生成呈固体状的(6-[2-(4-环丁基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(11.2mg, 10%)。LCMS: (ESI, m/z): 445.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (dd, J=1.1, 13.1Hz, 1H), 7.64 (d, J=0.8Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.01 (dt, J=2.6, 13.4Hz, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.67 (d, J=0.8Hz, 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)

[0415] 实施例14:合成化合物192

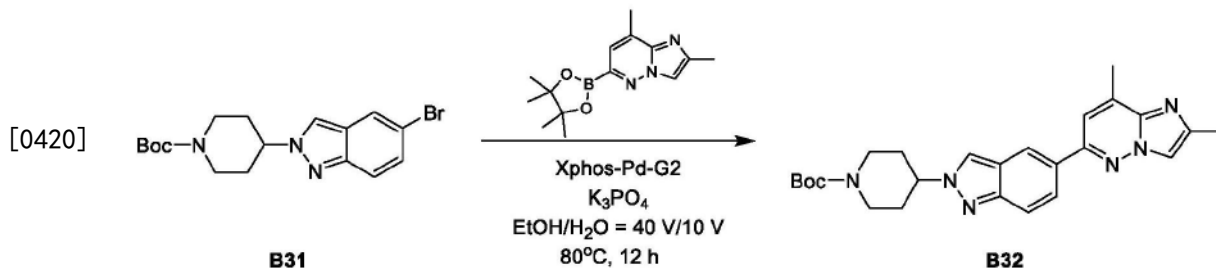
[0416] 合成中间体B31



[0418] 将5-溴-2-硝基-苯甲醛(1.0g, 4.35mmol, 1.0eq)和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(41-2, 957mg, 4.78mmol, 1.10eq)于丙-2-醇(15.0mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。将反应

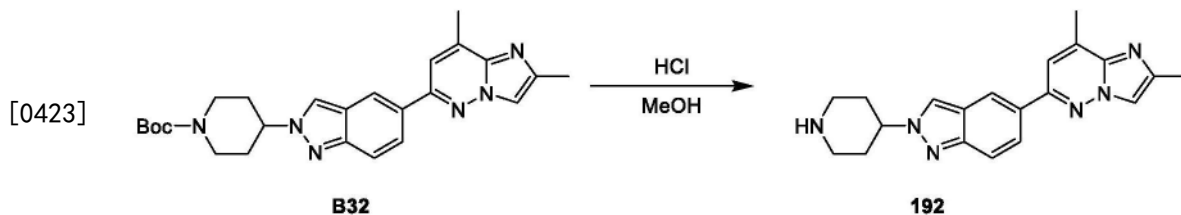
冷却至25℃,并添加三丁基膦(2.64g,13.0mmol,3.22mL,3.0eq)。接着将反应混合物在80℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1,Rf=0.4)显示反应完成。用水(30.0mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取,用盐水(30.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过快速柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化残留物,生成呈油状的4-(5-溴吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.20g,73%产率)。LCMS:(ESI,m/z):381.2[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 7.91(s,1H),7.82(d,J=0.9Hz,1H),7.59(d,J=9.1Hz,1H),7.34(dd,J=1.6,9.1Hz,1H),4.55(tt,J=4.0,11.5Hz,1H),2.95(br t,J=11.6Hz,2H),2.29-2.20(m,2H),2.14-2.06(m,2H),1.76-1.56(m,2H),1.49(s,9H)

[0419] 合成中间体B32



[0421] 向2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪(143mg,525umol,1.0eq)、4-(5-溴吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,525umol,1.0eq)和磷酸钾(446mg,2.10mmol,4.0eq)于乙醇(20.0mL)和H₂O(5.00mL)中的混合物中添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(Ii)(41.3mg,52.5umol,0.100eq)。接着将反应混合物在80℃下搅拌12h。用水(50.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取,用盐水(30.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过快速柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化残留物,生成呈固体状的4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,43%)。LCMS:(ESI,m/z):447.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 8.21(s,1H),8.07(s,1H),7.94(dd,J=1.6,9.1Hz,1H),7.82(d,J=9.1Hz,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)

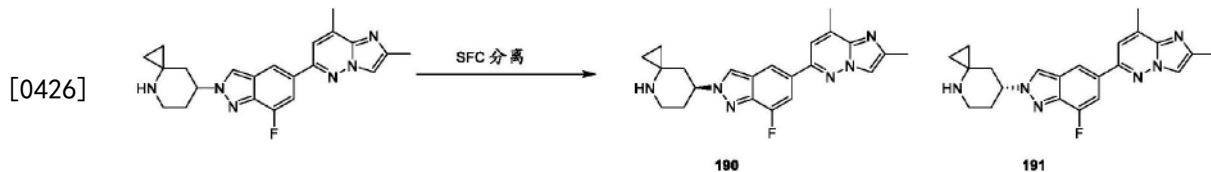
[0422] 合成化合物192



[0424] 将4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(41-4,200mg,447umol,1.0eq)于HCl/甲醇(4.0M,0.100mL)中的溶液在25℃下搅拌1h。LCMS显示反应完成。过滤反应混合物并在减压下干燥滤饼,生成残留物。用甲基叔丁基醚(5.00mL)湿磨残留物并过滤。在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的2,8-二甲基-6-[2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]咪唑并[1,2-b]吡嗪(69.9mg,43%)。LCMS:(ESI,m/z):347.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δppm 8.61-8.54(m,2H),8.30(dd,J=0.9,6.1Hz,2H),8.13(dd,J=

1.7, 9.2Hz, 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)

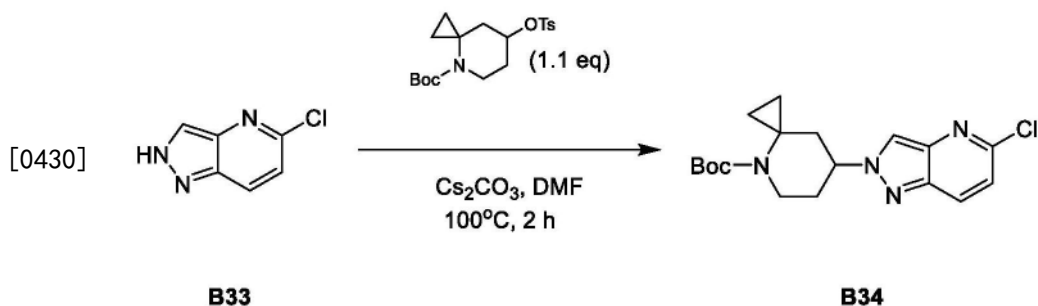
[0425] 实施例15:合成化合物190和191



[0427] 通过SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm*30mm, 10 μ m);流动相:[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ /乙醇];B%:20%-40%, 13min)分离6-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(EVAL-0167-0028, 500mg),生成呈白色固体状的6-[2-[(7S)-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(35.5mg, 7.11%产率)和呈固体状的6-[2-[(7R)-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(33.7mg, 7%产率)。化合物190:LCMS (ESI, m/z): 391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) 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) 化合物191:LCMS (ESI, m/z): 391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) 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)

[0428] 实施例16:合成化合物201

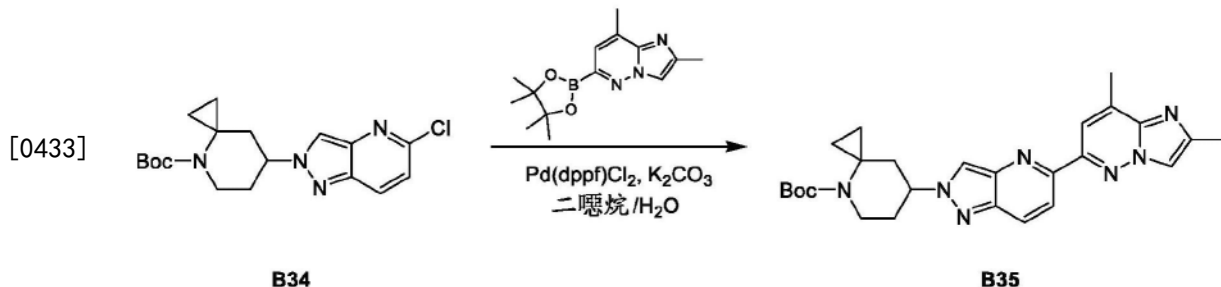
[0429] 合成中间体B34



[0431] 向5-氯-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(300mg, 1.95mmol, 1.00eq)、7-(对甲苯基磺酰氧基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(819mg, 2.15mmol, 1.10eq)于二甲基甲酰胺(7.50mL)中的悬浮液中添加碳酸铯(1.91g, 5.86mmol, 3.00eq)。将反应在100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2h。用水(20.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3 $\times$ 20.0mL)萃取,用盐水(20.0mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(条件3,梯度2)纯化残留物,得到呈固体状的7-(5-氯吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(180mg, 25%)。LCMS: (ESI, m/z): 363.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.10 (s,

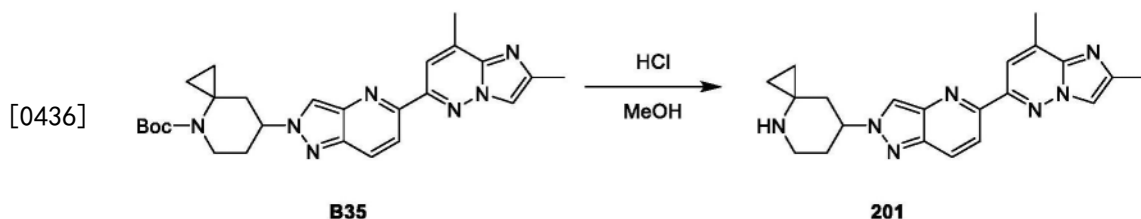
1H), 7.99 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 4.27 (br d, J=13.5Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.26 (br dd, J=2.2, 12.8Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.60 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H)

[0432] 合成中间体B35



[0434] 向7-(5-氯吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(40-4, 90.0mg, 248μmol, 1.00eq)、2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(A2, 241mg, 248μmol, 1.00eq)、碳酸钾(137mg, 992μmol, 4.00eq)于二噁烷(1.20mL)和H₂O(0.300mL)中的混合物中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯钯(II)(18.1mg, 24.8μmol, 0.100eq)。将反应在80℃下搅拌2h。用水(10.0mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取,用盐水(10.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过快速柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化残留物,生成呈固体状的7-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(40-3, 200mg, 85%)。LCMS: (ESI, m/z): 474.6[M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.36-8.28 (m, 2H), 8.15 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.87 (tt, J=4.3, 11.7Hz, 1H), 4.29 (br d, J=12.2Hz, 1H), 3.11 (br t, J=12.0Hz, 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)

[0435] 合成化合物201

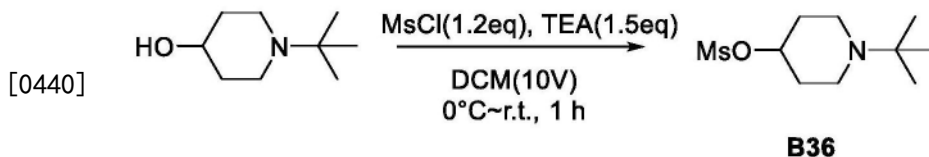


[0437] 将7-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(40-3, 150mg, 316μmol, 1.00eq)于HCl/MeOH(4.0M, 1.50mL)中的溶液在25℃下搅拌1h。在减压下浓缩反应混合物,生成残留物。通过制备型HPLC(条件4, 梯度3)纯化残留物,得到呈固体状的6-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(70.0mg, 59.1%)。LCMS: (ESI, m/z): 374.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.15 (ddd, J=4.3, 11.0, 15.4Hz, 1H), 3.69 (td, J=3.6, 12.8Hz, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.80 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.68-2.62 (m, 3H), 2.62-2.53 (m, 2H), 1.97 (dd, J=3.8, 13.7Hz, 1H), 1.16 (t, J=2.8Hz, 2H), 1.13-1.06

(m, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H)

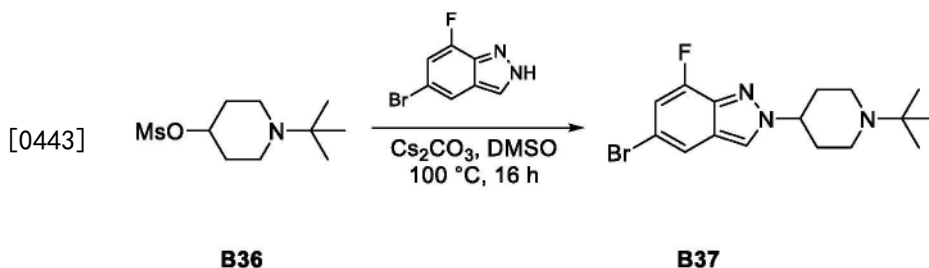
[0438] 实施例17:合成化合物207

[0439] 合成中间体B36



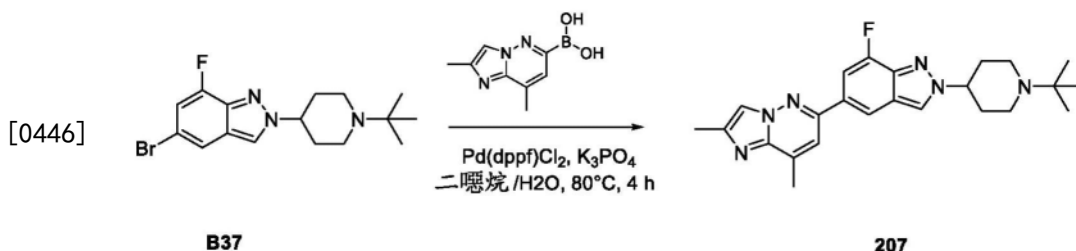
[0441] 在室温下向50mL瓶中添加DCM(9mL)中的1-叔丁基哌啶-4-醇(900mg, 5.723mmol, 1equiv)和TEA(868.71mg, 8.585mmol, 1.5equiv)。在0°C下在1min内向上述混合物中逐滴添加MsCl(786.63mg, 6.868mmol, 1.2equiv)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。在室温下用水淬灭反应物。在室温下用NaHCO₃淬灭反应物。用DCM(3x 18mL)萃取所得混合物。用NaCl溶液(2x 20mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后。在减压下浓缩所得混合物。这产生呈固体状的甲烷磺酸1-叔丁基哌啶4-基酯(800mg, 59%)。LCMS: (ESI, m/z): 235 [M+H]⁺

[0442] 合成中间体B37



[0444] 在室温下向50mL瓶中添加DMSO(9mL)中的甲烷磺酸1-叔丁基哌啶-4-基酯(840mg, 3.569mmol, 1.5equiv)和5-溴-7-氟-2H-吡唑(511.66mg, 2.379mmol, 1equiv)以及Cs₂CO₃(2325.89mg, 7.138mmol, 3equiv)。在100°C下将所得混合物再搅拌16h。使混合物冷却至室温。在室温下用H₂O淬灭反应物。用EA(3x 20mL)萃取所得混合物。用NaCl溶液(2x 20mL)洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残留物,用PE/EA(1:1)洗脱,得到呈固体状的5-溴-2-(1-叔丁基哌啶-4-基)-7-氟吡唑(110mg)。LCMS: (ESI, m/z): 353 [M+H]⁺

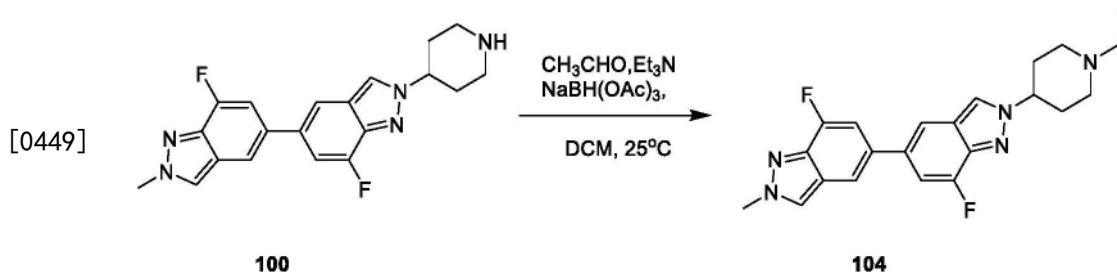
[0445] 合成化合物207



[0447] 在80°C下在氮气气氛下将5-溴-2-(1-叔丁基哌啶-4-基)-7-氟吡唑(90mg, 0.254mmol, 1equiv)、Pd(dppf)Cl₂(20.7mg, 0.025mmol, 0.10equiv)、2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基硼酸(72.78mg, 0.381mmol, 1.50equiv)和K₃PO₄(134.81mg, 0.635mmol, 2.50equiv)于二噁烷(5mL)和H₂O(1mL)中的溶液搅拌4h。使混合物冷却至室温。所得混合物经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残留物,用CH₂Cl₂/MeOH(10:1)洗脱。通过手性制备型HPLC(条件3,梯度1)纯化粗产物,得到呈固体状的2-(1-

叔丁基哌啶-4-基)-5-{2,8-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基}-7-氟吲唑(26.0mg,24%)。LCMS:(ESI,m/z):420[M+H]⁺¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ8.73(d,J=2.8Hz,1H),8.28(d,J=1.3Hz,1H),8.04(d,J=1.0Hz,1H),7.77-7.69(m,2H),4.52(s,1H),3.16(d,J=11.0Hz,2H),2.60(d,J=1.1Hz,3H),2.40(d,J=0.8Hz,3H),2.25(t,J=11.3Hz,2H),2.16-2.04(m,4H),1.08(s,9H)。

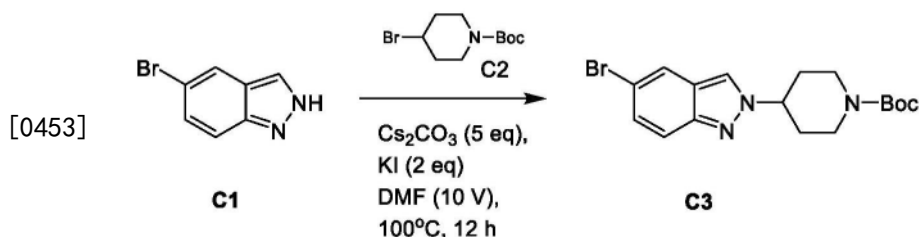
[0448] 实施例18:合成化合物104



[0450] 在15℃下在5min内向DCM(1.30mL)中的乙醛(3.90mg,35.4μmol,4.97μL,40%纯度,1.10eq)中逐滴添加TEA(3.26mg,32.1μmol,4.48μL,1eq)。将混合物在这一温度下搅拌5min,并且接着在15℃下添加7-氟-5-(7-氟-2-甲基-吲唑-5-基)-2-(4-哌啶基)吲唑(EVAL-0123-36,13.0mg,32.1μmol,1eq,HCl)。添加后,将混合物在这一温度下搅拌20min,并且接着在15℃下逐滴添加NaBH(OAc)₃(13.6mg,64.3μmol,2eq)。将所得混合物在15℃下搅拌3h。LCMS显示检测到期望的MS。在0℃下通过添加H₂O(0.5mL)来淬灭反应混合物,接着用二氯甲烷(500μL)稀释并用二氯甲烷(3×500μL)萃取。用盐水(1.00mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;流动相:[水(HCl)-CH₃CN];B%:1%-30%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的2-(1-乙基-4-哌啶基)-7-氟-5-(7-氟-2-甲基-吲唑-5-基)吲唑(EVAL-0123-0004,4.30mg,34%)。LCMS:(ESI,m/z):396.3[M+H]⁺¹H NMR(400MHz,Pyr) δppm 8.54(d,J=2.13Hz,1H)8.35(d,J=2.38Hz,1H)7.86(br d,J=7.25Hz,2H)7.64(br d,J=5.13Hz,2H)4.88(br s,1H)4.16(s,3H)3.38-3.53(m,2H)2.86(br d,J=4.75Hz,6H)2.56(br s,2H)1.30(br t,J=7.00Hz,3H)¹⁹F NMR(376MHz,Pyr) δppm-128.583,-128.610。

[0451] 实施例19:合成化合物105

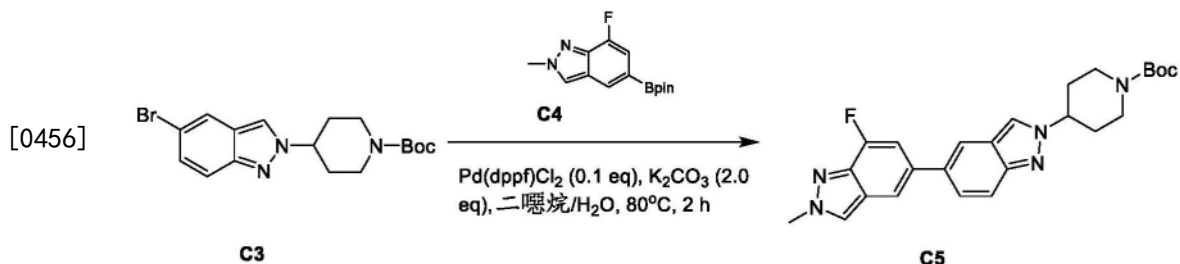
[0452] 合成中间体C3



[0454] 使5-溴-2H-吲唑(,1.00g,5.08mmol,1eq)、4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.02g,15.2mmol,2eq)、Cs₂CO₃(8.27g,25.3mmol,5eq)、KI(1.69g,10.1mmol,2eq)于DMF(10.0mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在100℃下在N₂气氛下将混合物搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1,R_f=0.27)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。过滤混合物并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75*30mm*3μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:45%-65%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的4-(5-溴吲唑-2-基)哌啶-1-甲

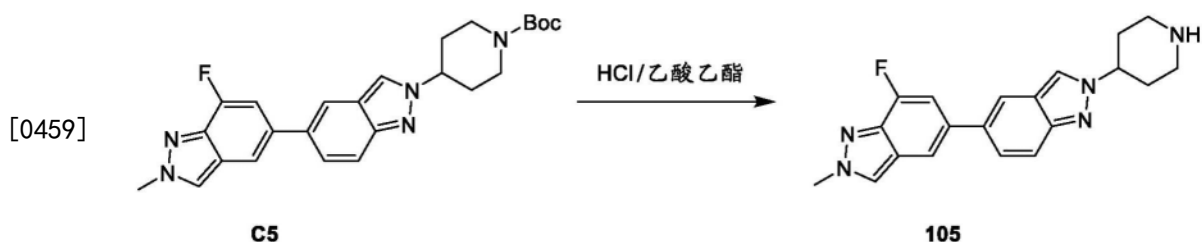
酸叔丁酯 (100mg) LCMS: (ESI, m/z): 324.0, 326.0 $[M+H-t-Bu]^+H$ NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ ppm 7.90 (s, 1H) 7.82 (d, 1H, $J=1.3$ Hz) 7.59 (d, 1H, $J=9.0$ Hz) 7.34 (dd, 1H, $J=1.7, 9.2$ Hz) 4.55 (tt, 1H, $J=4.0, 11.6$ Hz) 4.2-4.5 (m, 2H) 2.95 (br t, 2H, $J=11.3$ Hz) 2.2-2.3 (m, 2H) 2.09 (dq, 2H, $J=4.5, 12.2$ Hz) 1.49 (s, 9H)

[0455] 合成中间体C5



[0457] 在 N_2 气氛下向4-(5-溴吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (EVAL-0123-24, 100mg, 262 μ mol, 1eq) 和7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (72.6mg, 262 μ mol, 1eq) 于二噁烷 (1.00mL) 中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (19.2mg, 26.3 μ mol, 0.1eq) 和K₂CO₃ (72.6mg, 525 μ mol, 2eq)。将混合物在80℃下搅拌2h。TLC (乙酸乙酯, $R_f=0.44$) 显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。将反应混合物冷却至25℃并且在25℃下通过添加水 (10.0mL) 来淬灭, 并且接着用乙酸乙酯 (3×30.0mL) 萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成残留物, 通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残留物, 生成呈固体状的4-[5-(7-氟-2-甲基-吡啶-5-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20.0mg, 16.9%)。LCMS: (ESI, m/z): 450.3 $[M+H]^+H$ NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 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)

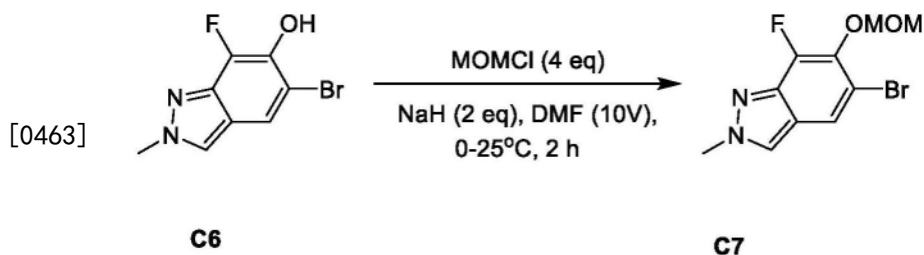
[0458] 合成化合物105



[0460] 在 N_2 气氛下向4-[5-(7-氟-2-甲基-吡啶-5-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20.0mg, 44.4 μ mol, 1eq) 于乙酸乙酯 (1.00mL) 中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯 (4M, 1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌6h。TLC (乙酸乙酯, $R_f=0.10$) 显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH (10.0mL) 中再结晶来纯化粗产物, 生成呈固体状的7-氟-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)吡啶-5-基]吡啶 (EVAL-0123-0003, 17.2mg, 91.6%)。LCMS: (ESI, m/z): 350.1 $[M+H]^+H$ NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) 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)

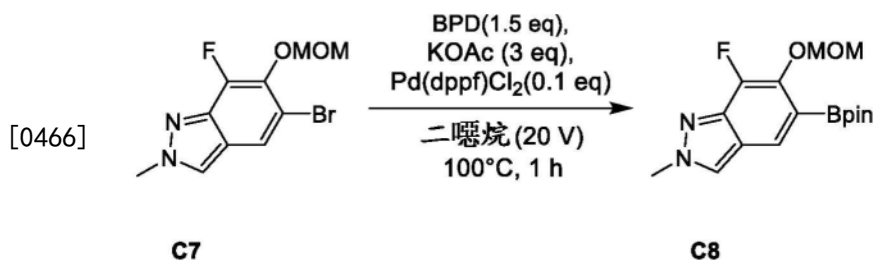
[0461] 实施例20: 合成化合物107

[0462] 合成中间体C7



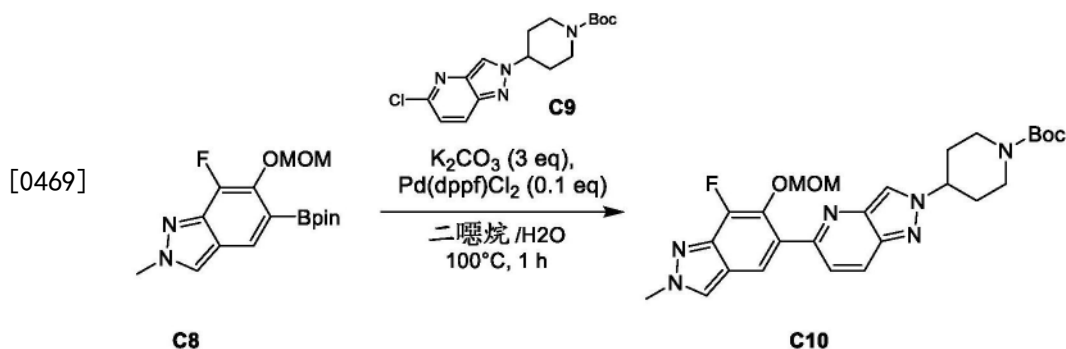
[0464] 在0℃下在N₂保护下向5-溴-7-氟-2-甲基-吡唑-6-醇(1.50g,6.12mmol,1eq)于DMF(15.0mL)中的溶液中添加NaH(489mg,12.2mmol,60%纯度,2eq)。将混合物在0℃下搅拌1h。接着,在0℃下在N₂保护下将MOMCl(1.97g,24.4mmol,1.86mL,4eq)添加至上述混合物中。使混合物加温至25℃并搅拌1h。通过水(50.0mL)淬灭反应物并用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取所得混合物。用盐水(50.0mL)洗涤合并的有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成呈固体状的5-溴-7-氟-6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡唑(1.60g,90%)。LCMS:(ESI,m/z):289,231[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.86(s,1H),7.68(s,1H),5.24(s,2H),4.21(s,3H),3.68(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃)δppm-143.538(s,1F)

[0465] 合成中间体C8



[0467] 在N₂保护下向5-溴-7-氟-6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡唑(750mg,2.59mmol,1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(988mg,3.89mmol,1.5eq)于二噁烷(7.50mL)中的混合物中添加乙酸钾(763mg,7.78mmol,3eq)和Pd(dppf)Cl₂(189.82mg,259.43μmol,0.1eq)。将混合物在100℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在减压下浓缩,生成呈油状的7-氟-6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(850mg,82.8%)。粗产物未经任何纯化直接使用。LCMS:(ESI,m/z):337[M+H]⁺。

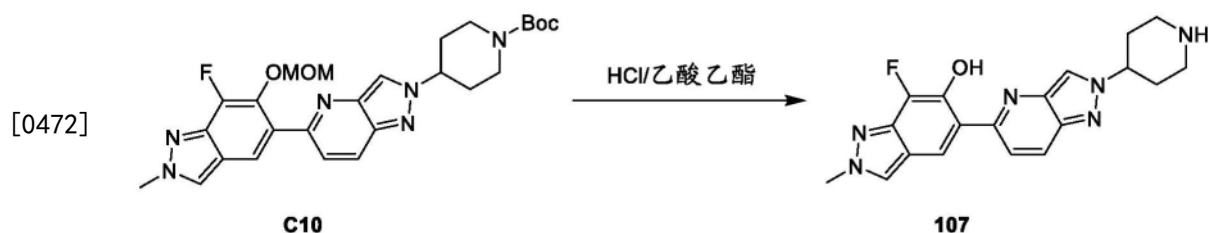
[0468] 合成中间体C10



[0470] 向7-氟-6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(100mg,297μmol,1eq)和4-(5-氯吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔

丁酯 (50.1mg, 148 μ mol, 0.5eq) 于二噁烷 (1.50mL) 中的混合物中添加碳酸二钾 (123mg, 892 μ mol, 3eq) 于H₂O (300 μ L) 中的溶液。用N₂吹扫3次后, 并且接着将环戊基 (二苯基) 膦; 二氯钯; 铁 (21.7mg, 29.7 μ mol, 0.1eq) 添加至上述混合物中, 并且在100℃下在N₂气氛下将混合物搅拌1h。过滤反应混合物并在减压下浓缩, 生成残留物。通过柱色谱 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1) 纯化残留物, 生成呈油状的4-[5-[7-氟-6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡唑-5-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20.0mg, 13%)。LCMS: (ESI, m/z): 511 [M+H]⁺。

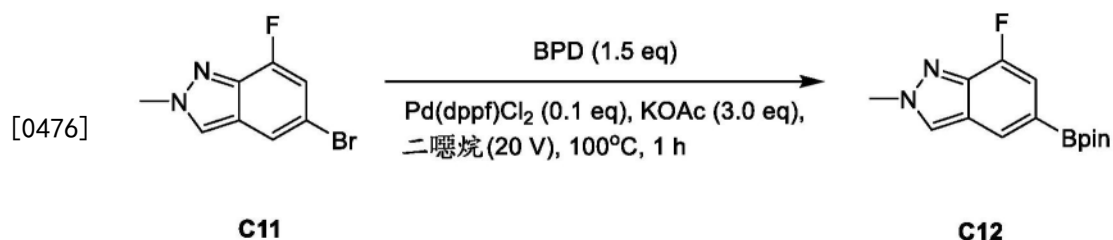
[0471] 合成化合物107



[0473] 将4-[5-[7-氟-6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡唑-5-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (EVAL-0123-3, 20.0mg, 39.1 μ mol, 1eq) 于HCl/EtOAc (1.00mL, 4M) 中的混合物在20℃下搅拌1h。LCMS显示起始材料已完全消耗。过滤反应混合物并在减压下浓缩滤饼, 生成呈黄色固体状的7-氟-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]吡唑-6-醇 (EVAL-0123-0005, 13.0mg, 82.3%)。LCMS: (ESI, m/z): 367 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.97-9.18 (m, 1H), 8.81-8.94 (m, 2H), 8.51 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.83-5.03 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.09-3.22 (m, 2H), 2.34-2.40 (m, 4H)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm -157.953 (m, 1F),

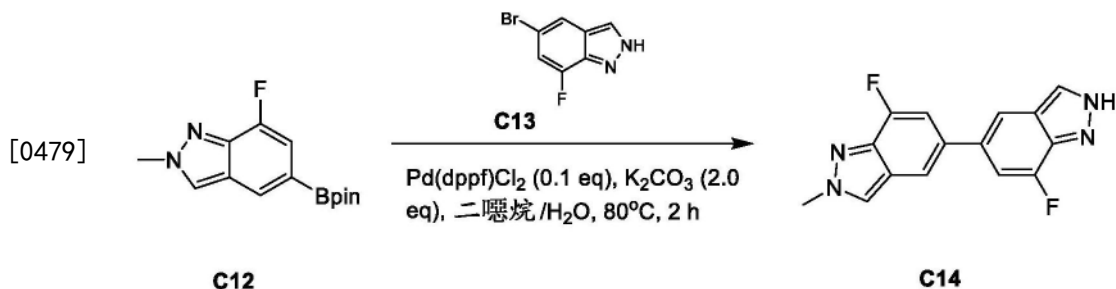
[0474] 实施例21: 合成化合物108

[0475] 合成中间体C12



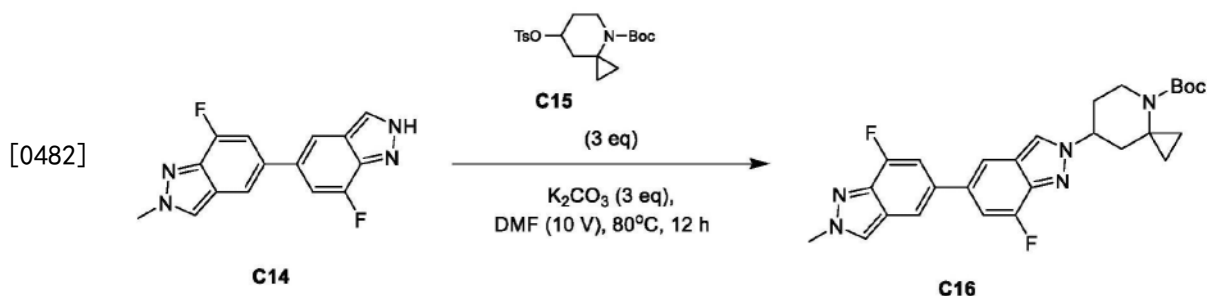
[0477] 使5-溴-7-氟-2-甲基-吡唑 (800mg, 3.49mmol, 1eq)、BPD (887mg, 4.63mmol, 1.5eq)、KOAc (1.03g, 10.5mmol, 3eq)、Pd (dppf) Cl₂ (142mg, 349 μ mol, 0.1eq) 于二噁烷 (6.00mL) 中的混合物脱气并用N₂吹扫3次, 并且接着在100℃下在N₂气氛下将混合物搅拌1h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液, 生成残留物。通过柱色谱 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1) 纯化残留物, 生成呈固体状的7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑 (890mg, 92%)。LCMS: (ESI, m/z): 277.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89-8.07 (m, 2H) 7.25-7.28 (m, 1H) 4.26 (s, 3H) 1.38 (s, 12H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ ppm -130.794。

[0478] 合成中间体C14



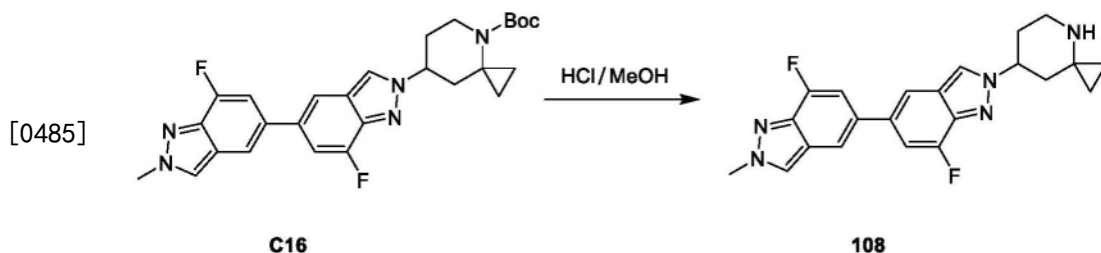
[0480] 使7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(700mg, 2.54mmol, 1.1eq)、5-溴-7-氟-2H-吡唑(495mg, 2.30mmol, 1eq)、K₂CO₃(637mg, 4.61mmol, 2eq)和Pd(dppf)Cl₂(168mg, 230μmol, 0.1eq)于二噁烷(7.00mL)和H₂O(700μL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着将混合物在80°C下搅拌2h。LCMS显示检测到期望的MS。过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化残留物,生成呈固体状的7-氟-5-(7-氟-2H-吡唑-5-基)-2-甲基-吡唑(EVAL-0123-26, 210mg, 32.0%)。LCMS: (ESI, m/z): 285.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 10.03-10.53 (m, 1H) 8.17 (d, J=3.30Hz, 1H) 8.01 (d, J=2.57Hz, 1H) 7.74 (d, J=1.10Hz, 1H) 7.62 (d, J=1.22Hz, 1H) 7.39 (dd, J=11.92, 1.16Hz, 1H) 6.65-6.75 (m, 1H) 4.29 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ ppm -126.56, -128.35, -131.73

[0481] 合成中间体C16



[0483] 使7-氟-5-(7-氟-2H-吡唑-5-基)-2-甲基-吡唑(50.0mg, 175μmol, 1eq)、7-(对甲苯基磺酰氧基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(201mg, 527μmol, 3eq)、K₂CO₃(72.9mg, 527μmol, 3eq)于DMF(500μL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在80°C下在N₂气氛下将混合物搅拌12h在0°C下通过添加H₂O(20.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(3.00mL)稀释并用乙酸乙酯(3×4.00mL)萃取。用盐水(3×4.00mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:50%-70%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的7-[7-氟-5-(7-氟-2-甲基-吡唑-5-基)吡唑-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(17.0mg, 13.9%)。LCMS: (ESI, m/z): 494.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (d, J=2.03Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.62Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.19Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.19Hz, 1H), 7.34 (dd, J=13.47, 1.19Hz, 1H), 7.24 (dd, J=12.40, 1.19Hz, 1H), 5.03-5.18 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 4H), 3.10 (br t, J=12.99Hz, 1H), 2.69 (br t, J=12.40Hz, 1H), 2.23-2.41 (m, 1H), 2.12 (br dd, J=12.93, 1.73Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.33-1.45 (m, 2H), 0.85-0.99 (m, 1H), 0.57-0.73 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm -128.430。

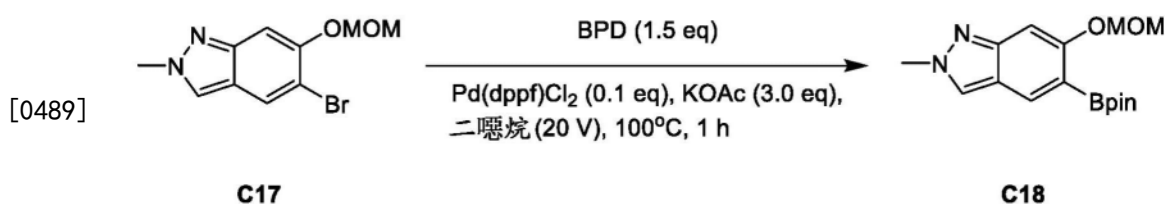
[0484] 合成化合物108



[0486] 使7-[7-氟-5-(7-氟-2-甲基-吡唑-5-基)吡唑-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(15.0mg, 30.3 μ mol, 1eq)于HCl/MeOH(4M, 1.52mL, 2.eq)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在15℃下在N₂气氛下将混合物搅拌4h。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(HCl)-CH₃CN];B%:1%-50%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-5-(7-氟-2-甲基-吡唑-5-基)吡唑(EVAL-0123-28, 7.92mg, 61%)。LCMS:(ESI, m/z):394.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.46(d, J=2.63Hz, 1H) 8.34(d, J=2.63Hz, 1H) 7.77(dd, J=3.25, 1.25Hz, 2H) 7.38(ddd, J=12.95, 8.69, 1.38Hz, 2H) 5.02-5.09(m, 1H) 4.26(s, 3H) 3.61-3.70(m, 1H) 3.42(br dd, J=7.38, 2.75Hz, 1H) 2.84-2.97(m, 1H) 2.46-2.63(m, 2H) 1.95(dd, J=14.07, 3.69Hz, 1H) 1.13-1.22(m, 2H) 0.96-1.12(m, 2H)。¹⁹F NMR(376MHz, MeOD-d₄) δ ppm-131.198, -131.239。

[0487] 实施例22:合成化合物110

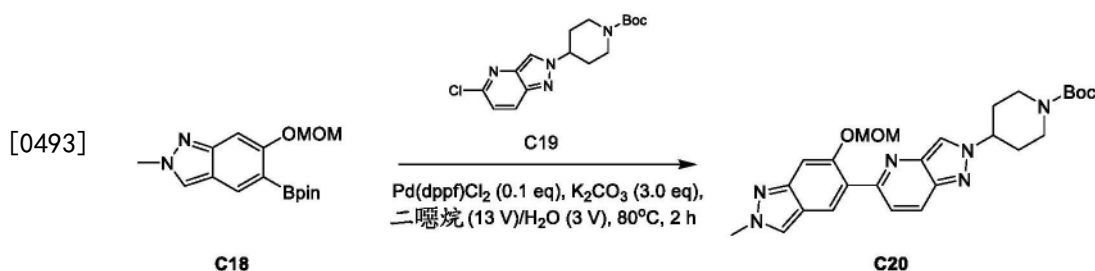
[0488] 合成中间体C18



[0490] 在氮气气氛下向4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(210mg, 829 μ mol, 1.5eq)、5-溴-6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡唑(150mg, 553 μ mol, 1eq)和环戊基(二苯基)膦;二氯甲烷;二氯

[0491] 钯;铁(45.1mg, 55.3 μ mol, 0.1eq)于1,4-二噁烷(2.00mL)中的混合物中添加乙酸钾(162mg, 1.66mmol, 3.0eq)。将所得混合物在100℃下搅拌1h。用乙酸乙酯(30.0mL)稀释反应混合物并过滤,在减压下浓缩滤液,生成呈固体状的6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(300mg)。粗产物未经进一步纯化直接地用于下一步骤中。LCMS:(ESI, m/z):319.1[M+H]⁺。

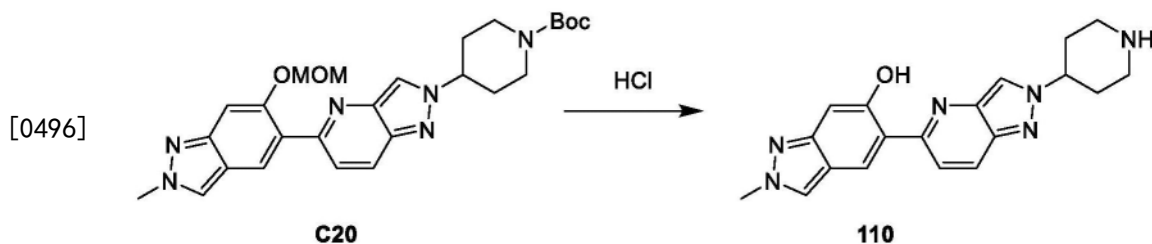
[0492] 合成中间体C20



[0494] 在氮气气氛下向4-(5-氯吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(185mg,

550 μ mol, 1.00eq)、6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(175mg, 0.550mmol, 1eq)和 K_2CO_3 (228mg, 1.65mmol, 3.0eq)于1,4-二噁烷(2.00mL)和 H_2O (500 μ L)中的混合物中添加二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(35.8mg, 55.0 μ mol, 0.1eq)。将所得混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至20℃并用水(30.0mL)淬灭,用乙酸乙酯(5 $\times$ 10.0mL)萃取混合物。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(SiO_2 , 乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化反应混合物,生成呈固体状的4-(5-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2H-吡啶-5-基)-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 14.7%产率)。LCMS: (ESI, m/z): 493.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 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)

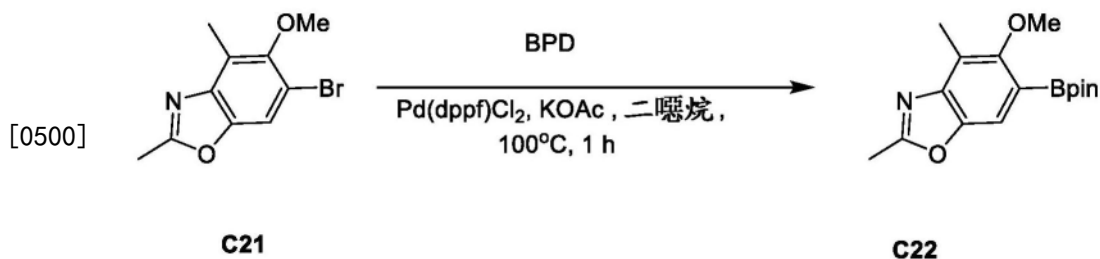
[0495] 合成化合物110



[0497] 在25℃下向4-[5-[6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡啶-5-基]吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(008-3, 40.0mg, 81.2 μ mol, 1eq)于DCM(2.00mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷溶液(2M, 2.00mL)持续2h。过滤反应混合物。在25℃下用乙酸乙酯(10.0mL)湿磨滤饼持续60min,生成呈固体状的2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]吡啶-6-醇(22.1mg, 70.9%)。LCMS: (ESI, m/z): 349.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.99(s, 1H) 8.93(d, $J=9.17$ Hz, 1H) 8.80(s, 1H) 8.52(s, 1H) 8.24(d, $J=9.17$ Hz, 1H) 7.19(s, 1H) 5.14-5.33(m, 1H) 4.35(s, 3H) 3.62-3.79(m, 2H) 3.34-3.47(m, 2H) 2.50-2.70(m, 4H)

[0498] 实施例23:合成化合物114

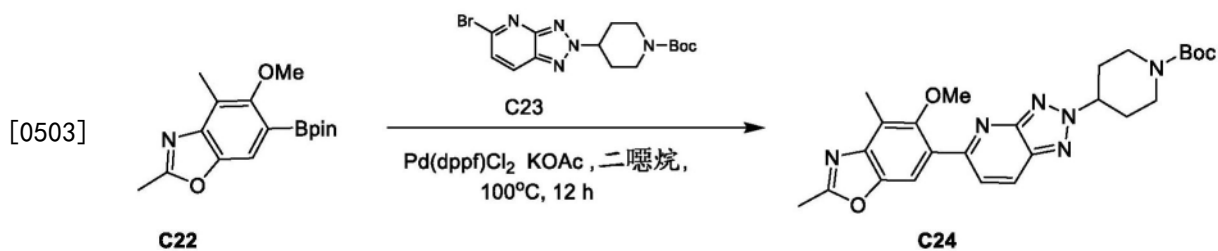
[0499] 合成中间体C22



[0501] 向6-溴-5-甲氧基-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑(300mg, 1.17mmol, 1eq)于二噁烷(6.00mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(446mg, 1.76mmol, 1.5eq)、KOAc(344mg, 3.51mmol, 3eq)和Pd(dppf)Cl₂(85.7mg, 117 μ mol, 0.1eq)。将反应在100℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在减压下浓缩,生成残留物。通过硅胶柱色谱纯化残留物,用石油醚/乙酸乙酯(10/1至3/1)洗脱,生成呈固体状的5-甲氧基-2,4-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噁唑(150mg, 42.2%)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.65(s, 1H) 3.80

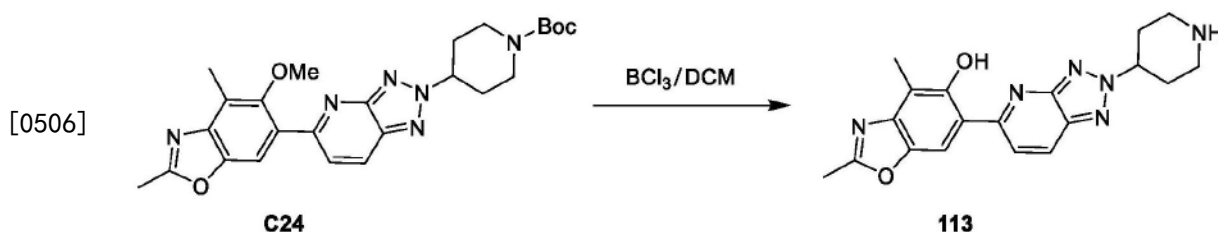
(s, 3H) 2.64 (s, 3H) 2.50 (s, 3H) 1.39 (s, 12H)

[0502] 合成中间体C24



[0504] 向4-(5-溴三唑并[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(253mg, 663 μ mol, 1.5eq)于二噁烷(2.80mL)中的溶液中添加5-甲氧基-2,4-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-苯并噁唑(134mg, 442 μ mol, 1eq)和KOAc(130mg, 1.33mmol, 3eq)以及二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(28.8mg, 44.2 μ mol, 0.1eq)。将反应混合物在120℃下搅拌12h。过滤反应混合物并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残留物,用石油醚/乙酸乙酯(10/1至3/1)洗脱,生成呈固体状的4-[5-(5-甲氧基-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)三唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(90.0mg, 42.5%)。LCMS: (ESI, m/z): 479.3 [M+H]⁺。

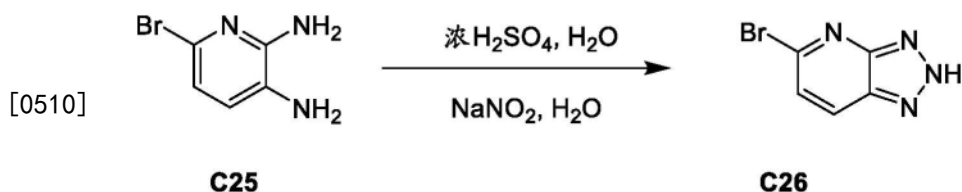
[0505] 合成化合物114



[0507] 向4-[5-(5-甲氧基-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)三唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(80.0mg, 167 μ mol, 1eq)于DCM(8.00mL)中的溶液中添加BCl₃(1M于DCM中, 501 μ L, 3eq)。将反应在40℃下搅拌5h。过滤反应混合物并且通过制备型HPLC(柱: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(HCl)-CH₃CN]; B%: 5%-55%, 8min)纯化滤饼, 生成呈固体状的5-甲氧基-2,4-二甲基-6-[2-(4-哌啶基)三唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-1,3-苯并噁唑(1.95mg, 3%)。LCMS: (ESI, m/z): 365.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.48 (d, J=9.1Hz, 1H) 8.27 (d, J=9.4Hz, 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)。

[0508] 实施例24: 合成化合物113

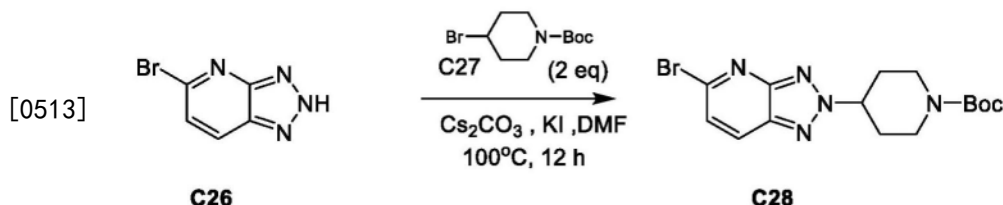
[0509] 合成中间体C26



[0511] 在5℃下向H₂SO₄(64.0mL)于H₂O(214mL)中的溶液中添加6-溴吡啶-2,3-二胺(5.00g, 26.6mmol, 1eq)。将反应在这一温度下搅拌0.5h。接着, 添加NaNO₂(2.16g, 31.38mmol, 1.18eq)于H₂O(64.0mL)中的溶液并将反应混合物在25℃下搅拌16h。TLC(石油

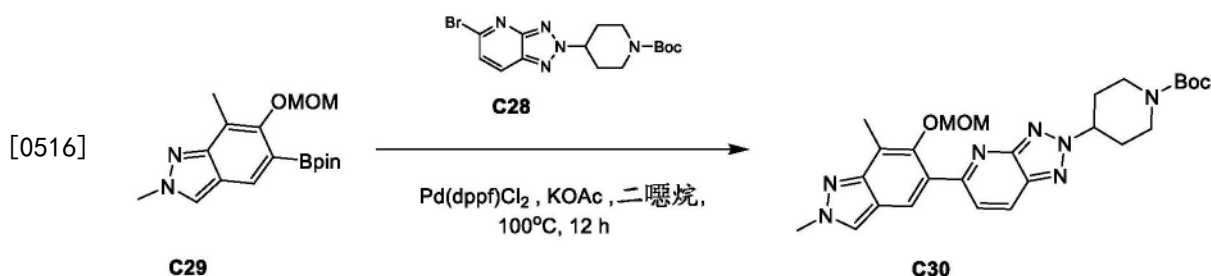
醚/乙酸乙酯=1/1, Rf=0.5) 显示所有起始材料均已消耗并生成新的主斑点。过滤反应混合物并用水洗涤滤饼, 并且接着在真空下干燥, 生成呈固体状的5-溴-2H-三唑并[4,5-b]吡啶 (3.00g, 57%)。LCMS: (ESI, m/z): 198.9, 209.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.27 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H) .。

[0512] 合成中间体C28



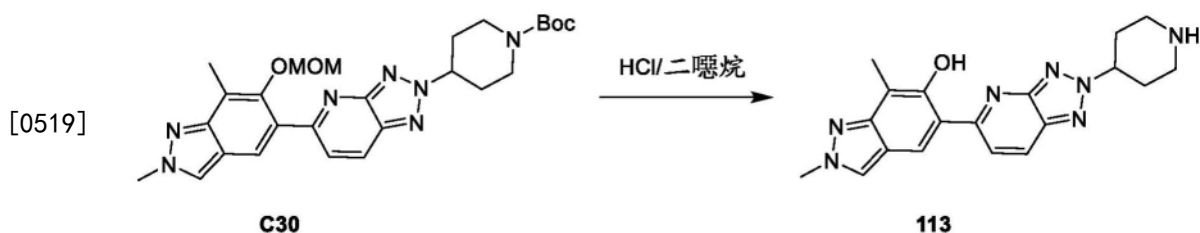
[0514] 向5-溴-2H-三唑并[4,5-b]吡啶 (3.00g, 15.0mmol, 1eq) 于DMF (40.0mL) 中的溶液中添加4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯 (7.97g, 30.1mmol, 2eq)、KI (5.00g, 30.1mmol, 2eq) 和Cs₂CO₃ (24.5g, 75.3mmol, 5eq)。将反应在100°C下搅拌12h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, Rf=0.8) 显示所有起始材料均已消耗并生成新的主斑点。过滤反应溶液并浓缩滤液。通过制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3um; 流动相: [水 (HCl) -CH₃CN]; B%: 40%-80%, 7min) 纯化残留物, 生成呈白色固体状的4-(5-溴三唑并[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.40g, 41.6%)。LCMS: (ESI, m/z): 326.0, 328.0 [M+H-tBu]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (d, J=8.7Hz, 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)。

[0515] 合成中间体C30



[0517] 向6-(甲氧基甲氧基)-2,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑 (50.0mg, 150umol, 1eq) 于二噁烷 (2.00mL) 中的溶液中添加4-(5-溴三唑并[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (86.3mg, 225umol, 1.5eq)、KOAc (44.2mg, 451umol, 3eq) 和二叔丁基 (环戊基) 膦; 二氯钯; 铁 (9.81mg, 15.0umol, 0.1eq)。将反应在100°C下搅拌12h。过滤反应混合物并浓缩滤液, 生成呈油状的4-[5-(6-羟基-2,7-二甲基-吡唑-5-基)三唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (40.0mg, 13.0%)。粗产物未经任何纯化直接地用于下一步骤中。LCMS: (ESI, m/z): 508.3 [M+H]⁺

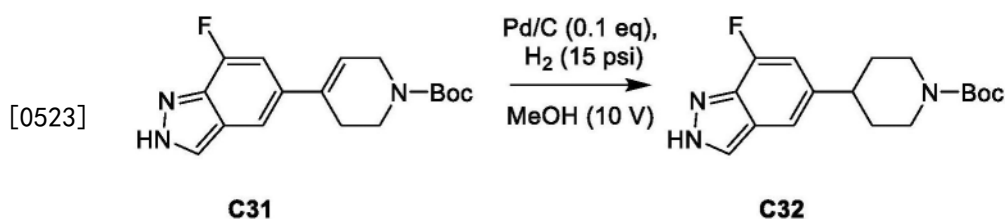
[0518] 合成化合物113



[0520] 向粗物质4-[5-(6-羟基-2,7-二甲基-吡唑-5-基)三唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 80.0 μ mol, 1eq)中添加HCl/二噁烷(2.00mL), 并将混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(柱: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μ m; 流动相: [水(HCl)-CH₃CN]; B%: 30%-80%, 7min)纯化残留物, 生成呈固体状的2,7-二甲基-5-[2-(4-哌啶基)三唑并[4,5-b]吡啶-5-基]吡唑-6-醇(11.2mg)。LCMS: (ESI, m/z): 364.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.85 (s, 1H) 8.76 (s, 1H) 8.61 (d, J=9.4Hz, 1H) 8.42 (d, J=9.4Hz, 1H) 5.32-5.37 (m, 1H) 4.35 (s, 3H) 3.64 (td, J=4.1, 13.2Hz, 2H) 3.47-3.35 (m, 2H) 2.78-2.55 (m, 4H) 2.49 (s, 3H)。

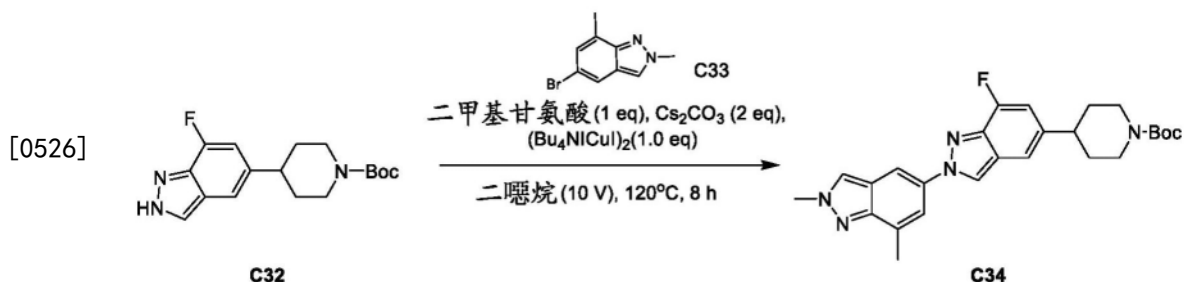
[0521] 实施例25: 合成化合物115

[0522] 合成中间体C32



[0524] 在N₂气氛下向4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 126 μ mol, 1eq)于MeOH(4.00mL)中的溶液中添加Pd/C(29.7mg, 12.6 μ mol, 5%纯度, 0.1eq)。使悬浮液脱气并用H₂吹扫3次。在25℃下在H₂(15Psi)下将混合物搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.38)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。通过硅藻土滤垫过滤后, 在减压下浓缩有机层, 得到呈油状的4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg, 59.6%)。LCMS: (ESI, m/z): 264.0 [M+H-tBu]⁺ ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ ppm 7.99-8.12 (1H, m), 7.39-7.62 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=12.3Hz), 4.23 (2H, br d, J=13.4Hz), 2.76-2.97 (3H, m), 1.89 (2H, br d, J=12.5Hz), 1.63 (2H, qd, J=12.6Hz, J=4.3Hz), 1.49 (s, 9H)

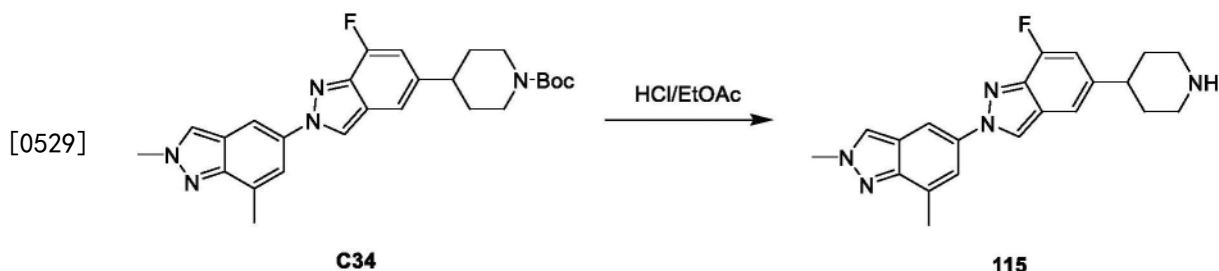
[0525] 合成中间体C34



[0527] 使4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg, 156 μ mol, 1eq)、5-溴-2,7-二甲基-吡唑(35.2mg, 156 μ mol, 1eq)、二甲基甘氨酸(16.1mg, 156 μ mol, 1eq)、碘铜; 四丁基铵; 二碘化物(175mg, 156 μ mol, 1eq)于二噁烷(2.00mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次, 并且接着在120℃下在N₂气氛下将混合物搅拌8h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.38)显示起始材料已消耗并生成主要的新斑点。通过硅藻土滤垫过滤后, 在减压下浓缩有机层, 蒸发至干, 得到残留物。通过制备型HPLC(柱: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-CH₃CN]; B%: 40%-70%, 8min)纯化残留物, 生成呈固体状的4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(16.0mg, 19.8%)。LCMS: (ESI, m/z): 464.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (氯仿-d, 400MHz) δ ppm 8.40 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (2H, d, J=8.4Hz),

7.64 (1H, s), 7.37 (1H, br s), 6.87 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 4.29 (5H, s), 2.78-2.92 (2H, m), 2.66-2.77 (4H, m), 1.91 (2H, br d, $J=12.5\text{Hz}$), 1.60-1.74 (2H, m), 1.49-1.52 (9H, m)

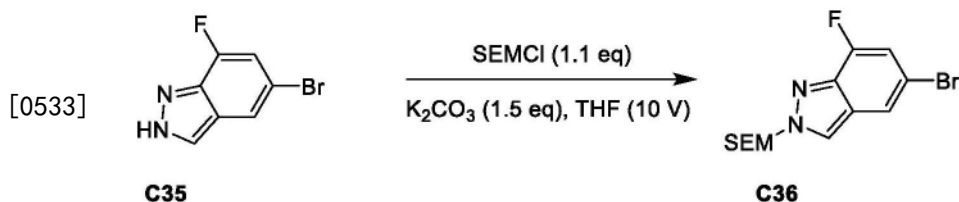
[0528] 合成化合物115



[0530] 在 N_2 气氛下向4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (16.0mg, 34.5 μmol , 1eq) 于EtOAc (500 μL) 中的溶液中添加HCl/EtOAc (4M, 1.23mL)。将混合物在25℃下搅拌12h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.01$) 显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH (10.0mL) 中再结晶来纯化粗产物, 生成呈固体状的2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-7-氟-5-(4-哌啶基)吡唑 (13.4mg, 95.9%, HCl)。LCMS: (ESI, m/z): 364.1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (MeOD- d_4 , 400MHz) δ_{ppm} 8.88 (d, 1H, $J=2.7\text{Hz}$), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=0.7\text{Hz}$), 7.50 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=12.6\text{Hz}$), 4.36 (s, 3H), 3.56 (br d, 2H, $J=12.7\text{Hz}$), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.20 (br d, 2H, $J=13.6\text{Hz}$), 1.9-2.1 (m, 2H) ^{19}F NMR (MeOD- d_4 , 376MHz) δ_{ppm} -130.491 (s, 1F)

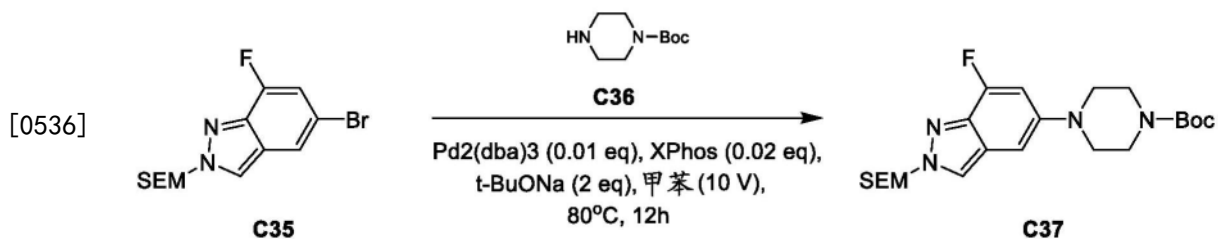
[0531] 实施例26:合成化合物117

[0532] 合成中间体C36



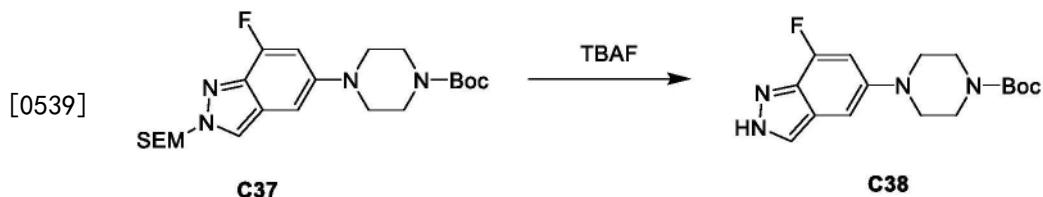
[0534] 使5-溴-7-氟-2H-吡唑 (1.00g, 4.65mmol, 1eq)、SEM-Cl (852mg, 5.12mmol, 905 μL , 1.1eq)、 K_2CO_3 (964mg, 6.98mmol, 1.5eq) 于THF (10.0mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 并且接着在25℃下在 N_2 气氛下将混合物搅拌12h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=4/1, $R_f=0.60$) 显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在25℃下通过添加 H_2O 来淬灭反应混合物, 并且接着用EtOAc (10.0mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3 $\times$ 30.0mL) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。用甲基叔丁基醚 (5.00mL) 湿磨残留物, 得到呈黄色固体状的2-[(5-溴-7-氟-吡唑-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷 (900mg, 50.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 345.0, 347.0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) 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)

[0535] 合成中间体C37



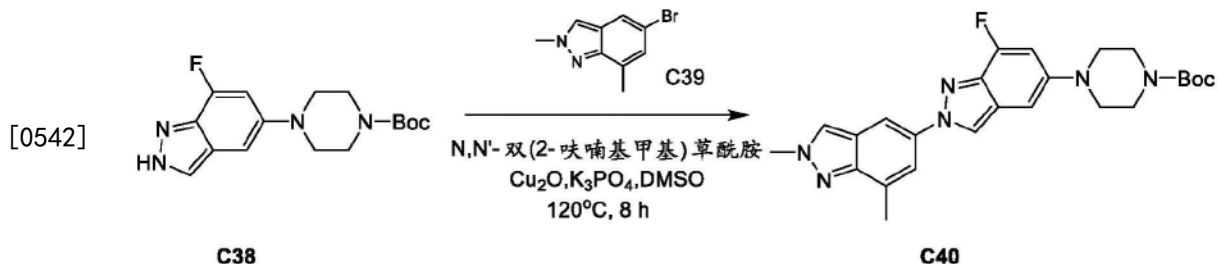
[0537] 使2-[(5-溴-7-氟-吡唑-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(900mg, 2.61mmol, 1eq)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(631mg, 3.39mmol, 1.3eq)、t-BuONa(500mg, 5.21mmol, 2eq)、二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(248mg, 521umol, 0.2eq)和三(二亚苄基丙酮)二钯(238mg, 260umol, 0.1eq)于甲苯(10.0mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在80℃下在N₂气氛下将混合物搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.73)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在25℃下通过添加H₂O(30.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用EtOAc(10.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过硅藻土滤垫过滤后,在减压下浓缩有机层,得到呈固体状的4-[7-氟-2-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(900mg, 77%)。LCMS: (ESI, m/z): 451.2 [M+H]⁺ ¹H NMR(氯仿-d, 400MHz) δppm 7.91-8.04 (1H, m), 6.69-6.95 (2H, m), 5.66-5.81 (2H, m), 3.61 (4H, br t, J=5.0Hz), 3.05-3.13 (4H, m), 1.50 (9H, s), 1.26-1.29 (2H, m), 0.95 (2H, dd, J=7.5Hz, J=3.6Hz), -0.08-0.02 (9H, m)

[0538] 合成中间体C38



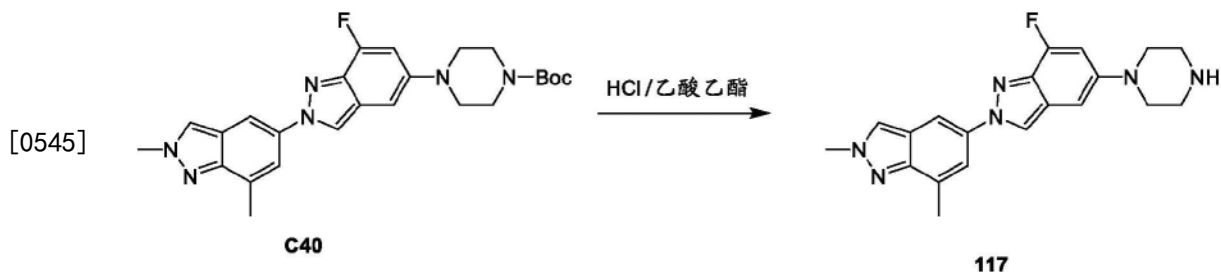
[0540] 使4-[7-氟-2-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50.0mg, 110umol, 1eq)和TBAF(1M, 554uL, 5eq)于THF(500uL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在80℃下在N₂气氛下将混合物搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.30)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在25℃下通过添加H₂O(20.0mL)来淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1至2/1)纯化残留物,生成呈固体状的4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg, 42.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 321.1 [M+H]⁺ ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δppm 9.8-10.7 (m, 1H) 8.00 (d, 1H, J=3.4Hz) 6.8-7.0 (m, 2H) 3.5-3.7 (m, 4H) 3.0-3.2 (m, 4H) 1.50 (s, 9H)

[0541] 合成中间体C40



[0543] 使4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg, 312 μ mol, 1.5eq)、5-溴-2,7-二甲基-吡唑(46.8mg, 208 μ mol, 1eq)、Cu₂O(2.98mg, 20.8 μ mol, 2.13 μ L, 0.1eq)、N,N'-双(2-呋喃基甲基)草酰胺(5.17mg, 20.8 μ mol, 0.1eq)、K₃PO₄(88.3mg, 416 μ mol, 2eq)于DMSO(2.00mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在120℃下在N₂气氛下将混合物搅拌8h。在25℃下通过添加水(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(3×15.0mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:40%-70%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.0mg, 9.83%)。LCMS: (ESI, m/z): 465.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm 8.31 (d, 1H, J=2.7Hz) 8.00 (s, 1H) 7.95 (d, 1H, J=1.3Hz) 7.64 (d, 1H, J=0.9Hz) 6.85 (dd, 1H, J=1.8, 13.3Hz) 6.75 (d, 1H, J=1.7Hz) 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) ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376MHz) δ ppm -127.29 (s, 1F)

[0544] 合成化合物117



[0546] 在N₂气氛下向4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.0mg, 21.5 μ mol, 1eq)于乙酸乙酯(500 μ L)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M, 1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.01)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(5.00mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)-7-氟-5-哌嗪-1-基-吡唑(, 6.55mg, 73.9%, HCl)。LCMS: (ESI, m/z): 365.1 [M+H]⁺ ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 8.90 (d, 1H, J=2.8Hz) 8.44 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.12 (d, 1H, J=12.4Hz) 6.88 (s, 1H) 4.19 (s, 3H) 3.30-3.32 (m, 4H) 3.24-3.28 (m, 4H) 2.59 (s, 3H) ¹⁹F NMR (MeOD-d₄, 376MHz) δ ppm -129.37 (s, 1F)。

[0547] 实施例27:合成化合物119

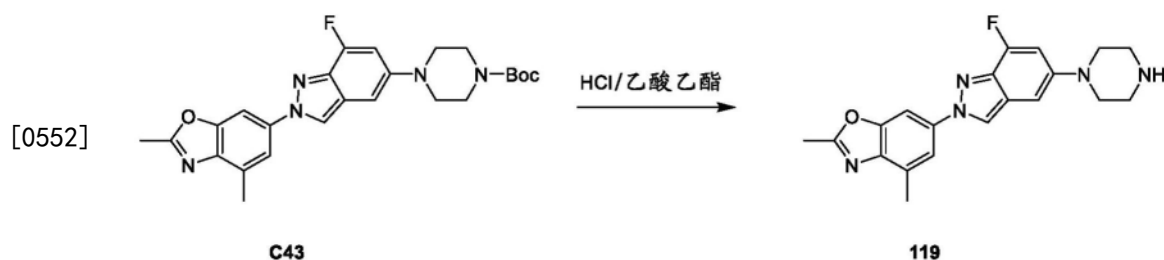
[0548] 合成中间体C43



[0550] 使4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg, 312 μ mol, 1.5eq)、6-溴-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑(47.0mg, 208 μ mol, 1eq)、N,N'-双(2-呋喃基甲基)草酰胺(5.17mg, 20.8 μ mol, 0.1eq)、Cu₂O(2.98mg, 20.8 μ mol, 2.13 μ L, 0.1eq)、K₃PO₄(88.3mg, 416 μ mol, 2eq)于

DMSO (2.00mL) 中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在120℃下在N₂气氛下将混合物搅拌8h。LC-MS显示起始材料已消耗。LC-MS显示出数个新的峰并且检测到73%的期望化合物。在25℃下通过添加水(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(10.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5.00mL)萃取。用盐水(5.00mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75*30mm*3um;流动相:[水(NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:40%-70%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的4-[2-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.0mg,9.29%)。LCMS:(ESI,m/z):466.2[M+H]⁺¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δppm 8.31(d,1H,J=2.6Hz) 7.86(d,1H,J=1.8Hz) 7.68(s,1H) 6.86(dd,1H,J=1.7,13.3Hz) 6.73(d,1H,J=1.6Hz) 3.6-3.7(m,4H) 3.1-3.1(m,4H) 2.69(d,6H,J=6.4Hz) 1.51(s,9H)。

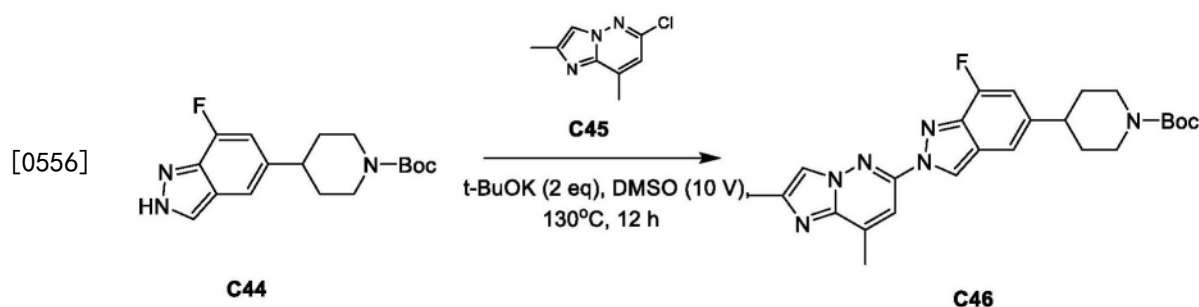
[0551] 合成化合物119



[0553] 在N₂气氛下向4-[2-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.0mg,21.5umol,1eq)于乙酸乙酯(500uL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4M,1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1,R_f=0.01)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的6-(7-氟-5-哌嗪-1-基-吡唑-2-基)-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑(7.55mg,96%)。LCMS:(ESI,m/z):366.1[M+H]⁺¹H NMR(MeOD-d₄,400MHz) δppm 8.76(d,1H,J=2.6Hz) 8.02(d,1H,J=1.6Hz) 7.82(d,1H,J=1.0Hz) 7.05(d,1H,J=13.6Hz) 6.97(d,1H,J=1.8Hz) 3.42(s,8H) 2.69(s,3H) 2.66(s,3H) ¹⁹F NMR(MeOD-d₄,376MHz) δppm-129.308(s,1F)

[0554] 实施例28:合成化合物120

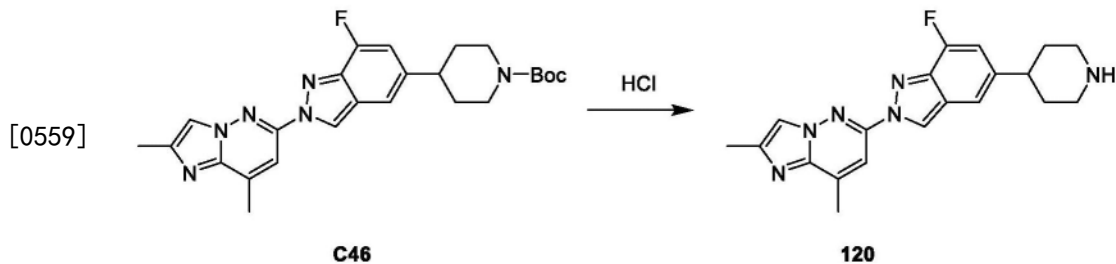
[0555] 合成中间体C46



[0557] 向4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(E100 mg,313umol,1eq)于DMSO(2.00mL)中的溶液中添加t-BuOK(70.2mg,626umol,2eq)和6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(56.8mg,313umol,1eq)。在25℃下通过添加水(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(10.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×15.0mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75*30mm*3um;流

动相: [水 (NH₄HCO₃) - CH₃CN]; B% : 45% - 75%, 8min) 纯化残留物, 生成呈固体状的4-[2-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (15.0mg, 10%)。LCMS: (ESI, m/z) : 465.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 8.94 (d, 1H, J=2.7Hz) 8.02 (d, 1H, J=0.9Hz) 7.74 (s, 1H) 7.30 (br s, 1H) 6.90 (d, 1H, J=12.3Hz) 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) ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376MHz) δppm-128.21 (s, 1F)。

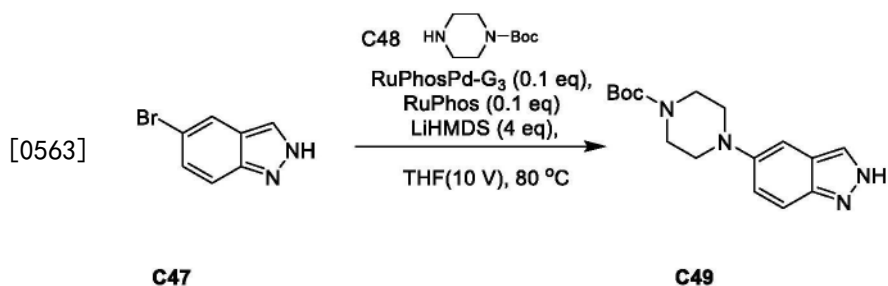
[0558] 合成化合物120



[0560] 在N₂气氛下向4-[2-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (15.0mg, 32.2μmol, 1eq) 于EtOAc (500μL) 中的溶液中添加HCl/EtOAc (4M, 1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌12h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.01) 显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物。在25℃下通过从MeOH (10.0mL) 中再结晶来纯化粗产物, 生成呈固体状的6-[7-氟-5-(4-哌啶基) 吡唑-2-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (12.4mg, 92.4%)。LCMS: (ESI, m/z) : 365.1 [M+H]⁺ ¹H NMR (MeOD-d₄, 400MHz) δppm 9.27 (d, 1H, J=2.6Hz), 8.67 (d, 1H, J=1.1Hz), 8.36 (d, 1H, J=0.7Hz), 7.51 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 3.55 (br d, 2H, J=12.8Hz), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.85 (d, 3H, J=0.9Hz), 2.68 (d, 3H, J=0.6Hz), 2.18 (br d, 2H, J=14.2Hz), 1.9-2.0 (m, 2H) ¹⁹F NMR (MeOD-d₄, 376MHz) δppm-129.69 (s, 1F)

[0561] 实施例29: 合成化合物121

[0562] 合成中间体C49



[0564] 使哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.13g, 6.09mmol, 1.2eq)、LiHMDS (1M, 20.1mL, 4eq)、5-溴-2H-吡唑 (1.00g, 5.08mmol, 1eq) [2-(2-氨基苯基) 苯基]-甲基磺酰氧基-钯; 二环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基) 苯基] 膦 (424mg, 507μmol, 0.1eq)、二环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基) 苯基] 膦 (236mg, 507μmol, 0.1eq) 于THF (10.0mL) 中的混合物脱气并用N₂吹扫3次, 并且接着在80℃下在N₂气氛下将混合物搅拌12h。在25℃下通过添加水 (10.0mL) 来淬灭反应混合物, 并且接着用乙酸乙酯 (3×20.0mL) 萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成残留物。通过柱色谱 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1) 纯化残留物, 得到呈固体状的4-(2H-吡唑-5-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 29%)。LCMS: (ESI, m/z) : 303.1

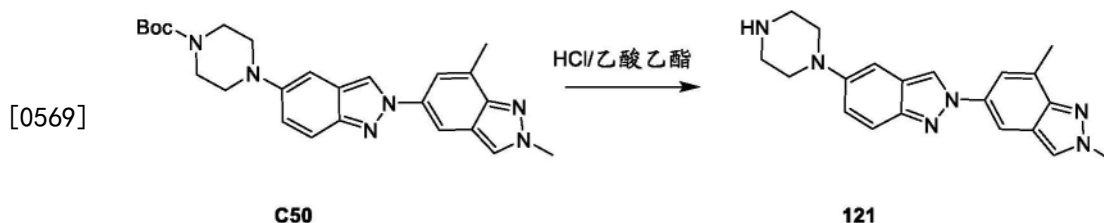
$[M+H]^+H$ NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ppm 12.85 (br s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.42 (br d, 1H, $J=9.0$ Hz) 7.2-7.2 (m, 1H) 7.12 (s, 1H) 3.48 (br s, 4H) 3.01 (br d, 4H, $J=4.3$ Hz) 1.42 (s, 9H)

[0565] 合成中间体C50



[0567] 使4-(2H-吡唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg, 496 μ mol, 1.5eq)、5-溴-2,7-二甲基-吡唑(74.4mg, 330 μ mol, 1eq)、N,N'-双(2-呋喃基甲基)草酰胺(8.21mg, 33.0 μ mol, 0.1eq)、 K_3PO_4 (140.4mg, 661 μ mol, 2eq)和 Cu_2O (4.73mg, 33.0 μ mol, 3.38 μ L, 0.1eq)于DMSO(2.00mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,并且接着在120℃下在 N_2 气氛下将混合物搅拌8h。LC-MS显示起始材料已消耗并且检测到36%的期望化合物。在25℃下通过添加水(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(10.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×5.00 mL)萃取。用盐水(5.00mL)洗涤合并的有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m;流动相:[水(NH_4HCO_3)-ACN];B%:45%-65%, 8min)纯化残留物,生成呈固体状的4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(12.0mg, 7.31%)。LCMS:(ESI, m/z):447.2 $[M+H]^+H$ NMR($CDCl_3$, 400MHz) 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)

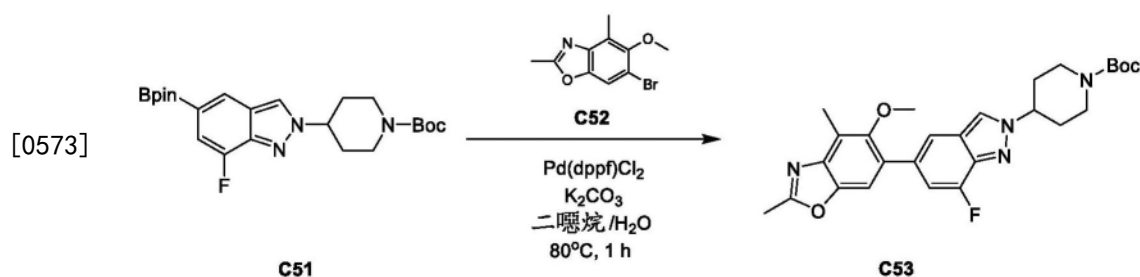
[0568] 合成化合物121



[0570] 在 N_2 气氛下向4-[2-(2,7-二甲基吡唑-5-基)吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(12.0mg, 26.8 μ mol, 1eq)于乙酸乙酯(500 μ L)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4M, 958 μ L)。将混合物在25℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, $R_f=0.01$)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的2,7-二甲基-5-(5-哌嗪-1-基吡唑-2-基)吡唑(8.95mg, 93.2%)。LCMS:(ESI, m/z):347.1 $[M+H]^+H$ NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) 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)

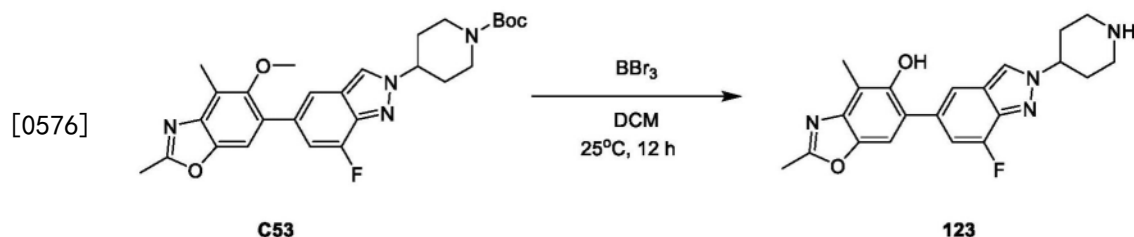
[0571] 实施例30:合成化合物123

[0572] 合成中间体C53



[0574] 向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,449 μ mol,1.50eq)和6-溴-5-甲氧基-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑(76.7mg,299 μ mol,1.0eq)于二噁烷(1.60mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (82.7mg,599 μ mol,2.0eq)于 H_2O (0.400mL)中的溶液。接着,在 N_2 保护下将1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(43.8mg,59.9 μ mol,0.20eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用 H_2O (10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×10.0 mL)萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈油状的4-[7-氟-5-(5-甲氧基-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)吲唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,82.5%)。LCMS:(ESI,m/z):495.3[M+H]⁺¹H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.45(d,J=2.62Hz,1H)7.68(d,J=1.07Hz,1H)7.41(s,1H)7.27(dd,J=12.87,1.19Hz,1H)4.74(s,1H)4.30(br d,J=13.95Hz,2H)3.39(s,3H)3.05(br s,2H)2.65(s,3H)2.53(s,3H)2.07-2.29(m,4H)1.51(s,9H)。

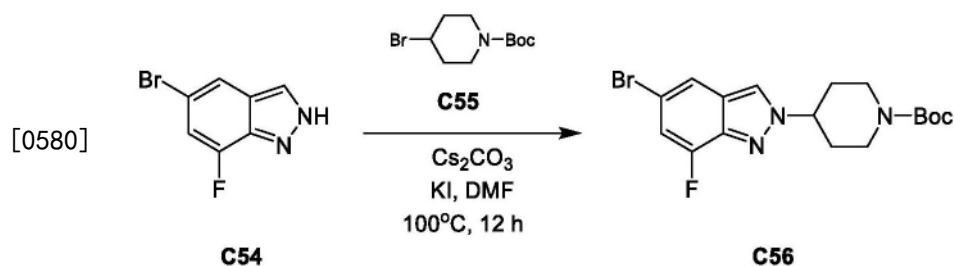
[0575] 合成化合物123



[0577] 在0℃下向4-[7-氟-5-(5-甲氧基-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)吲唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(60.0mg,121 μ mol,1.00eq)于二氯甲烷(6.00mL)中的溶液中添加 BBr_3 (152mg,607 μ mol,5.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌12h。过滤反应混合物,通过制备型HPLC(柱:waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10 μ m;流动相:[水(NH_4HCO_3)-乙腈];B%:35%-55%,8min)纯化滤饼,生成呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吲唑-5-基]-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-5-醇(EVAL-0122-0016,25.3mg,55%)。LCMS:(ESI,m/z):381.2[M+H]⁺¹HNMR(400MHz,甲醇- d_4) δ ppm 8.41(d,J=2.75Hz,1H)7.61(d,J=1.00Hz,1H)7.30(s,1H)7.21(dd,J=12.76,1.13Hz,1H)4.62-4.73(m,1H)3.27(br s,2H)2.88(td,J=12.54,2.31Hz,2H)2.62(s,3H)2.48(s,3H)2.26(br s,2H)2.10-2.22(m,2H)。

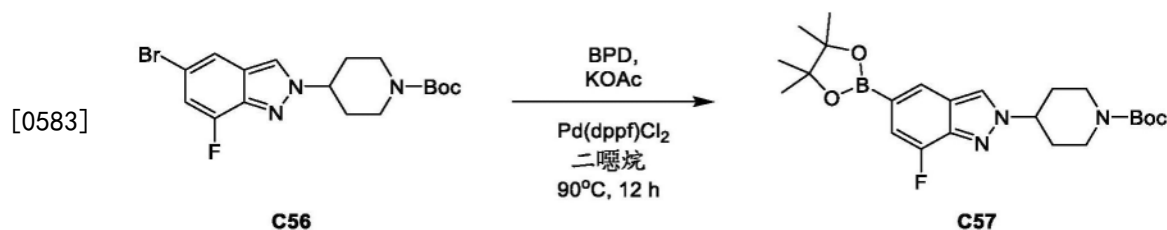
[0578] 实施例31:合成化合物125

[0579] 合成中间体C56



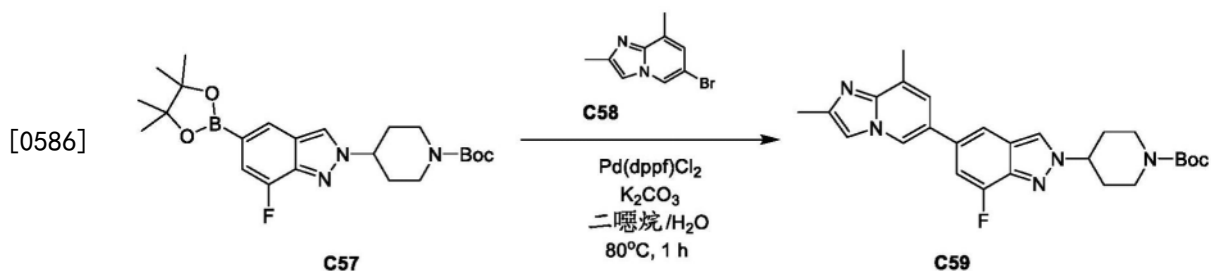
[0581] 向5-溴-7-氟-2H-吡唑 (5.00g, 23.2mmol, 1.0eq) 于N,N-二甲基甲酰胺 (50.0mL) 中的溶液中添加4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯 (18.4g, 69.7mmol, 3.0eq)、KI (11.5g, 69.7mmol, 3.0eq) 和 Cs_2CO_3 (37.8g, 116mmol, 5.0eq)。将反应混合物在100℃下搅拌12h。用 H_2O (100mL) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取, 用盐水 (2×100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物, 用石油醚/乙酸乙酯 (50/1至5/1) 洗脱, 生成黄色油状物。通过制备型HPLC (柱: Xtimate C18 10u 250mm×8 0mm; 流动相: [水 (NH_4HCO_3)-乙腈]; B%: 60%-95%, 25min) 纯化黄色油状物, 得到呈固体状的4-(5-溴-7-氟-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.00g, 29%)。LCMS: (ESI, m/z): 342.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.58 (d, $J=2.86\text{Hz}$, 1H) 7.81 (d, $J=1.55\text{Hz}$, 1H) 7.26 (dd, $J=11.03, 1.49\text{Hz}$, 1H) 4.69-4.84 (m, 1H) 4.09 (br d, $J=11.68\text{Hz}$, 2H) 2.95 (br s, 2H) 2.12 (br dd, $J=12.10, 2.09\text{Hz}$, 2H) 1.88-1.97 (m, 2H) 1.43 (s, 9H)

[0582] 合成中间体C57



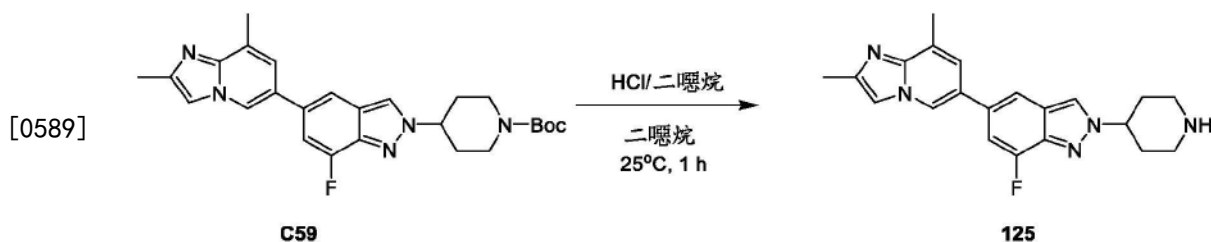
[0584] 向4-(5-溴-7-氟-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.50g, 6.28mmol, 1.0eq) 和双(频哪醇合)二硼 (4.78g, 18.8mmol, 3.0eq) 于二噁烷 (25.0mL) 中的混合物中添加乙酸钾 (1.23g, 12.5mmol, 2.0eq)。用氩气使混合物鼓泡5min。接着, 一次性添加氯(2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (493mg, 627 μmol , 0.10eq) 并且用氩气使混合物再鼓泡5min。将所得混合物在100℃下搅拌1h。LCMS显示反应完成。过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液, 得到油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物, 用石油醚/乙酸乙酯 (1/0至5/1) 洗脱, 生成呈油状的4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.00g, 91.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 446.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.66 (d, $J=2.81\text{Hz}$, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.07 (d, $J=12.23\text{Hz}$, 1H) 4.76 (s, 1H) 4.10 (br d, $J=12.10\text{Hz}$, 2H) 2.97 (br s, 2H) 2.10-2.20 (m, 2H) 1.89-1.98 (m, 2H) 1.43 (s, 9H) 1.30 (s, 12H)

[0585] 合成中间体C59



[0587] 向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.20g, 449 μ mol, 1.50eq)和6-溴-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(67.4mg, 299 μ mol, 1.0eq)于二噁烷(1.60mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (82.8mg, 599 μ mol, 2.0eq)于 H_2O (0.400mL)中的溶液。接着,在 N_2 保护下将1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(43.8mg, 59.9 μ mol, 0.20eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在80°C下搅拌1h。用 H_2O (10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×10.0 mL)萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物,通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈油状的4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-氟-吡唑-2-基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.15g, 73.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 464.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.72 (s, 1H) 8.64 (d, $J=2.41$ Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.38-7.47 (m, 2H) 4.77 (br t, $J=11.29$ Hz, 1H) 4.07-4.18 (m, 2H) 3.33 (s, 3H) 2.90-3.07 (m, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.11-2.17 (m, 2H) 1.95-2.04 (m, 2H) 1.44 (s, 9H)

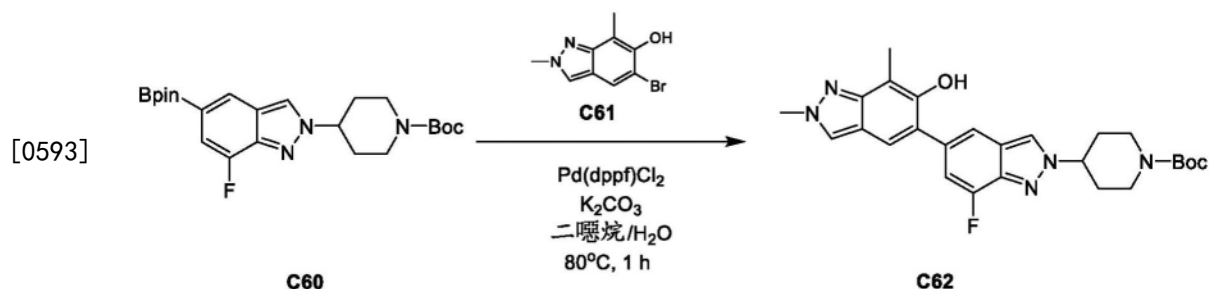
[0588] 合成化合物125



[0590] 在 N_2 保护下,向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-氟-吡唑-2-基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(65.0mg, 140 μ mol, 1.0eq)于二噁烷(2.00mL)中的溶液中逐滴添加HCl/二噁烷(4.0M, 1.30mL, 37.1eq)。将反应混合物在25°C下搅拌1h。LCMS显示反应完成。过滤反应混合物并在真空中干燥滤饼,得到固体。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(HCl)-乙腈];B%:1%-35%, 8min)纯化固体,生成呈固体状的5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-7-氟-2-(4-吡啶基)吡唑(35.4mg, 62.6%)。LCMS: (ESI, m/z): 364.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.90 (s, 1H) 8.59 (d, $J=2.63$ Hz, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.97 (dd, $J=12.38, 1.13$ Hz, 2H) 7.43 (dd, $J=12.51, 1.38$ Hz, 1H) 5.00 (dt, $J=10.04, 5.05$ Hz, 1H) 3.61-3.73 (m, 2H) 3.32 (br s, 2H) 2.71 (s, 3H) 2.60 (d, $J=0.88$ Hz, 3H) 2.43-2.55 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377MHz, 甲醇- d_4) δ ppm -129.79 (s, 1F)

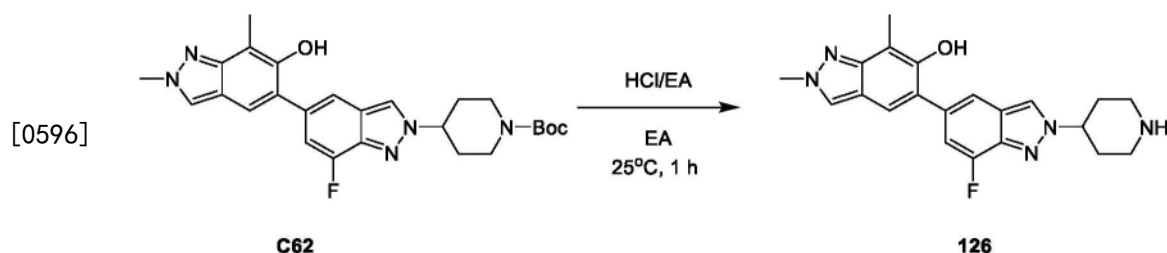
[0591] 实施例32:合成化合物126

[0592] 合成中间体C62



[0594] 在 N_2 保护下向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(BC, 300mg, 674 μ mol, 1.50eq)和5-溴-2,7-二甲基-吡唑-6-醇(108mg, 449 μ mol, 1.00eq)于二噁烷(2.40mL)中的混合物中依次添加 K_2CO_3 (124mg, 898 μ mol, 2.00eq)于 H_2O (0.600mL)中的溶液和1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(65.7mg, 89.8 μ mol, 0.200eq)。将反应混合物在80°C下搅拌1h。用 H_2O (10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×10.0 mL)萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,生成棕色固体。用二氯甲烷(5.00mL)湿磨油状物并过滤。在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的4-[7-氟-5-(6-羟基-2,7-二甲基-吡唑-5-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(65.0mg, 27.7%)。LCMS: (ESI, m/z): 480.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.58(d, $J=2.74$ Hz, 1H) 8.20(d, $J=15.74$ Hz, 2H) 7.54(s, 1H) 7.40(s, 1H) 7.11-7.19(m, 1H) 4.76(br t, $J=3.81$ Hz, 1H) 4.11(s, 5H) 2.98(br d, $J=1.31$ Hz, 2H) 2.39(s, 3H) 2.14(br d, $J=10.01$ Hz, 2H) 1.98(qd, $J=12.16, 4.29$ Hz, 2H) 1.44(s, 9H)。

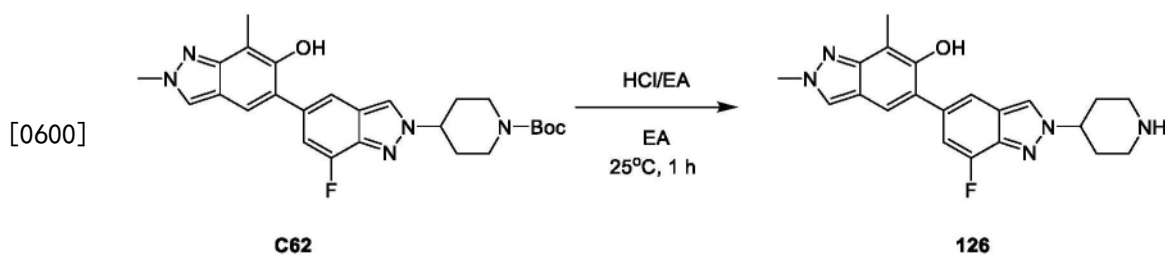
[0595] 合成化合物126



[0597] 向4-[7-氟-5-(6-羟基-2,7-二甲基-吡唑-5-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg, 104 μ mol, 1.00eq)于乙酸乙酯(1.00mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4.00M, 1.00mL, 38.5eq)。将反应混合物在25°C下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中浓缩滤饼,得到固体。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(HCl)-乙腈];B%:5%-30%, 8min)纯化固体,生成呈固体状的5-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2,7-二甲基-吡唑-6-醇(30.9mg, 60.1%)。LCMS: (ESI, m/z): 380.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.73(s, 1H) 8.49(d, $J=2.62$ Hz, 1H) 7.74(s, 1H) 7.65(d, $J=1.07$ Hz, 1H) 7.18(dd, $J=12.64, 1.19$ Hz, 1H) 4.96(dt, $J=9.95, 4.92$ Hz, 1H) 4.36(s, 3H) 3.66(br d, $J=13.35$ Hz, 2H) 3.32-3.36(m, 2H) 2.41-2.57(m, 7H)。

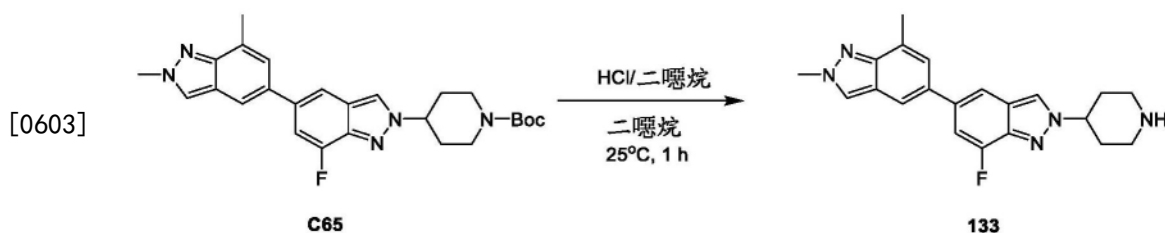
[0598] 实施例33:合成化合物133

[0599] 合成中间体C64



[0601] 在 N_2 保护下向6-溴-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪(60.9mg, 269 μ mol, 1.00eq)和4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)呋唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(BC, 180mg, 404 μ mol, 1.50eq)于二噁烷(1.50mL)中的溶液中依次添加 K_2CO_3 (74.4mg, 538 μ mol, 2.00eq)于 H_2O (0.400mL)中的溶液和1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(39.4mg, 53.9 μ mol, 0.200eq)。将反应混合物在80°C下搅拌1h。用 H_2O (10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3 $\times$ 10.0mL)萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈油状的4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-7-氟-呋唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(80.0mg, 55%)。LCMS: (ESI, m/z): 464.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.41(d, $J=2.69$ Hz, 1H) 8.19(s, 1H) 7.73(dd, $J=3.12, 1.04$ Hz, 2H) 7.27-7.45(m, 2H) 4.71(tt, $J=11.48, 4.17$ Hz, 1H) 4.20-4.33(m, 5H) 3.03(br s, 2H) 2.63(s, 3H) 2.07-2.28(m, 4H) 1.50(s, 9H)。

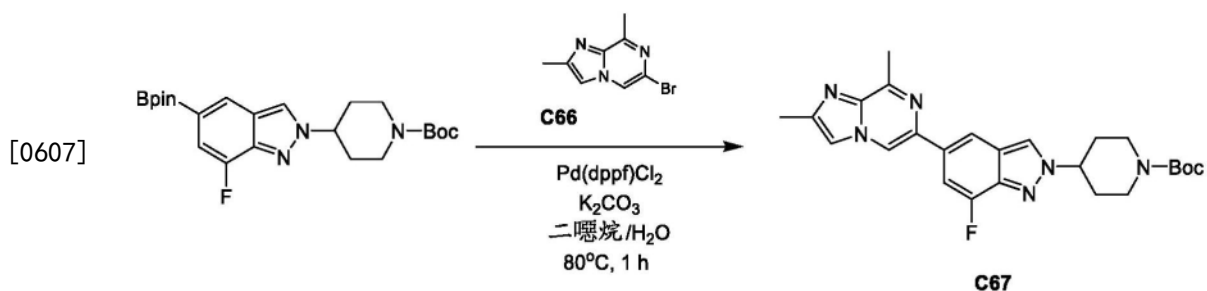
[0602] 合成化合物133



[0604] 向4-[5-(2,7-二甲基呋唑-5-基)-7-氟-呋唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(80.0mg, 173 μ mol, 1.00eq)于二噁烷(1.60mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4.00M, 1.64mL, 38.0eq)。将反应混合物在25°C下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中干燥滤饼,得到呈固体状的5-(2,7-二甲基呋唑-5-基)-7-氟-2-(4-哌啶基)呋唑(36.7mg, 58%)。LCMS: (ESI, m/z): 364.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, 氧化氙) δ ppm 8.15(d, $J=2.62$ Hz, 1H) 7.92(s, 1H) 7.30(d, $J=19.67$ Hz, 2H) 7.09(s, 1H) 6.93(d, $J=13.35$ Hz, 1H) 4.70(s, 1H) 4.03(s, 3H) 3.61(br d, $J=13.47$ Hz, 2H) 3.20(td, $J=12.64, 3.58$ Hz, 2H) 2.21-2.41(m, 7H)。

[0605] 实施例34:合成化合物132

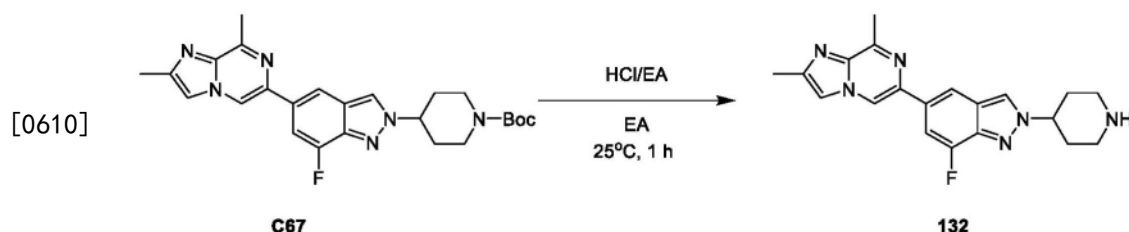
[0606] 合成中间体C67



[0608] 向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)呋唑-2-基]哌

啉-1-甲酸叔丁酯(200mg, 449 μ mol, 1.50eq)和6-溴-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪(67.7mg, 299 μ mol, 1.0eq)于二噁烷(1.60mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (82.8mg, 599 μ mol, 2.0eq)于 H_2O (0.400mL)中的溶液。接着,在 N_2 保护下将1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(43.8mg, 59.9 μ mol, 0.20eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用 H_2O (10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3 $\times$ 10.0mL)萃取,经 Na_2SO_4 干燥过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈固体状的4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-7-氟-吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(85.0mg, 55%)。LCMS: (ES, m/z): 465.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.71 (s, 1H) 8.48 (d, J=2.63Hz, 1H) 8.16 (d, J=0.88Hz, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.61 (dd, J=13.13, 1.00Hz, 1H) 4.67-4.79 (m, 1H) 4.29 (br d, J=13.38Hz, 2H) 3.04 (br s, 2H) 2.85 (s, 3H) 2.49 (s, 3H) 2.07-2.28 (m, 4H) 1.50 (s, 9H)。

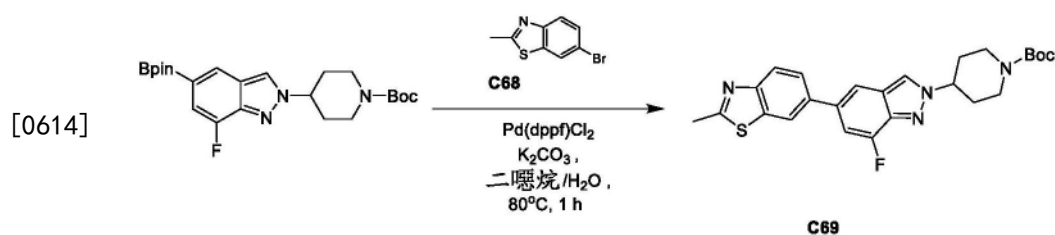
[0609] 合成化合物132



[0611] 向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-7-氟-吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(80.0mg, 172 μ mol, 1.0eq)于乙酸乙酯(1.60mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4.0M, 1.61mL, 37.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物。在真空中干燥滤饼,得到呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡嗪(49.6mg, 79%)。LCMS: (ESI, m/z): 365.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ ppm 8.77 (s, 1H) 8.57 (d, J=2.38Hz, 1H) 7.85-8.16 (m, 2H) 7.52 (d, J=12.63Hz, 1H) 4.91-5.03 (m, 1H) 3.67 (br d, J=13.38Hz, 2H) 3.30 (td, J=12.91, 2.69Hz, 2H) 2.87 (s, 3H) 2.54 (s, 7H)。

[0612] 实施例35:合成化合物134

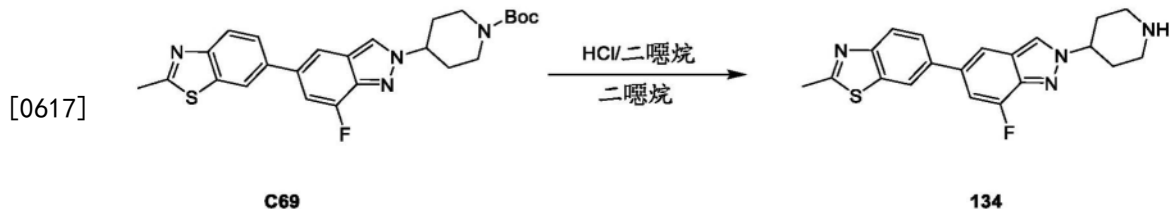
[0613] 合成C69



[0615] 向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 449 μ mol, 1.50eq)和6-溴-2,8-二甲基-1,3-苯并噻唑(68.3mg, 299 μ mol, 1eq)于二噁烷(1.60mL)中的混合物中添加 K_2CO_3 (82.8mg, 599 μ mol, 2.00eq)于 H_2O (0.400mL)中的溶液。接着,在 N_2 保护下将[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(43.8mg, 59.9 μ mol, 0.200eq)添加至混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用水(10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3 $\times$ 20.0mL)萃取。用盐水(30.0mL)洗涤有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成油状物。通过硅胶色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈油状的4-[7-氟-5-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。

2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg, 70.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 467.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.47 (d, J=2.75Hz, 1H) 8.21 (d, J=1.63Hz, 1H) 7.95 (d, J=8.50Hz, 1H) 7.69-7.86 (m, 2H) 7.39 (dd, J=12.88, 1.25Hz, 1H) 4.74 (s, 1H) 4.29 (br d, J=13.76Hz, 2H) 2.97-3.12 (m, 2H) 2.85 (s, 3H) 2.06-2.31 (m, 4H) 1.50 (s, 9H)

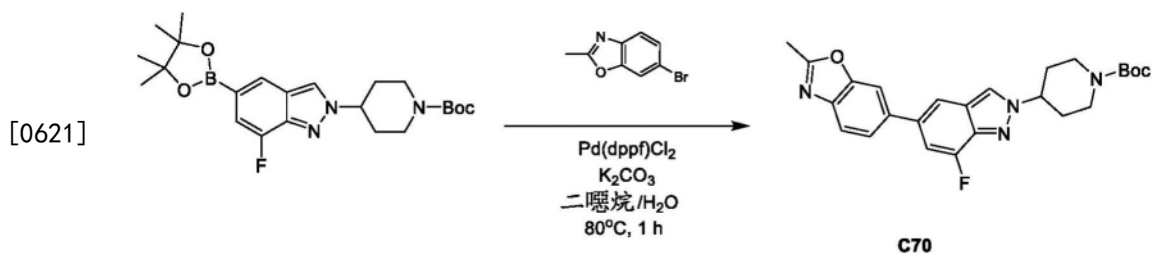
[0616] 合成化合物134



[0618] 向4-[7-氟-5-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(60.0mg, 129μmol, 1.00eq)于二噁烷(1.20mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4.0M, 1.20mL, 37.3eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2h。过滤反应混合物并在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的6-(7-氟-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基)-2-甲基苯并[d]噻唑(30.2mg, 57%)。LCMS: (ESI, m/z): 367.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.54 (d, J=2.69Hz, 1H) 8.40 (d, J=1.22Hz, 1H) 7.97-8.08 (m, 2H) 7.90 (d, J=1.22Hz, 1H) 7.44 (dd, J=12.78, 1.28Hz, 1H) 4.97 (tt, J=9.90, 5.14Hz, 1H) 3.61-3.70 (m, 2H) 3.34 (br s, 1H) 3.28 (br d, J=5.14Hz, 1H) 3.05 (s, 3H) 2.43-2.58 (m, 4H)

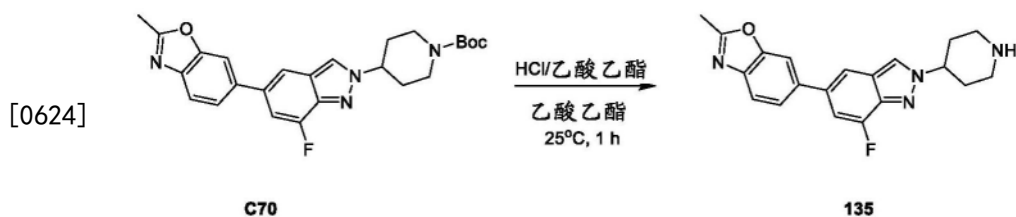
[0619] 实施例36:合成化合物135

[0620] 合成中间体C70



[0622] 向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(135mg, 303μmol, 1.50eq)和6-溴-4-氟-2-甲基-1,3-苯并噻唑(46.4mg, 202μmol, 1.00eq)于二噁烷(1.08mL)中的混合物中依次添加K₂CO₃(55.8mg, 404μmol, 2.00eq)于H₂O(0.270mL)中的溶液和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(29.5mg, 40.4μmol, 0.20eq)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用水(10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(5/1至1/1)洗脱,生成呈油状的4-[7-氟-5-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 27%)。LCMS: (ESI, m/z): 451.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.46 (d, J=2.69Hz, 1H) 7.78-7.89 (m, 2H) 7.62-7.73 (m, 2H) 7.36 (dd, J=12.84, 1.34Hz, 1H) 4.66-4.80 (m, 1H) 4.29 (br d, J=13.82Hz, 2H) 3.04 (br dd, J=4.52, 2.57Hz, 2H) 2.67 (s, 3H) 2.07-2.27 (m, 4H) 1.50 (s, 9H)。

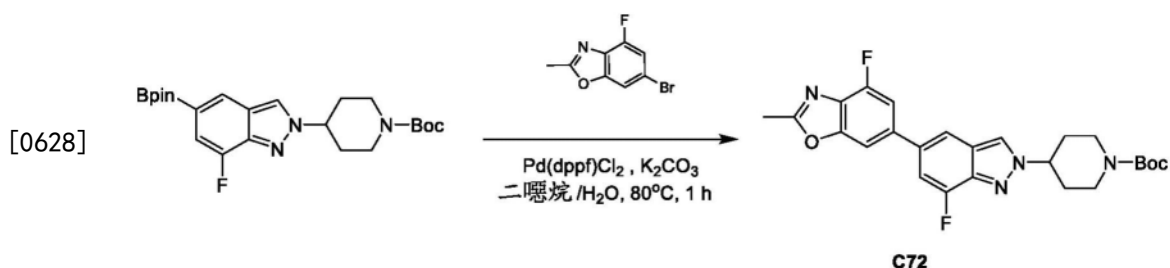
[0623] 合成化合物135



[0625] 向4-[7-氟-5-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 88.7 μ mol, 1.00eq)于乙酸乙酯(0.800mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(1.78mmol, 0.800mL, 20.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并通过制备型HPLC(柱: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(NH_4HCO_3)-乙腈]; B%: 20%-55%, 8min)纯化滤饼, 生成呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2-甲基-1,3-苯并噁唑(10.7mg, 34.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 351.2[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ =8.45(d, J=2.7Hz, 1H), 7.86-7.78(m, 2H), 7.67(s, 2H), 7.37(d, J=13.0Hz, 1H), 4.72-4.63(m, 1H), 3.27(br d, J=13.1Hz, 2H), 2.86(dt, J=2.4, 12.6Hz, 2H), 2.67(s, 3H), 2.30-2.09(m, 4H)。

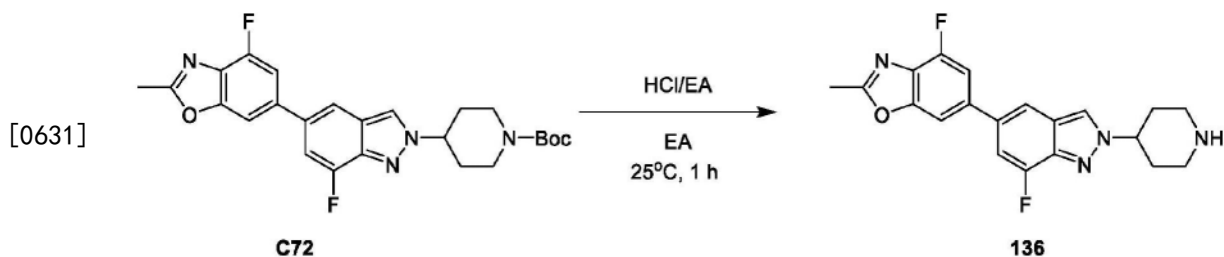
[0626] 实施例37: 合成化合物136

[0627] 合成中间体C72



[0629] 向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(135mg, 303 μ mol, 1.50eq)和6-溴-4-氟-2-甲基-1,3-苯并噁唑(46.5mg, 202 μ mol, 1.00eq)于二噁烷(1.08mL)中的混合物中添加K₂CO₃(55.7mg, 404 μ mol, 2.00eq)于H₂O(0.270mL)中的溶液。接着, 将1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(29.6mg, 40.4 μ mol, 0.200eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用H₂O(10mL)稀释反应混合物, 用乙酸乙酯(3×10mL)萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物, 用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱, 生成呈固体状的4-[7-氟-5-(4-氟-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg, 47.0%)。LCMS: (ESI, m/z): 469.2[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.48(d, J=2.74Hz, 1H), 7.69-7.88(m, 2H), 7.33-7.51(m, 2H), 4.69-4.79(m, 1H), 4.29(br d, J=13.47Hz, 2H), 2.95-3.11(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.07-2.26(m, 4H), 1.50(s, 9H)。

[0630] 合成化合物136

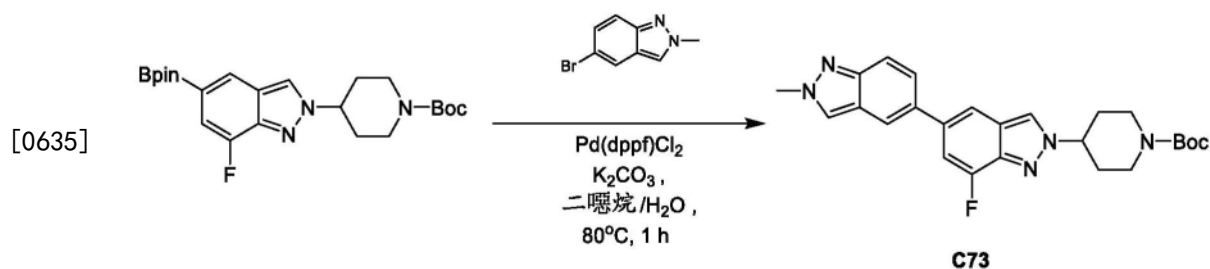


[0632] 向4-[7-氟-5-(4-氟-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁

酯(45.0mg, 96.1 μ mol, 1.00eq)于乙酸乙酯(0.900mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4.0M, 912 μ L, 38.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并通过制备型HPLC(柱: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(NH₄HCO₃)-乙腈]; B%: 15%-50%, 8min)纯化滤饼, 得到呈固体状的4-氟-6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2-甲基-1,3-苯并噁唑(15.4mg, 43.5%)。LCMS: (ES, m/z): 369.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.47(d, J=2.57Hz, 1H) 7.83(s, 1H) 7.73(s, 1H) 7.34-7.50(m, 2H) 4.62-4.76(m, 1H) 3.26(br s, 2H) 2.80-2.91(m, 2H) 2.68(s, 3H) 2.08-2.30(m, 4H)。

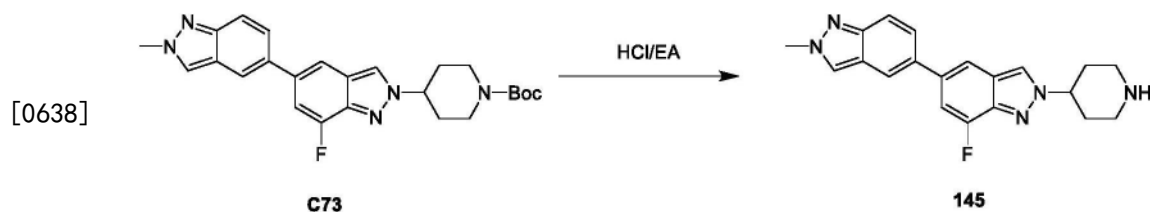
[0633] 实施例38: 合成化合物145

[0634] 合成中间体C73



[0636] 在N₂保护下向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 337 μ mol, 1.50eq)于二噁烷(2.80mL)中的混合物中添加[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(16.4mg, 22.5 μ mol, 0.100eq)、5-溴-2-甲基-吡唑(47.4mg, 225 μ mol, 1.00eq)和K₂CO₃(62.1mg, 449 μ mol, 2.00eq)于H₂O(0.700mL)中的溶液。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用水(5.00mL)稀释反应混合物, 用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取, 用盐水(15.0mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成残留物。通过硅胶柱色谱纯化残留物, 用乙酸乙酯/石油醚(0/1至1/1)洗脱, 生成呈固体状的4-[7-氟-5-(2-甲基吡唑-5-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg, 48%)。LCMS: (ES, m/z): 450.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.04(d, J=2.63Hz, 1H) 7.96(s, 1H) 7.83(d, J=0.63Hz, 1H) 7.77(d, J=9.01Hz, 1H) 7.64(d, J=1.00Hz, 1H) 7.58(dd, J=9.01, 1.75Hz, 1H) 7.30(dd, J=12.63, 1.13Hz, 1H) 4.63(tt, J=11.62, 4.02Hz, 1H) 4.29-4.45(m, 2H) 4.26(s, 3H) 2.96(br t, J=11.19Hz, 2H) 2.25-2.37(m, 2H) 2.14(qd, J=12.26, 4.25Hz, 2H) 1.50(s, 9H)

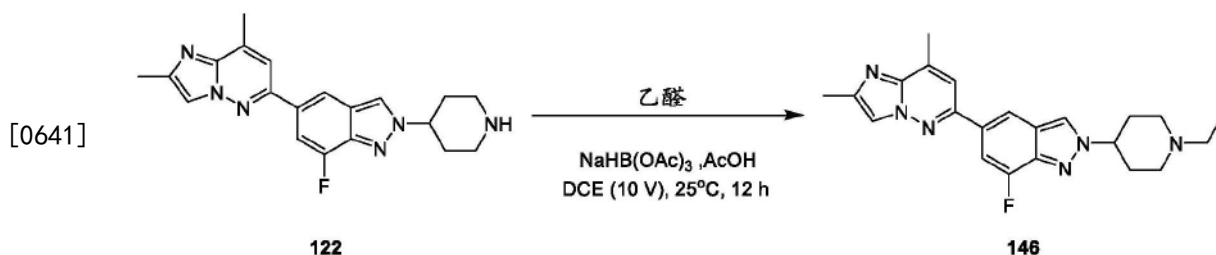
[0637] 合成化合物145



[0639] 向4-[7-氟-5-(2-甲基吡唑-5-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg, 111 μ mol, 1.00eq)于乙酸乙酯(1.00mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(1.00mL)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应物并在真空中干燥滤饼, 生成呈固体状的7-氟-5-(2-甲基吡唑-5-基)-2-(4-哌啶基)吡唑(25.0mg, 62.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 350.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.65(s, 1H) 8.50(d, J=2.62Hz, 1H) 8.12(s, 1H) 7.96(br d, J=

8.94Hz, 1H) 7.84 (d, J=1.07Hz, 1H) 7.77 (d, J=9.06Hz, 1H) 7.41 (dd, J=12.87, 1.19Hz, 1H) 4.95 (ddt, J=14.74, 9.79, 4.72, 4.72Hz, 1H) 4.36 (s, 3H) 3.62-3.70 (m, 2H) 3.34 (br d, J=4.89Hz, 1H) 3.28 (br d, J=4.65Hz, 1H) 2.43-2.57 (m, 4H)

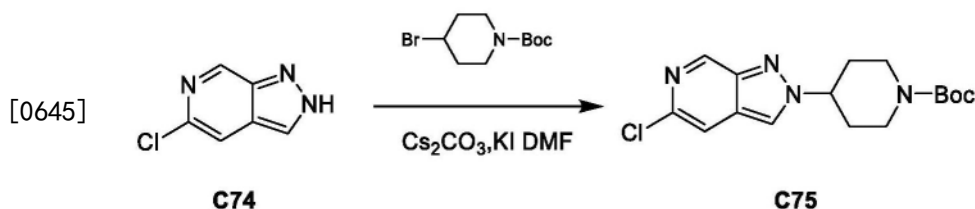
[0640] 实施例39:合成化合物146



[0642] 向6-[7-氟-2-(4-哌啶基)咪唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (50.0mg, 137 μ mol, 1.00eq) 于甲醇 (0.400mL) 中的混合物中添加三乙胺 (27.8mg, 274 μ mol, 2.00eq)。接着,向混合物中依次添加乙醛 (5.0M, 54.9 μ L, 2.00eq) 和乙酸 (0.100mL)。搅拌10min后,在N₂保护下添加氰基硼酸钠 (12.9mg, 206 μ mol, 1.50eq)。将反应混合物在25°C下搅拌12h。在减压下浓缩混合物,生成残留物。通过制备型HPLC (柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水 (HCl)-乙腈];B%:1%-30%, 8min) 纯化残留物,生成呈固体状的6-[2-(1-乙基-4-哌啶基)-7-氟-咪唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (4.38mg, 8%)。LCMS: (ES, m/z): 393.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.68-8.75 (m, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.84 (br d, J=12.76Hz, 1H) 4.97-5.06 (m, 1H) 3.83 (br d, J=12.51Hz, 2H) 3.54-3.70 (m, 1H) 3.34-3.41 (m, 1H) 3.26 (br s, 1H) 2.78 (s, 3H) 2.46-2.73 (m, 8H) 1.39-1.48 (m, 3H)

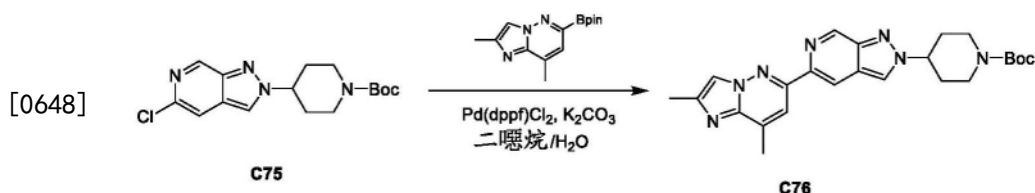
[0643] 实施例40:合成化合物147

[0644] 合成中间体C75



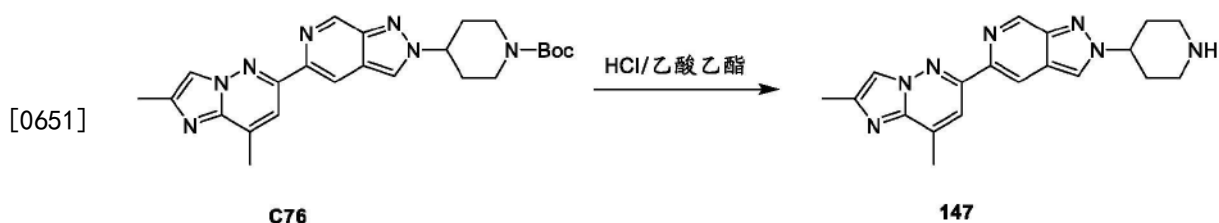
[0646] 5-溴-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (17-1, 1.00g, 6.51mmol, 1eq)、4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.44g, 13.0mmol, 2eq) 和Cs₂CO₃ (10.6g, 32.5mmol, 5eq) 以及KI (1.08g, 6.51mmol, 1eq) 于DMF (10.0mL) 中的混合物,在100°C下在N₂气氛下将混合物搅拌12h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.27) 显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。过滤后并且在减压下浓缩滤液,得到残留物,通过硅胶柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化残留物,生成呈固体状的4-(5-氯吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.00g, 16.4%, 90%纯度)。LCMS: (ESI, m/z): 337.1 [M+H]⁺ ¹H NMR (氯仿-d, 400MHz) δ ppm 9.05 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=1.1Hz), 4.63 (1H, tt, J=11.5Hz, J=4.1Hz), 4.34 (2H, br s), 2.92-3.06 (2H, m), 2.26 (2H, br d, J=10.1Hz), 2.06-2.18 (2H, m), 1.49 (9H, s)

[0647] 合成中间体C76



[0649] 在 N_2 气氛下向4-(5-氯吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17-2, 100mg, 296 μ mol, 1eq)和2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪(97.3mg, 356 μ mol, 1.2eq)于二噁烷(10.0mL)和水(2.50mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(21.7mg, 29.6 μ mol, 0.1eq)和K₂CO₃(82.0mg, 593 μ mol, 2eq)。将混合物在90℃下搅拌12h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.44)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。将反应混合物冷却至25℃并且在25℃下通过添加水(10.0mL)来淬灭,并且接着用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物,通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残留物,生成呈固体状的4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 30.1%)。LCMS: (ESI, m/z): 448.2 [M+H]⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 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)

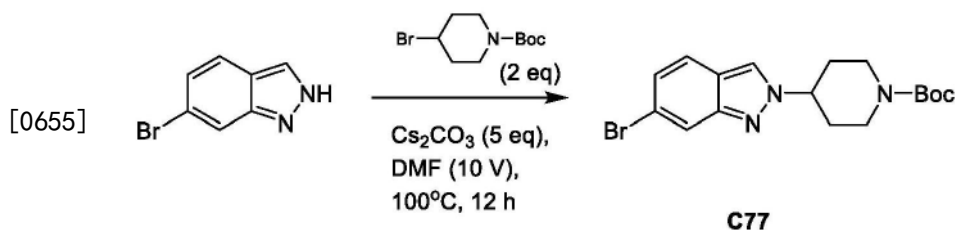
[0650] 合成化合物147



[0652] 在 N_2 气氛下向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基)吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 89.3 μ mol, 1eq)于EtOAc(1.00mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M, 2.00mL)。将混合物在20℃下搅拌12h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的2,8-二甲基-6-[2-(4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基]咪唑并[1,2-b]噻嗪(24.9mg, 76.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 348.1 [M+H]⁺ ¹H NMR (MeOD-d₄, 400MHz) 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)

[0653] 实施例41:合成化合物148

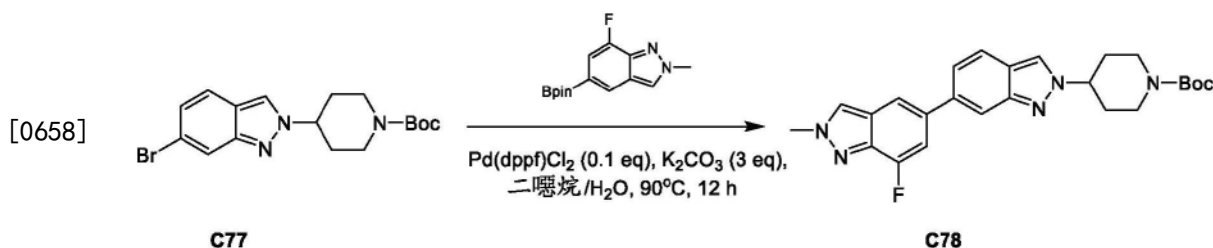
[0654] 合成中间体C77



[0656] 使6-溴-2H-吡唑(100mg, 507 μ mol, 1eq)、4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯(315mg, 1.02mmol, 2eq)、Cs₂CO₃(826mg, 2.54mmol, 5eq)于DMF(1.00mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫

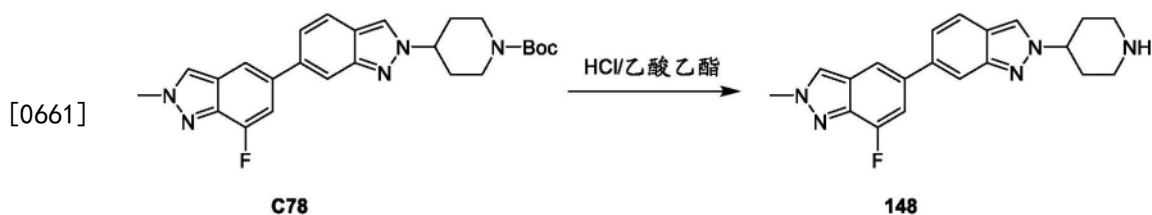
次,并且接着在100℃下在N₂气氛下将混合物搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1,R_f=0.27)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。过滤后,在减压下浓缩滤液,蒸发至干,得到残留物,通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残留物,生成呈固体状的4-(6-溴吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,51.8%)。LCMS:(ESI,m/z):379.9,381.9[M+H]⁺ ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δppm 7.9-8.0(m,2H),7.5-7.6(m,1H),7.1-7.2(m,1H),4.5-4.6(m,1H),4.2-4.4(m,2H),2.8-3.0(m,2H),2.2-2.3(m,2H),2.0-2.2(m,2H),1.4-1.5(m,9H)

[0657] 合成中间体C78



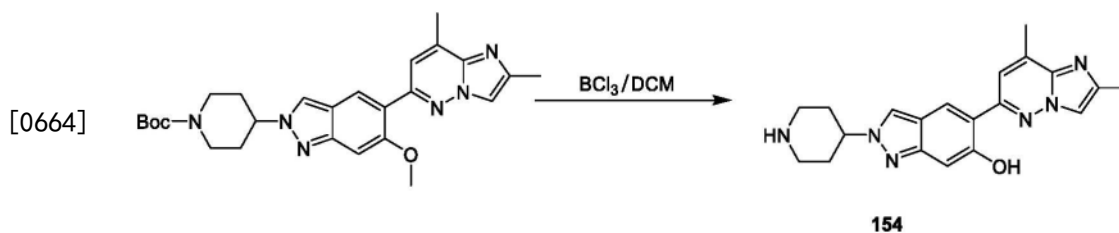
[0659] 在N₂气氛下向4-(6-溴吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,262μmol,1eq)和7-氟-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(72.6mg,262μmol,1eq)于二噁烷(1.00mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(19.2mg,26.3μmol,0.1eq)和K₂CO₃(109mg,262μmol,3eq)。将混合物在90℃下搅拌12h。TLC(乙酸乙酯,R_f=0.45)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。将反应混合物冷却至20℃。通过添加水(10.0mL)来淬灭混合物并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取溶液。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物,通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残留物,生成呈固体状的4-[6-(7-氟-2-甲基-吡啶-5-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(30.0mg,25%)。LCMS:(ESI,m/z):350.1[M+H-Boc]⁺ ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δppm 7.98(s,1H),7.90(s,1H),7.73(d,1H,J=8.7Hz),7.68(s,1H),7.39(d,1H,J=8.7Hz),7.31(d,1H,J=12.7Hz),4.5-4.7(m,1H),4.2-4.4(m,5H),2.9-3.1(m,2H),2.29(br d,2H,J=10.5Hz),2.1-2.2(m,2H),1.5-1.6(m,9H)

[0660] 合成化合物148



[0662] 在N₂气氛下向4-[6-(7-氟-2-甲基-吡啶-5-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(30.0mg,66.7μmol,1eq)于EtOAc(1.00mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌6h。TLC(乙酸乙酯,R_f=0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的7-氟-2-甲基-5-[2-(4-哌啶基)吡啶-6-基]吡啶(25.0mg,92.4%,HCl)。LCMS:(ESI,m/z):350.1[M+H]⁺ ¹H NMR(MeOD-d₄,400MHz) δppm 8.57(s,1H),8.46(d,1H,J=2.2Hz),7.8-7.9(m,3H),7.57(br d,1H,J=8.6Hz),7.47(br d,1H,J=12.7Hz),5.00(br s,1H),4.29(s,3H),3.67(br d,2H,J=12.3Hz),3.3-3.4(m,2H),2.4-2.6(m,4H) ¹⁹F NMR(MeOD-d₄,376MHz) δppm -131.06(s,1F),

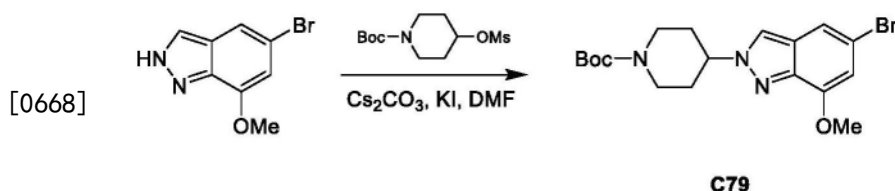
[0663] 实施例42:合成化合物154



[0665] 将4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基)-7-甲氧基-咪唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 315 μ mol, 1eq)于BCl₃(1M于DCM中, 2.00mL)中的溶液在25℃下搅拌3h。在减压下浓缩反应混合物,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(HCl)-ACN];B%:1%-30%, 8min)纯化残留物,生成呈固体状的5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基)-2-(哌啶-4-基)-2H-咪唑-6-醇(23.0mg, 20.1%, HCl盐)。LCMS: (ESI, m/z): 363.3[M+H]⁺。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46(s, 1H) 8.39(s, 1H) 7.97(d, J=4.77Hz, 2H) 7.05(s, 1H) 4.78(dt, J=14.79, 7.52Hz, 1H) 3.44(br d, J=12.84Hz, 2H) 3.06-3.18(m, 2H) 2.66(s, 3H) 2.54(s, 3H) 2.23-2.37(m, 4H)

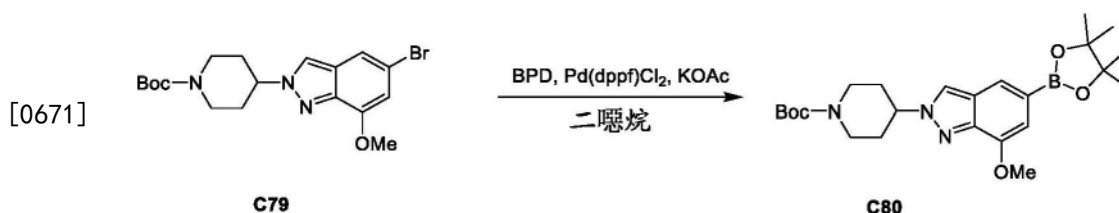
[0666] 实施例43:合成化合物155

[0667] 合成中间体C79



[0669] 向5-溴-7-甲氧基-2H-咪唑(EVAL-0123-0042-4, 4.50g, 19.8mmol, 1eq)和4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(16.6g, 59.46mmol, 3eq)于DMF(90.0mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(32.3g, 99.1mmol, 5eq)和KI(9.87g, 59.5mmol, 3eq)。将混合物在110℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1, R_f=0.5)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。将反应混合物冷却至25℃并且接着用H₂O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水(3×100mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂, 含30%乙酸乙酯的石油醚)纯化残留物,生成呈油状的4-(5-溴-7-甲氧基-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.60g, 32.1%)。LCMS: (ESI, m/z): 409.9, 411.9[M+H]⁺。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85(s, 1H) 7.39(d, J=1.43Hz, 1H) 6.64(d, J=1.31Hz, 1H) 4.57(tt, J=11.71, 4.02Hz, 1H) 4.32(br d, J=3.10Hz, 2H) 4.01(s, 3H) 2.84-3.01(m, 2H) 2.24(br dd, J=12.16, 2.26Hz, 2H) 2.06-2.16(m, 2H) 1.49(s, 9H)

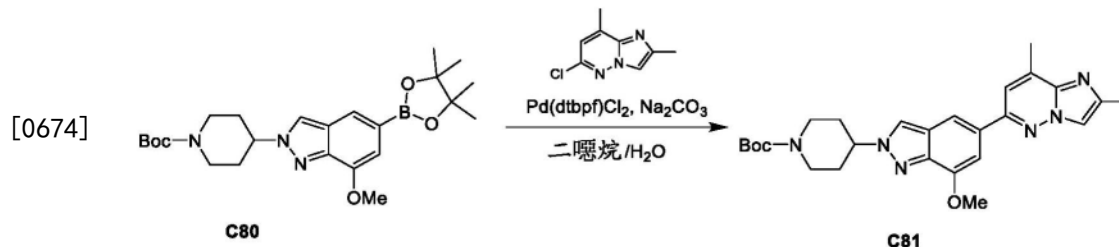
[0670] 合成中间体C80



[0672] 向4-(5-溴-7-甲氧基-咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg, 975 μ mol, 1eq)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(371mg, 1.46mmol, 1.5eq)于二噁烷(8.00mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(35.8mg,

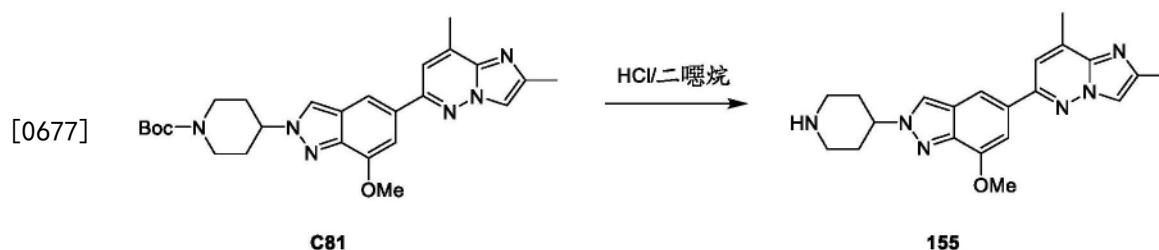
48.7 μ mol, 0.05eq) 和 KOAc (191mg, 1.95mmol, 2eq)。将混合物在 100℃ 下搅拌 12h。过滤反应混合物并在减压下浓缩, 生成呈油状的 4-(7-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (400mg, 90%)。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS: (ESI, m/z): 458.3 $[M+H]^+$ 。

[0673] 合成中间体 C81



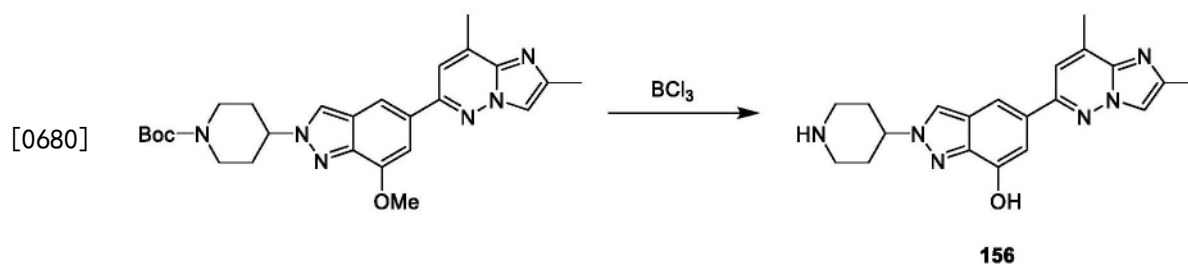
[0675] 使 4-[7-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (400mg, 874 μ mol, 1eq)、6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (159mg, 875 μ mol, 1eq)、二叔丁基(环戊基)膦; 二氯钯; 铁 (282mg, 437 μ mol, 0.5eq) 和 Na_2CO_3 (185mg, 1.75mmol, 2eq) 于 1,4-二氧六环 (14.0mL) 和 H_2O (2.80mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫 3 次, 并且接着在 80℃ 下在 N_2 气氛下将混合物搅拌 2h。用 H_2O (20.0mL) 稀释反应混合物并用乙酸乙酯 (3 $\times$ 20.0mL) 萃取。用盐水 (3 $\times$ 20.0mL) 洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成残留物。通过柱色谱 (SiO_2 , 含 30% 乙酸乙酯的石油醚) 纯化残留物, 生成呈固体状的 4-(5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-甲氧基-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250mg, 59.9%)。LCMS: (ESI, m/z): 477.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.96 (s, 1H) 7.69-7.75 (m, 2H) 7.22 (s, 1H) 4.57 (tt, $J=11.67, 3.77\text{Hz}$, 1H) 4.21-4.39 (m, 2H) 4.10 (s, 3H) 2.80-2.97 (m, 2H) 2.67 (s, 3H) 2.50 (s, 3H) 2.19-2.30 (m, 2H) 2.09 (qd, $J=12.28, 4.05\text{Hz}$, 2H) 1.45 (s, 9H)

[0676] 合成化合物 155



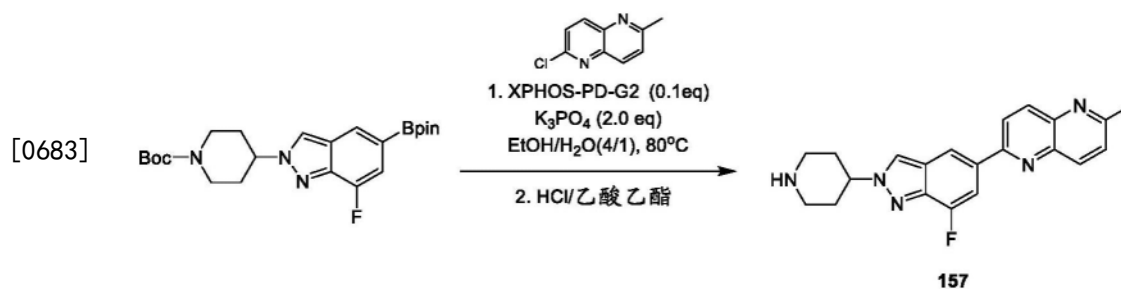
[0678] 将 4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-6-甲氧基-吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250mg, 524 μ mol, 1eq) 于 HCl/1,4-二氧六环 (2.00mL) 中的溶液在 25℃ 下搅拌 1h。过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液, 生成呈固体状的 6-(7-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (24.9mg, 12.6%)。LCMS: (ESI, m/z): 377.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.56 (s, 1H) 8.32 (d, $J=0.86\text{Hz}$, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.10 (d, $J=0.86\text{Hz}$, 1H) 7.30 (d, $J=0.86\text{Hz}$, 1H) 4.77-4.94 (m, 1H) 3.99 (s, 3H) 3.46 (br d, $J=12.96\text{Hz}$, 2H) 3.05-3.19 (m, 2H) 2.65 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.30 (br d, $J=3.18\text{Hz}$, 4H)

[0679] 实施例 44: 合成化合物 156



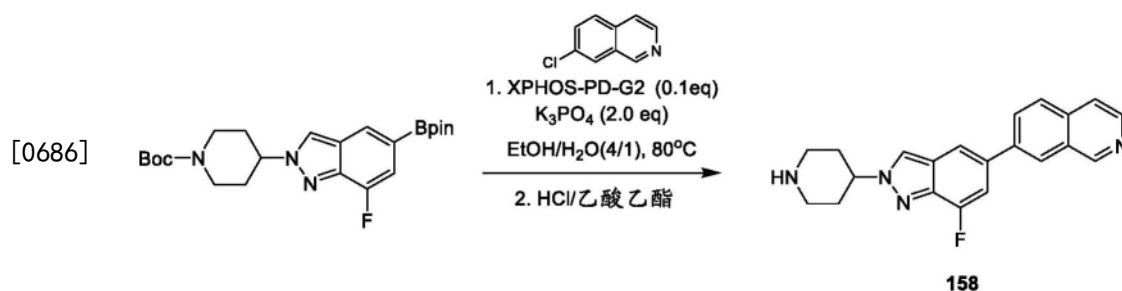
[0681] 向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-甲氧基-吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(210mg, 441 μ mol, 1eq)于二氯甲烷(1.00mL)中的溶液中添加BCl₃(1M于DCM中, 5.40mL)。将混合物在25℃下搅拌3h。在减压下浓缩反应混合物,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(HCl)-MeOH];B%:15%-35%, 8min)纯化粗产物,生成呈固体状的5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-7-醇(37.5mg, 23.4%)。LCMS:(ESI, m/z):363.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52(s, 1H) 8.28(s, 1H) 8.20(s, 1H) 7.98(d, J=0.73Hz, 1H) 7.27(d, J=0.98Hz, 1H) 4.75-4.95(m, 1H) 3.47(br d, J=12.84Hz, 2H) 3.04-3.20(m, 2H) 2.64(s, 3H) 2.54(s, 3H) 2.32(br d, J=2.81Hz, 4H)

[0682] 实施例45:合成化合物157



[0684] 在N₂气氛下向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 224 μ mol, 1eq)于EtOH(1.00mL)和H₂O(250 μ L)中的溶液中添加2-氯-6-甲基-1,5-萘啶(40.1mg, 224 μ mol, 1eq)、K₃PO₄(95.3mg, 449 μ mol, 2eq)和XPHOS-PD-G₂(17.6mg, 22.4 μ mol, 0.1eq)。将混合物在80℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加水(5.00mL)来淬灭反应混合物。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成残留物。在25℃下用乙酸乙酯湿磨残留物持续10min。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成粗产物。将粗产物溶解于EtOAc(2.00mL)中并且接着添加HCl/EtOAc(4M, 1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的2-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-6-甲基-1,5-萘啶(36.1mg, 38.5%)。LCMS:(ESI, m/z):362.1[M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 9.18(br d, 1H, J=8.9Hz) 8.8-9.0(m, 1H) 8.79(d, 1H, J=2.7Hz) 8.5-8.6(m, 4H) 8.09(dd, 1H, J=1.2, 13.5Hz) 7.87(d, 1H, J=8.7Hz) 4.9-5.0(m, 1H), 3.48(br d, 2H, J=12.9Hz) 3.1-3.3(m, 2H) 2.82(s, 3H) 2.3-2.4(m, 4H)。¹⁹F NMR(DMSO-d₆, 376MHz) δ ppm -128.47(s, 1F)

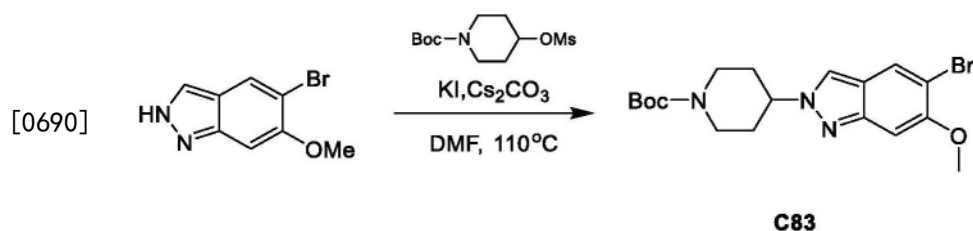
[0685] 实施例46:合成化合物158



[0687] 在N₂气氛下向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 449μmol, 1eq)于EtOH(1.00mL)和H₂O(250μL)中的溶液中添加7-氯异喹啉(73.4mg, 449μmol, 1eq)、K₃PO₄(190mg, 898μmol, 2eq)和XPHOS-PD-G₂(35.3mg, 44.9μmol, 0.1eq)。将混合物在80°C下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0°C下通过添加水(5.00mL)来淬灭反应混合物并过滤反应混合物,并且用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成残留物。在25°C下用乙酸乙酯湿磨残留物持续10min。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成粗产物。在N₂气氛下向粗产物中添加EtOAc(2.00mL)并且接着添加HCl/EtOAc(4M, 1.00mL)。将混合物在25°C下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25°C下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的7-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]异喹啉(99.6mg, 50.7%)。LCMS: (ESI, m/z): 347.1 [M+H]⁺ ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δppm 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=2.7Hz) 8.67(d, 1H, J=6.3Hz) 8.58(dd, 1H, J=1.8, 8.8Hz) 8.44(d, 1H, J=6.3Hz) 8.38(d, 1H, J=8.8Hz) 8.15(d, 1H, J=1.2Hz) 7.67(dd, 1H, J=1.3, 13.1Hz) 4.9-5.0(m, 1H) 3.46(br d, 2H, J=12.9Hz) 3.1-3.2(m, 2H) 2.3-2.5(m, 4H) ¹⁹F NMR(DMSO-d₆, 376MHz) δppm -127.99(s, 1F)

[0688] 实施例47:合成化合物159

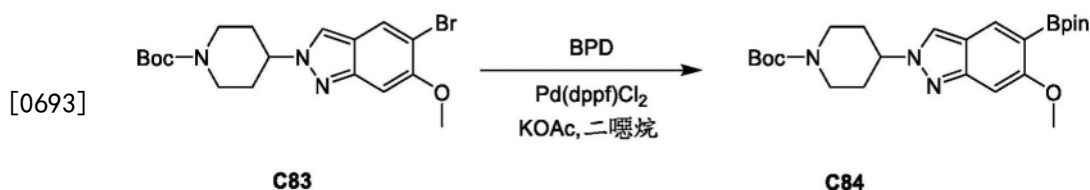
[0689] 合成中间体C83



[0691] 向5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑(2.00g, 8.81mmol, 1eq)和4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(7.38g, 26.4mmol, 3eq)于DMF(80.0mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(14.4g, 44.0mmol, 5eq)和KI(4.39g, 26.4mmol, 3eq)。将混合物在110°C下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1, R_f=0.5)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在20°C下用水(50.0mL)淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(5×50.0mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成粗产物。通过硅胶柱色谱(SiO₂, 含29%乙酸乙酯的石油醚)纯化粗产物,生成呈油状的4-(5-溴-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸壬烷-9-甲酸叔丁酯(1.10g, 30.4%)。LCMS: (ES, m/z): 410.1, 412.1 [M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.85(d, J=15.65Hz, 2H) 7.03(s, 1H) 4.49(tt, J=11.51, 4.02Hz, 1H) 4.32(br s, 2H) 3.94(s, 3H) 2.83-3.05(m, 2H)

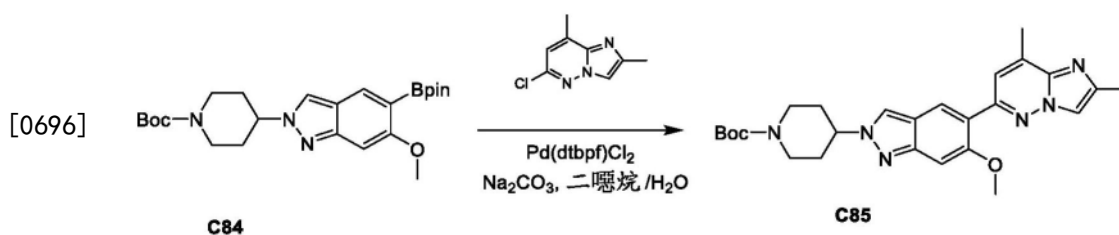
2.23 (br d, $J=11.13\text{Hz}$, 2H) 2.07 (qd, $J=12.19, 4.16\text{Hz}$, 2H) 1.49 (s, 9H)

[0692] 合成中间体C84



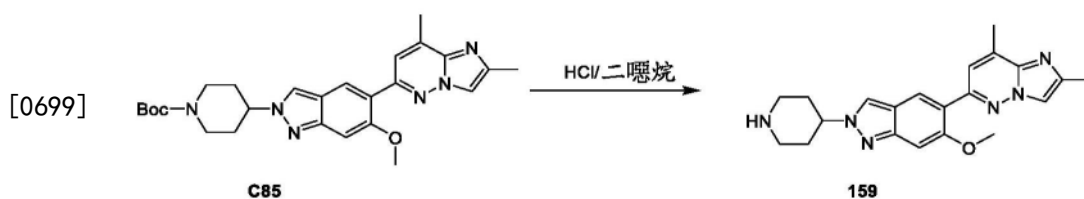
[0694] 使4-(5-溴-6-甲氧基-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.10g, 2.68mmol, 1eq)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.02g, 4.02mmol, 1.5eq)、Pd(dppf)Cl₂(98.1mg, 134μmol, 0.05eq)和KOAc(526mg, 5.36mmol, 2eq)于二噁烷(10.0mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在100℃下在N₂气氛下将混合物搅拌12h。将反应混合物冷却至25℃并用水(20.0mL)淬灭,接着用乙酸乙酯(5×20.0mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。获得呈固体状的粗产物4-(6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.10g, 90%),其未经进一步纯化直接地用于下一步骤中。LCMS: (ES, m/z): 458.3[M+H]⁺。

[0695] 合成中间体C85



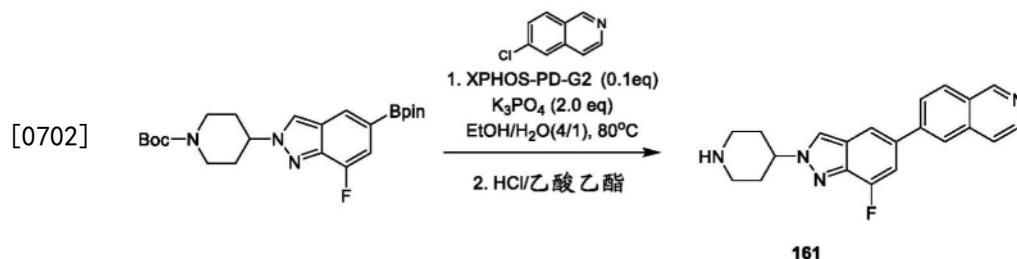
[0697] 使4-[6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.10g, 2.41mmol, 1eq)、6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(437mg, 2.41mmol, 1eq)、二叔丁基(环戊基)膦;二氯钯;铁(78.4mg, 120μmol, 0.05eq)和Na₂CO₃(510mg, 4.81mmol, 2eq)于H₂O(8.00mL)和二噁烷(40.0mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,并且接着在80℃下在N₂气氛下将混合物搅拌2h。用水(50.0mL)淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成粗产物,通过硅胶柱色谱(SiO₂, 含30%乙酸乙酯的石油醚)纯化粗产物,生成呈固体状的4-(5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-6-甲氧基-2H-吲唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg, 52.3%)。LCMS: (ESI, m/z): 477.2[M+H]⁺。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 7.95 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 4.53 (tt, $J=11.51, 3.96\text{Hz}$, 1H) 4.25-4.44 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 2.96 (br t, $J=11.86\text{Hz}$, 2H) 2.68 (s, 3H) 2.51-2.56 (m, 3H) 2.22-2.30 (m, 2H) 2.08-2.17 (m, 2H) 1.50 (s, 9H)

[0698] 合成化合物159



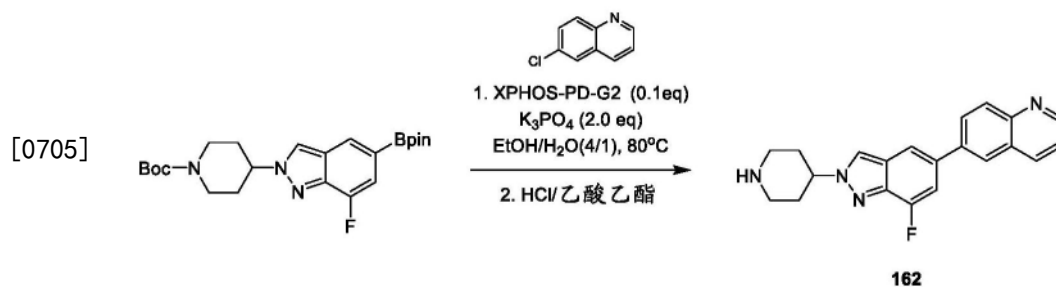
[0700] 向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-6-甲氧基-吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 105 μ mol, 1eq)于二噁烷(1.00mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌2h在减压下浓缩反应混合物,生成残留物。在25℃下用二氯甲烷湿磨残留物持续30min,生成呈固体状的6-(6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(21.0mg, 53.1%)。LCMS: (ESI, m/z): 377.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.47 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.16 (s, 1H) 4.74-4.87 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.45 (br d, J=12.84Hz, 2H) 3.05-3.20 (m, 2H) 2.64 (s, 3H) 2.52 (s, 3H) 2.19-2.35 (m, 4H)

[0701] 实施例48:合成化合物161



[0703] 在N₂气氛下向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 224 μ mol, 1eq)于EtOH(1.00mL)和H₂O(250 μ L)中的溶液中添加6-氯异喹啉(36.7mg, 224 μ mol, 1eq)、K₃PO₄(95.3mg, 449 μ mol, 2eq)和XPHOS-PD-G₂(17.6mg, 22.4 μ mol, 0.1eq)。将混合物在80℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加水(5.00mL)来淬灭反应混合物并过滤反应混合物,并且用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成残留物。在25℃下用乙酸乙酯湿磨残留物持续10min。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成粗产物。在N₂气氛下向粗产物中添加EtOAc(2.00mL)并且接着添加HCl/EtOAc(4M, 1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡啶-5-基]异喹啉(43.6mg, 46.3%)。LCMS: (ESI, m/z): 347.1 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 9.77 (s, 1H) 9.14 (br d, 1H, J=10.8Hz) 8.8-9.0 (m, 1H) 8.77 (d, 1H, J=2.7Hz) 8.6-8.7 (m, 2H) 8.53 (d, 1H, J=8.7Hz) 8.3-8.4 (m, 2H) 8.24 (s, 1H) 7.74 (dd, 1H, J=1.1, 13.2Hz) 4.8-5.1 (m, 1H) 3.48 (br d, 2H, J=12.4Hz) 3.0-3.2 (m, 2H) 2.3-2.4 (m, 4H)。¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376MHz) δ ppm -128.00 (s, 1F)

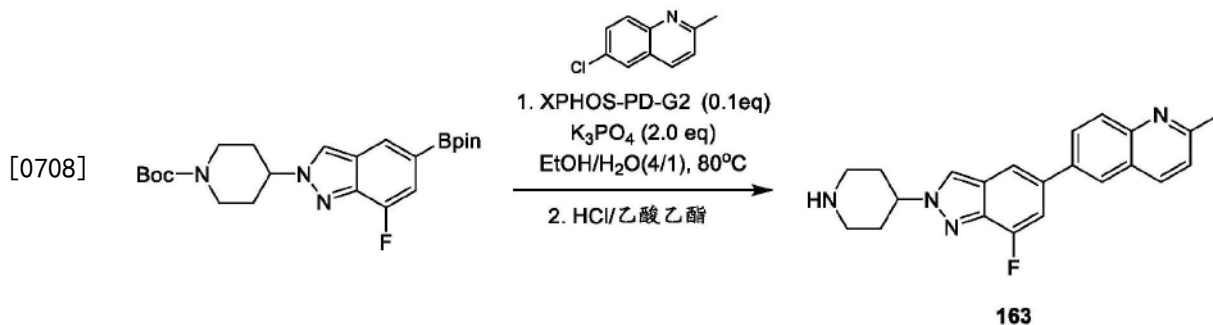
[0704] 实施例49:合成化合物162



[0706] 在N₂气氛下向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 224 μ mol, 1eq)于EtOH(1.00mL)和H₂O(250 μ L)中的溶液中添加6-氯异喹啉(36.7mg, 224 μ mol, 1eq)、K₃PO₄(95.3mg, 449 μ mol, 2eq)和XPHOS-PD-G₂(17.6mg, 22.4 μ mol, 0.1eq)。将混合物在80℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加水(5.00mL)来淬灭反应混合物并过滤反应混合物,并且用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成残留物。在25℃下用乙酸乙酯湿磨残留物持续10min。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成粗产物。在N₂气氛下向粗产物中添加EtOAc(2.00mL)并且接着添加HCl/EtOAc(4M, 1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡啶-5-基]异喹啉(43.6mg, 46.3%)。LCMS: (ESI, m/z): 347.1 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 9.77 (s, 1H) 9.14 (br d, 1H, J=10.8Hz) 8.8-9.0 (m, 1H) 8.77 (d, 1H, J=2.7Hz) 8.6-8.7 (m, 2H) 8.53 (d, 1H, J=8.7Hz) 8.3-8.4 (m, 2H) 8.24 (s, 1H) 7.74 (dd, 1H, J=1.1, 13.2Hz) 4.8-5.1 (m, 1H) 3.48 (br d, 2H, J=12.4Hz) 3.0-3.2 (m, 2H) 2.3-2.4 (m, 4H)。¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376MHz) δ ppm -128.00 (s, 1F)

唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 449 μ mol, 1eq)于EtOH(1.00mL)和H₂O(250 μ L)中的溶液中添加6-氯喹啉(73.4mg, 449 μ mol, 1eq)、K₃PO₄(190mg, 898 μ mol, 2eq)和XPHOS-PD-G₂(35.3mg, 44.9 μ mol, 0.1eq)。将混合物在80℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加水(5.00mL)来淬灭反应混合物并过滤反应混合物,并且用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成残留物。在25℃下用乙酸乙酯湿磨残留物持续10min。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成粗产物。在N₂气氛下向粗产物中添加EtOAc(2.00mL)并且接着添加HCl/EtOAc(4M, 1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]喹啉(100mg, 53.3%)。LCMS: (ESI, m/z): 347.1 [M+H]⁺ ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 9.1-9.3 (m, 2H), 8.8-9.0 (m, 2H), 8.73 (d, 1H, J=2.7Hz), 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=13.2Hz), 4.96 (tt, 1H, J=4.8, 10.0Hz), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 4H) ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376MHz) δ ppm -128.20 (s, 1F)

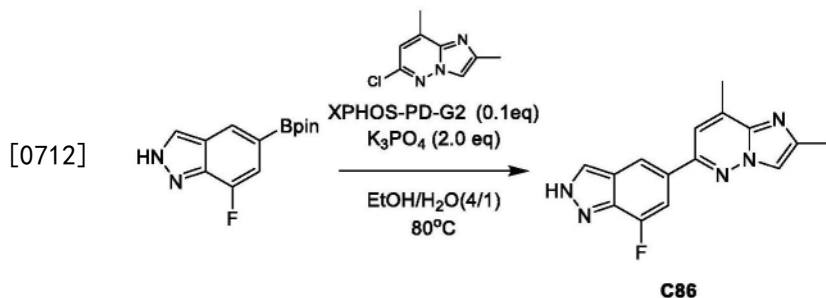
[0707] 实施例50:合成化合物163



[0709] 在N₂气氛下向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 224 μ mol, 1eq)于EtOH(1.00mL)和H₂O(250 μ L)中的溶液中添加6-氯-2-甲基-喹啉(39.8mg, 224 μ mol, 1eq)和K₃PO₄(95.3mg, 449 μ mol, 2eq)、XPHOS-PD-G₂(17.6mg, 22.4 μ mol, 0.1eq)。将混合物在80℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加水(5.00mL)来淬灭反应混合物并过滤反应混合物,并且用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成残留物。在25℃下用乙酸乙酯湿磨残留物持续10min。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成粗产物。在N₂气氛下向粗产物中添加EtOAc(2.00mL)并且接着添加HCl/EtOAc(4M, 1.00mL)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2-甲基-喹啉(13.7mg, 16.1%, 95.4%纯度)。LCMS: (ESI, m/z): 361.1 [M+H]⁺ ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 9.20 (br d, 1H, J=9.4Hz) 8.8-9.0 (m, 2H) 8.73 (d, 1H, J=2.7Hz) 8.61 (br s, 1H) 8.3-8.5 (m, 2H) 8.11 (d, 1H, J=1.0Hz) 7.90 (br d, 1H, J=8.7Hz) 7.67 (dd, 1H, J=1.2, 13.1Hz) 4.9-5.0 (m, 1H) 3.48 (br d, 2H, J=12.6Hz) 3.1-3.2 (m, 2H) 2.95 (s, 3H) 2.3-2.4 (m, 4H) ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376MHz) δ ppm -128.16 (s, 1F)

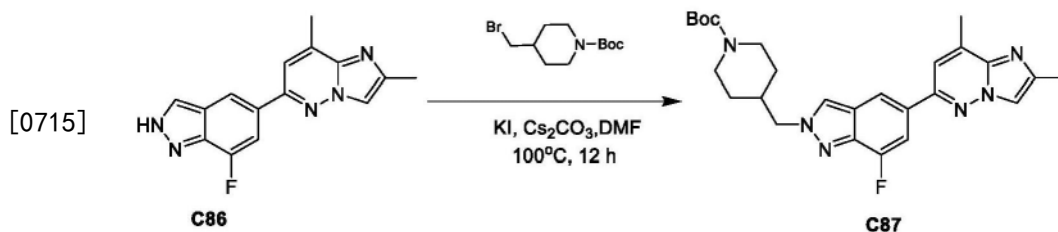
[0710] 实施例51:合成化合物212

[0711] 合成中间体C86



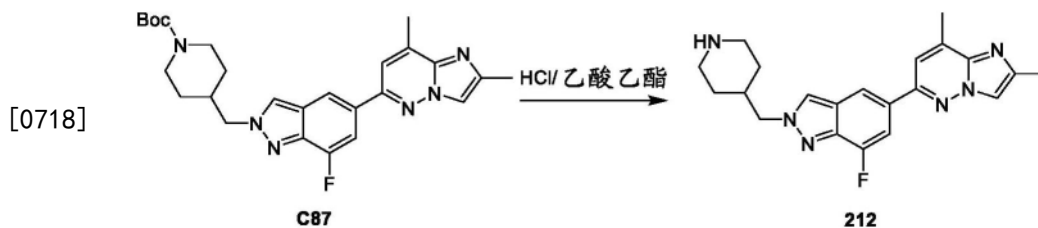
[0713] 在 N_2 气氛下向7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑(1.00g, 3.82mmol, 1eq)于EtOH(10.0mL)和 H_2O (2.50mL)中的溶液中添加6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(692mg, 3.82mmol, 1eq)、 K_3PO_4 (1.62g, 7.63mmol, 2eq)和XPHOS-PD- G_2 (300mg, 381 μ mol, 0.1eq)。将混合物在80℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f =0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加水20.0mL来淬灭反应混合物,过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,得到产物。在25℃下用乙酸乙酯湿磨粗产物持续10min。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成呈固体状的6-(7-氟-2H-吡唑-5-基)-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(2.50g, 69.8%)。LCMS: (ESI, m/z): 282.2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) 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 , 376MHz) δ ppm -129.99 (s, 1F)

[0714] 合成中间体C87



[0716] 在 N_2 气氛下向6-(7-氟-2H-吡唑-5-基)-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(400mg, 1.42mmol, 1eq)和4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.19g, 4.26mmol, 3eq)于DMF(5.00mL)中的溶液中添加KI(471mg, 2.84mmol, 2eq)和 Cs_2CO_3 (2.31g, 7.10mmol, 5eq)。将混合物在100℃下搅拌12h。TLC(乙酸乙酯, R_f =0.6)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。过滤反应混合物并在减压下浓缩滤液以去除N,N-二甲基-甲酰胺。通过制备型HPLC(柱: Phenomenex C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(NH_4HCO_3)- CH_3CN]; B%: 45%-75%, 8min)纯化残留物,生成呈固体状的4-[[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-吡唑-2-基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 13.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 479.3 $[M+H]^+$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 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 ($CDCl_3$, 376MHz) δ ppm -127.49 (s, 1F)

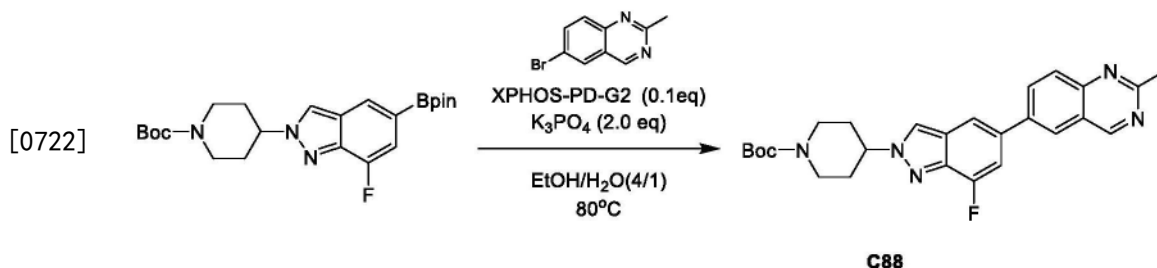
[0717] 合成化合物212



[0719] 在 N_2 气氛下向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-吡啶-2-基]甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 208 μ mol, 1eq)于EtOAc (2.00mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc (4M, 800 μ L)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f =0.00)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基甲基)吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(78.1mg, 84.1%)。LCMS: (ESI, m/z): 379.1 [$M+H$] $^{+1}$ ^1H NMR (MeOD- d_4 , 400MHz) δ ppm 8.63 (d, 1H, J =2.6Hz) 8.43 (d, 1H, J =1.2Hz) 8.30 (dd, 2H, J =1.0, 10.8Hz) 7.85 (dd, 1H, J =1.2, 12.8Hz) 4.52 (d, 2H, J =7.1Hz) 3.43 (br d, 2H, J =12.8Hz) 3.01 (dt, 2H, J =2.6, 12.9Hz) 2.78 (d, 3H, J =0.9Hz) 2.65 (d, 3H, J =0.9Hz) 2.48 (qtd, 1H, J =3.6, 7.6, 11.3Hz) 1.86 (br d, 2H, J =13.6Hz) 1.5-1.7 (m, 2H) ^{19}F NMR (MeOD- d_4 , 376MHz) δ ppm -129.65 (s, 1F)

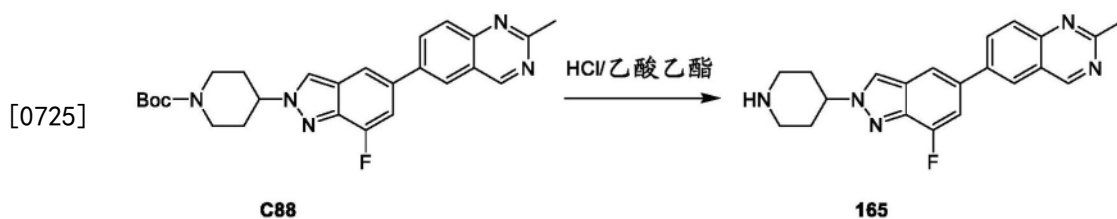
[0720] 实施例52:合成化合物165

[0721] 合成中间体C88



[0723] 在 N_2 气氛下向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 449 μ mol, 1eq)于EtOH(10.0mL)和 H_2O (2.50mL)中的溶液中添加6-溴-2-甲基-喹唑啉(100mg, 449 μ mol, 1eq)、 K_3PO_4 (190mg, 898 μ mol, 2eq)和XPHOS-PD-G₂(35.3mg, 44.9 μ mol, 0.1eq)。将混合物在80℃下搅拌12h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1, R_f =0.65)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加水(5.00mL)来淬灭反应混合物并过滤反应混合物,并且用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成残留物。在25℃下用乙酸乙酯湿磨残留物持续10min。过滤反应混合物并用10.0mL乙酸乙酯洗涤滤饼,在真空中干燥,生成呈固体状的4-[7-氟-5-(2-甲基喹唑啉-6-基)吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 96.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 462.3 [$M+H$] $^{+1}$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ ppm 9.40 (s, 1H) 8.17 (dd, 1H, J =2.1, 8.8Hz) 8.09 (dd, 2H, J =2.2, 14.1Hz) 8.04 (d, 1H, J =8.8Hz) 7.75 (d, 1H, J =1.2Hz) 7.34 (dd, 1H, J =1.3, 12.3Hz) 4.66 (tt, 1H, J =4.0, 11.7Hz) 4.2-4.6 (m, 2H) 2.9-3.1 (m, 5H) 2.31 (br dd, 2H, J =2.2, 12.2Hz) 2.1-2.2 (m, 2H) 1.51 (s, 9H) ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376MHz) δ ppm -127.67 (s, 1F)

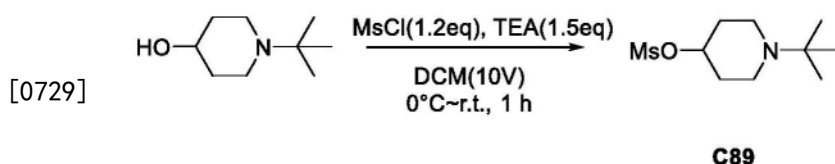
[0724] 合成化合物165



[0726] 在 N_2 气氛下向4-[7-氟-5-(2-甲基咪唑啉-6-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 325 μ mol, 1eq)于EtOAc(1.00mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M, 81.2 μ L, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌6h。TLC(乙酸乙酯, R_f = 0.10)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物, 生成呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)咪唑-5-基]-2-甲基-咪唑啉(112mg, 86%)。LCMS: (ESI, m/z): 362.2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (MeOD- d_4 , 400MHz) 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, 9.9Hz), 3.66 (br d, 2H, J = 13.3Hz), 3.35 (br s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 4H) ^{19}F NMR (MeOD- d_4 , 376MHz) δ_{ppm} -130.63 (s, 1F)。

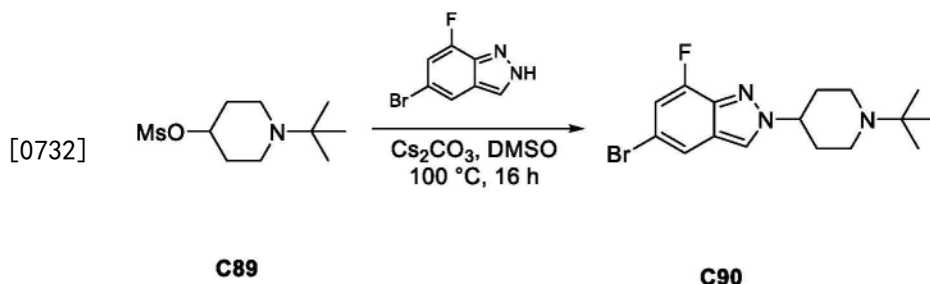
[0727] 实施例53: 合成化合物207

[0728] 合成中间体C89



[0730] 在室温下向50mL瓶中添加DCM(9mL)中的1-叔丁基哌啶-4-醇(900mg, 5.723mmol, 1equiv)和TEA(868.71mg, 8.585mmol, 1.5equiv)。在0℃下在1min内向上述混合物中逐滴添加MsCl(786.63mg, 6.868mmol, 1.2equiv)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。在室温下用水淬灭反应物。在室温下用 $NaHCO_3$ 淬灭反应物。用DCM(3x 18mL)萃取所得混合物。用NaCl溶液(2x 20mL)洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 在减压下浓缩所得混合物。这产生呈固体状的甲烷磺酸1-叔丁基哌啶4-基酯(800mg, 59.40%)。LCMS: (ESI, m/z): 235 $[M+H]^+$

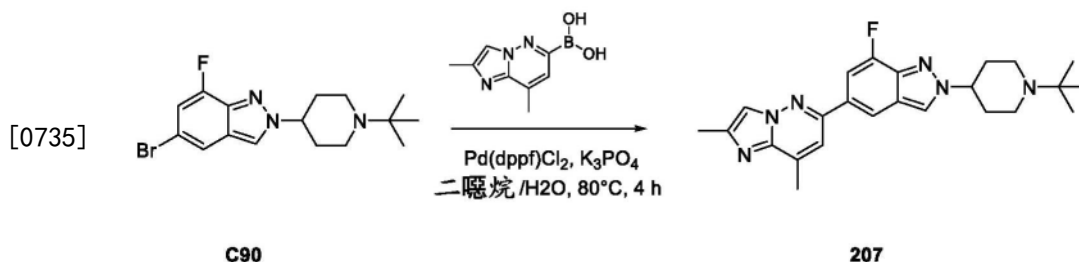
[0731] 合成中间体C90



[0733] 在室温下向50mL瓶中添加DMSO(9mL)中的甲烷磺酸1-叔丁基哌啶-4-基酯(840mg, 3.569mmol, 1.5equiv)和5-溴-7-氟-2H-咪唑(511.66mg, 2.379mmol, 1equiv)以及 Cs_2CO_3 (2325.89mg, 7.138mmol, 3equiv)。将所得混合物在100℃下再搅拌16h。使混合物冷却至室温。在室温下用 H_2O 淬灭反应物。用EA(3x 20mL)萃取所得混合物。用NaCl溶液(2x 20mL)洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残留物, 用PE/EA(1:1)洗脱, 得到呈固体状的5-溴-2-(1-叔丁基哌啶-4-基)-7-氟咪唑(110mg)。

LCMS: (ESI, m/z): 353 $[M+H]^+$

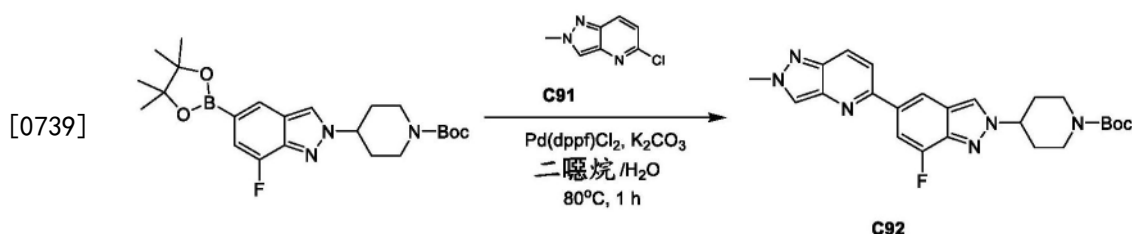
[0734] 合成化合物207



[0736] 在80℃下在氮气气氛下将5-溴-2-(1-叔丁基哌啶-4-基)-7-氟吡唑(90mg, 0.254mmol, 1equiv)、Pd(dppf)Cl₂(20.7mg, 0.025mmol, 0.10equiv)、2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硼酸(72.78mg, 0.381mmol, 1.50equiv)和K₃PO₄(134.81mg, 0.635mmol, 2.50equiv)于二噁烷(5mL)和H₂O(1mL)中的溶液搅拌4h。使混合物冷却至室温。所得混合物经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化残留物,用CH₂Cl₂/MeOH(10:1)洗脱。通过手性制备型HPLC用以下条件纯化粗产物:柱,Kinetex EVO C18柱, 30x150, 5μm;流动相,水(10mmol/L NH₄HCO₃)和ACN(8min内20%ACN直至55%);检测器,UV 220nm,得到呈固体状的2-(1-叔丁基哌啶-4-基)-5-{2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}-7-氟吡唑(26.0mg, 24.09%)。LCMS: (ESI, m/z): 420 $[M+H]^+$ ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73(d, J=2.8Hz, 1H), 8.28(d, J=1.3Hz, 1H), 8.04(d, J=1.0Hz, 1H), 7.77-7.69(m, 2H), 4.52(s, 1H), 3.16(d, J=11.0Hz, 2H), 2.60(d, J=1.1Hz, 3H), 2.40(d, J=0.8Hz, 3H), 2.25(t, J=11.3Hz, 2H), 2.16-2.04(m, 4H), 1.08(s, 9H)。

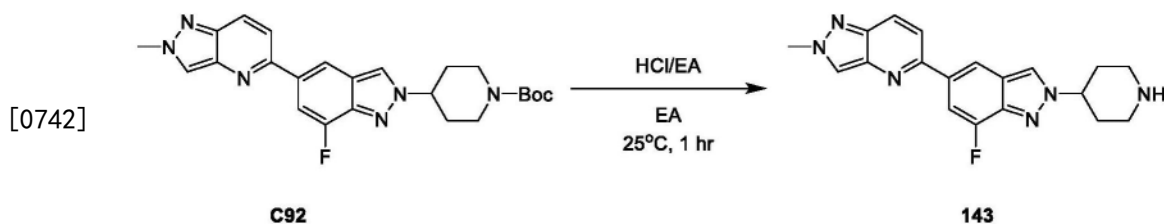
[0737] 实施例54:合成化合物143

[0738] 合成中间体C92



[0740] 向4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.30g, 673μmol, 1.50eq)和5-氯-2-二甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶(75.2mg, 449μmol, 1.00eq)于二噁烷(2.40mL)中的混合物中添加K₂CO₃(124mg, 898μmol, 2.00eq)于H₂O(0.600mL)中的溶液。接着,在N₂保护下将1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(65.7mg, 89.8μmol, 0.20eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用H₂O(20.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(5/1至0/1)洗脱,生成呈油状的4-[7-氟-5-(2-甲基吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg, 64.3%)。LCMS: (ESI, m/z): 451.2 $[M+H]^+$ ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.52(d, J=2.75Hz, 1H) 8.44(s, 1H) 8.11-8.19(m, 2H) 7.91(d, J=9.13Hz, 1H) 7.79(dd, J=13.20, 1.19Hz, 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)

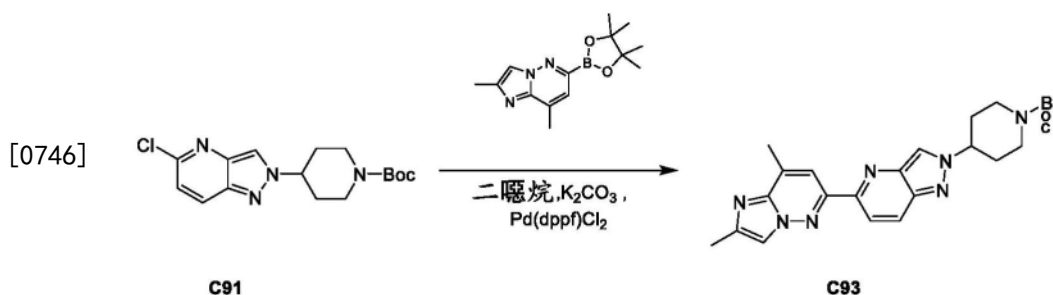
[0741] 合成化合物143



[0743] 向4-[7-氟-5-(2-甲基吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)呋唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg, 310 μ mol, 1.00eq)于乙酸乙酯(2.30mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4.00M, 2.84mL, 36.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中浓缩滤饼,生成白色固体。用甲基叔丁基醚(3.00mL)湿磨白色固体,生成呈固体状的5-[7-氟-2-(4-哌啶基)呋唑-5-基]-2-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶(123mg, 93.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 351.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.89 (dd, J=9.06, 0.60Hz, 1H) 8.77-8.82 (m, 2H) 8.44 (d, J=1.43Hz, 1H) 8.24 (d, J=9.06Hz, 1H) 7.72 (dd, J=12.16, 1.43Hz, 1H) 5.06 (dt, J=10.04, 5.05Hz, 1H) 4.44 (s, 3H) 3.61-3.73 (m, 2H) 3.32-3.39 (m, 2H) 2.44-2.62 (m, 4H)

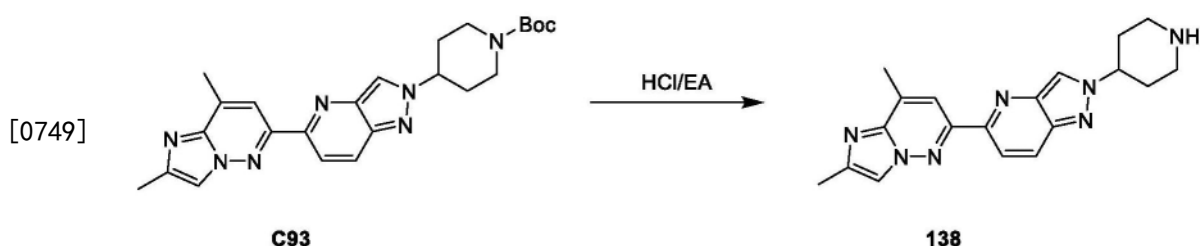
[0744] 实施例55:合成化合物138

[0745] 合成中间体C93



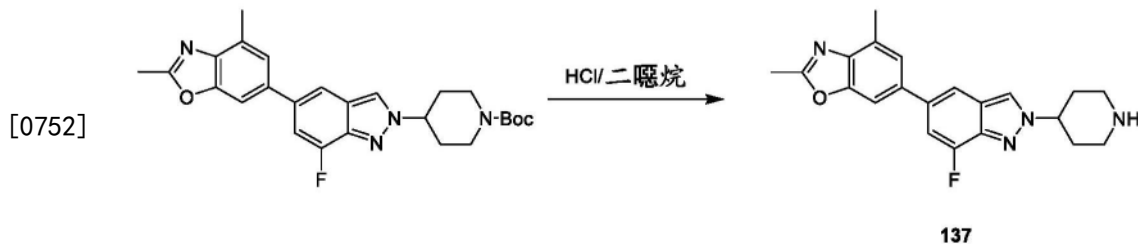
[0747] 向2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(48.6mg, 178 μ mol, 3.00eq)和4-(5-氯吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20.0mg, 59.3 μ mol, 1.00eq)于二噁烷(0.400mL)中的混合物中添加K₂CO₃(16.4mg, 118 μ mol, 2.00eq)于H₂O(0.100mL)中的溶液。接着,在N₂保护下将[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(8.69mg, 11.8 μ mol, 0.200eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用水(10.0mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取。用盐水(2×20.0mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成固体。通过硅胶柱色谱纯化固体,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈油状的4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg, 37.6%)。LCMS: (ESI, m/z): 448.2 [M+H]⁺。

[0748] 合成化合物138



[0750] 向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg, 111 μ mol, 1.00eq)于乙酸乙酯(1.00mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(4.00M, 1.00mL)。将反应在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并且通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m; 流动相: [水(HCl)-乙腈]; B%: 1%-50%, 8min)纯化滤饼, 生成呈固体状的2,8-二甲基-6-[2-(4-哌啶基)吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]咪唑并[1,2-b]吡嗪(17.0mg, 43.8%)。LCMS: (EIS, m/z): 348.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ ppm 8.76(s, 1H) 8.21-8.40(m, 3H) 8.12(s, 1H) 5.03-5.09(m, 1H) 3.72(br d, J=13.45Hz, 2H) 3.29-3.43(m, 2H) 2.73(s, 3H) 2.43-2.64(m, 7H)。

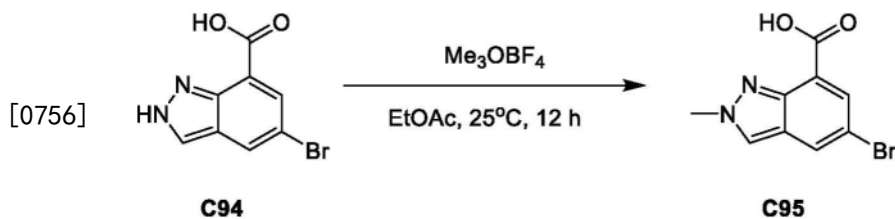
[0751] 实施例56: 合成化合物137



[0753] 将4-[5-(2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)-7-氟-吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(115mg, 247 μ mol, 1.00eq)于HCl/二噁烷(4.00M, 4.60mL, 74.3eq)中的悬浮液在25℃下搅拌1h。在减压下浓缩混合物, 生成白色固体。通过制备型HPLC(柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m; 流动相: 水(NH₄HCO₃)-ACN; B%: 25%-55%, 10min)纯化固体, 得到呈固体状的6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2,4-二甲基-1,3-苯并噁唑(20.0mg, 22.1%)。LCMS: (ES, m/z): 365.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(d, J=2.74Hz, 1H) 7.77-7.87(m, 2H) 7.41-7.55(m, 2H) 4.53-4.66(m, 1H) 3.10(br d, J=12.52Hz, 2H) 2.65(br s, 2H) 2.63(s, 3H) 2.55(s, 3H) 1.92-2.11(m, 4H)。

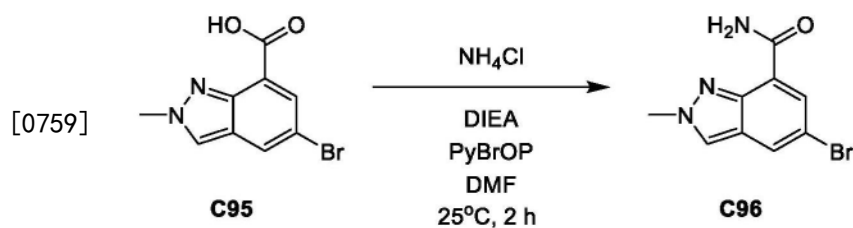
[0754] 实施例57: 合成化合物130

[0755] 合成中间体C95



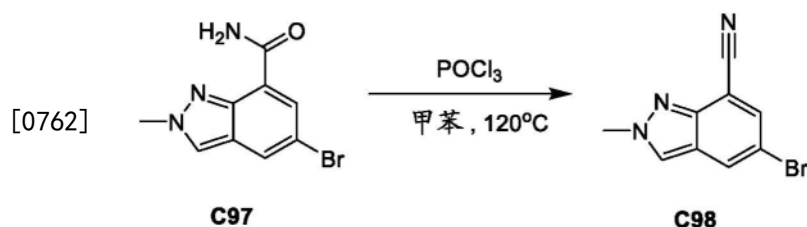
[0757] 向5-溴-2H-吡唑-7-甲酸(2g, 8.30mmol, 1.00eq)于乙酸乙酯(40.0mL)中的溶液中添加四氟硼酸三甲基氧鎢(3.31g, 22.4mmol, 2.70eq)。将混合物在25℃下搅拌12h。用水(100mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成呈固体状的5-溴-2-甲基-吡唑-7-甲酸(2.00g, 94.5%)。LCMS: (ESI, m/z): 254.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.50(s, 1H) 8.26(d, J=1.91Hz, 1H) 7.88(d, J=1.91Hz, 1H) 4.22(s, 3H)。

[0758] 合成C96



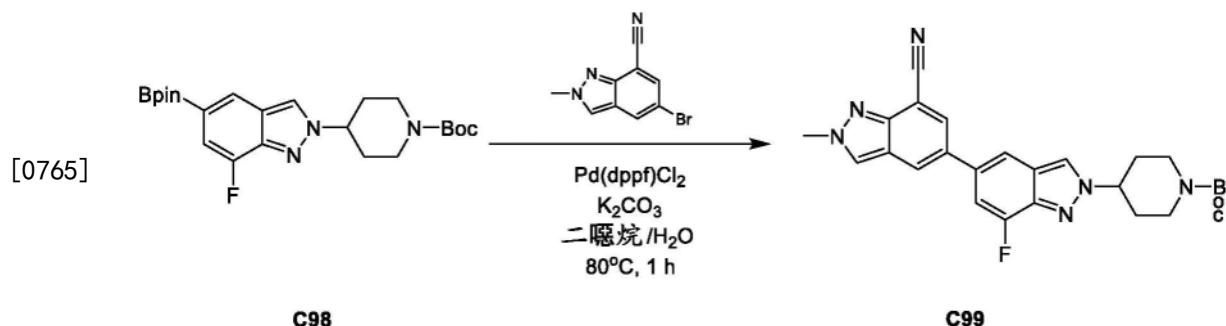
[0760] 向5-溴-2-甲基-吡唑-7-甲酸(2.00g, 7.84mmol, 1.00eq)和六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基(三吡咯烷-1-基)磷(4.90g, 9.41mmol, 1.20eq)于二甲基甲酰胺(20.0mL)中的溶液中添加N-乙基-N-丙-2-基丙-2-胺(3.04g, 23.5mmol, 4.10mL, 3.00eq)和氯化铵(838mg, 15.68mmol, 2.00eq)。将混合物在25℃下搅拌2h。用水(30.0mL)稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤。在减压下浓缩滤液,生成残留物。在25℃下用甲基叔丁基醚(20.0mL)湿磨固体持续20min,接着过滤。在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的5-溴-2-甲基-吡唑-7-甲酰胺(1.40g, 66.7%)。LCMS: (ESI, m/z): 253.9[M+H]⁺。

[0761] 合成中间体C97



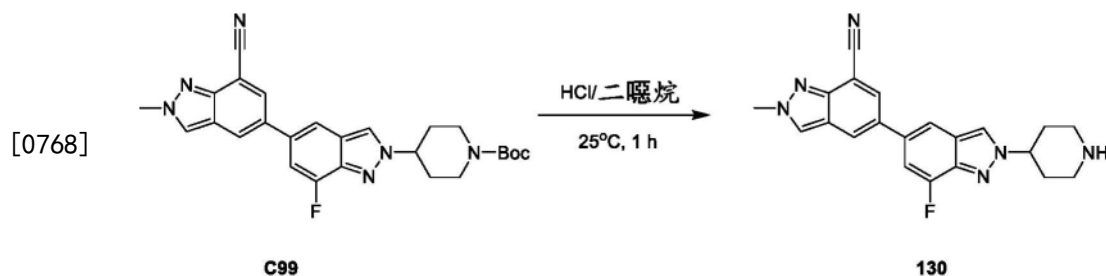
[0763] 向5-溴-2-甲基-吡唑-7-甲酰胺(1.40g, 5.51mmol, 1.00eq)于甲苯(56.0mL)中的溶液中逐滴添加三氯氧磷(8.45g, 55.1mmol, 5.12mL, 10.0eq)。将混合物在120℃下搅拌12h。将反应混合物倒入水(50.0mL)中,用乙酸乙酯(30.0mL×3)萃取,用盐水(30.0mL×3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化油状物,生成呈固体状的5-溴-2-甲基-吡唑-7-甲腈(1.00g, 73.0%)。LCMS: (ESI, m/z): 235.9[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.61 (s, 1H) 8.40 (d, J=1.59Hz, 1H) 8.07 (d, J=1.59Hz, 1H) 4.25 (s, 3H)。

[0764] 合成中间体C99



乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化油状物,生成呈固体状的4-[5-(7-氰基-2-甲基-吡唑-5-基)-7-氟-吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,86.9%)。LCMS:(ESI,m/z):419.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =8.69-8.61(m,2H),8.42(d,J=1.6Hz,1H),8.31(d,J=1.6Hz,1H),7.93(d,J=1.1Hz,1H),7.54(dd,J=1.3,13.4Hz,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=10.3Hz,2H),2.05-1.99(m,2H),1.44(s,9H)。

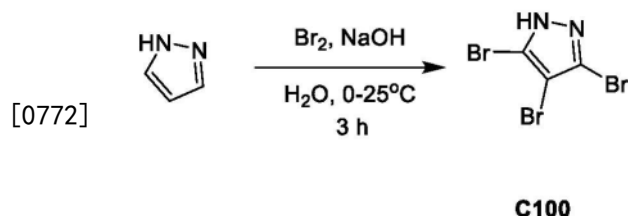
[0767] 合成化合物130



[0769] 向4-[5-(7-氰基-2-甲基-吡唑-5-基)-7-氟-吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(125mg,263 μ mol,1.00eq)于二噁烷(2.48mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(2.48mL)。将混合物在25°C下搅拌1h。过滤反应混合物,生成黄色固体,并且在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的5-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2-甲基-吡唑-7-甲腈(60.0mg,52.2%)。LCMS:(ESI,m/z):375.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氧化氘) δ ppm 8.00(br d,J=1.75Hz,1H)7.82(s,1H)7.25(s,1H)7.03(s,1H)6.74(s,1H)6.28(br d,J=13.13Hz,1H)4.64(br t,J=11.26Hz,1H)3.86(s,3H)3.64(br d,J=12.01Hz,2H)3.25(br t,J=12.07Hz,2H)2.37(br d,J=12.26Hz,2H)2.22(q,J=11.34Hz,2H)。

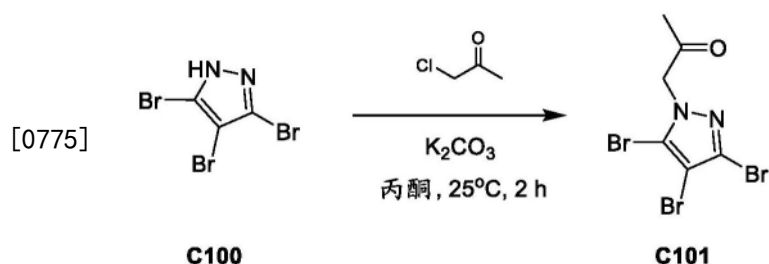
[0770] 实施例58:合成化合物124

[0771] 合成中间体C100



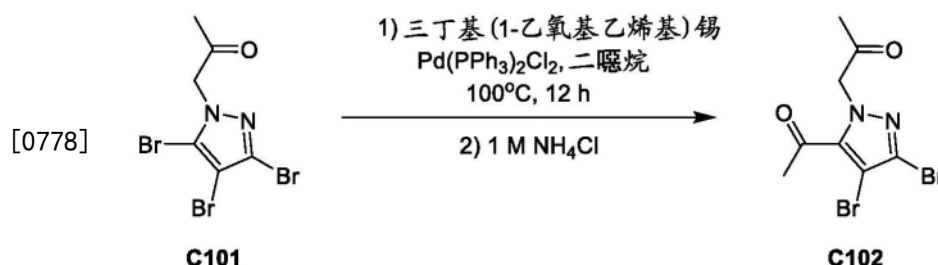
[0773] 在0°C下向NaOH(58.7g,1.47mol,4.00eq)于H₂O(1.40L)中的溶液中添加1H-吡唑(25.0g,367mmol,1.00eq)。接着,在0°C下将Br₂(176g,1.10mol,56.7mL,3.00eq)逐滴添加至上述混合物中持续2h。将反应混合物在25°C下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中浓缩滤饼,得到固体。用H₂O(1000mL)洗涤固体并在真空中干燥,得到固体。用乙腈(250mL)湿磨固体并且接着过滤。在真空中浓缩滤饼,生成呈固体状的3,4,5-三溴-1H-吡唑(50.0g,37.9%)。LCMS:(ESI,m/z):306.8[M+H]⁺。

[0774] 合成中间体C101



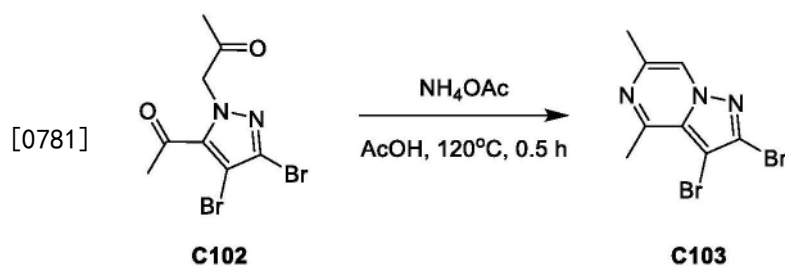
[0776] 向3,4,5-三溴-1H-吡唑 (33.0g, 108mmol, 1.00eq) 和 K_2CO_3 (44.9g, 324mmol, 3.00eq) 于丙酮 (428mL) 中的溶液中添加1-氯丙-2-酮 (10.9g, 118mmol, 1.10eq)。将反应混合物在25°C下搅拌2h。用水 (200mL) 稀释反应混合物, 用二氯甲烷 ($3 \times 200\text{mL}$) 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成油状物。在25°C下用甲基叔丁基醚 (20.0mL) 湿磨油状物持续40min并且过滤。在真空中干燥滤饼, 生成呈固体状的1-(3,4,5-三溴吡唑-1-基)丙-2-酮 (22.0g, 55.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 362.8 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 4.98 (s, 2H) 2.20 (s, 3H)。

[0777] 合成中间体C102



[0779] 向1-(3,4,5-三溴吡唑-1-基)丙-2-酮 (5.00g, 13.8mmol, 1.00eq)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (5.50g, 15.2mmol, 5.14mL, 1.10eq) 和双(三苯基膦)二氯化钯(ii) (486mg, 692 μ mol, 0.050eq) 于二噁烷 (50.0mL) 中的溶液中。将反应混合物在100°C下搅拌12h。用水 (100mL) 稀释反应混合物。用乙酸乙酯 ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取所得混合物。用盐水 ($2 \times 200\text{mL}$) 洗涤合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 在减压下浓缩滤液, 生成残留物。用四氢呋喃 (24.0mL) 和1M NH_4Cl (65.8mL) 稀释残留物。将反应混合物在60°C下搅拌1h。用水 (300mL) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 ($3 \times 250\text{mL}$) 萃取, 用盐水 ($4 \times 300\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物, 用石油醚/乙酸乙酯 (1/0至5/1) 洗脱, 生成呈固体状的1-(5-乙酰基-3,4-二溴-吡唑-1-基)丙-2-酮 (1.40g, 16.5%)。LCMS: (ESI, m/z): 324.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 5.30 (s, 2H) 2.71 (s, 3H) 2.25 (s, 3H)。

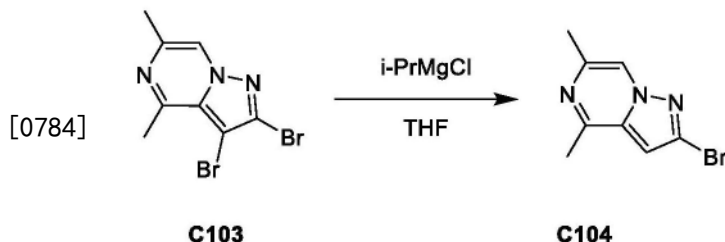
[0780] 合成C103



[0782] 向1-(5-乙酰基-3,4-二溴-吡唑-1-基)丙-2-酮 (0.700g, 2.16mmol, 1.00eq) 于乙

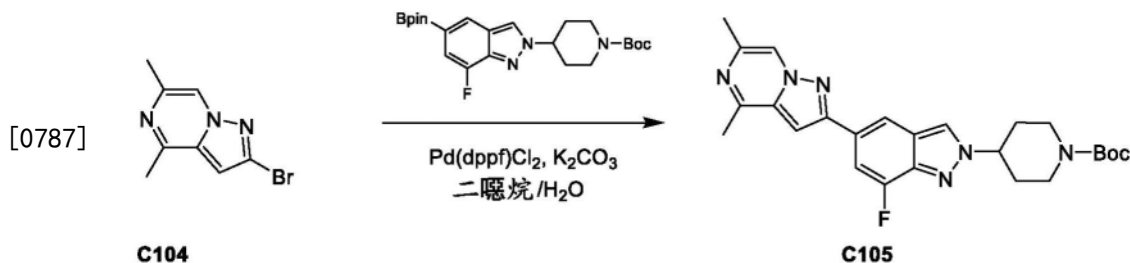
酸(2.90mL)中的溶液中添加乙酸铵(1.67g, 21.6mmol, 10.0eq)。将反应混合物在120℃下搅拌0.5h。用水(20.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取,用盐水(4×50.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过反相HPLC(柱:C18(250*50mm*10um),流动相:[水(NH₄HCO₃)-乙腈];B%:40%-80%,10min)纯化油状物,生成呈固体状的2,3-二溴-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(300mg, 16.9%)。LCMS: (ESI, m/z): 305.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.53(s, 1H) 2.85(s, 3H) 2.39(s, 3H)。

[0783] 合成中间体C104



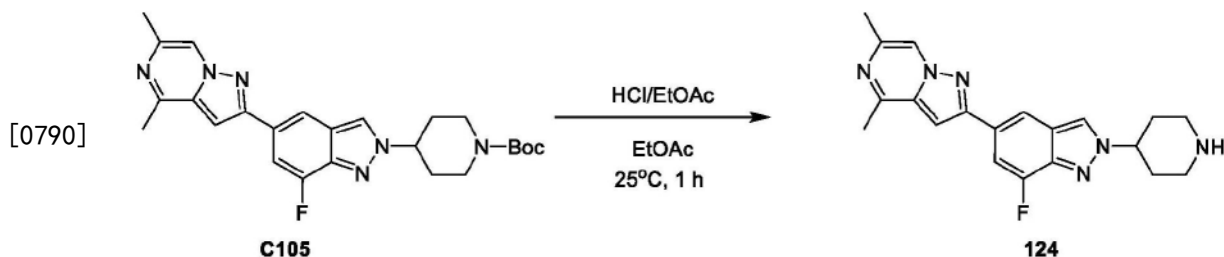
[0785] 在0℃下向2,3-二溴-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(300mg, 327μmol, 1.00eq)于四氢呋喃(2.94mL)中的溶液中添加异丙基氯化镁(2.00M, 655μL, 4.00eq)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。通过添加甲醇(20.0mL)来淬灭反应混合物。用水(50.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取,用盐水(2×120mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈固体状的2-溴-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(100mg, 44.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 225.8[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.24(s, 1H) 6.99(s, 1H) 2.69(s, 3H) 2.46(d, J=0.63Hz, 3H)。

[0786] 合成中间体C105



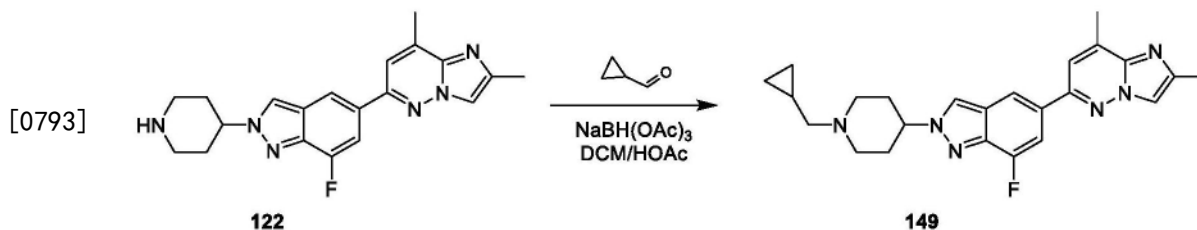
[0788] 向2-溴-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(40.0mg, 176μmol, 1.00eq)和4-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲唑-2-基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(118mg, 265μmol, 1.50eq)于二噁烷(0.320mL)中的溶液中依次添加K₂CO₃(48.9mg, 353μmol, 2.00eq)于H₂O(0.080mL)中的溶液和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(12.9mg, 17.6μmol, 0.100eq)。将反应在80℃下搅拌1h。用水(10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用乙酸乙酯/乙醇(1/0至5/1)洗脱,生成呈固体状的产物4-[5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吲唑-2-基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 20.9%)。LCMS: (ESI, m/z): 465.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ=8.49(d, J=2.8Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.16(d, J=0.8Hz, 1H), 7.66(dd, J=0.9, 12.8Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 4.73(tt, J=4.1, 11.4Hz, 1H), 4.35-4.26(m, 2H), 3.04(br d, J=1.3Hz, 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)。

[0789] 合成化合物124



[0791] 向4-[5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(30.0mg, 64.5 μ mol, 1.00eq)于乙酸乙酯(0.500mL)中的溶液中添加HCl/乙酸乙酯(2.00M, 807 μ L, 25.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(HCl)-乙腈];B%:1%-45%, 8min)纯化滤饼,生成呈固体状的2-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡啶-5-基]-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(22.7mg, 92.7%)。LCMS:(ESI, m/z):365.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ =8.39(br s, 1H), 7.88(br s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.96(br d, J=12.4Hz, 1H), 4.88(br s, 1H), 3.69(br d, J=12.6Hz, 2H), 3.30(br t, J=12.8Hz, 2H), 2.56-2.45(m, 5H), 2.44-2.31(m, 2H), 2.09(s, 3H)。

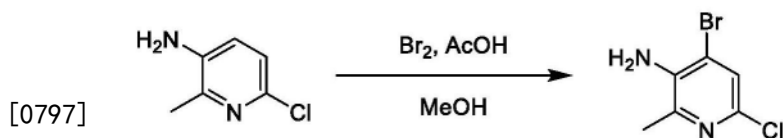
[0792] 实施例59:合成化合物149



[0794] 在N₂气氛下向6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg, 274 μ mol, 1eq)于DCM(1.00mL)中的溶液中添加AcOH(24.7mg, 411 μ mol, 23.5 μ L, 1.5eq)、环丙烷甲醛(28.8mg, 411 μ mol, 30.7 μ L, 1.5eq)和钠;三乙酰氧基硼酸(116mg, 548 μ mol, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加NaHCO₃水溶液(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(3 $\times$ 10.0mL)萃取。用盐水(10.0mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1至10/1)纯化残留物,生成呈固体状的6-[2-[1-(环丙基甲基)-4-哌啶基]-7-氟-吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(43.9mg, 38.2%)。LCMS:(ESI, m/z):419[M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm 8.74(d, 1H, J=2.8Hz), 8.29(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.63(d, 1H, J=18.8Hz), 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=4.8Hz)。¹⁹F NMR(DMSO-d₆, 376MHz) δ ppm -130.567(s, 1F)。

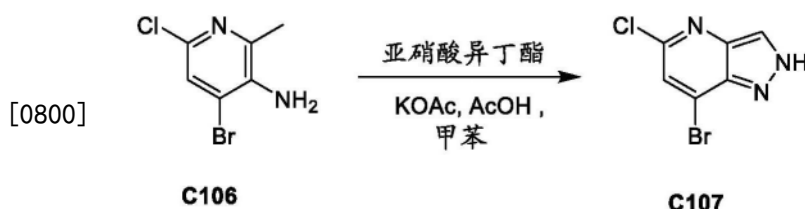
[0795] 实施例60:合成化合物140

[0796] 合成中间体C106



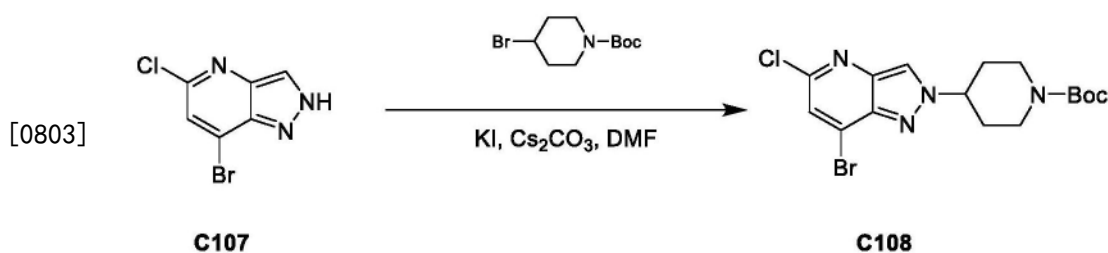
[0798] 在0℃下在N₂保护下向6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(25.0g, 175mmol, 1.00eq)和乙酸(21.0g, 349mmol, 20.0mL, 2.00eq)于甲醇(250mL)中的混合物中添加Br₂(50.4g, 316mmol, 1.80eq)。将反应混合物在25℃下搅拌16h。通过饱和Na₂S₂O₃水溶液(500mL)和饱和NaHCO₃水溶液(500mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3×500mL)萃取,用盐水(600mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶色谱纯化油状物,用乙酸乙酯/石油醚=0/1至3/1洗脱,生成呈固体状的4-溴-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(16.0g, 37.0%)。LCMS: (ESI, m/z): 220.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.42 (s, 1H) 5.43 (br s, 2H) 2.33 (s, 3H)

[0799] 合成中间体C107



[0801] 在0℃下在N₂保护下向4-溴-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(14.0g, 63.2mmol, 1.00eq)、乙酸(123g, 2.05mol, 32.5eq)和亚硝酸异戊酯(11.1g, 94.8mmol, 12.8mL, 1.50eq)于甲苯(350mL)中的混合物中添加乙酸钾(12.4g, 126mmol, 2.00eq)。将反应混合物在30℃下搅拌4h。在减压下浓缩混合物以去除溶剂并添加饱和碳酸氢钠溶液(100mL)以淬灭反应。用乙酸乙酯(3×200mL)萃取反应混合物,用盐水(400mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成黑色固体。通过硅胶色谱纯化黑色固体,用乙酸乙酯/石油醚=0/1至1/2洗脱,生成呈固体状的7-溴-5-氯-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(4.50g, 27.5%)。LCMS: (ESI, m/z): 231.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 14.15 (br s, 1H) 8.41 (br s, 1H) 7.87 (br s, 1H)

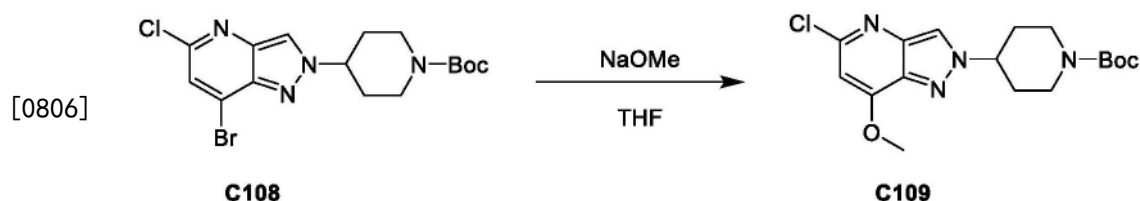
[0802] 合成中间体C108



[0804] 向7-溴-5-氯-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(3.00g, 12.9mmol, 1.00eq)于N,N-二甲基甲酰胺(60.0mL)中的混合物中添加KI(7.50g, 45.1mmol, 3.50eq)、4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(11.9g, 45.1mmol, 3.50eq)和Cs₂CO₃(21.0g, 64.5mmol, 5.00eq)。将反应混合物在100℃下搅拌2h。用水(80.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×80.0mL)萃取,用盐水(4×200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈固体状的4-(7-溴-5-氯-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)

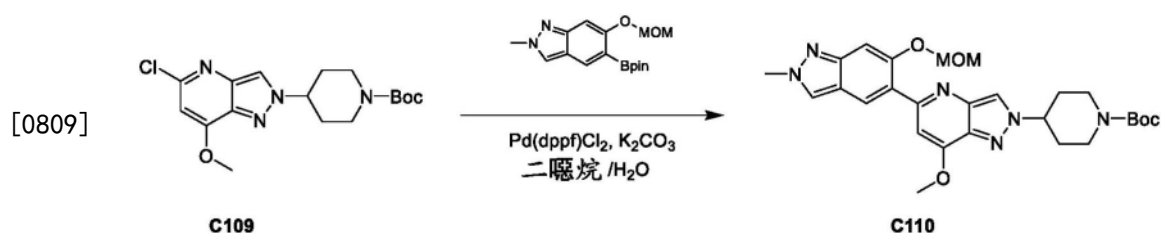
哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.51g, 22.5%)。LCMS: (ESI, m/z): 415.1 $[M+H]^+$ 。

[0805] 合成中间体C109



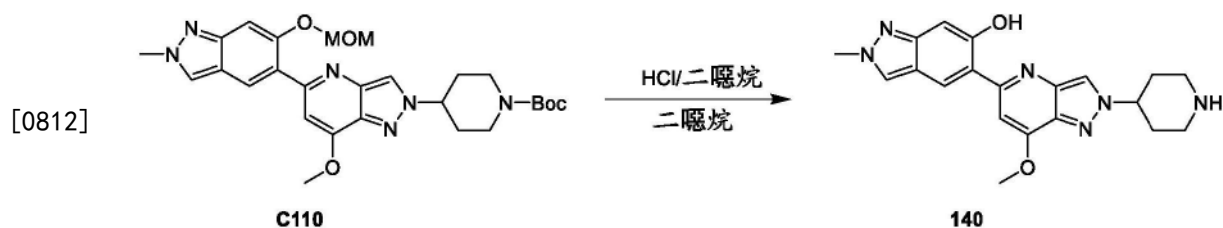
[0807] 向4-(7-溴-5-氯-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (235mg, 565 μ mol, 1.00eq) 于四氢呋喃 (3.00mL) 中的溶液中添加甲醇钠 (91.6mg, 1.70mmol, 3.00eq)。将反应混合物在60℃下搅拌3.5h。在真空中浓缩反应混合物,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯 (5/1至0/1) 洗脱,生成呈固体状的4-(5-氯-7-甲氧基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (150mg, 62.9%)。LCMS: (ESI, m/z): 367.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.05 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 4.56 (tt, $J=11.56$, 4.17Hz, 1H) 4.23-4.44 (m, 2H) 4.09 (s, 3H) 2.92 (br t, $J=10.91$ Hz, 2H) 2.20-2.27 (m, 2H) 2.06-2.18 (m, 2H) 1.49 (s, 9H)。

[0808] 合成中间体C110



[0810] 向4-(5-氯-7-甲氧基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50.0mg, 136 μ mol, 1.00eq) 和6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (65.0mg, 204 μ mol, 1.50eq) 于二噁烷 (0.400mL) 中的混合物中添加 K_2CO_3 (EVAL-0114-A8, 37.6mg, 272 μ mol, 2.00eq) 于 H_2O (0.100mL) 中的溶液。接着,在 N_2 保护下将1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II) (9.97mg, 13.6 μ mol, 0.100eq) 添加至上述混合物中。将反应混合物在60℃下搅拌1h。通过添加 H_2O (10.0mL) 来淬灭反应混合物,用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10.0mL) 萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,生成黄色油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1洗脱,生成呈固体状的4-[7-甲氧基-5-[6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡啶-5-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (55.0mg, 38.6%)。LCMS: (ESI, m/z): 523.3 $[M+H]^+$ 。

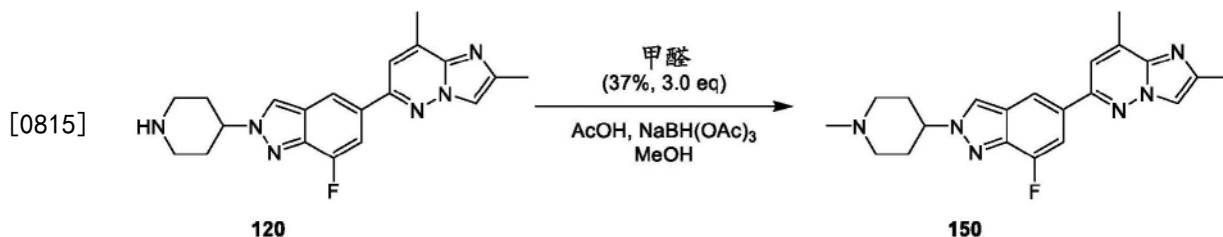
[0811] 合成化合物140



[0813] 向4-[7-甲氧基-5-[6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡啶-5-基]吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50.0mg, 95.6 μ mol, 1.00eq) 于二噁烷 (1.00mL) 中的溶液中添加

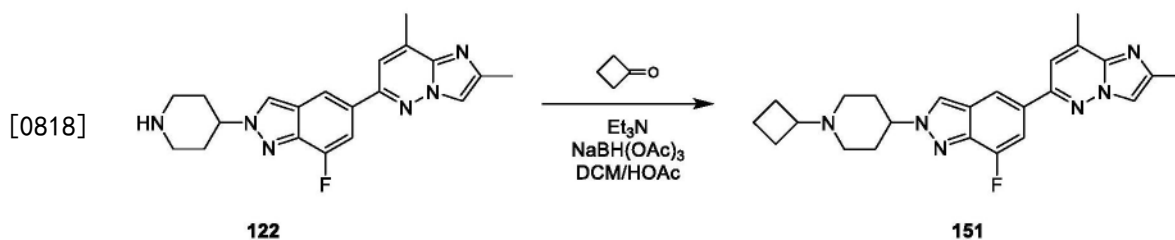
HCl/二噁烷(4.00M, 956uL, 40.0eq)。将反应混合物在30℃下搅拌1h。过滤反应混合物并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3um;流动相:[水(HCl)-乙腈];B%:1%-30%, 8min)纯化滤饼,生成呈固体状的5-[7-甲氧基-2-(4-哌啶基)吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-吡唑-6-醇(14.0mg, 37.5%)。LCMS:(ESI, m/z):379.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ=8.56(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.12(s, 1H), 6.84(s, 1H), 4.98(br t, J=11.3Hz, 1H), 4.22(s, 3H), 4.06(s, 3H), 3.68(br d, J=13.2Hz, 2H), 3.30(br t, J=12.4Hz, 2H), 2.58-2.48(m, 2H), 2.46-2.34(m, 2H)。

[0814] 实施例61:合成化合物150



[0816] 在N₂气氛下向6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg, 274umol, 1eq)于MeOH(1.00mL)中的溶液中添加甲醛(66.8mg, 823umol, 61.2uL, 37wt%, 3eq)、AcOH(49.4mg, 823umol, 47.0uL, 3eq)和钠;三乙酰氧基硼酸(116mg, 548umol, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加NaHCO₃水溶液(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(10.0mL)稀释并用(3×10.0mL)萃取。用盐水(10.0mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1至10/1)纯化残留物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-(1-甲基-4-哌啶基)吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(42.1mg, 40.6%)。LCMS:(ESI, m/z):379.3[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz) δ ppm 8.53(d, 1H, J=2.7Hz), 8.20(d, 1H, J=1.2Hz), 7.89(s, 1H), 7.75(dd, 1H, J=1.2, 13.1Hz), 7.63(d, 1H, J=1.0Hz), 4.4-4.7(m, 1H), 3.0-3.1(m, 2H), 2.66(d, 3H, J=1.0Hz), 2.48(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.2-2.4(m, 6H)。¹⁹F NMR(甲醇-d₄, 376MHz) δ ppm -130.586(s, 1F)

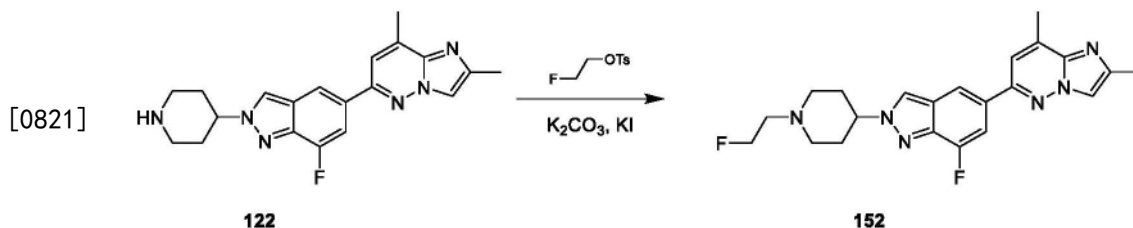
[0817] 实施例62:合成化合物151



[0819] 在N₂气氛下向6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg, 274umol, 1eq)于DCM(1.00mL)中的溶液中添加N,N-二乙基乙胺(27.7mg, 274umol, 38.1uL, 1eq)、AcOH(32.9mg, 548umol, 31.3uL, 2eq)、环丁酮(38.4mg, 548umol, 41.0uL, 2eq)和钠;三乙酰氧基硼酸(116mg, 548umol, 2eq)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯, R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加H₂O(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取。用盐水(10.0mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂, 石油

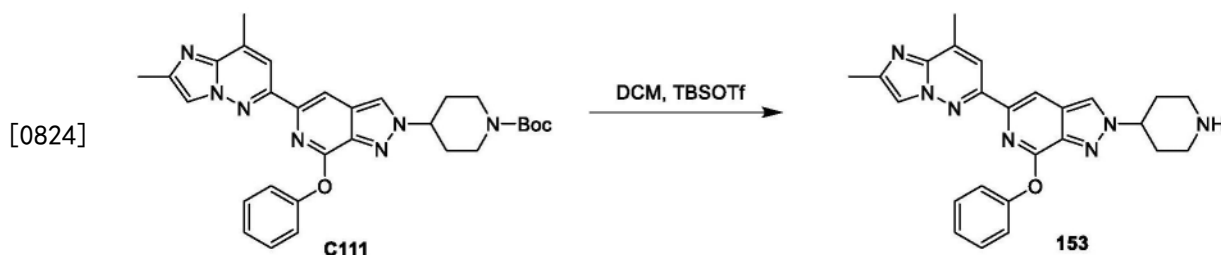
醚/乙酸乙酯=5/1至10/1)纯化残留物,生成呈固体状的6-[2-(1-环丁基-4-哌啶基)-7-氟-吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(65.7mg,57.2%)。LCMS:(ESI,m/z):419 [M+H]⁺HNMR(甲醇-d₄,400MHz)δppm 8.51(d,1H,J=2.7Hz),8.19(d,1H,J=1.2Hz),7.89(d,1H,J=0.7Hz),7.74(dd,1H,J=1.3,13.1Hz),7.62(d,1H,J=1.0Hz),4.51-4.64(m,1H),3.09(br d,2H,J=12.0Hz),2.89(五重峰,1H,J=8.0Hz),2.66(d,3H,J=1.0Hz),2.48(d,3H,J=0.6Hz),2.15-2.38(m,8H),1.92-2.05(m,2H),1.74-1.86(m,2H),¹⁹F NMR(甲醇-d₄,376MHz)δppm-130.583(s,1F)。

[0820] 实施例63:合成化合物152



[0822] 在N₂气氛下向6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(100mg,274μmol,1eq)于MeCN(1.00mL)中的溶液中添加K₂CO₃(113mg,823μmol,3eq)和4-甲基苯磺酸2-氟乙酯(59.8mg,274μmol,1eq)。将混合物在100℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯,R_f=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加H₂O(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取。用盐水(10.0mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=5/1至10/1)纯化残留物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-[1-(2-氟乙基)-4-哌啶基]吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(25.2mg,22.3%)。LCMS:(ESI,m/z):411.2[M+H]⁺HNMR(甲醇-d₄,400MHz)δppm 8.55(d,1H,J=2.7Hz),8.23(d,1H,J=1.2Hz),7.92(d,1H,J=0.7Hz),7.78(dd,1H,J=1.3,13.1Hz),7.66(d,1H,J=1.0Hz),4.72-4.77(m,1H),4.51-4.66(m,2H),3.22(br d,2H,J=12.1Hz),2.81-2.96(m,1H),2.78-2.80(m,1H),2.50(d,3H,J=0.6Hz),2.40-2.52(m,2H),2.31-2.45(m,4H)¹⁹F NMR(甲醇-d₄,376MHz)δppm-130.610(s,1F),-220.033(s,1F)。

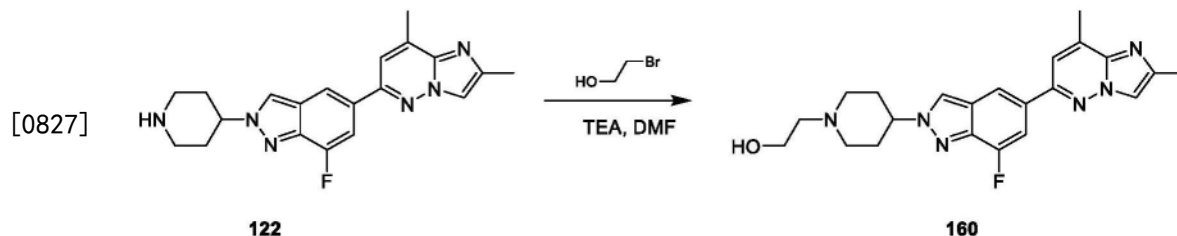
[0823] 实施例64:合成化合物153



[0825] 在0℃下向4-[7-苄氧基-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)吡啶并[3,4-c]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(110mg,199μmol,1.00eq)于二氯甲烷(2.20mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸叔丁基二甲基硅烷基酯(105mg,397μmol,2.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。用饱和碳酸氢钠溶液(1.00mL)和水(2.00mL)淬灭混合物。接着,用二氯甲烷(3×2.00mL)萃取反应混合物,用盐水(3.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成白色固体。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100×

30mm×10um;流动相:[水(NH₄HCO₃)-乙腈];B%:35%-65%,8min)纯化白色固体,生成呈固体状的6-[7-苄氧基-2-(4-哌啶基)吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(7.14mg,7.92%)。LCMS:(ESI,m/z):454.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.61(s,1H)8.15(s,1H)8.02(s,1H)7.91(d,J=0.98Hz,1H)7.61(d,J=7.09Hz,2H)7.34-7.47(m,3H)5.70(s,2H)4.45-4.81(m,1H)3.09(br d,J=12.59Hz,2H)2.59-2.68(m,6H)2.41(s,3H)1.89-2.12(m,4H)

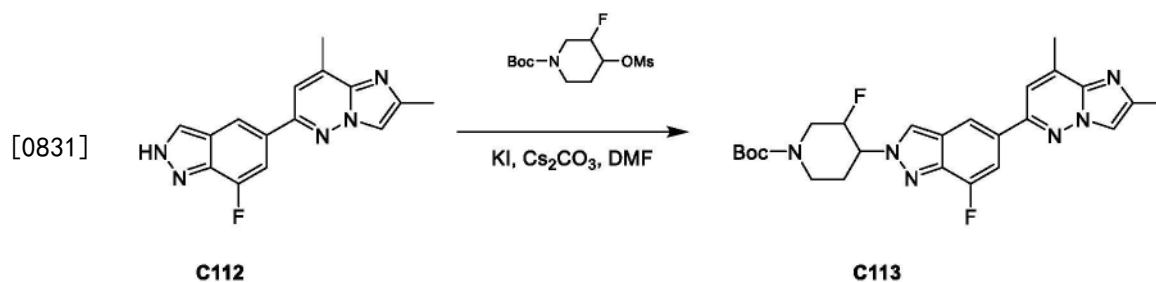
[0826] 实施例65:合成化合物160



[0828] 在N₂气氛下向6-[7-氟-2-(4-哌啶基)吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg,274μmol,1eq)于DMF(1.00mL)中的溶液中添加2-溴乙醇(34.2mg,274μmol,19.4μL,1eq)和TEA(138mg,1.37mmol,190μL,5eq)。将混合物在50℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯,Rf=0.55)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在0℃下通过添加水(10.0mL)来淬灭反应混合物,并且接着用乙酸乙酯(3×10.0mL)萃取。用盐水(10.0mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=5/1至10/1)纯化残留物,生成呈固体状的2-[4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-氟-吡唑-2-基]-1-哌啶基]乙醇(31.0mg,26.8%)。LCMS:(ESI,m/z):409[M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δppm8.73(d,1H,J=2.7Hz),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=5.0Hz),3.54(q,2H,J=6.1Hz),3.04(br d,2H,J=9.0Hz),2.59(s,3H),2.4-2.5(m,2H),2.40(s,3H),2.1-2.2(m,6H)。¹⁹F NMR(DMSO-d₆,376MHz)δppm-128.364(s,1F)。

[0829] 实施例66:合成化合物166

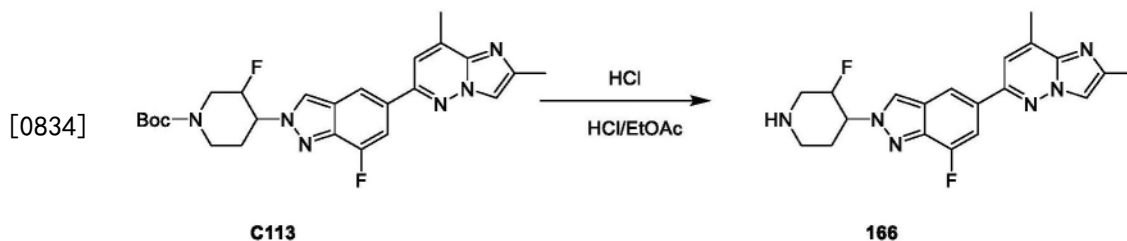
[0830] 合成中间体C113



[0832] 在N₂气氛下,向6-(7-氟-2H-吡唑-5-基)-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(600mg,2.13mmol,1eq)和3-氟-4-甲基磺酰氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(C7,1.90g,6.40mmol,3eq)于DMF(1.00mL)中的溶液中添加KI(1.06g,6.40mmol,3eq)和Cs₂CO₃(3.47g,10.6mmol,5eq)。将混合物在100℃下搅拌12h。TLC(乙酸乙酯,Rf=0.4、0.6)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。将反应混合物冷却至25℃,在25℃下通过添加水(40.0mL)来淬灭,并且接着用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓

缩,生成残留物,通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残留物,生成呈固体状的4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-氟-吡唑-2-基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,14.5%)。LCMS:(ESI,m/z):483.3[M+H]⁺¹H NMR(氯仿-d,400MHz)δppm 8.18(d,1H,J=2.4Hz),8.01(d,1H,J=1.2Hz),7.77(s,1H),7.70(dd,1H,J=1.2,12.6Hz),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)¹⁹F NMR(氯仿-d,376MHz)δppm-127.476(s,1F)

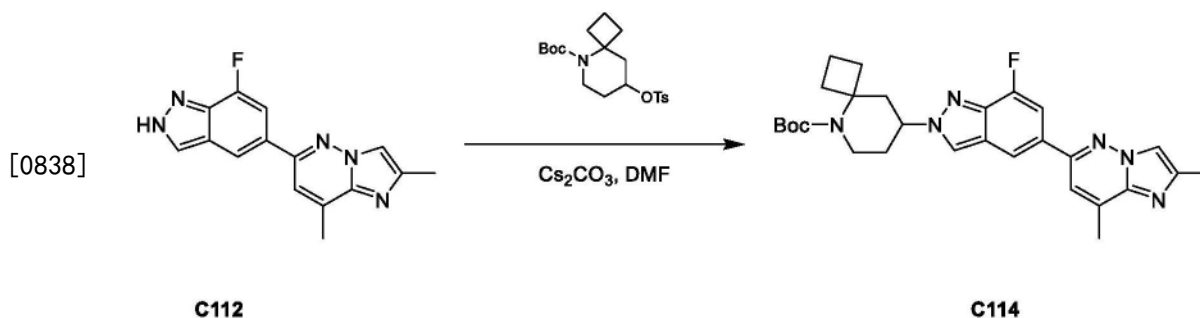
[0833] 合成化合物166



[0835] 在N₂气氛下向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-氟-吡唑-2-基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(20.0mg,41.4μmol,1eq)于EtOAc(2.00mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(4M,10.3μL,1eq)。将混合物在25℃下搅拌2h。TLC(乙酸乙酯,R_f=0.1)显示起始材料已消耗并生成新的主斑点。在减压下浓缩反应混合物以去除乙酸乙酯。在25℃下通过从MeOH(10.0mL)中再结晶来纯化粗产物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-(3-氟-4-哌啶基)吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.54mg,27.3%)。LCMS:(ESI,m/z):383.3[M+H]⁺¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δppm 8.71(d,1H,J=2.6Hz),8.45(d,1H,J=1.3Hz),8.3-8.3(m,2H),7.87(dd,1H,J=1.3,12.9Hz),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=8.3,13.1Hz),3.36(td,1H,J=4.4,9.1Hz),2.78(d,3H,J=1.0Hz),2.65(d,3H,J=0.8Hz),2.61(br dd,2H,J=4.2,9.1Hz)¹⁹F NMR(甲醇-d₄,376MHz)δppm-129.453(s,1F),-190.237(s,1F)

[0836] 实施例67:合成化合物189

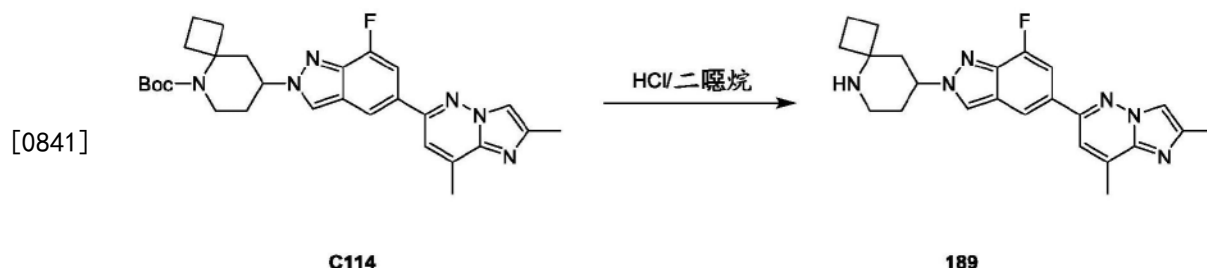
[0837] 合成中间体C114



[0839] 将6-(7-氟-2H-吡唑-5-基)-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg,355μmol,1.00eq)、8-(对甲苯基磺酰氧基)-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸叔丁酯(154mg,391μmol,1.10eq)和Cs₂CO₃(347mg,1.07mmol,3.00eq)于N,N-二甲基甲酰胺(2.00mL)中的混合物在80℃下搅拌12h。LCMS显示反应完成。用乙酸乙酯(3.00mL)稀释反应混合物,用水(3.00mL×3)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成粗产物。通过柱色谱(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化粗产物,生成呈油状的8-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-

6-基)-7-氟-吡啶-2-基]-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸叔丁酯(35.0mg,6.50%)。LCMS:(ESI,m/z):505.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.11(d,J=2.51Hz,1H)7.99(d,J=1.00Hz,1H)7.77(s,1H)7.68(dd,J=12.55,1.13Hz,1H)7.30(s,1H)4.84-4.95(m,1H)4.06-4.14(m,1H)2.82-2.90(m,1H)2.74-2.81(m,1H)2.73(s,3H)2.64(dd,J=12.30,3.51Hz,1H)2.50-2.57(m,3H)2.04-2.29(m,5H)1.87-2.00(m,1H)1.73-1.85(m,2H)1.50(s,9H)

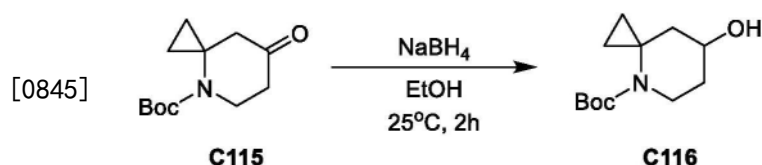
[0840] 合成化合物189



[0842] 向8-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-吡啶-2-基]-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸叔丁酯(30.0mg,59.4 μ mol,1.00eq)于1,4-二噁烷(0.500mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4.00M,0.500mL,33.6eq)。将反应混合物在25℃下搅拌0.5h。LCMS显示反应完成。在减压下浓缩反应混合物,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m;流动相:[水(HCl)-乙腈];B%:1%-30%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的6-[2-(5-氮杂螺[3.5]壬-8-基)-7-氟-吡啶-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(18.9mg,78.9%)。LCMS:(ESI,m/z):405.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d) δ ppm 8.70(d,J=2.63Hz,1H)8.44(d,J=1.25Hz,1H)8.30(dd,J=7.03,1.00Hz,2H)7.85(dd,J=12.80,1.25Hz,1H)4.96-5.05(m,1H)3.54(dt,J=13.05,3.45Hz,1H)3.21-3.29(m,1H)2.73-2.84(m,4H)2.65(d,J=0.88Hz,3H)2.38-2.54(m,6H)2.16-2.25(m,1H)2.04-2.14(m,2H)

[0843] 实施例68:合成化合物208

[0844] 合成中间体C116



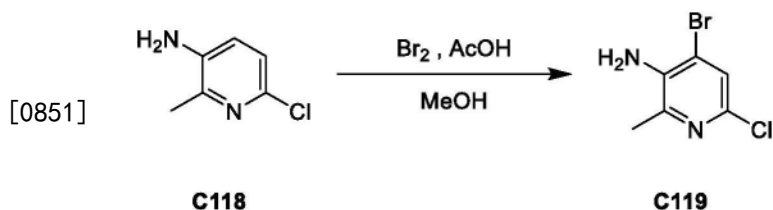
[0846] 在0℃下在N₂保护下向7-氧代-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(5.00g,22.1mmol,1.00eq)于乙醇(50.0mL)中的混合物中添加NaBH₄(1.50g,39.7mmol,1.79eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2h。用水(150mL)缓慢地淬灭反应物并用二氯甲烷(3×150mL)萃取。用盐水(150mL)洗涤合并的有机相,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,生成呈油状的7-羟基-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(5.00g,89.2%)。油状物未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS:(ESI,m/z):172.3[M-55]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 4.66(d,J=4.88Hz,1H)3.64-3.81(m,2H)2.81(br t,J=11.82Hz,1H)1.70-1.79(m,1H)1.55(br t,J=11.07Hz,1H)1.39(s,9H)1.15-1.26(m,2H)0.99(dt,J=10.04,6.24Hz,1H)0.74(dt,J=9.32,6.28Hz,1H)0.36-0.51(m,2H)

[0847] 合成中间体C117



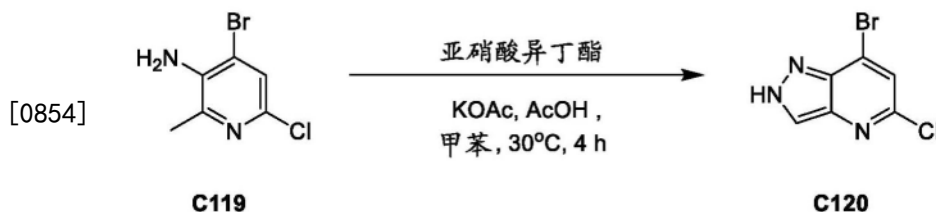
[0849] 在0℃下在N₂保护下向7-羟基-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(2.50g, 11.0mmol, 1.00eq)和三乙胺(2.23g, 22.0mmol, 3.06mL, 2.00eq)于二氯甲烷(50.0mL)中的溶液中添加甲烷磺酰氯(2.52g, 22.0mmol, 2.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌3h。用水(100mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成呈油状的7-甲基磺酰氧基-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(3.00g, 71.4%)。油状物未经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS: (ESI, m/z): 250.2 [M-55]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.88 (tt, J=8.90, 4.49Hz, 1H) 3.66-3.76 (m, 1H) 3.19 (s, 3H) 3.03-3.15 (m, 1H) 1.94-2.00 (m, 1H) 1.71-1.82 (m, 1H) 1.61-1.69 (m, 1H) 1.54 (dtd, J=13.26, 9.44, 9.44, 4.13Hz, 1H) 1.41 (s, 9H) 0.92-1.04 (m, 1H) 0.74-0.86 (m, 1H) 0.55-0.68 (m, 2H)

[0850] 合成中间体C119



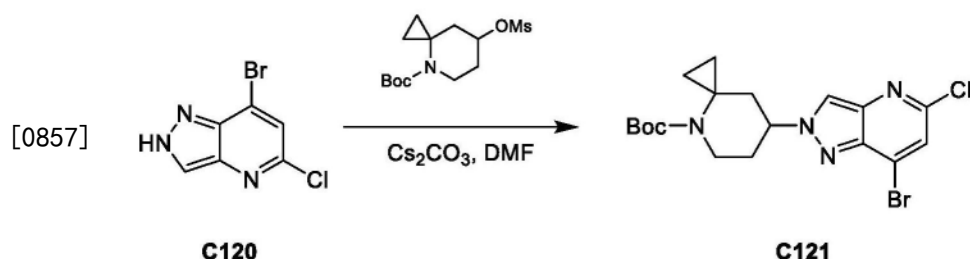
[0852] 在0℃下向6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(5.00g, 35.0mmol, 1.00eq)、乙酸(4.21g, 70.1mmol, 2.00eq)于甲醇(50.0mL)中的混合物中添加Br₂(10.0g, 63.1mmol, 1.80eq)。将反应在25℃下搅拌16h。用水(100mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化残留物,生成呈固体状的4-溴-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(6.00g, 77.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 223.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.39 (s, 1H), 5.54-4.95 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)

[0853] 合成C120



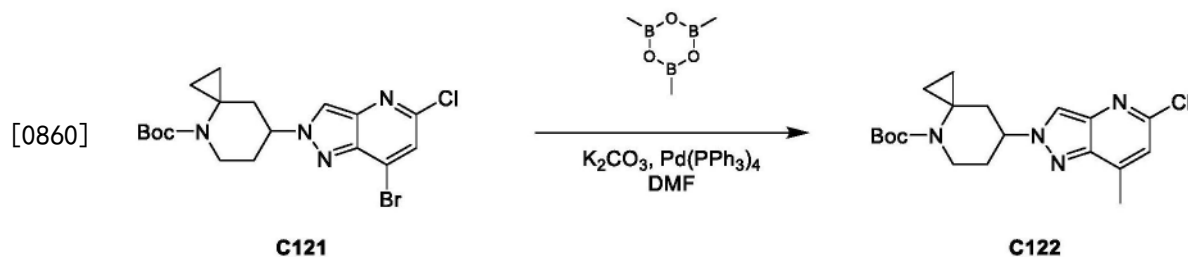
[0855] 在0℃下在氮气保护下向4-溴-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(3.00g, 13.5mmol, 1.00eq)、乙酸钾(2.66g, 27.0mmol, 2.00eq)、乙酸(26.4g, 440mmol, 32.5eq)于甲苯(75.0mL)中的混合物中添加亚硝酸异戊酯(2.38g, 20.3mmol, 1.50eq)。将反应混合物在30℃下搅拌4h。用水(100mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化残留物,生成呈固体状的7-溴-5-氯-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(2.00g, 31.7%)。LCMS: (ESI, m/z): 233.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 14.31-13.96 (m, 1H), 8.53-8.37 (m, 1H), 7.87 (s, 1H)

[0856] 合成中间体C121



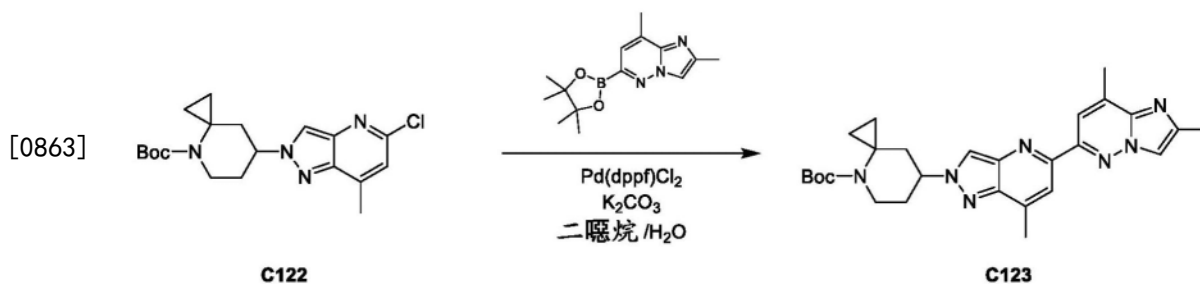
[0858] 向7-溴-5-氯-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(500mg, 2.15mmol, 1.0eq)和7-甲基磺酰氧基-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(C3, 788mg, 2.58mmol, 1.20eq)于N,N-二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(1.40g, 4.30mmol, 2.0eq)。将反应混合物在100℃下搅拌2h。用H₂O(20.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取,用盐水(3×20.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成棕色油状物。通过硅胶柱色谱纯化棕色油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至15/1)洗脱,生成呈油状的7-(7-溴-5-氯-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(70.0mg, 7%)。LCMS: (ESI, m/z): 441.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.60(s, 1H) 7.63(s, 1H) 4.94-5.04(m, 1H) 4.16-4.24(m, 1H) 3.10-3.22(m, 1H) 2.54-2.63(m, 1H) 2.09-2.26(m, 2H) 1.58(ddd, J=12.69, 4.25, 1.19Hz, 1H) 1.52(s, 9H) 1.30-1.36(m, 1H) 0.97(dt, J=9.63, 6.44Hz, 1H) 0.64-0.79(m, 2H)

[0859] 合成中间体C122



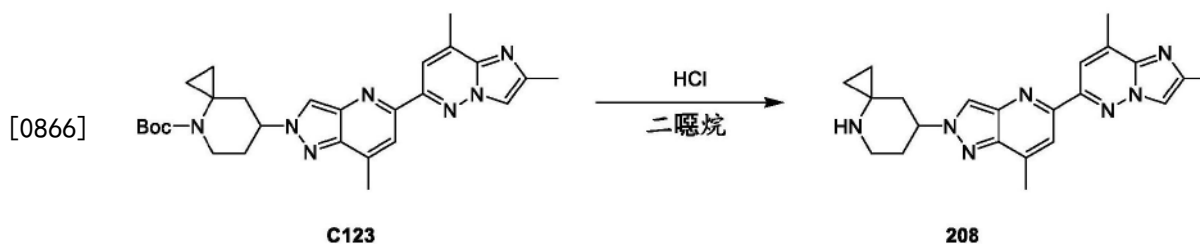
[0861] 向7-(7-溴-5-氯-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(100mg, 226μmol, 1.00eq)和2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(85.2mg, 339μmol, 1.50eq)于N,N-二甲基甲酰胺(1.00mL)中的溶液中添加K₂CO₃(125mg, 905μmol, 4.00eq)和四(三苯基膦)钯(0)(26.1mg, 22.6μmol, 0.100eq)。将反应混合物在80℃下搅拌5h。用H₂O(5.00mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×5.00mL)萃取,用盐水(3×5.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化黄色油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至10/1)洗脱,生成呈固体状的7-(5-氯-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(60.0mg, 56.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 377.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.41(s, 1H) 7.12(d, J=1.00Hz, 1H) 4.90-4.99(m, 1H) 4.15-4.23(m, 1H) 3.10-3.22(m, 1H) 2.54-2.64(m, 4H) 2.16-2.21(m, 2H) 1.51(s, 10H) 1.28-1.36(m, 2H) 0.96(dt, J=9.57, 6.54Hz, 1H) 0.63-0.77(m, 2H)

[0862] 合成中间体C123



[0864] 向7-(5-氯-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(40.0mg, 106 μ mol, 1.00eq)和2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(A2, 139mg, 509 μ mol, 4.80eq)于二噁烷(1.92mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (39.6mg, 286 μ mol, 2.70eq)于 H_2O (0.48mL)中的溶液。接着,在 N_2 保护下将1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(13.2mg, 18.0 μ mol, 0.17eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌1h。用 H_2O (10.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×20.0 mL)萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(1/0至5/1)洗脱,生成呈固体状的7-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(34.0mg, 32%)。LCMS: (ESI, m/z): 488.4 $[M+H]^+$ 。

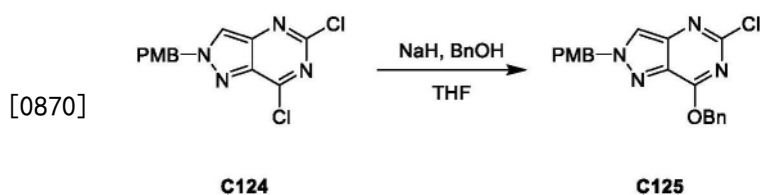
[0865] 合成化合物208



[0867] 向7-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(33.0mg, 67.6 μ mol, 1.00eq)于二噁烷(1.00mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(7.0M, 662 μ L, 68.5eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。LCMS显示反应混合物完成。过滤反应混合物并在真空中干燥滤饼,得到固体。通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(HCl)-乙腈];B%:1%-25%, 8min)纯化固体,得到呈固体状的2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶(9.34mg, 35.6%)。LCMS: (ESI, m/z): 388.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.72(s, 2H) 8.35(s, 1H) 8.22(s, 1H) 5.09-5.18(m, 1H) 3.70(dt, $J=12.91, 3.55$ Hz, 1H) 3.41-3.49(m, 1H) 2.91-3.00(m, 1H) 2.80(s, 3H) 2.74(s, 3H) 2.67(s, 3H) 2.56-2.64(m, 2H) 2.00(dd, $J=13.88, 3.38$ Hz, 1H) 1.06-1.21(m, 3H) 0.97-1.05(m, 1H)

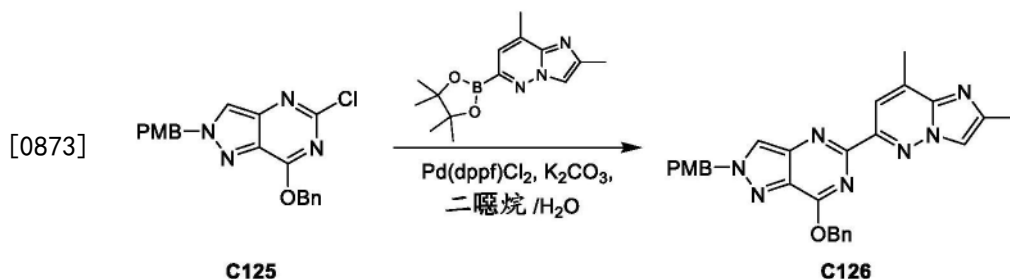
[0868] 实施例69:合成化合物211

[0869] 合成中间体C125



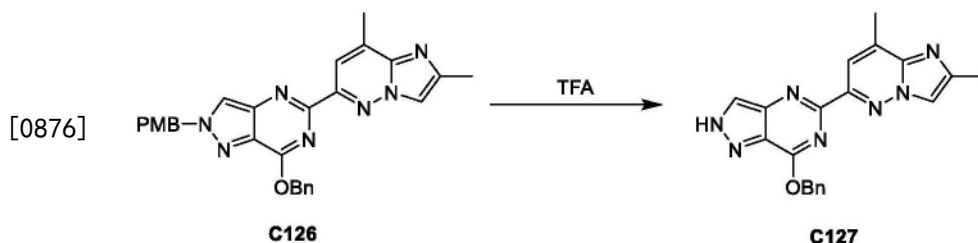
[0871] 在25℃下在N₂气氛下向5,7-二氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[4,3-d]嘧啶(500mg, 1.62mmol, 1.00eq)于四氢呋喃(5.00mL)中的溶液中添加苄醇(183mg, 1.70mmol, 176μL, 1.05eq)。将反应混合物冷却至-70℃并且接着分成数份添加NaH(64.7mg, 1.62mmol, 60wt%, 1.00eq)。将混合物在-70℃下搅拌30min, 接着加温至-65℃并搅拌2h。通过添加饱和NH₄Cl(20.0mL)淬灭反应物并用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。用饱和盐水(20.0mL)洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成呈固体状的7-苄氧基-5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[4,3-d]嘧啶(600mg, 97.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 381.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.75 (s, 1H) 7.50-7.58 (m, 2H) 7.36-7.47 (m, 3H) 7.33 (d, J=8.63Hz, 2H) 6.88-6.93 (m, 2H) 5.58 (s, 4H) 3.72 (s, 3H)

[0872] 合成中间体C126



[0874] 在N₂保护下向7-苄氧基-5-氯-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[4,3-d]嘧啶(600mg, 1.58mmol, 1.00eq)和2,8-二甲基-6-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]噻唑(860mg, 3.15mmol, 2.00eq)于H₂O(1.25mL)和1,4-二噁烷(5.00mL)中的溶液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(115mg, 157μmol, 0.10eq)和K₂CO₃(653mg, 4.73mmol, 3.00eq)。将反应混合物在100℃下搅拌3h。用乙酸乙酯(10.0mL)稀释反应物并用水(5.00mL×2)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成残留物。通过柱色谱(SiO₂, 乙酸乙酯/甲醇=1/0至24/1)纯化残留物, 生成呈固体状的7-苄氧基-5-[(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]噻唑-6-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[4,3-d]嘧啶(300mg, 38.7%)。LCMS: (ESI, m/z): 492.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.92 (s, 1H) 8.17 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.62-7.66 (m, 2H) 7.41-7.46 (m, 2H) 7.35-7.40 (m, 3H) 6.91-6.94 (m, 2H) 5.76 (s, 2H) 5.64 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 2.64 (d, J=0.88Hz, 3H) 2.44 (s, 3H)

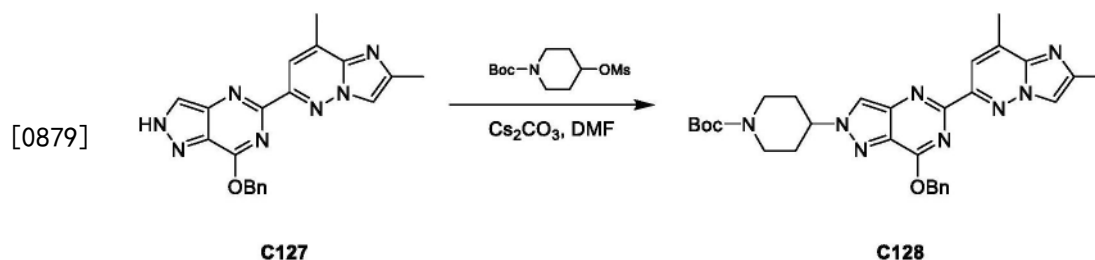
[0875] 合成中间体C127



[0877] 将7-苄氧基-5-[(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]噻唑-6-基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡唑并[4,3-d]嘧啶(300mg, 610μmol, 1.00eq)于三氟乙酸(3.00mL)中的混合物在80℃下搅拌40min。在减压下浓缩反应混合物, 生成油状物。用乙酸乙酯(5.00mL)稀释油状物并用饱和NaHCO₃(10.0mL)洗涤。用乙酸乙酯(8.00mL×3)萃取水相。合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 生成粗产物。在25℃下用甲醇(1.00mL)湿磨粗产物持续15min, 生

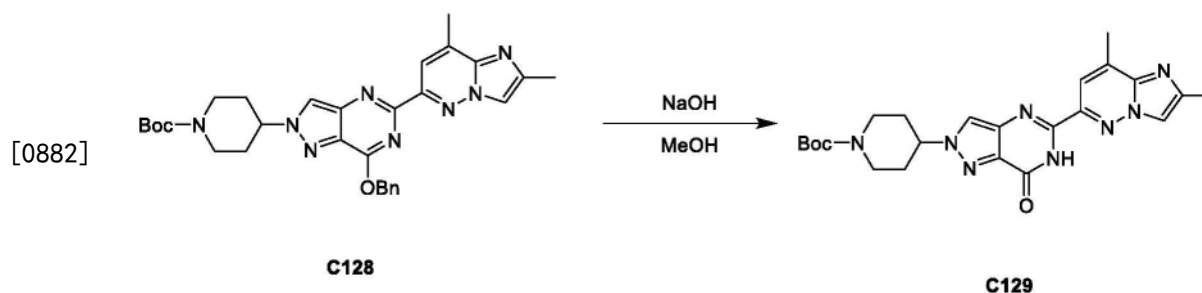
成呈固体状的7-苄氧基-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(35-3,200mg,88.2%产率)。LCMS:(ESI,m/z):372.2[M+H]⁺

[0878] 合成中间体C128



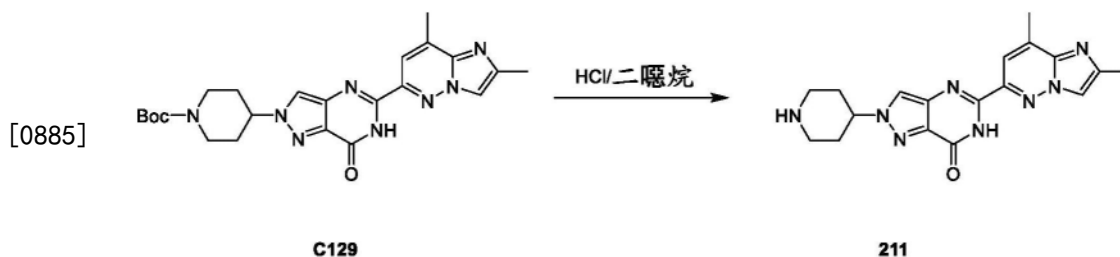
[0880] 将7-苄氧基-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(200mg,538 μ mol,1.00eq)、4-甲基磺酰氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.08mmol,2.00eq)和Cs₂CO₃(526mg,1.62mmol,3.00eq)于N,N-二甲基甲酰胺(4.00mL)中的悬浮液在100℃下搅拌8h。用乙酸乙酯(20.0mL)稀释反应混合物并用饱和盐水(20.0mL)洗涤。用乙酸乙酯(10.0mL×2)萃取水层。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100×30mm×10 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-乙腈];B%:40%-70%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的4-[7-苄氧基-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-(7-(苄氧基)-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的混合物(63.0mg,21.0%)。N LCMS:(ESI,m/z):555.5[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ ppm 8.28-8.67(m,1H)8.06(d,J=1.13Hz,1H)7.98(s,1H)7.21-7.44(m,3H)7.10-7.16(m,2H)5.75-5.97(m,3H)3.38-3.54(m,4H)2.70(d,J=0.88Hz,3H)2.49-2.54(m,3H)2.02-2.19(m,2H)1.78-2.01(m,2H)1.48-1.51(m,9H)

[0881] 合成中间体C129



[0883] 向甲醇(1.00mL)中的4-[7-苄氧基-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-(7-(苄氧基)-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的混合物(60.0mg,108 μ mol,1.00eq)中添加NaOH(1.00M,1.00mL,9.24eq)并将反应混合物在80℃下搅拌40min。将反应混合物倒入水(5.00mL)中并用浓HCl酸化至pH=7。用乙酸乙酯(5.00mL×10)萃取所得混合物。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成呈固体状的粗产物4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-7-氧代-6H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg,79.6%)。所述固体直接地用于下一步骤。LCMS:(ESI,m/z):465.3[M+H]⁺

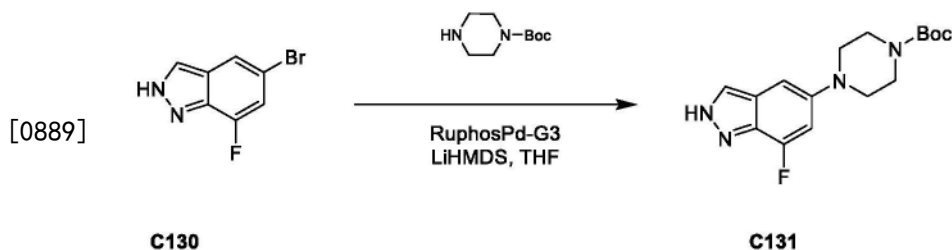
[0884] 合成化合物211



[0886] 向4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氧代-6H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(35-4, 40.0mg, 86.1 μ mol, 1.00eq)于1,4-二噁烷(0.100mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4.00M, 0.100mL)。将反应在25℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。在减压下浓缩反应混合物,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna80 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m;流动相:[水(HCl)-乙腈];B%:1%-20%, 8min)纯化残留物,生成呈白色固体状的5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-2-(4-哌啶基)-6H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(EVAL-0167-0035, 4.20mg, 16.5%)。LCMS: (ESI, m/z): 365.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.48(s, 1H) 8.43(s, 1H) 8.32(s, 1H) 4.92-4.95(m, 1H) 3.64(dt, J=13.07, 3.22Hz, 2H) 3.22-3.30(m, 2H) 2.78(d, J=1.00Hz, 3H) 2.64(s, 3H) 2.39-2.50(m, 4H)

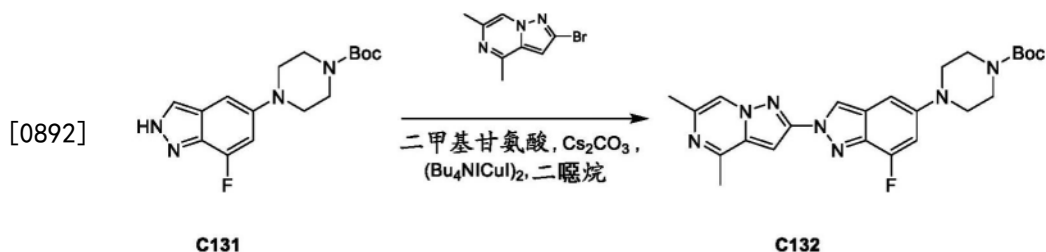
[0887] 实施例70:合成化合物213

[0888] 合成中间体C131



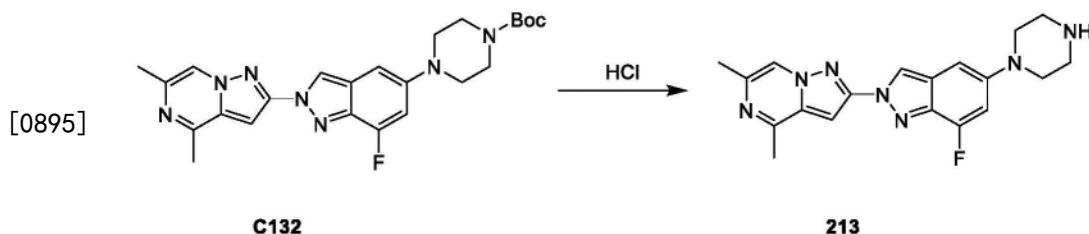
[0890] 向哌嗪-1-甲酸叔丁酯(206mg, 1.11mmol, 1.20eq)和5-溴-7-氟-2H-吡唑(200mg, 0.93mmol, 1.00eq)于四氢呋喃(2.00mL)中的溶液中添加甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(77.8mg, 0.093mmol, 0.100eq)和双(三甲基硅烷基)氨基锂(1.00M, 3.72mL, 4.00eq)。在80℃下在N₂保护下将反应混合物搅拌12h。用饱和氯化铵溶液(20.0mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(3 $\times$ 10.0mL)萃取,用盐水(10.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成粗产物。通过硅胶快速柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化粗产物,生成呈固体状的4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg, 33.5%)。LCMS: (ESI, m/z): 321.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-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)

[0891] 合成中间体C132



[0893] 向4-(7-氟-2H-吡唑-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg, 312 μ mol, 1.00eq)和2-溴-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(105mg, 468 μ mol, 1.50eq)于甲苯(5.00mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(203mg, 624 μ mol, 2.00eq)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(17.7mg, 124 μ mol, 0.400eq)和碘铜四丁基二碘化铵(69.9mg, 62.4 μ mol, 0.200eq)。在120℃下在N₂保护下将反应混合物搅拌16h。用水(15.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×5.00mL)萃取,用盐水(5.00mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成粗产物。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10 μ m;流动相:[水(NH₄HCO₃)-乙腈];B%:45%-65%,10min)纯化粗产物,生成呈固体状的4-[2-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(EVAL-0123-0048-1, 5.00mg, 3.44%)。LCMS:(ESI, m/z):466.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.78(s, 1H) 8.31(s, 1H) 7.28(s, 1H) 7.02-7.05(br d, J=13.88Hz, 1H) 6.84(s, 1H) 3.61(br s, 4H) 3.13(br d, J=4.63Hz, 4H) 2.77(s, 3H) 2.50(s, 3H) 1.50(s, 9H)

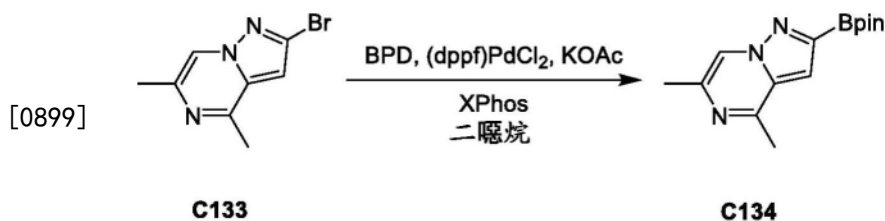
[0894] 合成化合物213



[0896] 在0℃下向4-[2-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡唑-5-基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.00mg, 10.7 μ mol, 1.00eq)于二噁烷(1.00mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4.00M, 0.500mL)。将反应在25℃下搅拌1h在减压下浓缩反应混合物,生成粗产物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(HCl)-乙腈];B%:10%-40%, 8min)纯化粗产物,生成呈固体状的2-(7-氟-5-哌嗪-1-基-吡唑-2-基)-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(2.00mg, 47%)。LCMS:(ESI, m/z):366.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.95(br d, J=9.51Hz, 2H) 7.97(s, 1H) 7.12(d, J=13.51Hz, 1H) 3.43(br s, 8H) 3.08(s, 3H) 2.67(s, 3H)

[0897] 实施例71:合成化合物214

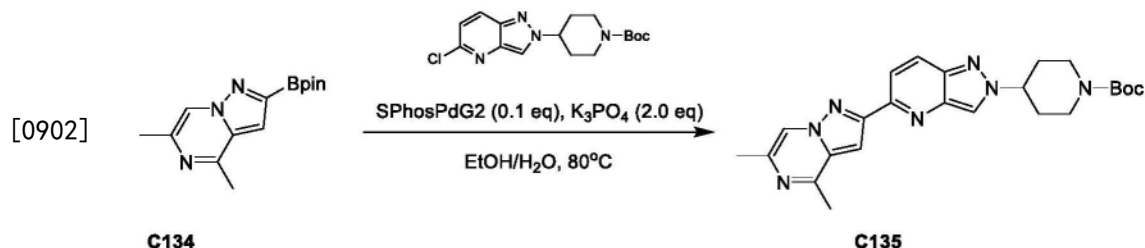
[0898] 合成中间体C134



[0900] 在N₂保护下向2-溴-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(1g, 4.42mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2.25g, 8.85mmol)于二噁烷(4.59mL)中的溶液中添加(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(485.49mg, 663.50 μ mol)、2-二-叔丁基膦基-2,4,6-三异丙基联苯(566.17mg, 1.33mmol)和乙酸钾(868.23mg, 8.85mmol)。在100℃下在N₂保护下将反应混合物搅拌2h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并用乙酸乙酯(2mL)洗涤。在减压下浓缩有机层,

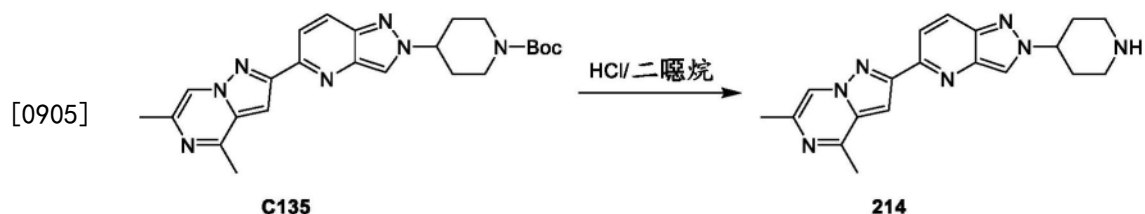
生成残留物。残留物未经进一步纯化即用于下一步骤中。获得呈油状的粗产物4,6-二甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪(1g,粗物质)。LCMS: (ESI, m/z): 192.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H) 7.23 (d, $J=0.86$ Hz, 1H) 2.66 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 1.32 (s, 12H)

[0901] 合成中间体C135



[0903] 向4,6-二甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪(200.00mg, 439.34 μ mol)于乙醇(2mL)和 H_2O (0.2mL)中的溶液中添加 K_3PO_4 (186.51mg, 878.68 μ mol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]-氯-钯;二环己基-[2-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]膦(B1C2, 31.66mg, 43.93 μ mol)。将反应混合物在80 $^{\circ}C$ 下搅拌12h。TLC(乙酸乙酯=1, $R_f=0.31$)显示起始材料已消耗并生成新斑点。在减压下浓缩混合物,生成粗产物。通过制备型HPLC纯化粗产物,生成呈固体状的4-(5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.15g, 产率76.29%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.82 (s, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.21 (d, $J=9.16$ Hz, 1H) 8.08 (d, $J=9.03$ Hz, 1H) 7.53 (s, 1H) 4.71-4.87 (m, 1H) 4.08-4.20 (m, 2H) 2.92-3.08 (m, 2H) 2.74 (s, 3H) 2.44 (s, 3H) 2.17 (br dd, $J=12.67, 2.26$ Hz, 2H) 1.98-2.06 (m, 2H) 1.45 (s, 9H)

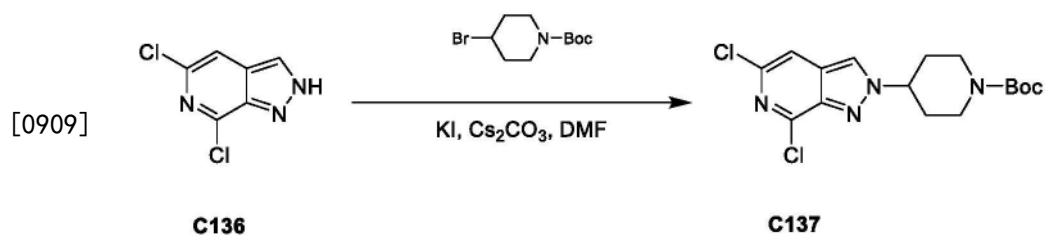
[0904] 合成化合物214



[0906] 在25 $^{\circ}C$ 下在 N_2 气氛下将4-[5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.15g, 335.17 μ mol)于二噁烷/HCl(1mL, 4M)中的混合物搅拌1h。浓缩混合物并通过MTBE/DCM湿磨,生成呈固体状的5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-b]吡啶(0.03g, 23.32%产率)。LCMS: (ESI, m/z): 348.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.67 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 2.57-2.47 (m, 4H)

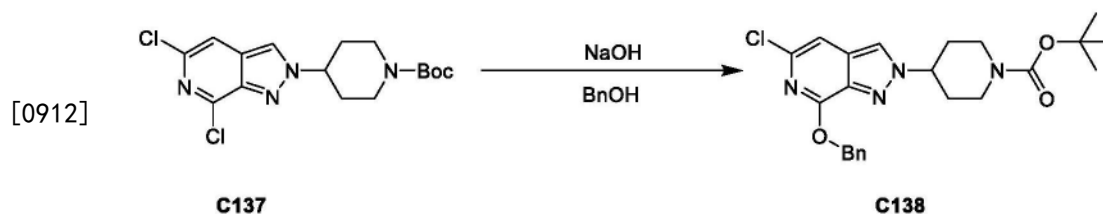
[0907] 实施例72:合成化合物139

[0908] 合成中间体C137



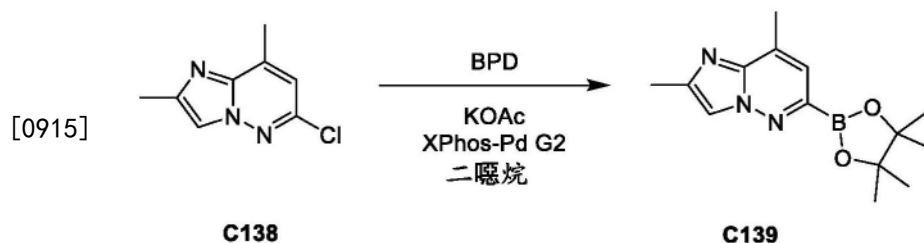
[0910] 向5,7-二氯-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶(0.20g,1.06mmol,1.00eq)于二甲基甲酰胺(4.00mL)中的混合物中添加 Cs_2CO_3 (1.73g,5.32mmol,5.00eq)、KI(706mg,4.26mmol,4eq)和4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.12g,4.26mmol,4.00eq)。将反应混合物在100℃下搅拌2h。在减压下干燥混合物,生成棕色固体。通过制备型TLC纯化棕色固体,生成呈油状的4-(5,7-二氯吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90.0mg,18.2%)。LCMS:(ESI,m/z):371.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.75(s,1H)7.89(s,1H)4.88(tt,J=11.55,3.96Hz,1H)4.11(br d,J=12.01Hz,2H)2.95(br d,J=7.75Hz,2H)2.10-2.20(m,2H)2.01(br d,J=4.38Hz,1H)1.90-1.98(m,1H)1.43(s,9H)

[0911] 合成中间体C138



[0913] 向4-(5,7-二氯吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg,134 μmol ,1.00eq)于苯基甲醇(780mg,7.21mmol,53.5eq)中的混合物中添加NaOH(32.3mg,808 μmol ,6.00eq)。将反应混合物在80℃下搅拌8h。添加水(10.0mL)来淬灭反应并用乙酸乙酯(3 $\times$ 10.0mL)萃取反应混合物。用盐水(10.0mL)洗涤合并的有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成油状物。通过硅胶色谱(乙酸乙酯/石油醚=0/1至1/0)纯化黄色油状物,生成呈固体状的4-(7-苄氧基-5-氯-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20.0mg,20.1%)。LCMS:(ESI,m/z):443.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.49(s,1H)7.35-7.45(m,3H)7.30-7.33(m,3H)5.50(s,2H)4.69-4.80(m,1H)3.28-3.31(m,2H)2.83-3.03(m,2H)2.10(br d,J=10.64Hz,2H)1.87-1.93(m,2H)1.41(s,9H)

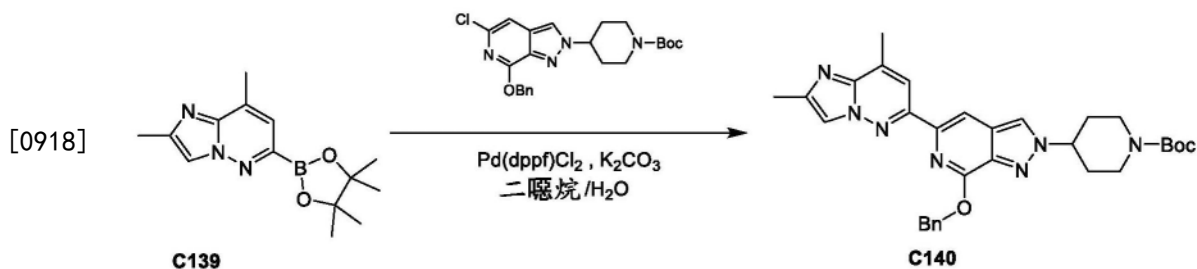
[0914] 合成中间体C139



[0916] 向6-氯-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(5.50g,30.3mmol,1.00eq)于1,4-二噁烷(55.0mL)中的混合物中添加双(频哪醇合)二硼(15.4g,60.6mmol,2.00eq)、乙酸钾(8.92g,90.9mmol,3.00eq)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(ii)(2.40g,3.03mmol,0.100eq)。在100℃下在氩气保护下将反应搅拌1h。过滤混合物并在减压下浓缩滤液,生成呈黑色油状的2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-

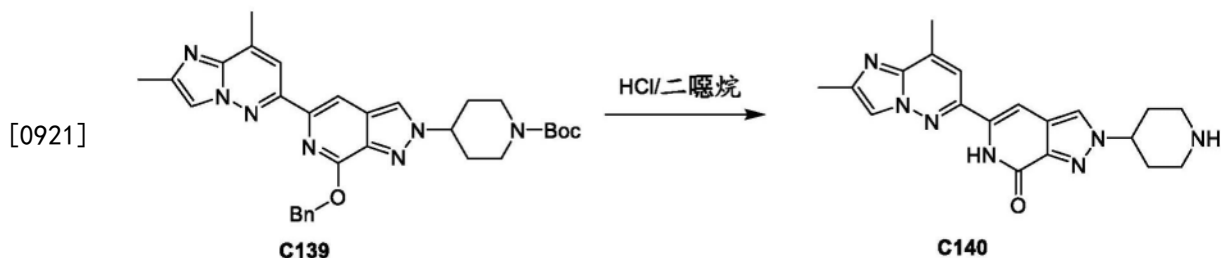
四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(5.00g,粗产物)。油状物未经任何纯化即用于下一步骤。LCMS: (ESI, m/z): 192.2 $[M-82+H]^+$ 。

[0917] 合成中间体C140



[0919] 向4-(7-苄氧基-5-氯-吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 452 μ mol, 1.00eq)于1,4-二噁烷(1.60mL)中的混合物中添加H₂O(0.40mL)中的2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(185mg, 677 μ mol, 1.50eq)、K₂CO₃(187mg, 1.35mmol, 3.00eq)以及[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)(33.0mg, 45.2 μ mol, 0.10eq)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。向反应中添加水(20.0mL)并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取混合物。用盐水(30.0mL)洗涤合并的有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成黄色油状物。通过硅胶色谱(乙酸乙酯/石油醚=0/1至3/1)纯化黄色油状物,生成呈固体状的4-[7-苄氧基-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 80.0%)。LCMS: (ESI, m/z): 554.3 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (br s, 1H) 8.08-8.23 (m, 1H) 8.02 (br s, 1H) 7.90 (br s, 1H) 7.56-7.63 (m, 2H) 7.33-7.48 (m, 3H) 5.70 (br s, 2H) 4.64-4.86 (m, 1H) 3.93-4.21 (m, 4H) 2.81-3.08 (m, 2H) 2.62 (br s, 3H) 2.41 (br s, 3H) 2.07-2.17 (m, 2H) 1.43 (br s, 9H)

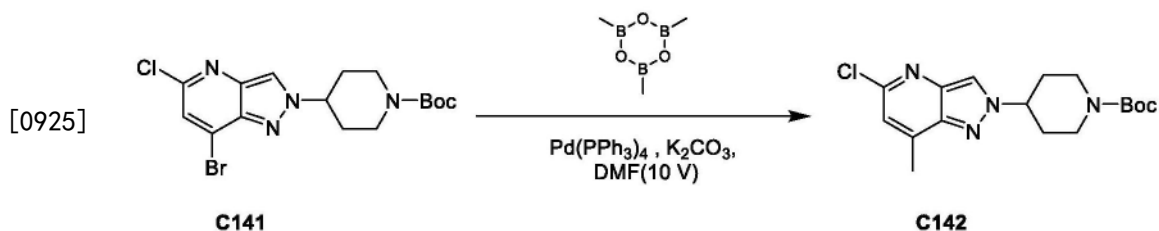
[0920] 合成化合物139



[0922] 将4-[7-苄氧基-5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg, 90.3 μ mol, 1.00eq)于HCl/二噁烷(1.00mL)中的悬浮液在25℃下搅拌2h。在真空中浓缩反应混合物,生成残留物。通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Luna 80×30mm×3 μ m; 流动相: [水(HCl)-乙腈]; B%: 1%-35%, 8min)纯化残留物,生成呈固体状的5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(4-哌啶基)-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮(15.0mg, 44.3%)。LCMS (ESI, m/z): 364.0 $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.42 (s, 1H) 8.31 (dd, $J=10.21, 0.79$ Hz, 2H) 7.71 (s, 1H) 4.90-4.97 (m, 1H) 3.65 (dt, $J=12.99, 3.35$ Hz, 2H) 3.26 (br d, $J=9.17$ Hz, 2H) 2.78 (d, $J=0.73$ Hz, 3H) 2.65 (s, 3H) 2.41-2.51 (m, 4H)

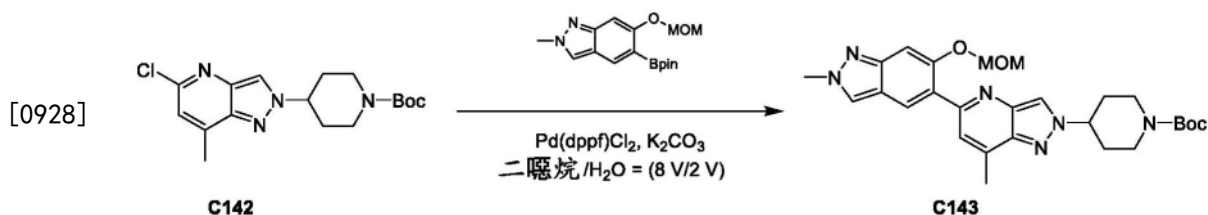
[0923] 实施例73: 合成化合物142

[0924] 合成中间体C142



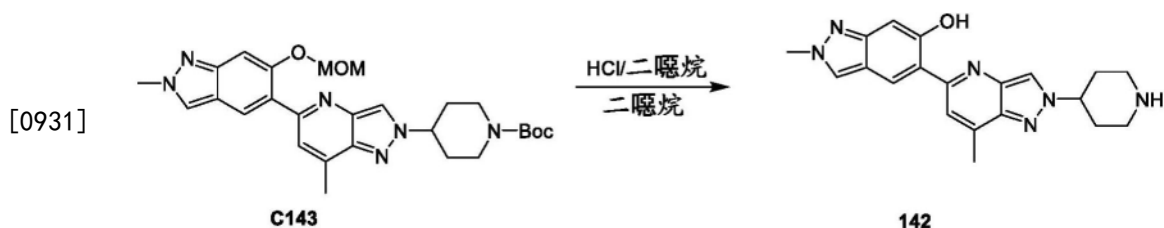
[0926] 向2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(362mg,1.44mmol,3.00eq)、4-(7-溴-5-氯-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,481μmol,1.00eq)和K₂CO₃(265mg,1.92mmol,4.00eq)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的混合物中添加四[三苯基膦]钯(0)(55.5mg,48.1μmol,0.100eq)。将反应混合物在100℃下搅拌5h。用水(50.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取,用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成油状物。通过硅胶色谱纯化油状物,用乙酸乙酯/石油醚=0/1至1/1洗脱,生成呈固体状的4-(5-氯-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50.0mg,23.7%)。LCMS:(ESI,m/z):351.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.71(s,1H)7.15(s,1H)4.43-4.94(m,1H)4.04-4.18(m,2H)2.83-3.10(m,2H)2.55(s,3H)2.12(br d,J=11.49Hz,2H)1.90-2.01(m,2H)1.43(s,9H)

[0927] 合成中间体C143



[0929] 向4-(5-氯-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80.0mg,228μmol,1.00eq)于二甲基甲酰胺(0.100mL)中的溶液中添加6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(108mg,342μmol,1.50eq)、K₂CO₃(126mg,912μmol,4.00eq)和双(三苯基膦)二乙酸钯(II)(26.3mg,22.8μmol,0.100eq)。将反应在100℃下搅拌5h。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100×30mm×10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-乙腈];B%:30%-60%,8min)纯化反应混合物,生成呈固体状的4-[5-[6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡啶-5-基]-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(17.0mg,14.7%)。LCMS:(ESI,m/z):507.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.69(s,1H)8.31(s,1H)7.82(s,1H)7.36(d,J=0.83Hz,1H)7.18(s,1H)5.23(s,2H)4.74(tt,J=11.40,3.92Hz,1H)4.13(s,5H)3.35(s,3H)2.86-3.07(m,2H)2.56(s,3H)2.15(br d,J=9.78Hz,2H)1.89-2.08(m,2H)1.44(s,9H)

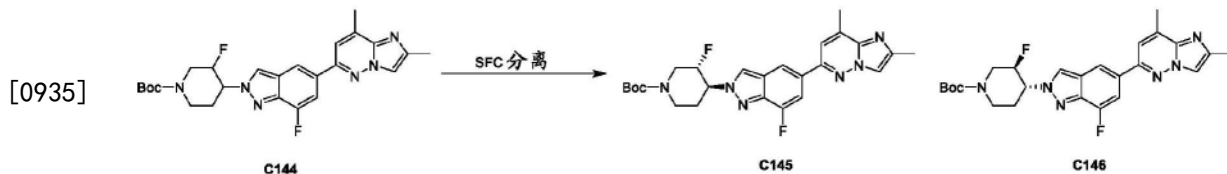
[0930] 合成化合物142



[0932] 将4-[5-[6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-吡唑-5-基]-7-甲基-吡唑并[4,3-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(17.0mg, 33.5 μ mol, 1.00eq)于二噁烷(0.400mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(10.0M, 0.40mL)。将反应混合物在25℃下搅拌2h。过滤反应混合物。在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的2-甲基-5-[7-甲基-2-(4-哌啶基)吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基]吡唑-6-醇(9.76mg, 80.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 363.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.85 (s, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.04 (d, J=0.88Hz, 1H) 7.12 (s, 1H) 5.16 (tt, J=9.88, 5.05Hz, 1H) 4.25 (s, 3H) 3.65-3.72 (m, 2H) 3.33-3.39 (m, 2H) 2.95 (s, 3H) 2.49-2.64 (m, 4H)

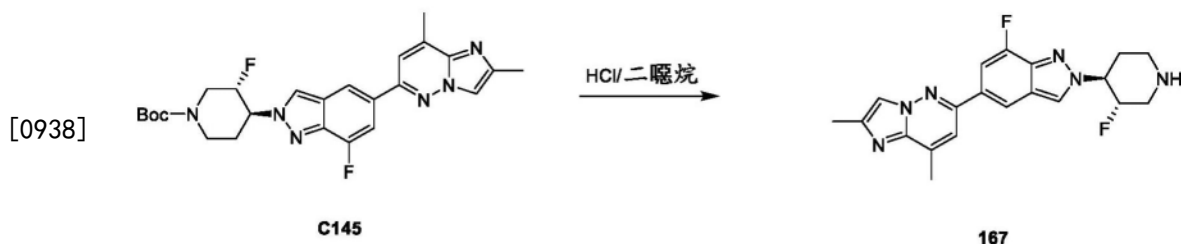
[0933] 实施例74:合成化合物167和168

[0934] 合成中间体C145和C146



[0936] 通过SFC (柱:Phenomenex-Cellulose-2 (250mm×30mm, 5 μ m); 流动相:[0.1% NH₃H₂O 甲醇]; B%: 45%-45%, 9min) 分离中间体C144 (130mg, 269 μ mol), 得到呈固体状的 (3S, 4S)-4-(5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(40.0mg, 15.3%) 和呈固体状的 (3R, 4R)-4-(5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(59A, 40.0mg, 15.3%)。中间体C145:LCMS: (ESI, m/z): 483.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.18 (d, J=2.32Hz, 1H) 8.01 (d, J=0.86Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.70 (dd, J=12.59, 0.98Hz, 1H) 7.30 (s, 1H) 4.89-5.18 (m, 1H) 4.50-4.77 (m, 2H) 4.23-4.44 (m, 1H) δ ppm 2.82-3.07 (m, 2H) 2.73 (s, 3H) 2.48-2.66 (m, 4H) 2.21-2.35 (m, 1H) 1.51 (s, 9H) 中间体C146:LCMS: (ESI, m/z): 483.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.18 (d, J=2.20Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.71 (d, J=12.59Hz, 1H) 7.31 (s, 1H) 4.92-5.19 (m, 1H) 4.48-4.82 (m, 2H) 4.18-4.45 (m, 1H) 2.83-3.08 (m, 2H) 2.73 (s, 3H) 2.48-2.64 (m, 4H) 2.21-2.34 (m, 1H) 1.51 (s, 9H)

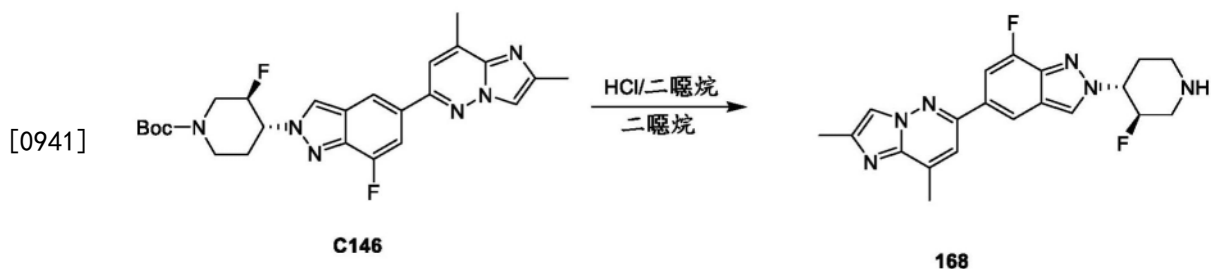
[0937] 合成化合物167



[0939] 向 (3S, 4S)-4-(5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-7-氟-2H-吡唑-2-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(8A, 40.0mg, 83.0 μ mol, 1.00eq)于二噁烷(1.00mL)中的混合物中添加HCl/二噁烷(4M, 980 μ L, 38.6eq)。将反应混合物在25℃下搅拌2h。过滤反应物并在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的6-(7-氟-2-((3S, 4S)-3-氟哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(35.0mg, 77.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 383.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 氧化氙) δ ppm 8.67 (d, J=2.38Hz, 1H) 8.19 (s, 1H) 7.98 (br d, J=5.50Hz, 2H) 7.68 (d, J=12.76Hz, 1H) 5.27-5.48 (m, 1H) 5.18 (qd, J=9.96, 5.25Hz, 1H) 3.91-4.01 (m, 1H) 3.70

(br d, $J=13.38\text{Hz}$, 1H) 3.30-3.49 (m, 2H) 2.63 (s, 5H) 2.51 (s, 3H)

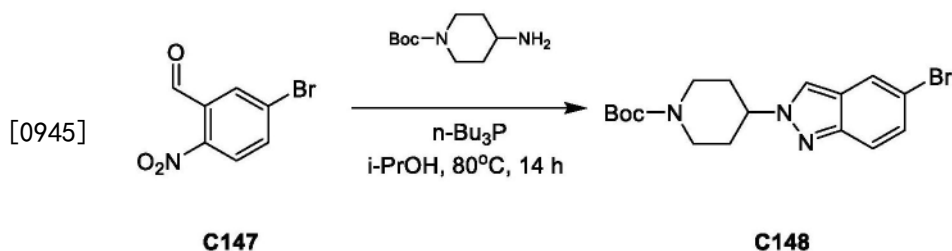
[0940] 合成化合物168



[0942] 向 (3R, 4R) - 4 - [5 - (2, 8 - 二甲基咪唑并 [1, 2 - b] 吡嗪 - 6 - 基) - 7 - 氟 - 吡唑 - 2 - 基] - 3 - 氟 - 哌啶 - 1 - 甲酸叔丁酯 (40.0mg, 83.0 μmol , 1.00eq) 于二噁烷 (1.00mL) 中的溶液中添加 HCl/二噁烷 (4.00M, 980 μL , 38.6eq)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 2h。过滤反应物并在真空中干燥滤饼, 生成呈固体状的 6 - (7 - 氟 - 2 - ((3R, 4R) - 3 - 氟哌啶 - 4 - 基) - 2H - 吡唑 - 5 - 基) - 2, 8 - 二甲基咪唑并 [1, 2 - b] 吡嗪 (30.0mg, 66.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 383.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氧化氘) δ_{ppm} 8.67 (d, $J=2.50\text{Hz}$, 1H) 8.20 (s, 1H) 7.98 (d, $J=7.00\text{Hz}$, 2H) 7.65 - 7.73 (m, 1H) 5.26 - 5.50 (m, 1H) 5.18 (qd, $J=9.94, 5.32\text{Hz}$, 1H) 3.88 - 4.06 (m, 1H) 3.71 (br d, $J=13.26\text{Hz}$, 1H) 3.27 - 3.51 (m, 2H) 2.55 - 2.68 (m, 5H) 2.51 (s, 3H)

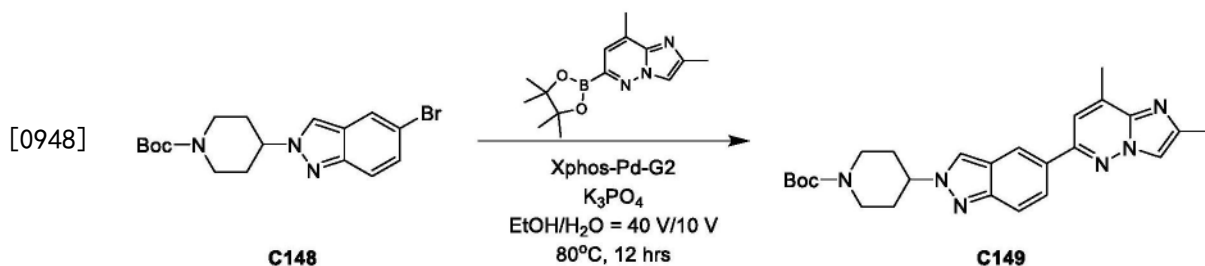
[0943] 实施例75: 合成化合物192

[0944] 合成中间体C148



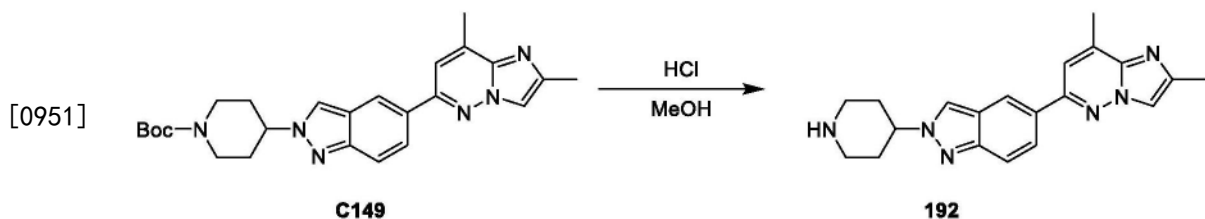
[0946] 将 5 - 溴 - 2 - 硝基 - 苯甲醛 (41 - 1, 1.0g, 4.35mmol, 1.0eq) 和 4 - 氨基哌啶 - 1 - 甲酸叔丁酯 (957mg, 4.78mmol, 1.10eq) 于丙 - 2 - 醇 (15.0mL) 中的混合物在 80℃ 下搅拌 2h。将反应冷却至 25℃, 并添加三丁基磷 (2.64g, 13.0mmol, 3.22mL, 3.0eq)。接着将反应混合物在 80℃ 下搅拌 12h。TLC (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1, $R_f=0.4$) 显示反应完成。用水 (30.0mL) 淬灭反应混合物, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 30.0mL) 萃取, 用盐水 (30.0mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩滤液, 生成残留物。通过快速柱色谱 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 纯化残留物, 生成呈油状的 4 - (5 - 溴吡唑 - 2 - 基) 哌啶 - 1 - 甲酸叔丁酯 (41 - 3, 1.20g, 72.5% 产率)。LCMS: (ESI, m/z): 381.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿 - d) δ_{ppm} 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=1.6, 9.1\text{Hz}$, 1H), 4.55 (tt, $J=4.0, 11.5\text{Hz}$, 1H), 2.95 (br t, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

[0947] 合成中间体C149



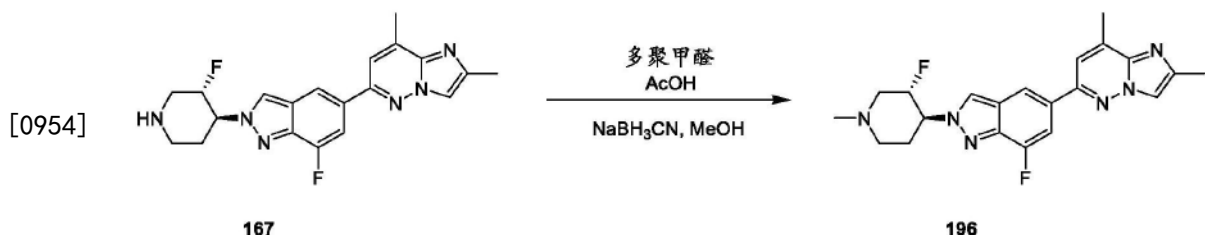
[0949] 向2,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(143mg, 525 μ mol, 1.0eq)、4-(5-溴咪唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 525 μ mol, 1.0eq)和磷酸钾(446mg, 2.10mmol, 4.0eq)于乙醇(20.0mL)和H₂O(5.00mL)中的混合物中添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(Ii)(41.3mg, 52.5 μ mol, 0.100eq)。接着将反应混合物在80°C下搅拌12h。用水(50.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取,用盐水(30.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩滤液,生成残留物。通过快速柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化残留物,生成呈固体状的4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)咪唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 42.5%)。LCMS: (ESI, m/z): 447.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (dd, J=1.6, 9.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.1Hz, 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)

[0950] 合成化合物192



[0952] 将4-[5-(2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)咪唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(41-4, 200mg, 447 μ mol, 1.0eq)于HCl/甲醇(4.0M, 0.100mL)中的溶液在25°C下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中干燥滤饼,生成残留物。用甲基叔丁基醚(5.00mL)湿磨残留物并过滤。在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的2,8-二甲基-6-[2-(4-哌啶基)咪唑-5-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(69.9mg, 42.8%)。LCMS: (ESI, m/z): 347.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.61-8.54 (m, 2H), 8.30 (dd, J=0.9, 6.1Hz, 2H), 8.13 (dd, J=1.7, 9.2Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.79 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.65 (d, J=0.8Hz, 3H), 2.54-2.44 (m, 4H)

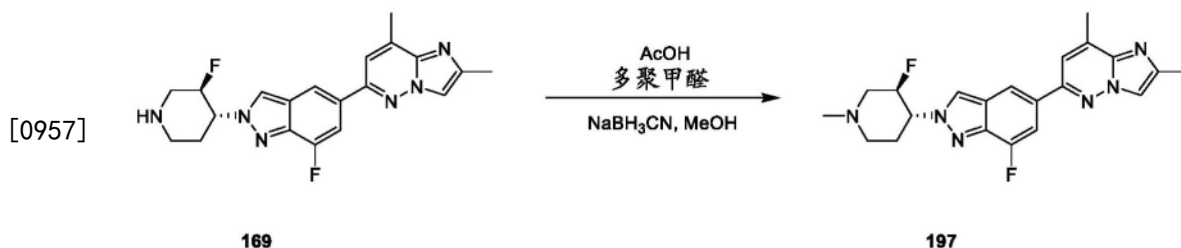
[0953] 实施例76:合成化合物196



[0955] 向6-(7-氟-2-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)-2H-咪唑-5-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,

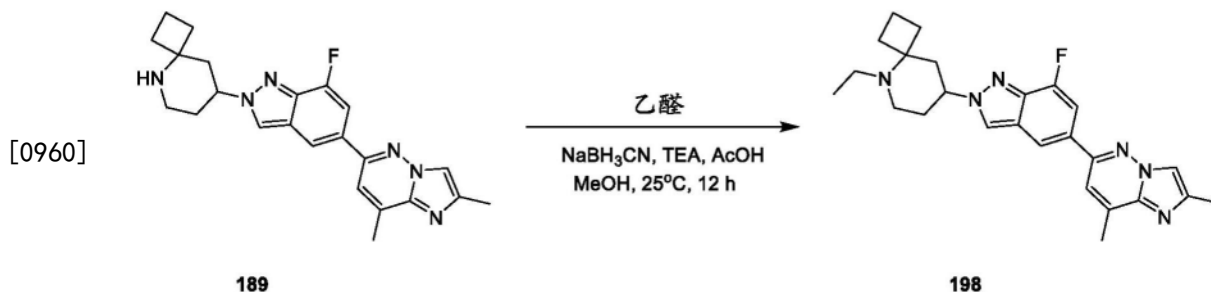
2-b] 哒嗪 (35.0mg, 91.6 μ mol, 1.00eq) 于甲醇 (0.300mL) 中的溶液中添加N,N-二乙基乙胺 (21.8mg, 215 μ mol, 2.75eq) 和多聚甲醛 (2.36mg, 78.5 μ mol, 1.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌10min。接着, 添加乙酸 (0.010mL) 和氰基硼氢化钠 (12.3mg, 196 μ mol, 2.50eq)。将反应混合物在25℃下搅拌12h。过滤反应混合物并且通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 $\times$ 40mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [水 (NH₄HCO₃) - 乙腈]; B%: 25% - 55%, 8min) 纯化滤饼, 生成呈固体状的6-[7-氟-2-[(3S, 4S)-3-氟-1-甲基-4-哌啶基]呋唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (4.10mg, 13.2%)。LCMS: (ESI, m/z): 397.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (d, J=2.63Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.68-7.85 (m, 2H) 4.96-5.24 (m, 1H) 4.66-4.89 (m, 1H) 3.29 (br d, J=5.38Hz, 1H) 2.89 (br d, J=11.38Hz, 1H) 2.60 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.08-2.29 (m, 4H)

[0956] 实施例77: 合成化合物197



[0958] 向6-(7-氟-2-((3R, 4R)-3-氟哌啶-4-基)-2H-呋唑-5-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪 (30.0mg, 78.5 μ mol, 1.00eq) 于甲醇 (0.300mL) 中的溶液中添加N,N-二乙基乙胺 (21.8mg, 215 μ mol, 2.75eq) 和多聚甲醛 (2.36mg, 78.5 μ mol, 1.00eq)。将混合物在25℃下搅拌10min。接着, 添加乙酸 (0.01mL) 和氰基硼氢化钠 (12.3mg, 196 μ mol, 2.50eq)。将反应混合物在25℃下搅拌12h。用水 (1mL) 淬灭混合物并且通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 $\times$ 40mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [水 (NH₄HCO₃) - 乙腈]; B%: 25% - 55%, 8min) 纯化, 生成呈固体状的6-(7-氟-2-((3R, 4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-2H-呋唑-5-基)-2,8-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪 (8.10mg, 26.0%)。LCMS: (ESI, m/z): 397.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (d, J=2.13Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.68-7.82 (m, 2H) 4.99-5.24 (m, 1H) 4.68-4.85 (m, 1H) 3.29 (br s, 1H) 2.89 (br d, J=11.38Hz, 1H) 2.60 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.09-2.29 (m, 4H)

[0959] 实施例78: 合成化合物198

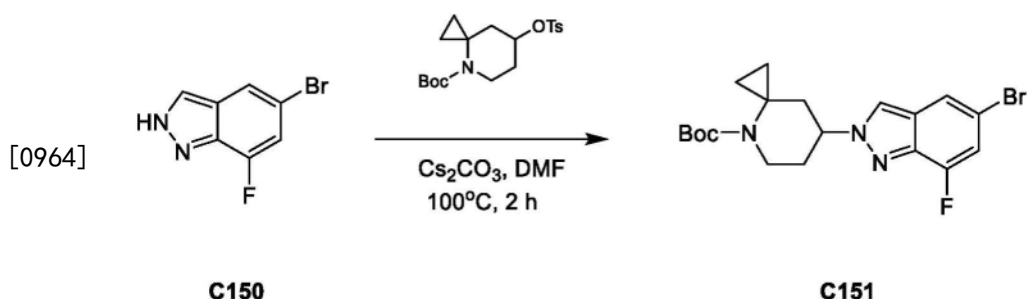


[0961] 向6-[2-(5-氮杂螺[3.5]壬-8-基)-7-氟-呋唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (40.0mg, 98.8 μ mol, 1.00eq) 于甲醇 (0.400mL) 中的溶液中添加三乙胺 (20.0mg, 197 μ mol, 2.00eq)。将反应物在25℃下搅拌30min。接着, 在0℃下在N₂保护下将乙醛 (5.00M, 39.5 μ L, 2.00eq)、乙酸 (5.94mg, 98.8 μ mol, 1.00eq) 和氰基硼氢化钠 (9.32mg, 148 μ mol,

1.50eq)添加至上述混合物中。将反应混合物在25℃下搅拌12h。通过水(1.00mL)淬灭反应混合物,用乙酸乙酯(1.00mL×3)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um;流动相:[水(NH₄HCO₃)-乙腈];B%:35%-65%,8min)纯化残留物,生成呈固体状的6-[2-(5-乙基-5-氮杂螺[3.5]壬-8-基)-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(13.0mg,30.3%)。LCMS:(ESI, m/z):433.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 8.57(d, J=2.63Hz, 1H) 8.22(s, 1H) 7.90(s, 1H) 7.77(d, J=13.01Hz, 1H) 7.64(s, 1H) 4.70-4.76(m, 1H) 3.10-3.16(m, 1H) 2.91-3.03(m, 1H) 2.63-2.75(m, 4H) 2.43-2.53(m, 4H) 2.40(br dd, J=12.76, 2.00Hz, 1H) 2.23-2.36(m, 3H) 2.12-2.23(m, 2H) 1.95(br d, J=12.76Hz, 1H) 1.76-1.92(m, 3H) 1.17(t, J=7.19Hz, 3H)

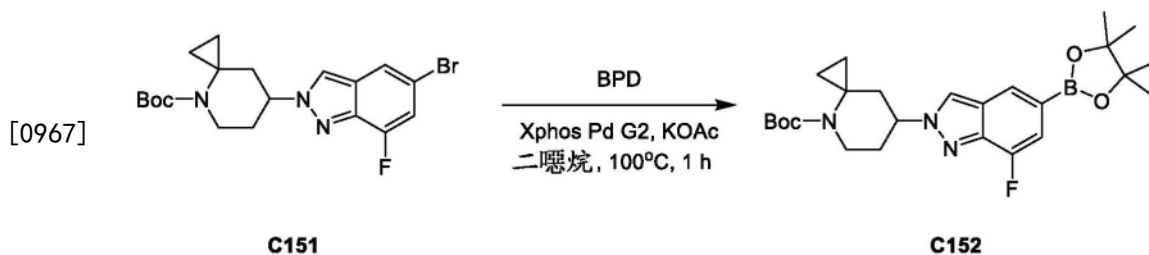
[0962] 实施例79:合成化合物204-206

[0963] 合成中间体C151



[0965] 向5-溴-7-氟-2H-吡唑(52-1, 1.00g, 4.65mmol, 1.00eq)和7-(对甲苯基磺酰氧基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(1.95g, 5.12mmol, 1.10eq)于N,N-二甲基甲酰胺(25.0mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(4.55g, 13.9mmol, 3.00eq)。将反应混合物在100℃下搅拌2h。用H₂O(100.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取。用盐水(3×50.0mL)洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10um;流动相:[水(NH₄HCO₃)-乙腈];B%:60%-90%, 8min)纯化油状物,生成7-(5-溴-7-氟-吡唑-2-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(1.10g, 27.3%)。LCMS:(ESI, m/z):368.5[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.58(d, J=2.75Hz, 1H) 7.81(d, J=1.50Hz, 1H) 7.26(dd, J=11.01, 1.50Hz, 1H) 4.84-5.05(m, 1H) 4.01-4.06(m, 1H) 3.02(br t, J=12.13Hz, 1H) 2.37(br t, J=11.88Hz, 1H) 2.13(br dd, J=12.51, 1.88Hz, 1H) 1.87-1.98(m, 1H) 1.53(dd, J=12.44, 3.44Hz, 1H) 1.43(s, 9H) 1.14-1.17(m, 1H) 0.83-0.95(m, 1H) 0.54-0.72(m, 2H)。

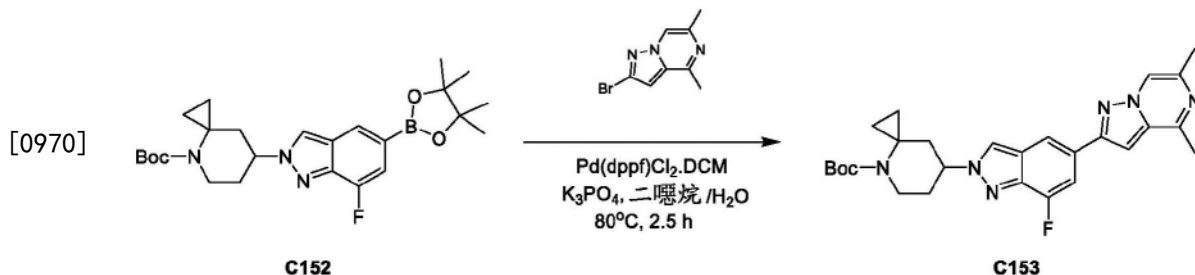
[0966] 合成中间体C152



[0968] 向7-(5-溴-7-氟-吡唑-2-基)-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(200mg, 471umol, 1.00eq)和双(频哪醇合)二硼(239mg, 942umol, 2.00eq)于1,4-二噁烷(2.00mL)中

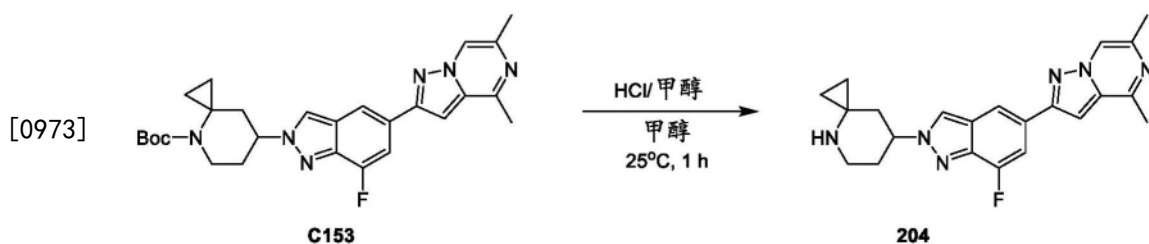
的溶液中添加乙酸钾(138mg, 1.41mmol, 3.00eq)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯-基)]钯(37.0mg, 47.1μmol, 0.10eq)。将反应在100℃下搅拌1h。过滤反应混合物并在真空中浓缩滤液,生成呈油状的7-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(52-5B, 524mg, 粗物质)。油状物未经进一步纯化直接地用于下一步骤。LCMS: (ESI, m/z): 472.6[M+H]⁺。

[0969] 合成中间体C153



[0971] 在N₂保护下向7-[7-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(521mg, 1.11mmol, 2.00eq)和2-溴-4,6-二甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪(125mg, 552μmol, 1.00eq)于1,4-二噁烷(1.26mL)中的混合物中依次添加K₃PO₄(352mg, 1.66mmol, 3.00eq)于H₂O(0.260mL)中的溶液和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(36.0mg, 55.2μmol, 0.10eq)。将反应在80℃下搅拌2.5h。用H₂O(50.0mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成油状物。通过硅胶柱色谱纯化油状物,用石油醚/乙酸乙酯(10/1至0/1)洗脱,生成呈固体状的7-[5-(4,6-二甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(52-5, 80.0mg, 29.4%)。LCMS: (ESI, m/z): 491.6[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 8.09(s, 1H) 8.03-8.06(m, 2H) 7.58(d, J=12.38Hz, 1H) 6.95(s, 1H) 4.88(tt, J=11.74, 4.14Hz, 1H) 4.24-4.36(m, 1H) 3.01-3.15(m, 1H) 2.78(s, 3H) 2.52(s, 4H) 2.29-2.38(m, 1H) 2.08-2.19(m, 1H) 1.64-1.70(m, 1H) 1.51(s, 9H) 0.94-1.02(m, 1H) 0.81-0.92(m, 1H) 0.61-0.72(m, 2H)。

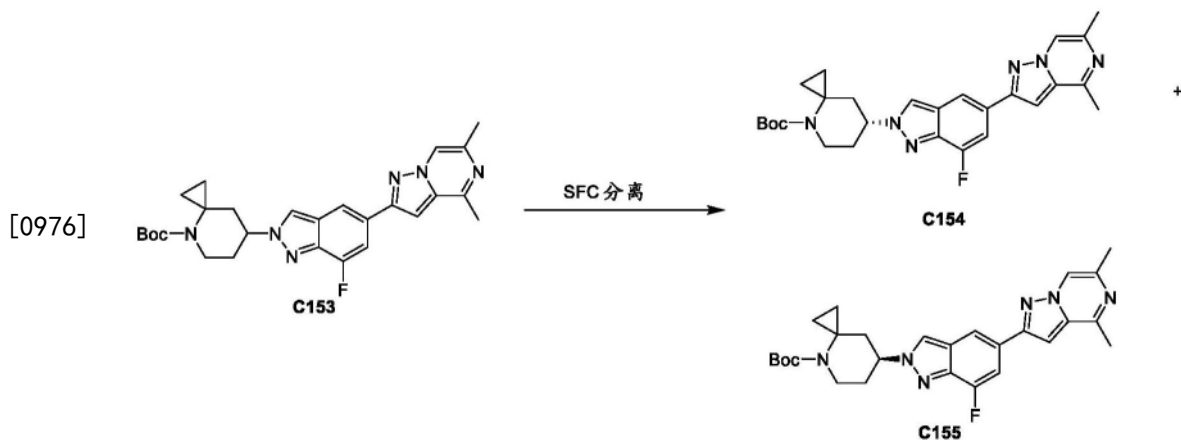
[0972] 合成化合物204



[0974] 向7-[5-(4,6-二甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡啶-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(52-5, 75.0mg, 152μmol, 1.00eq)于甲醇(2.00mL)中的溶液中添加HCl/甲醇(4.00M, 1.53mL, 40.0eq)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物。在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的2-[2-(4-氮杂螺[2.5]辛-7-基)-7-氟-吡啶-5-基]-4,6-二甲基-吡啶并[1,5-a]吡嗪(4.46mg, 7.39%)。LCMS: (ESI, m/z): 391.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.91(s, 1H) 8.59(d, J=2.64Hz, 1H) 8.34(d, J=0.88Hz, 1H) 8.06

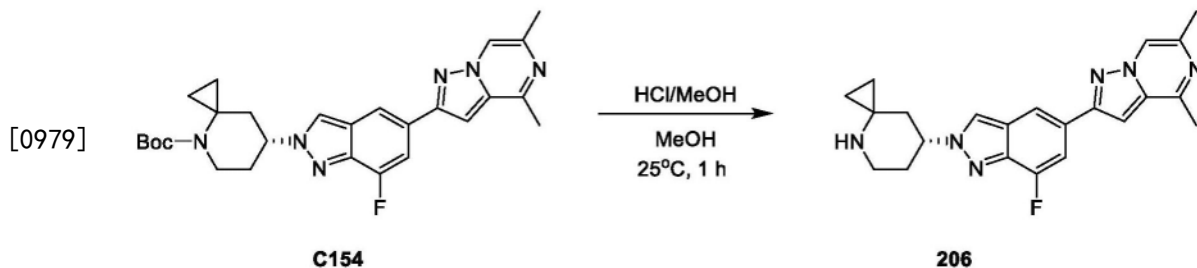
(s, 1H) 7.76 (dd, $J=12.55, 1.00\text{Hz}$, 1H) 5.04-5.17 (m, 1H) 3.68 (dt, $J=12.74, 3.48\text{Hz}$, 1H) 3.38-3.50 (m, 1H) 3.08 (s, 3H) 2.88-2.97 (m, 1H) 2.66 (s, 3H) 2.52-2.59 (m, 2H) 1.96 (dd, $J=13.99, 3.45\text{Hz}$, 1H) 1.12-1.21 (m, 2H) 1.05-1.11 (m, 1H) 0.96-1.02 (m, 1H)。

[0975] 合成中间体C154和C155



[0977] 通过SFC(柱:(s,s)WHELK-01(250mm×30mm,5 μm);流动相:[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 乙醇];B%:50%-50%,10min)分离中间体C153(500mg),得到呈固体状的(7R)-7-[5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡唑-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(140mg,28.0%)和呈固体状的(7S)-7-[5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡唑-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(150mg,30.0%)。中间体C154:LCMS:(ESI, m/z):491.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ ppm 8.09(s,1H)8.02-8.06(m,2H)7.58(dd, $J=12.38, 1.00\text{Hz}$,1H)6.95(s,1H)4.79-4.98(m,1H)4.28(br d, $J=13.13\text{Hz}$,1H)3.04-3.16(m,1H)2.78(s,3H)2.49-2.62(m,4H)2.33(br d, $J=11.13\text{Hz}$,1H)2.06-2.21(m,1H)1.66-1.70(m,1H)1.51(s,9H)1.40(dt, $J=9.44, 6.66\text{Hz}$,1H)0.92-1.04(m,1H)0.61-0.73(m,2H)中间体C155:LCMS:(ESI, m/z):491.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ ppm8.09(s,1H)8.02-8.07(m,2H)7.58(dd, $J=12.38, 0.88\text{Hz}$,1H)6.95(s,1H)4.79-4.99(m,1H)4.28(br d, $J=13.63\text{Hz}$,1H)2.98-3.19(m,1H)2.78(s,3H)2.48-2.64(m,4H)2.22-2.39(m,1H)2.06-2.19(m,1H)1.66-1.70(m,1H)1.48-1.54(m,9H)1.40(dt, $J=9.44, 6.47\text{Hz}$,1H)0.93-1.03(m,1H)0.62-0.72(m,2H)

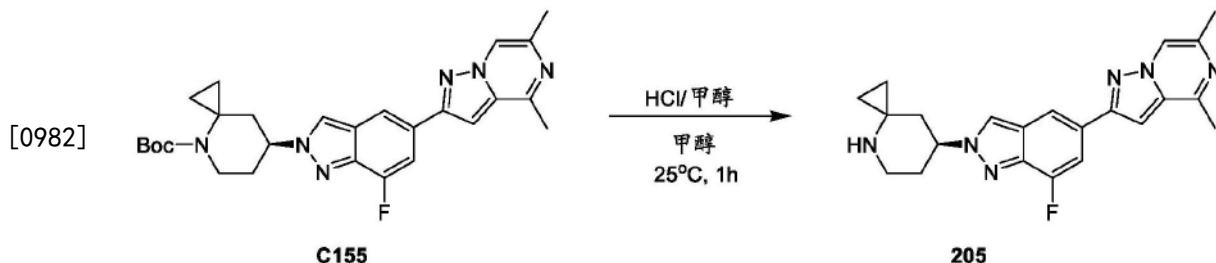
[0978] 合成化合物206



[0980] 向(7R)-7-[5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡唑-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(120mg,244 μmol ,1.00eq)于甲醇(2.40mL)中的溶液中添加HCl/甲醇(4.00M,2.38mL)。将反应混合物在25°C下搅拌1h。LCMS显示反应混合物完成。过滤反应混合物。在真空中干燥滤饼,得到固体。用 H_2O (5.00mL)稀释固体并冻干,生成呈固体状

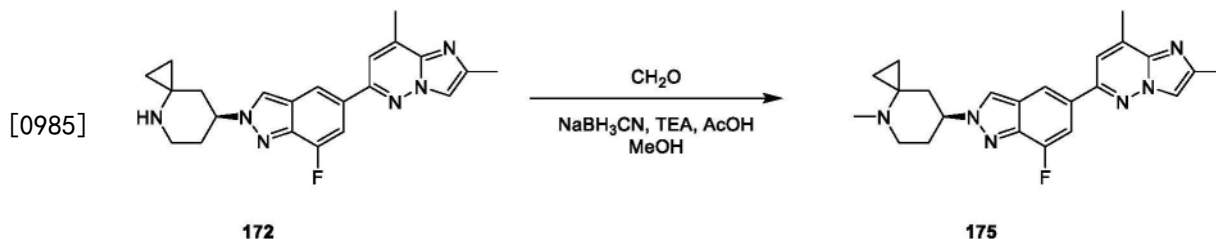
的2-[2-[(7R)-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]-7-氟-吡唑-5-基]-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(37.0mg, 38.8%)。LCMS: (ESI, m/z): 391.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.91(s, 1H) 8.59(d, J=2.51Hz, 1H) 8.34(d, J=0.88Hz, 1H) 8.05(s, 1H) 7.76(dd, J=12.49, 0.94Hz, 1H) 5.04-5.17(m, 1H) 3.68(dt, J=12.71, 3.31Hz, 1H) 3.39-3.50(m, 1H) 3.08(s, 3H) 2.92(t, J=12.49Hz, 1H) 2.65(s, 3H) 2.51-2.60(m, 2H) 1.89-2.00(m, 1H) 0.96-1.18(m, 4H)。

[0981] 合成化合物205



[0983] 向(7S)-7-[5-(4,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-7-氟-吡唑-2-基]-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(52-5B, 130mg, 265μmol, 1.00eq)于甲醇(2.60mL)中的溶液中添加HCl/甲醇(4.00M, 2.58mL)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。过滤反应混合物。在真空中干燥滤饼,得到黄色固体。用H₂O(5.00mL)稀释固体并过滤。在真空中干燥滤饼,生成呈固体状的2-[2-[(7S)-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]-7-氟-吡唑-5-基]-4,6-二甲基-吡唑并[1,5-a]吡嗪(53.5mg, 51.7%)。LCMS: (ESI, m/z): 391.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.90(s, 1H) 8.59(d, J=2.51Hz, 1H) 8.34(d, J=1.00Hz, 1H) 8.05(s, 1H) 7.76(dd, J=12.55, 1.00Hz, 1H) 5.04-5.14(m, 1H) 3.69(dt, J=12.77, 3.53Hz, 1H) 3.39-3.51(m, 1H) 3.08(s, 3H) 2.86-2.97(m, 1H) 2.65(d, J=0.75Hz, 3H) 2.51-2.59(m, 2H) 1.91(br d, J=5.90Hz, 1H) 0.96-1.20(m, 4H)。

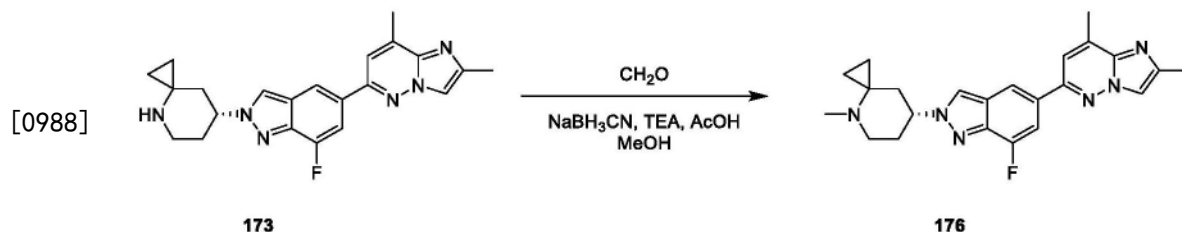
[0984] 实施例80:合成化合物175



[0986] 在25℃下向6-[2-[(7S)-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(90.0mg, 230μmol, 1.00eq)于甲醇(1.00mL)中的溶液中添加三乙胺(46.6mg, 461μmol, 64.1μL, 2.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌30min。接着,添加甲醛(55.3mg, 1.84mmol, 50.8μL, 8.00eq)和乙酸(27.6mg, 461μmol, 26.3μL, 2.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌10min并在0℃下向混合物中添加氰基硼氢化钠(43.4mg, 691μmol, 3.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌8h。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液(5.00mL)中并且用乙酸乙酯(5.00mL×3)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相:[水(NH₄HCO₃)-乙腈];B%:30%-70%, 8min)纯化残留物,生成呈白色固体状的6-[7-氟-2-[(7S)-4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(EVAL-0167-0046, 82.0mg, 88.0%)。LCMS: (ESI, m/z): 405.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-

d4) δ ppm 8.55 (d, $J=2.62$ Hz, 1H) 8.19 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.72-7.79 (m, 1H) 7.61 (s, 1H) 4.77-4.86 (m, 1H) 3.14-3.24 (m, 1H) 3.01-3.12 (m, 1H) 2.83 (br t, $J=12.34$ Hz, 1H) 2.63-2.69 (m, 3H) 2.51-2.61 (m, 4H) 2.45-2.51 (m, 3H) 1.97 (br dd, $J=12.99, 1.55$ Hz, 1H) 1.34 (br dd, $J=12.93, 2.09$ Hz, 1H) 0.72-0.80 (m, 2H) 0.63-0.72 (m, 1H) 0.52-0.61 (m, 1H)

[0987] 实施例81:合成化合物176



[0989] 在25℃下向6-[2-[(7R) -4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]-7-氟-吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (90.0mg, 230 μ mol, 1.00eq) 于甲醇 (1.00mL) 中的溶液中添加三乙胺 (46.6mg, 461 μ mol, 64.1 μ L, 2.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌30min。接着,添加甲醛 (55.3mg, 1.84mmol, 50.8 μ L, 8.00eq) 和乙酸 (27.6mg, 461 μ mol, 26.3 μ L, 2.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌10min并在0℃下向混合物中添加氰基硼氢化钠 (43.4mg, 691 μ mol, 3.00eq)。将反应混合物在25℃下搅拌8h。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液 (5.00mL) 中并且用乙酸乙酯 (5.00mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,生成残留物。通过制备型HPLC (柱:Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 30mm $\times$ 10 μ m;流动相:[水 (NH₄HCO₃)-乙腈];B%:30%-70%,8min) 纯化残留物,生成呈固体状的6-[7-氟-2-[(7R) -4-甲基-4-氮杂螺[2.5]辛-7-基]吡唑-5-基]-2,8-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (82.7mg, 204 μ mol, 88.7%)。LCMS: (ESI, m/z): 405.2 [M+H]⁺。¹HNMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.55 (d, $J=2.74$ Hz, 1H) 8.19 (d, $J=0.95$ Hz, 1H) 7.86-7.91 (m, 1H) 7.75 (dd, $J=13.05, 1.13$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=0.83$ Hz, 1H) 4.76-4.84 (m, 1H) 3.13-3.25 (m, 1H) 3.01-3.10 (m, 1H) 2.83 (t, $J=12.40$ Hz, 1H) 2.65 (d, $J=0.72$ Hz, 3H) 2.51-2.61 (m, 4H) 2.48 (s, 3H) 1.97 (br dd, $J=12.87, 1.79$ Hz, 1H) 1.30-1.40 (m, 1H) 0.70-0.80 (m, 2H) 0.62-0.70 (m, 1H) 0.52-0.61 (m, 1H)

[0990] 实施例82:用于监测剪接变体的表达水平的示例性剪接测定

[0991] 使用本文所述的化合物来调节细胞中的RNA转录本丰度。通过检测规范转录本 (CJ) 中的外显子-外显子接合点的形成来测量靶标mRNA的表达。通过观察与替代外显子 (AJ) 形成的新接合点的增加来检测化合物介导的外显子包括事件。使用实时qPCR测定来检测这些剪接开关并询问各种化合物对不同靶标基因的效力。开发了高通量实时定量PCR (RT-qPCR) 测定来测量示例性基因 (诸如HTT、SMN2和MYB) 以及对照管家基因GAPDH或GUSB或PPIA (用于归一化) 的mRNA的这两种同种型 (CJ和AJ)。简言之,用本文所述的各种化合物 (例如,式 (I) 的化合物) 处理A673或K562细胞系。处理后,先后通过cDNA合成和qPCR测定每个细胞裂解物样品中HTT、MYB或SMN2 mRNA靶标的水平。

[0992] 材料:

[0993] Cells-to-C_T 1步法试剂盒:ThermoFisher A25602, Cells-to-C_T溶解试剂:ThermoFisher 4391851C, TaqMan™ Fast Virus 1步法预混液:ThermoFisher 4444436

[0994] GAPDH:VIC-PL, ThermoFisher 4326317E (测定:Hs99999905_m1) -用于K562/悬浮细胞系

- [0995] GUSB:VIC-PL,ThermoFisher 4326320E (测定:Hs99999908_m1) -用于K562/悬浮细胞系
- [0996] PPIA:VIC-PL,ThermoFisher 4326316E (测定:Hs99999904_m1) -用于A673/粘附细胞系
- [0997] 探针/引物序列
- [0998] 规范接合点 (CJ)
- [0999] HTT引物1:TCCTCCTGAGAAAGAGAAGGAC
- [1000] HTT引物2:GCCTGGAGATCCAGACTCA
- [1001] HTT CY5-探针:/5Cy5/TGGCAACCCTTGAGGCCCTGTCCT/3IAbRQSp/
- [1002] MYB引物1:CCTCATTGGTCACAAATTGACTG
- [1003] MYB引物2:TGGAGAGCTTTCTAAGATTGACC
- [1004] MYB CY5-探针:/5Cy5/AGGAAAATACTGTTTTTAGAACCCAG/3IAbRQSp/
- [1005] 替代接合点 (AJ)
- [1006] HTT引物1:TCCTGAGAAAGAGAAGGACATTG
- [1007] HTT引物2:CTGTGGGCTCCTGTAGAAATC
- [1008] HTT FAM-探针:/56-FAM/TGGCAACCC/ZEN/TTGAGAGGCAAGCCCT/3IABkFQ/
- [1009] MYB引物1:CAACACCATTTCATAGAGACCAGAC
- [1010] MYB引物2:GTTCTAAAATCATCCCTTGGCTTCTAAT
- [1011] MYB FAM-探针:/56-FAM/AAATACTGT/ZEN/ATAGGACCTCTTCTGACATCC/3IABkFQ/
- [1012] 描述
- [1013] 在含有10% FBS的DMEM中培养A673细胞系。用全生长培养基稀释细胞并接种于96孔板中(每孔100uL培养基中15,000个细胞)。将板在37℃和5% CO₂下孵育24小时以使细胞粘附。在DMSO中对化合物进行11点3倍连续稀释,接着在中间板中的培养基中进行稀释。将化合物从中间板转移至细胞板,其中孔中的最高剂量为10uM最终浓度。最终DMSO浓度保持在0.25%或以下。使细胞板返回孵育箱中再在37℃和5% CO₂下持续24小时。
- [1014] 在含有10% FBS的IMDM中培养K562细胞系。对于K562,用全生长培养基稀释细胞并接种于96孔板(每孔50uL培养基中50,000个细胞)或384孔板(每孔45uL培养基中8,000-40,000个细胞)中。在DMSO中对化合物进行11点3倍连续稀释,接着在中间板中的培养基中进行稀释。将化合物从中间板转移至细胞板,其中孔中的最高剂量为10uM最终浓度。最终DMSO浓度保持在0.25%或以下。96孔板的最终体积为100uL并且384孔板的最终体积为50uL。接着,将细胞板放置于孵育箱中在37℃和5% CO₂下持续24小时。
- [1015] 接着用50uL-100uL冷PBS轻柔洗涤细胞,接着继续添加溶解缓冲液。将30uL-50uL含有DNase I (以及任选的RNAsin) 的室温溶解缓冲液添加至每个孔中。将细胞在室温下充分摇动/混合5-10分钟以进行溶解并且接着添加3uL-5uL室温停止溶液,并再次摇动/混合各孔。2-5分钟后,将细胞溶解产物板转移至冰上以进行RT-qPCR反应设置。溶解产物也可以在-80℃下冷冻以备后用。
- [1016] 在一些情况下,使用直接溶解缓冲液。将适当体积的3X溶解缓冲液(10mM Tris、150mM NaCl、1.5%-2.5% Igepal和0.1-1U/uL RNAsin,pH 7.4)直接添加至培养基中的K562或A673细胞中,并通过移液3次进行混合。接着将板在室温下在摇动/摇摆下孵育20-50

分钟以使溶解发生。此后,将细胞溶解产物板转移至冰上以设置RT-qPCR反应。溶解产物也可以在-80℃下冷冻以备后用。

[1017] 为了设置10uL RT-qPCR反应,将细胞溶解产物转移至含有根据下表的预混液的384孔qPCR板。在运行前将板密封、轻柔涡旋并短暂离心。在反应以20uL进行的一些情况下,相应地调节体积。下表概述了RT-qPCR反应的组分:

[1018]	组分	1X
	Taqman 1步法RT-qPCR混合 (4X)	2.5
	20X AJ引物+探针 (FAM)	0.5
	20X CJ引物+探针 (CY5)	0.5
	20X PPIA对照 (VIC)	0.5
	细胞溶解产物 (1X)	1-2
	H ₂ O	4-5
	总体积	10

[1019] 使用QuantStudio(ThermoFisher)在以下快速循环条件下进行RT-qPCR反应。所有样品和标准品至少一式两份进行分析。在一些情况下,所有板均需完成5-10分钟的整体室温(RT)步骤,接着继续进行qPCR。下表概述了PCR循环:

	步骤	#循环	温度	时间
	RT 步骤	1	50°C	5 min
[1020]	RT 灭活/初始变性	1	95°C	20 sec
	放大	40	95°C	3 sec
			60°C	30 sec

[1021] 通过首先确定相对于管家基因的 ΔCt 来进行数据分析。接着将这一 ΔCt 针对DMSO对照($\Delta \Delta Ct$)进行标准化,并使用 $2^{(-\Delta \Delta Ct)}$ 方程转换为RQ(相对定量)。接着,如下将RQ转换为响应百分比:在96孔格式(50,000个K562细胞/孔和15,000个A673细胞/孔)中将HTT-CJ和MYB-CJ的测定窗口分别地任意设置为3.5和4.0 ΔCt ,并将HTT-AJ和MYB-AJ的测定窗口任意设置为9和3 ΔCt ,以及在384孔格式(8,000个K562细胞/孔的实施例)中,将HTT-CJ和MYB-CJ的检测窗口分别地任意设置为3和4 ΔCt ,并将HTT-AJ和MYB-AJ的检测窗口分别地任意设置为5和3 ΔCt 。这些测定窗口对应于在最具活性化合物的高浓度下观察到的最大调节。接着将响应百分比拟合至4参数逻辑方程以评估化合物处理的浓度依赖性。AJ mRNA的增加报告为 AC_{50} (对AJ增加具有50%响应的化合物浓度),而CJ mRNA水平的降低报告为 IC_{50} (对CJ降低具有50%响应的化合物浓度)。

[1022] 这些结果的概述绘示于表2中,其中“A”表示小于100nM的 AC_{50}/IC_{50} ;“B”表示100nM与1 μ M之间的 AC_{50}/IC_{50} ;并且“C”表示1 μ M与10 μ M之间的 AC_{50}/IC_{50} ;并且“D”表示大于10 μ M的 AC_{50}/IC_{50} 。

[1023] 表2:示例性化合物对RNA剪接的调节

[1024]

化合物编号	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
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

[1025]

化合物编号	HTT CJ IC ₅₀	HTT AJ AC ₅₀	MYB CJ IC ₅₀	MYB AJ AC ₅₀
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
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

化合物编号	HTT CJ IC ₅₀	HTT AJ AC ₅₀	MYB CJ IC ₅₀	MYB AJ AC ₅₀
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
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

化合物编号	HTT CJ IC ₅₀	HTT AJ AC ₅₀	MYB CJ IC ₅₀	MYB AJ AC ₅₀
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

[1026] 使用上文所提供的方案对更大的一组基因进行额外研究。使用侧翼上游与下游外显子之间的接合点来设计规范接合qPCR测定。正向引物、反向引物或CY5标记的5'核酸酶探针(具有3'淬灭剂,诸如ZEN/Iowa Black FQ)中的至少一者被设计为与外显子接合点重叠以捕获CJ mRNA转录本。使用BLAST来确认探针组的特异性,并且在参数的设计过程中考虑了诸如熔融温度、GC含量、扩增子大小和引物二聚体形成的参数。这一组中分析的四种示例

性基因 (HTT、SMN2、MYB和靶标C) 的CJ mRNA水平降低的数据报告为IC₅₀ (对CJ降低具有50%响应的化合物浓度)。

[1027] 本组的结果的概述绘示于表3中,其中“A”表示小于100nM的IC₅₀;“B”表示100nM与1μM之间的IC₅₀;并且“C”表示1μM与10μM之间的IC₅₀;并且“D”表示大于10μM的IC₅₀。

[1028] 表3:示例性化合物对RNA剪接的调节

[1029]

化合物编号	靶标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
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

化合物编号	靶标C CJ IC ₅₀	HTT CJ IC ₅₀	MYB CJ IC ₅₀	SMN2 CJ IC ₅₀
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
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
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

[1030] 实施例83:研究示例性化合物对细胞活力的影响

[1031] 使用Cell Titer Glo 2.0测定来筛选本文所述的化合物在K562(人类慢性骨髓性白血病)和SH-SY5Y(人类神经母细胞瘤)细胞中的毒性。

[1032] 材料:

[1033] Promega **CellTiter-Glo®**2.0细胞活力测定(目录#G9241)

[1034] Corning 384孔TC处理微孔板(目录#3570)

[1035] 描述:

[1036] 将细胞以500个细胞/孔(K562细胞)接种于384孔不透明板中的45 μ L补充有10% FBS的IMDM中。仅含有培养基的孔用作空白对照。首先将测试化合物(例如式(I)、(II)或(III)化合物)连续稀释于DMSO中,接着用IMDM+10% FBS以1:100进行稀释。每孔中的DMSO的最终浓度为0.1%。将细胞在37℃和5% CO₂下孵育72小时,接着用Cell Titer Glo 2.0试剂进行测定。

[1037] 在K562细胞中,活力的结果的概述绘示于表4中,其中A表示<100nM;B表示100-1000nM;C表示1000-9999nM;并且D表示大于10 μ M。

[1038] 表4. 示例性化合物对细胞活力的影响

[1039]

化合物编号	K562 GI ₅₀ (nM)
103	C
104	C
105	B
107	B
108	B
109	B
110	C
113	C
114	D

化合物编号	K562 GI ₅₀ (nM)
115	C
117	C
119	D
120	C
121	C
122	A
123	C
124	B
125	B

[1040]

化合物编号	K562 GI ₅₀ (nM)
126	D
127	B
129	B
130	B
132	C
133	B
134	C
135	B
136	B
137	B
138	C
140	D
143	B
144	C
145	C
146	B
147	B
148	D
149	A
154	B
155	B
156	C
157	D
158	C
159	D
160	B
161	C

化合物编号	K562 GI ₅₀ (nM)
162	C
163	C
164	B
165	D
166	C
167	C
168	B
171	B
172	B
173	B
174	B
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

[1041] 实施例84:评估示例性化合物对蛋白质丰度的影响

[1042] 使用本文所述的化合物,使用HiBit测定系统(Promega)来筛选对定量蛋白质丰度的影响。定量蛋白质丰度是通过使用Nano-Glo HiBiT溶解检测系统经由发光测量细胞培养物中表达的HiBit标记蛋白质靶标的蛋白质水平来确定的,所述系统使用分裂互补测定格式来重建NanoBiT酶以产生发光信号。开发了一种蛋白质丰度测定,使得可以用HiBiT肽标签修饰内源性蛋白质靶标并且可以在化合物处理后评估它们的丰度。简单说来,用本文所述的各种化合物(例如式(I)、(II)或(III)化合物)处理含有HiBiT修饰的K562细胞系。处理24小时后,通过测量发光来确定特定靶标的蛋白质丰度。

[1043] 材料:

[1044] Promega Nano-Glo HiBiT溶解检测系统(目录#N3030)

[1045] Corning 384孔TC处理微孔板(目录#3570)

[1046] Synthego工程化细胞敲入克隆

[1047] 表5:遗传修饰的HiBiT细胞系的设计

细胞系	基因	修饰	引导RNA序列	引导RNA切割位置	供体序列
K562	MYB	HiBiT	GCGCCA TGGCCC GAAGA CCC	chr6:135,181,526	CGGTGCGGTCCCCGCGGC TCTCGGCGGAGCCCCGCG CCCGCCGCGCCATGgtgagcg gctggcggctgtcaagaagattagcGG CAGCTCCGGAGGATCTAG CGGCGCCCGAAGACCCCG GCACAGgtaacggggagccgggcg ggcggccgaggg
					CGAGTCGGCCCGAGGCCT CCGGGGACTGCCGTGCCG GGCGGGAGACCGCCATGgt gagcggctggcggctgtcaagaagatta gcGGCAGTCCGGAGGATC TAGCGGCGCGACCCTGGA AAAGCTGATGAAGGCCTT CGAGTCCCTCAAGTCCTTC CA

[1049] 描述:

[1050] 细胞维持于含有10% FBS的IMDM中。测定前,用不含酚酞的生长培养基(IMDM+1% FBS培养基)稀释细胞并以10000个细胞/孔(对于表6中列出的每种细胞系)的密度接种于384孔板中。每种化合物均是在DMSO中以10点3倍连续稀释液制备的,其中孔中的最高剂量为10 μ M最终浓度。未修饰的K562细胞以先前规定的密度添加至DMSO中以充当测定基线和阳性对照(PC)并且仅具有相应修饰的细胞系的DMSO添加至阴性对照(NC)列中。最终DMSO浓度保持在0.25%或以下。将处理过的细胞板放置于孵育箱中在37℃和5% CO₂下持续24小时。24小时后,在室温下向每个孔中添加25 μ L Complete HiBit溶解试剂(例如,一个板需要10mL溶解缓冲液、100 μ L LgBiT蛋白、200 μ L溶解底物),以600RPM摇动5分钟,接着静置10分钟以使信号稳定,接着在Spark Cyto板式读取器(Tecan)上读数,测量时间为500ms。

[1051] 为了确定化合物对表6中的每种靶标的蛋白质丰度的影响,每种相应细胞系的响应百分比在每种化合物浓度下计算如下:

[1052] 响应% = 100*(S-PC)/(NC-PC)

[1053] 对于每种浓度下的归一化响应,对数据进行四参数逻辑回归拟合,并且在50%值处对响应进行插值,以确定50%(IC₅₀)未处理对照处的蛋白质丰度浓度。

[1054] 蛋白质丰度的结果的概述绘示于表6中,其中A表示<100nM;B表示100-1000nM;C表示1000-9999nM;并且D表示大于10 μ M。

[1055] 表6.示例性化合物对蛋白质丰度的影响

[1056]

化合物编号	MYB	靶标 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

化合物编号	MYB	靶标 C	HTT
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

[1057]

化合物编号	MYB	靶标 C	HTT
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
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

化合物编号	MYB	靶标 C	HTT
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

[1058] 等效物和范围

[1059] 本申请提到各种颁发的专利、公布的专利申请、杂志文章和其他出版物,均以引用的方式并入本文中。如果任何并入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则应以说明书为准。另外,属于现有技术的本发明的任何特定实施方案均可以明确地被排除在权利要求书的任一项或多项之外。因为此类实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使本文并未明确地阐述排除,它们也可以被排除。本发明的任何特定实施方案可以出于任何

原因从任何权利要求中排除,无论是否与现有技术的存在有关。

[1060] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文所述的具体实施方案的许多等效方案。本文所述的本发明实施方案的范围不旨在限于以上说明书、附图或实施例,而是如所附权利要求中所阐述。本领域普通技术人员将理解,可在不脱离如以下权利要求中所限定的本发明的精神或范围的情况下对本说明书进行各种改变和修改。

[1061] *****