



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년02월14일  
(11) 등록번호 10-2636384  
(24) 등록일자 2024년02월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01)  
C07D 471/10 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)  
C07D 498/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 401/14 (2013.01)  
A61K 31/501 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7009168(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월03일  
심사청구일자 2021년07월29일
- (85) 번역문제출일자 2020년03월30일
- (65) 공개번호 10-2020-0038545
- (43) 공개일자 2020년04월13일
- (62) 원출원 특허 10-2020-7006492  
원출원일자(국제) 2018년08월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/045282
- (87) 국제공개번호 WO 2019/028440  
국제공개일자 2019년02월07일
- (30) 우선권주장  
62/541,202 2017년08월04일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2014028459 A1  
WO2017100726 A1  
WO2016027168 A1

- (73) 특허권자  
스카이호크 테라퓨틱스, 인코포레이티드  
미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라이브 35
- (72) 발명자  
루치오 마이클  
미국 06340 코네티컷주 노앵크 크로스윈즈 드라이브 175  
맥카시 캐슬린  
미국 02453 매사추세츠주 월섬 크레센트 스트리트 185 아파트먼트 212  
해니 윌리엄  
미국 01778 매사추세츠주 웨이랜드 링컨 로드 61
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 13 항

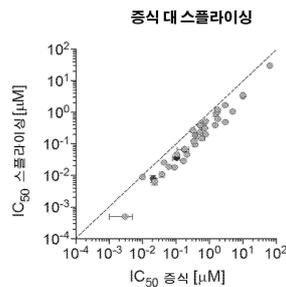
심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 스플라이싱을 조절하는 방법 및 조성물

(57) 요약

유전자에 의해 코딩된 mRNA, 예컨대, pre-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 소분자 스플라이싱 조절제 화합물, 및 스플라이싱을 조절하고 질환 및 질병을 치료하기 위한 상기 소분자 스플라이싱 조절제 화합물의 사용 방법이 본원에 기재되어 있다.

대표도 - 도12



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 25/00* (2018.01)  
*C07D 403/10* (2013.01)  
*C07D 403/14* (2013.01)  
*C07D 471/04* (2022.08)  
*C07D 471/08* (2013.01)  
*C07D 471/10* (2013.01)  
*C07D 487/08* (2013.01)  
*C07D 498/08* (2013.01)

(30) 우선권주장

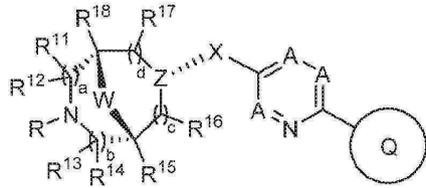
62/562,927 2017년09월25일 미국(US)  
62/562,948 2017년09월25일 미국(US)

명세서

청구범위

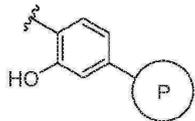
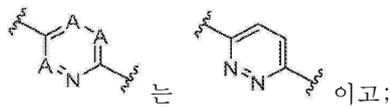
청구항 1

하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 (IV)

상기 식에서,



고리 Q는 이며, 여기서 고리 P는 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 5개 또는 6개의 고리 원자를 가지며, N 및 O로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 옥소, 하이드록시, 할로젠, 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알케닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬-OH, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 4원 내지 7원 헤테로사이클-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되고;

X는 -O-이며;

Z는 -CR<sup>7</sup>-이고, 여기서 R<sup>7</sup>은 H이며;

W는 C<sub>1-4</sub> 알킬렌이고;

R은 H이고;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 각각 독립적으로 H, F, -OR<sup>1</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 메톡시, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 또는 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노에 의해 임의적으로 치환되고;

R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 동일하고, H 및 -CH<sub>3</sub>으로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

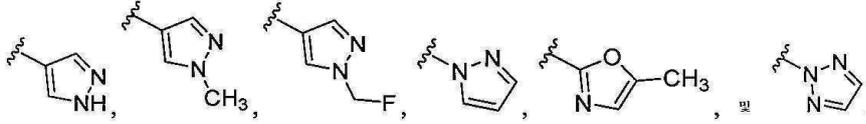
R<sup>1</sup>은 H, D, C<sub>1-6</sub> 알킬, -CD<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 또는 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬이고;

a 및 b는 각각 0이며;

c 및 d는 각각 1이다.

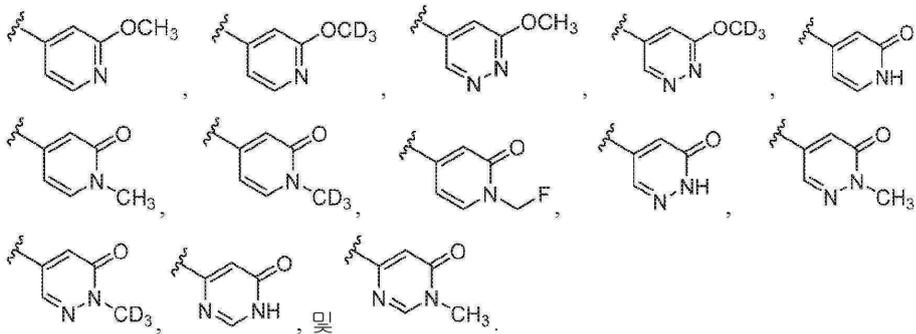
**청구항 2**

제1항에 있어서, 고리 P는 하기 기들로 이루어지는 군으로부터 선택된 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



**청구항 3**

제1항에 있어서, 고리 P는 하기 기들로 이루어지는 군으로부터 선택된 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



**청구항 4**

제1항에 있어서, R<sup>15</sup>는 H이고, R<sup>18</sup>은 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

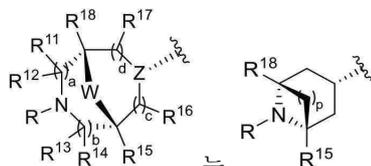
**청구항 5**

제1항에 있어서, R<sup>15</sup>는 -CH<sub>3</sub>이고, R<sup>18</sup>은 -CH<sub>3</sub>인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup>, 및 R<sup>17</sup>은 각각 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 7**



제1항에 있어서, 는 이고, 여기서 p는 1, 2 또는 3인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 8**

제7항에 있어서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이며; p는 2 또는 3인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 9**

제7항에 있어서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이며; p는 2인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 10**

제7항에 있어서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이며; p는 3인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 11**

제7항에 있어서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이며; p는 2 또는 3인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 12**

제7항에 있어서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이며; p는 2인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 13**

제7항에 있어서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이며; p는 3인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

**교차참조**

[0001]

본원은 2017년 8월 4일자로 출원된 미국 가출원 제62/541,202호; 2017년 9월 25일자로 출원된 미국 가출원 제 62/562,927호; 및 2017년 9월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/562,948호에 대한 우선권을 주장한 것이고, 이들 가출원은 전체가 본원에 참고 인용된다.

**배경 기술**

[0003]

인간 게놈 내의 대다수의 단백질 코딩 유전자들은 인트론(비코딩 영역)에 의해 분리된 다수의 엑손들(코딩 영역들)로 구성된다. 유전자 발현은 단일 전구체 메신저 RNA(pre-mRNA)를 야기한다. 그 후, 인트론 서열은 성숙 메신저 RNA(mRNA)를 야기하는, 스플라이싱으로서 지칭되는 과정에 의해 pre-mRNA로부터 제거된다. 대안적 스플라이싱은 엑손의 상이한 조합을 포함시킴으로써, 상이한 단백질 이소폼들을 코딩하는 다수의 mRNA들을 발생시킨다. 다수의 단백질들과 리보핵단백질들의 세포내 복합체인 스플라이세오솜(spliceosome)은 스플라이싱을 촉매작용한다.

[0004]

mRNA 발현을 유도하고 제어하는 현재의 치료 방식은 유전자 요법, 게놈 편집 또는 광범위한 올리고뉴클레오타이드 기술들(안티센스, RNAi 등)과 같은 방법을 요구한다. 유전자 요법 및 게놈 편집은 DNA 코드에 영향을 미쳐 mRNA 발현을 변화시킴으로써 mRNA의 전사의 업스트림에서 작용한다. 올리고뉴클레오타이드는 표준 염기/염기 하이브리드화를 통해 RNA의 작용을 조절한다. 이 방식의 매력은 표적 서열 대상체에의 공지된 염기 페어링에 의해 간단한 방식으로 정의될 수 있는, 올리고뉴클레오타이드의 기본 파마코포어(pharmacophore)의 디자인에 있다. 이 치료 방식들 각각은 상당한 기술적, 임상적 및 규제적 도전을 받는다. 치료제(예를 들면, 안티센스, RNAi)로서 올리고뉴클레오타이드의 일부 한계는 유리하지 않은 약동학, 경구 생체이용효율의 결여 및 혈액-뇌 장벽 침투의 결여를 포함하고, 이때 상기 혈액-뇌 장벽 침투의 결여는 질환(예를 들면, 신경학적 질환, 뇌암)의 치료를 위한 비경구 약물 투여 후 뇌 또는 척수로 전달될 수 없게 한다. 또한, 올리고뉴클레오타이드는 지질 나노입자와 같은 복합체 전달 시스템의 사용 없이 고품종양 내로 효과적으로 흡수되지 않는다. 더욱이, 세포 및 조직 내로 흡수된 올리고뉴클레오타이드의 대부분은 비기능성 구획(예를 들면, 엔도솜) 내에 남아있고 표적이 위치한 세포질 및/또는 핵에 접근하지 못한다.

[0005]

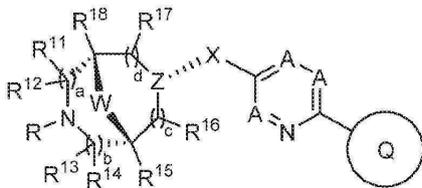
추가로, 표적에 어닐링하기 위해, 올리고뉴클레오타이드 요법은 표적의 상보적 염기쌍에의 접근을 요구한다. 이

방식은 pre-mRNA 서열이 세포에서 RNA의 선형 가닥으로서 존재한다고 가정한다. 그러나, pre-mRNA는 드물게 선형이고; 복잡한 이차 및 삼차 구조를 갖는다. 더욱이, 시스 작용 요소(예를 들면, 단백질 결합 요소) 및 트랜스 작용 인자(예를 들면, 스플라이싱 복합체 성분)은 (예를 들면, pre-mRNA에 결합함으로써) 추가 2차원 및 3차원 복잡성을 생성할 수 있다. 이 특징들은 올리고뉴클레오타이드 요법에 대한 효능 및 효과 한정적일 수 있다.

**발명의 내용**

[0006] 본원에 기재된 신규한 소분자 스플라이싱 조절제(SMSM: small molecule splicing modulator)는 상기 한계를 겪지 않을 뿐만 아니라, (예를 들면, pre-mRNA 표적에의 하이브리드화를 차단함으로써) 올리고뉴클레오타이드 요법을 크게 제한하는 구조적 및 입체적 장애도 겪지 않는다. 소분자는 DNA 복제, 전사 및 번역을 포함하는 많은 세포 과정들의 기작, 조절 및 기능을 밝히는 데 필수적이다. 여러 최근 보고들이 스플라이싱의 소분자 이펙터에 대한 스크린을 기술하였지만, 소수의 항시적 또는 대안적 스플라이싱 조절제들만이 확인되었고, 소분자 억제제들 중 대다수는 특이성을 결여하거나, 선택성을 결여하거나, 효능을 결여하거나, 독성을 나타내거나 경구 이용될 수 없다. 소분자 조절제를 사용한 RNA 전사체의 표적화는 다양한 RNA 매개 질환들을 치료하는 미개발된 치료 방식을 대표한다. 따라서, 치료제로서 유용한 소분자 RNA 조절제를 개발할 필요성이 남아있다. 스플라이싱 또는 스플라이싱 의존적 과정의 신규 조절제에 대한 필요성이 당분야에 존재한다. 본원은 이 필요성을 충족시키는 소분자 스플라이싱 조절제 및 이의 용도를 제공한다.

[0007] 본원은 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



화학식 (IV)

[0008] 상기 식에서,  
 [0009] A는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>A</sup>이고;

[0010] R<sup>A</sup>는 H, D, 할로젠, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, =O, =N-OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>S(=O)(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)OR<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>, -P(=O)(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0011] 고리 Q는 모노사이클릭 아릴, 비사이클릭 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴 이고;

[0012] X는 -O-, -NR<sup>3</sup>-, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(=O)-, -C(=CR<sup>2</sup>)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, 또는 -S(=O)(=NR<sup>1</sup>)-이고;

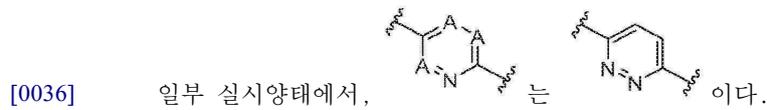
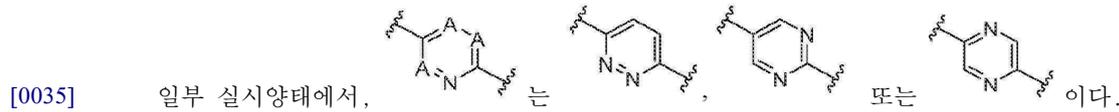
[0013] R<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -CD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0014] R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>,

$-C(=O)N(R^1)_2$  또는  $-NR^1C(=O)R^1$ 이고;

- [0016]  $R^3$ 은  $-OR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬이고;
- [0017]  $R^4$ 는 H, D, F,  $-CN$ ,  $-OR^1$ ,  $-SR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬렌- $OR^1$ , 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아틸, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아틸이고;
- [0018]  $R^5$ 는 H, D, F,  $-CN$ ,  $-OR^1$ ,  $-SR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬렌- $OR^1$ , 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아틸, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아틸이고; 또는
- [0019]  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{2-7}$  헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0020] Z는  $CR^2$ 이고, 여기서  $R^2$ 는 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 또는  $-CH_2OR^1$ 이고;
- [0021] W는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알킬렌, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_4$  알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  헤테로알킬렌이고;
- [0022] R은 H, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  플루오로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아틸, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아틸로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로 임의적으로 치환되고;
- [0023]  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 H, F,  $OR^1$ , 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  플루오로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 메톡시, 치환 또는 비치환된 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로 임의적으로 치환되고;
- [0024]  $R^{11}$ 과  $R^{13}$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬렌 기, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  헤테로알킬렌 기를 형성하거나;
- [0025]  $R^{11}$ 과  $R^{15}$ 는 함께 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;
- [0026]  $R^{16}$ 과  $R^{17}$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;
- [0027]  $R^{13}$ 과  $R^{14}$ 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 스피로사이클릭  $C_{3-8}$  사이클로알킬을 형성하거나;
- [0028]  $R^{17}$ 과  $R^2$ 는 함께 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;

- [0029] X가  $-NR^3-$ 일 때,  $R^3$  및  $R^2$ 는 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하거나;
- [0030] X가  $-NR^3-$ 일 때,  $R^3$  및  $R^{16}$ 은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;
- [0031] a 및 b는 0, 1, 2 또는 3으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0032] c 및 d는 1, 2, 3 또는 4로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0033] 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 80%의 입체화학적 순도를 갖는다.
- [0034] 일부 실시양태에서, W는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알킬렌이다.

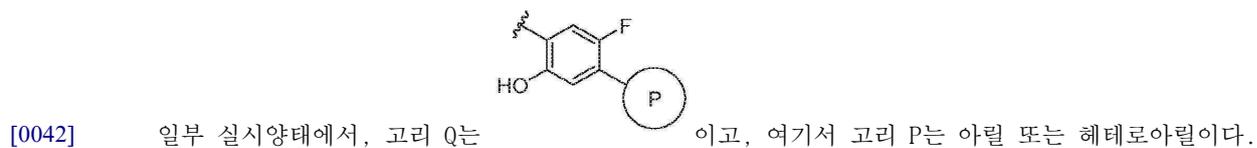
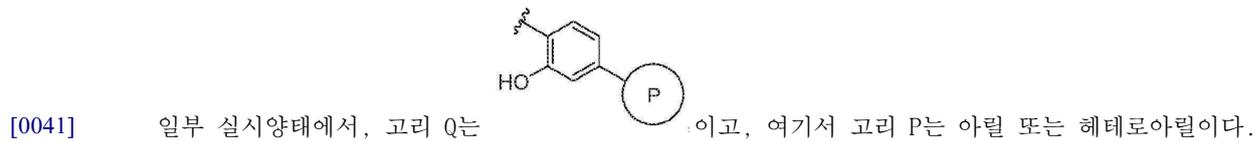


[0037] 일부 실시양태에서, X는  $-O-$ ,  $-NR^3-$ ,  $-S-$ ,  $-CR^4R^5-$ ,  $-C(=O)-$  또는  $-C(=CR^2_2)-$ 이다.

[0038] 일부 실시양태에서, X는  $-O-$ ,  $-NR^3-$  또는  $-C(=O)-$ 이다.

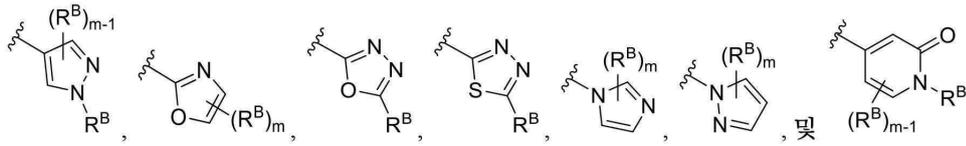
[0039] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 아릴이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  $C_{1-6}$  알킬, 옥소, 옥심, 하이드록시, 할로- $C_{1-6}$  알킬, 디할로- $C_{1-6}$  알킬, 트리할로- $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시- $C_{3-7}$  사이클로알킬, 할로- $C_{1-6}$  알콕시, 디할로- $C_{1-6}$  알콕시, 트리할로- $C_{1-6}$  알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로젠, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노, 디- $C_{1-6}$  알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 아릴로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노,  $-C(=O)NH-C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴,  $-NHC(=O)-C_{1-6}$  알킬헤테로아릴,  $C_{1-6}$  알킬- $C(=O)NH-$ 헤테로아릴,  $C_{1-6}$  알킬- $NHC(=O)-$ 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 5원 내지 7원 사이클로알케닐, 또는 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원 또는 9원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 2-하이드록시-페닐 이고, 여기서 2개의  $C_{1-6}$  알킬 기들은 이들이 결합된 원자와 조합하여 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; 헤테로아릴은 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 옥소, 하이드록시, 니트로, 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알케닐,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-7}$  사이클로알킬,  $C_{1-6}$  알킬-OH, 트리할로- $C_{1-6}$  알킬, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노, 디- $C_{1-6}$  알킬아미노,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ , 하이드록시- $C_{1-6}$  알킬아미노, 하이드록시- $C_{1-6}$  알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클- $C_{1-6}$  알킬, 아미노- $C_{1-6}$  알킬, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노- $C_{1-6}$  알킬 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노- $C_{1-6}$  알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.



[0043] 일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 식들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:

[0044]



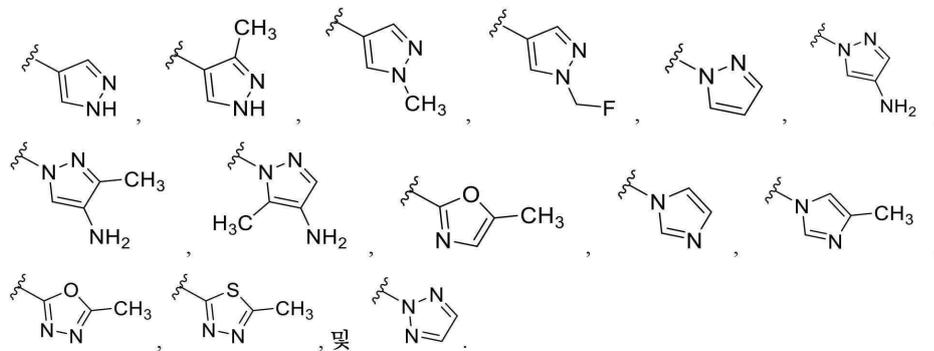
[0045]

상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0046]

일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:

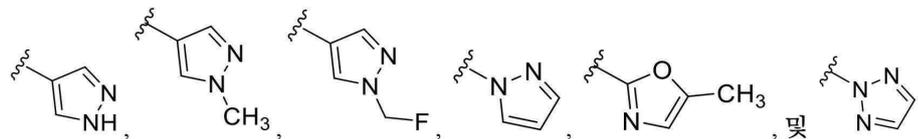
[0047]



[0048]

일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:

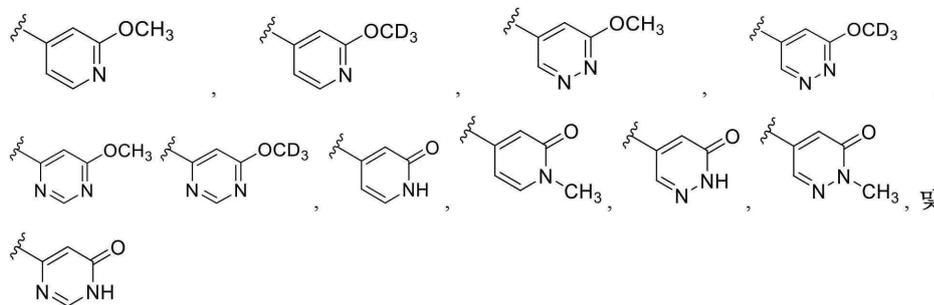
[0049]



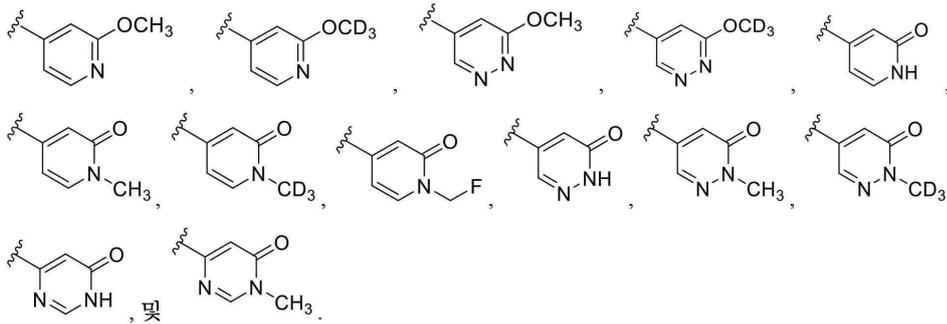
[0050]

일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:

[0051]



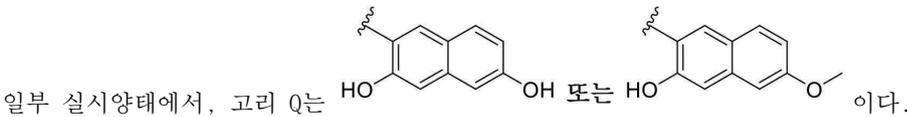
[0052] 일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:



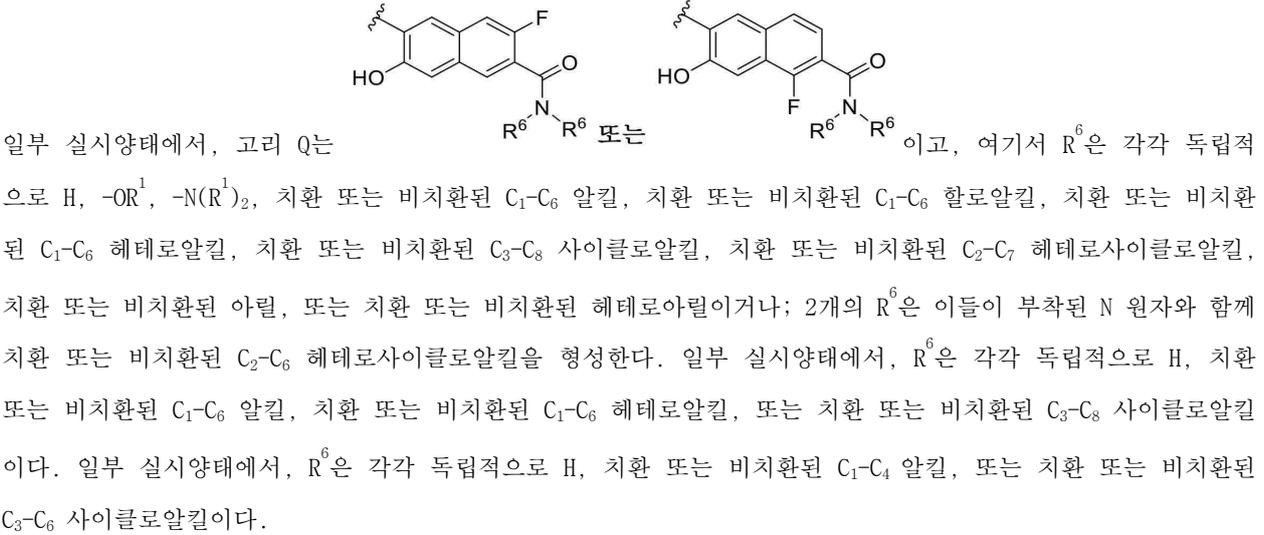
[0053]

[0054] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 3 위치에서 하이드록시로 임의적으로 치환되고, 하이드록시, 시아노, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, 하이드록시로 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬렌-4원 내지 7원 헤테로사이클, 4원 내지 7원 헤테로사이클, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 추가적으로 치환되는 2-나프틸이다.

[0055]



[0056]



일부 실시양태에서, 고리 Q는  
 으로 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이다.

[0057]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

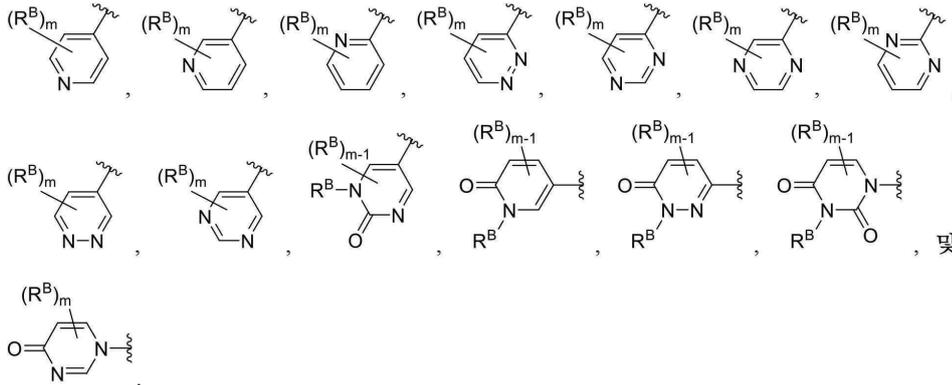
[0058]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 5개 또는 6개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 페닐 또는 헤테로아릴로 치환되고, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 1개 내지 4개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

[0059]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 8개 내지 10개의 고리 원자, 및 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 시아노, 옥심, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알키닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

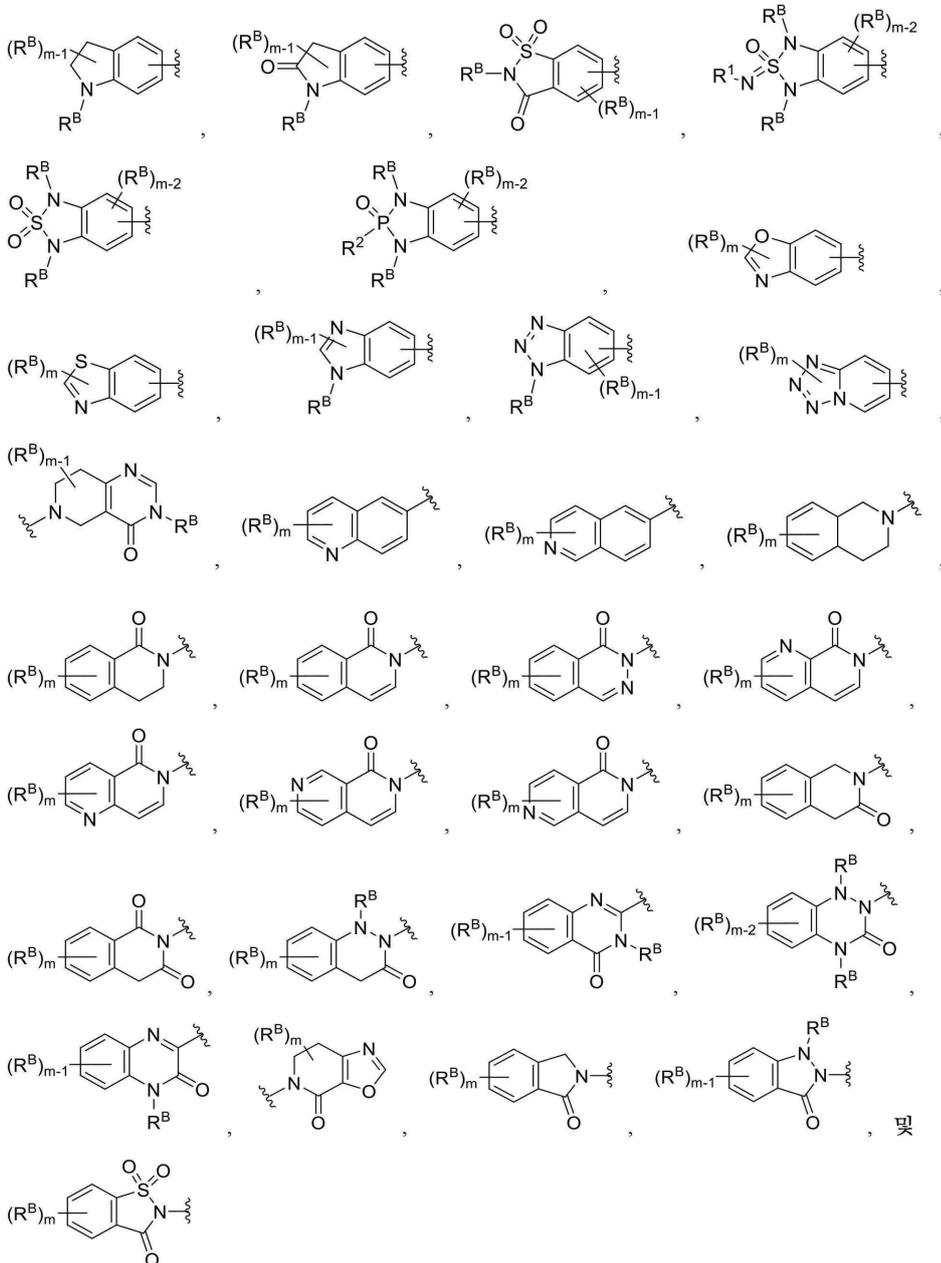
[0060] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 모노사이클릭 헤테로사이클이다:



[0061]

[0062] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴, 5-6 융합된 헤테로아릴, 5-5 융합된 헤테로아릴, 7-5 융합된 헤테로아릴 또는 5-7 융합된 헤테로아릴이다.

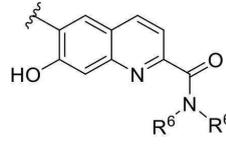
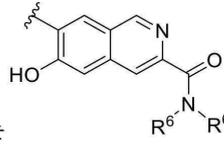
[0063] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴 또는 5-6 융합된 헤테로아릴이다:

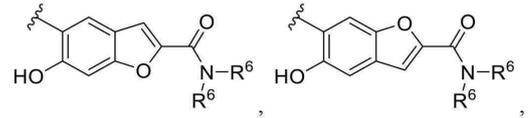


[0064]

[0065]

[0066]

일부 실시양태에서,  고리 Q는  이고; 여기서 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬이다.



[0067]

일부 실시양태에서, X는 -NR<sup>3</sup>-이다.

[0068]

일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이다.

[0069]

일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실로부터 선택된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이다.

[0070]

일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로프로필이다.

[0071]

일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐로부터 선택된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이다.

[0072]

일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

[0073]

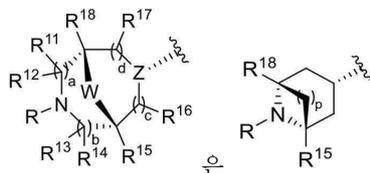
일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CD<sub>3</sub>이다.

[0074]

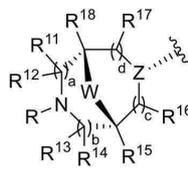
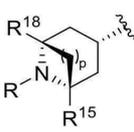
일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 또는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다.

[0075]

일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCD<sub>3</sub>이다.



[0076]

일부 실시양태에서,  은  이고, 여기서 p는 1, 2 또는 3이다.

[0077]

일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이고; p는 2 또는 3이다.

[0078]

일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이고; p는 2이다.

[0079]

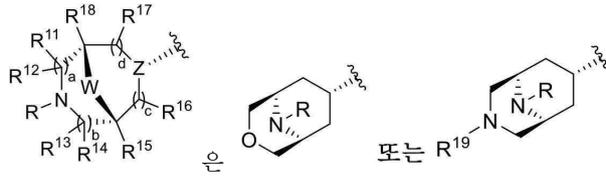
일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이고; p는 3이다.

[0080]

일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이고; p는 2 또는 3이다.

[0081] 일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이고; p는 2이다.

[0082] 일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이고; p는 3이다.



[0083] 일부 실시양태에서, 은 이고, 여기서 R<sup>19</sup>는 H, D, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로사이클로알킬이다.

[0084] 본원은 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 포함하는 조성물을 제공하고; 여기서 SMSM은 RNA 이중체의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기와 상호작용하고, RNA 이중체는 스플라이스 부위를 포함한다.

[0085] 본원은 RNA 이중체에 결합된 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 포함하는 복합체를 포함하는 조성물을 제공하고, 여기서 SMSM은 RNA 이중체의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기와 상호작용하고, RNA 이중체는 스플라이스 부위를 포함한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA는 알파 나선을 포함한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 이중체 RNA의 나선의 외부 부분에 위치한다.

[0088] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 이중체 RNA의 나선의 내부 부분 내에 위치한다.

[0089] 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA와의 하나 이상의 분자간 상호작용을 형성한다.

[0090] 일부 실시양태에서, SMSM은 페어링되지 않은 돌출된 핵염기와 하나 이상의 분자간 상호작용을 형성한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 분자간 상호작용은 이온 상호작용, 수소결합, 쌍극자-쌍극자 상호작용 또는 반데르발스 상호작용을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0092] 일부 실시양태에서, SMSM의 제1 부분은 RNA 이중체의 제1 RNA 가닥의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기와 상호작용한다.

[0093] 일부 실시양태에서, SMSM의 제2 부분은 RNA 이중체의 제2 RNA 가닥의 하나 이상의 핵염기와 상호작용하고, 여기서 제1 RNA 가닥은 제2 RNA 가닥이 아니다.

[0094] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 나선의 내부로부터 상기 나선의 외부 부분으로의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기의 교환율은 감소된다.

[0095] 일부 실시양태에서, SMSM은 페어링되지 않은 돌출된 핵염기의 회전율을 감소시킨다.

[0096] 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 RNA 가닥의 포스페이트 골격 주위에서 페어링되지 않은 돌출된 핵염기의 회전율을 감소시킨다.

[0097] 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA의 제2 핵염기부터 페어링되지 않은 돌출된 핵염기까지의 거리를 조절한다.

[0098] 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA의 제2 핵염기부터 페어링되지 않은 돌출된 핵염기까지의 거리를 감소시킨다.

[0099] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 복합체의 이중체 RNA의 나선의 내부에 위치한다.

[0100] 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 돌출부의 크기를 감소시킨다.

[0101] 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 돌출부를 제거한다.

[0102] 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 돌출부를 안정화시킨다.

- [0103] 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 조절한다.
- [0104] 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 증가시킨다.
- [0105] 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 감소시킨다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 RNA 이중체의 RNA 가닥 내에 조절된 염기 적층을 갖는다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 RNA 이중체의 RNA 가닥 내에 증가된 염기 적층을 갖는다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 RNA 이중체의 RNA 가닥 내에 감소된 염기 적층을 갖는다.
- [0109] 일부 실시양태에서, SMSM은 앵타머가 아니다.
- [0110] 일부 실시양태에서, RNA 이중체는 pre-mRNA를 포함한다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 SMSM의 부재 하에서 RNA 이중체의 RNA 가닥의 포스페이트 골격 주위에서 자유롭게 회전한다.
- [0112] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, SMSM은 50 nM 미만의 IC<sub>50</sub>에서 세포를 사멸시키는 것인 방법을 제공한다.
- [0113] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, SMSM은 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA를 코딩하는 pre-mRNA의 스플라이스 부위 서열에서 스플라이싱을 조절하고, mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생성된, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량에 비해 적어도 약 10% 증가되는 것인 방법을 제공한다.
- [0114] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, SMSM은 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA를 코딩하는 pre-mRNA의 스플라이스 부위 서열에서 스플라이싱을 조절하고, mRNA, 표적 단백질 및/또는 기능성 RNA의 총량은 대조군 세포 내의 mRNA, 표적 단백질 및/또는 기능성 RNA의 총량보다 적어도 10% 더 낮은 것인 방법을 제공한다.
- [0115] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, SMSM은 질환 또는 질병 및 제2 mRNA 이소폼과 관련된 제1 mRNA 이소폼을 코딩하는 pre-mRNA의 스플라이스 부위 서열에서 스플라이싱을 조절하고, 제1 mRNA 이소폼의 총량은 대조군 세포 내의 제1 mRNA 이소폼의 총량에 비해 적어도 약 10% 감소되고/되거나, 제2 mRNA 이소폼의 총량이 대조군 세포 내의 제1 mRNA 이소폼의 총량에 비해 적어도 약 10% 증가되는 것인 방법을 제공한다.
- [0116] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 세포에 존재하는 소정 양의 제1 mRNA 이소폼 및 소정 양의 제2 mRNA 이소폼을 포함하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, 제1 mRNA 이소폼 대 제2 mRNA 이소폼의 비는 적어도 1.2배 감소되고, 제1 mRNA 및 제2 mRNA는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA에 의해 코딩되고, 제1 mRNA 이소폼은 질환 또는 질병 및 제2 mRNA 이소폼과 관련되는 것인 방법을 제공한다.
- [0117] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 스플라이스 부위 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, SMSM은 엑손 포함, 엑손 배제, 슈도 엑손 포함, 인트론 보유, 또는 폴리뉴클레오타이드의 숨은(cryptic) 스플라이스 부위에서의 스플라이싱을 조절하고, SMSM은 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절하는 것인 방법을 제공한다.
- [0118] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 스플라이스 부위 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포와 접촉시킴으로써, 상기 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱을 조절하는 단계를 포함하고, 스플라이스 부위 서열은 표 2A, 표 2B, 표 2C 또는 표 2D의 스플라이스 부위 서열들로 구성되는 군으로부터 선택된 스플라이스 부위 서열을 포함하는 것인 방법을 제공한다.
- [0119] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 스플라이스 부위 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, 스플라이스 부위 서열은 GGAguaag 및 AGAguaag로부터 선택된 서열을 포함하는 것인 방법을 제공한다.
- [0120] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 스플라이스 부위 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, 스플라이스 부위 서열은 스플라이스

부위 서열의 -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5 또는 +6 위치에서 적어도 하나의 돌출된 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 방법을 제공한다.

- [0121] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 스플라이스 부위 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, 스플라이스 부위 서열은 스플라이스 부위 서열의 -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5 또는 +6 위치에서 돌연변이체 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 방법을 제공한다.
- [0122] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 스플라이스 부위 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포와 접촉시킴으로써, 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱을 조절하는 단계를 포함하고, 스플라이스 부위 서열은 NGAgunvrn, NHAdddddn, NNBnnnnnn 및 NHAddmhvk로 구성되는 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; 여기서 N 또는 n은 A, U, G 또는 C이고; B는 C, G 또는 U이고; H 또는 h는 A, C 또는 U이고; d는 a, g 또는 u이고; m은 a 또는 c이고; r은 a 또는 g이고; v는 a, c 또는 g이고; k는 g 또는 u인 방법을 제공한다.
- [0123] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 스플라이스 부위 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포와 접촉시킴으로써, 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱을 조절하는 단계를 포함하고, 스플라이스 부위 서열은 NNBgunnnn, NNBhunnnn 또는 NNBgvnnnn으로 구성되는 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; 여기서 N 또는 n은 A, U, G 또는 C 이고; B는 C, G 또는 U이고; H 또는 h는 A, C 또는 U이고; d는 a, g 또는 u이고; m은 a 또는 c이고; r은 a 또는 g이고; v는 a, c 또는 g이고; k는 g 또는 u인 방법을 제공한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 스플라이스 부위 서열은 NNBgurrn, NNBguwddn, NNBgumvvn, NNBgubbn, NNBgukddn, NNBgubnbd, NNBhunngn, NNBhurhhd 또는 NNBgvdnvn으로 구성되는 군으로부터 선택된 서열을 포함하고; 여기서 N 또는 n은 A, U, G 또는 C 이고; B는 C, G 또는 U이고; H 또는 h는 A, C 또는 U이고; d는 a, g 또는 u이고; m은 a 또는 c이고; r은 a 또는 g이고; v는 a, c 또는 g이고; k는 g 또는 u이다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 스플라이스 부위 서열의 -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5 또는 +6 위치에서 뉴클레오타이드는 돌출된 뉴클레오타이드이다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 스플라이스 부위 서열의 -3, -2, -1, +1, +2, +3, +4, +5 또는 +6 위치에서 뉴클레오타이드는 돌연변이된 뉴클레오타이드이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 스플라이스 부위 서열은 표 2A, 표 2B, 표 2C 또는 표 2D의 스플라이스 부위 서열들로 구성되는 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.
- [0128] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM), 스플라이스 부위 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포와 접촉시킴으로써, 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱을 조절하는 단계를 포함하고, 폴리뉴클레오타이드는 표 2A, 표 2B, 표 2C 또는 표 2D의 유전자들로 구성되는 군으로부터 선택된 유전자에 의해 코딩되는 것인 방법을 제공한다.
- [0129] 일부 실시양태에서, 상기 유전자는 SMN2이다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 상기 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱의 조절은 엑손 7의 스킵핑을 억제하는 것을 포함한다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 상기 유전자는 DMD이다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 상기 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱의 조절은 엑손 51의 스킵핑을 촉진하는 것을 포함한다.
- [0133] 본원은 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, SMSM은 상기 세포 내의 RNA 이중체의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기와 상호작용하고, 이중체 RNA는 스플라이스 부위 서열을 포함하고, SMSM은 RNA 이중체의 스플라이싱을 조절하는 것인 방법을 제공한다.
- [0134] 본원은 제2 핵염기에 대한 제1 핵염기의 상대 위치를 조절하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이중체 RNA와 접촉시키는 단계를 포함하고, 제1 핵염기 및 제2 핵염기는 이중체 RNA 내에 있고, 제1 핵염기는 RNA 이중체의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기이고, 이중체 RNA는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 것인 방법을 제공한다.

- [0135] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA는 나선을 포함한다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 SMSM과 접촉하기 전에 이중체 RNA의 나선의 외부 부분에 위치한다.
- [0137] 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA와의 하나 이상의 분자간 상호작용을 형성한다.
- [0138] 일부 실시양태에서, SMSM은 페어링되지 않은 돌출된 핵염기와의 하나 이상의 분자간 상호작용을 형성한다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 분자간 상호작용은 이온 상호작용, 수소결합, 쌍극자-쌍극자 상호작용 또는 반데르발스 상호작용을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 나선의 내부로부터 상기 나선의 외부 부분으로의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기의 교환율은 감소된다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기의 회전율은 감소된다.
- [0142] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 RNA 가닥의 포스페이트 골격 주위에서 페어링되지 않은 돌출된 핵염기의 회전율은 감소된다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 제2 핵염기부터 페어링되지 않은 돌출된 핵염기까지의 거리는 SMSM과 접촉한 후 조절된다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 제2 핵염기부터 페어링되지 않은 돌출된 핵염기까지의 거리는 감소된다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 이중체 RNA의 나선의 내부에 위치한다.
- [0146] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 돌출부의 크기는 감소된다.
- [0147] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 돌출부는 제거되거나 유지된다.
- [0148] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱은 촉진된다.
- [0149] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 RNA 가닥 내에서의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기의 염기 적층은 SMSM과 접촉한 후 증가된다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 제2 핵염기부터 페어링되지 않은 돌출된 핵염기까지의 거리는 증가되거나 유지된다.
- [0151] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 돌출부는 SMSM과 접촉한 후 안정화된다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 핵염기는 이중체 RNA의 나선의 외부 부분에 위치한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 돌출부의 크기는 증가된다.
- [0154] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱은 억제된다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 스플라이싱은 스플라이스 부위에서 억제된다.
- [0156] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 RNA 가닥 내에서의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기의 염기 적층은 SMSM과 접촉한 후 감소된다.
- [0157] 일부 실시양태에서, RNA 이중체는 pre-mRNA를 포함한다.
- [0158] 본원은 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 종양을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 종양의 크기는 감소되는 것인 방법을 제공한다.
- [0159] 본원은 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 종양을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 종양 성장은 적어도 20배 억제되는 것인 방법을 제공한다.
- [0160] 본원은 질병 또는 질환을 치료, 예방 및/또는 진행 지연하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, SMSM은 대상체의 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위의 스플라이싱을 조절하고, 질병 또는 질환은 상기 스플라이스 부위의 스플라이싱과 관련되는 것인 방법을 제공한다.

- [0161] 일부 실시양태에서, 대상체는 질환 또는 질병을 갖는다.
- [0162] 본원은 질환 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 표 2A, 표 2B, 표 2C 및 표 2D의 질환들로 구성되는 군으로부터 선택된 질환 또는 질병을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0163] 본원은 질환 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 질환 또는 질병을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, SMSM은 표 1A, 표 1B 또는 표 1C의 SMSM들로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 방법을 제공한다.
- [0164] 본원은 질환 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을, 질환 또는 질병을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, SMSM은 표 2A, 표 2B, 표 2C 또는 표 2D의 스플라이스 부위 서열들로 구성되는 군으로부터 선택된 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA에 결합하는 것인 방법을 제공한다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 척수 근위축증이다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 질환 또는 질병은 뒤센 근이영양증이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, SMSM은 표 1A, 표 1B 및 표 1C의 SMSM들로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0168] 일부 실시양태에서, SMSM은 본원에 기재된 화합물이다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 pre-mRNA이다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 스플라이싱의 조절은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서 스플라이싱을 방지하거나, 억제하거나 감소시키는 것을 포함한다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 스플라이싱의 조절은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서 스플라이싱을 향상시키거나, 촉진하거나 증가시키는 것을 포함한다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 스플라이스 부위 서열은 5' 스플라이스 부위 서열, 3' 스플라이스 부위 서열, 분지점 스플라이스 부위 서열 또는 숨은 스플라이스 부위 서열이다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 스플라이스 부위는 돌연변이를 포함하거나, 스플라이스 부위는 돌출부를 포함하거나, 스플라이스 부위는 돌연변이 및 돌출부를 포함하거나, 스플라이스 부위는 돌연변이를 포함하지 않거나, 스플라이스 부위는 돌출부를 포함하지 않거나, 스플라이스 부위는 돌연변이를 포함하지 않고 돌출부를 포함하지 않는다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 돌출부는 돌연변이에 의해 야기된 돌출부이다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레오타이드는 돌연변이체 뉴클레오타이드이다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레오타이드는 돌연변이체 뉴클레오타이드가 아니다.
- [0180] 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 KD를 감소시킨다.
- [0181] 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 KD를 증가시킨다.
- [0182] 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 업스트림, 또는 스플라이스 부위 서열의 다운스트림에서 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 결합을 억제한다.
- [0183] 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 업스트림, 또는 스플라이스 부위 서열의 다운스트림에서 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 결합을 촉진한다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 RNA이다.
- [0185] 일부 실시양태에서, RNA는 pre-mRNA이다.
- [0186] 일부 실시양태에서, RNA는 이중 핵 RNA이다.

- [0187] 일부 실시양태에서, 스플라이스 부위 서열은 5' 스플라이스 부위 서열, 3' 스플라이스 부위 서열, 분지점(BP) 스플라이스 부위 서열, 엑손 스플라이싱 인헨서(ESE) 서열, 엑손 스플라이싱 사일런서(ESS) 서열, 인트론 스플라이싱 인헨서(ISE) 서열, 인트론 스플라이싱 사일런서(ISS) 서열, 폴리피리미딘 트랙 서열, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 길이가 적어도 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개, 20개, 25개, 50개, 100개, 250개, 500개, 750개, 1,000개, 2,000개, 5,000개, 10,000개, 50,000개, 100,000개, 500,000개 또는 1,000,000개의 뉴클레오타이드이다.
- [0189] 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에 결합한다.
- [0190] 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열의 돌출부와 상호작용한다.
- [0191] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드는 시스 작용 요소 서열을 포함한다.
- [0192] 일부 실시양태에서, 시스 작용 요소 서열은 돌출부를 포함하지 않는다.
- [0193] 일부 실시양태에서, 시스 작용 요소 서열은 돌연변이를 포함하지 않는다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 시스 작용 요소 서열은 시스 작용 요소 서열, 시스 작용 요소 서열의 1개 내지 1000개 핵염기 업스트림, 또는 시스 작용 요소 서열의 1개 내지 1000개 핵염기 다운스트림에서 돌연변이, 돌출부 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 시스 작용 요소 서열은 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 결집(recruitment)을 조절하는 조절 요소 서열을 포함한다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 시스 작용 요소 서열은 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이세오좀의 결집을 조절하는 조절 요소 서열을 포함한다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 조절 요소 서열은 엑손 스플라이싱 인헨서(ESE) 서열, 엑손 스플라이싱 사일런서(ESS) 서열, 인트론 스플라이싱 인헨서(ISE) 서열, 인트론 스플라이싱 사일런서(ISS) 서열, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0198] 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이싱 복합체 성분에 결합한다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 9G8, A1 hnRNP, A2 hnRNP, ASD-1, ASD-2b, ASF, B1 hnRNP, C1 hnRNP, C2 hnRNP, CBP20, CBP80, CELF, F hnRNP, FBP11, Fox-1, Fox-2, G hnRNP, H hnRNP, hnRNP 1, hnRNP 3, hnRNP C, hnRNP G, hnRNP K, hnRNP M, hnRNP U, Hu, HUR, I hnRNP, K hnRNP, KH형 스플라이싱 조절 단백질(KSRP), L hnRNP, M hnRNP, mBBP, 근육-블라인드 유사(muscle-blind like)(MBNL), NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, 폴리피리미딘 트랙 결합 단백질(PTB), PRP19 복합체 단백질, R hnRNP, RNPC1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP, SF2, SF3 a, SF3B, SFRS10, Sm 단백질, SR 단백질, SRm300, SRp20, SRp30c, SRP35C, SRP36, SRP38, SRp40, SRp55, SRp75, SRSF, STAR, GSG, SUP-12, TASR-1, TASR-2, TIA, TIAR, TRA2, TRA2a/b, U hnRNP, U1 snRNP, U11 snRNP, U12 snRNP, U1-C, U2 snRNP, U2AF1-RS2, U2AF35, U2AF65, U4 snRNP, U5 snRNP, U6 snRNP, Urp, YB1, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 RNA를 포함한다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 소핵 RNA(snRNA)이다.
- [0202] 일부 실시양태에서, snRNA는 U1 snRNA, U2 snRNA, U4 snRNA, U5 snRNA, U6 snRNA, U11 snRNA, U12 snRNA, U4atac snRNA, U5 snRNA, U6 atac snRNA, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 단백질을 포함한다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 소핵 리보핵단백질(snRNP)을 포함한다.
- [0205] 일부 실시양태에서, snRNP는 U1 snRNP, U2 snRNP, U4 snRNP, U5 snRNP, U6 snRNP, U11 snRNP, U12 snRNP, U4atac snRNP, U5 snRNP, U6 atac snRNP, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 단백질은 세린/아르기닌 농후(SR) 단백질이다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 스플라이스 부위 서열은 snRNA 서열의 염기에 붙일치된 염기를 포함한다.

[0208] 일부 실시양태에서, 돌출부는 스플라이스 부위 서열과 snRNA 서열 사이의 불일치된 염기 페어링에 기인한다.

[0209] **참고 인용**

[0210] 본 명세서에서 언급된 모든 공개문헌들, 특허들 및 특허출원들은 각각의 개별 공개문헌, 특허 또는 특허출원이 참고로 도입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시된 것처럼 동일한 정도로 본원에 참고 인용된다.

**도면의 간단한 설명**

[0211] 도 1은 예시적 pre-mRNA의 대안적 스플라이싱의 도식을 묘사한다. 표시된 1개의 mRNA 이소폼은 세포 증식 및/또는 암을 향상시키거나 촉진하는 단백질을 코딩한다. 표시된 다른 mRNA 이소폼은 세포 증식 및/또는 암을 억제하거나 억제하는 단백질을 코딩한다. 2개의 이소폼들은 단일 엑손에 의해 상이하다.

도 2는 RNA(좌측), 돌연변이를 갖는 RNA(중간), 및 돌연변이를 갖는 RNA에 결합된 소분자(우측)의 도식을 묘사한다. 표시된 돌연변이는 5' ss 접근성을 증가시키는 돌연변이된 염기를 함유하는 줄기-루프를 파괴한다. 5' 스플라이스 부위에서의 접근은 표시된 줄기-루프 안정화 소분자 스플라이싱 조절제에 의해 감소된다. 이 경우, 생성된 mRNA 이소폼은 소분자 스플라이싱 조절제에 의해 스킵핑된 1개의 엑손을 갖는다.

도 3은 예시적 일차 RNA 구조(위), 예시적 이차 RNA 구조(중간) 및 예시적 삼차 RNA 구조(아래)의 도식을 묘사한다.

도 4는 폴리뉴클레오타이드 및 스플라이싱 복합체 단백질을 포함하는 복합체에 결합된 예시적 소분자 스플라이싱 조절제의 도식을 묘사한다.

도 5는 표시된 유전자로부터 전사된 예시적 pre-mRNA의 대안적 스플라이싱의 도식을 묘사한다. 좌측에 표시된 mRNA 이소폼은 정상이고; 우측에 표시된 mRNA 이소폼은 암을 촉진한다.

도 6a는 돌출부를 갖는 예시적 SMN2 pre-mRNA 서열을 묘사한다.

도 6b는 돌출부를 갖는 예시적 pre-mRNA 서열을 묘사한다.

도 6c는 돌출부를 갖는 예시적 pre-mRNA 서열을 묘사한다.

도 6d는 돌출부를 갖는 예시적 pre-mRNA 서열을 묘사한다.

도 6e는 돌출부를 갖지 않는 예시적 pre-mRNA 서열을 묘사한다.

도 7은 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리된 A-673 세포에서 FOXM1 이소폼 A(암을 억제함) 및 FOXM1 이소폼 B(암을 촉진함)의 상대적 전사체 수준의 그래프를 묘사한다.

도 8은 표시된 세포에 대한 SMSM의 세포 생존율의 측정된 IC<sub>50</sub>의 도표를 묘사한다.

도 9a는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-673 세포의 그래프를 묘사한다.

도 9b는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-673 세포의 그래프를 묘사한다.

도 9c는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-673 세포의 그래프를 묘사한다.

도 9d는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-673 세포의 그래프를 묘사한다.

도 9e는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-673 세포의 그래프를 묘사한다.

도 9f는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-673 세포의 그래프를 묘사한다.

도 9g는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-673 세포의 그래프를 묘사한다.

도 9h는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-673 세포의 그래프를 묘사한다.

도 10은 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 A-375 세포의 그래프를 묘사한다.

도 11a는 HDAC 억제제에 비해 100배 더 높은 치료 지수를 갖는 표시된 농도의 SMSM과 함께 항온처리될 때 생존 정상 인간 피부 섬유모세포(NHDF) 세포의 그래프를 묘사한다.

도 11b는 표시된 농도의 DMSO와 함께 항온처리될 때 생존 정상 인간 피부 섬유모세포(NHDF) 세포의 그래프를 묘사한다.

- 도 12는 본원에 개시된 SMSM에 대한 IC<sub>50</sub> 스플라이싱 대 IC<sub>50</sub> 증식의 그래프를 묘사한다. 결과는 생존율 효능이 세포 스플라이싱과 상관관계를 갖는다는 것을 보여준다.
- 도 13은 세포 활성화에 대한 표시된 화합물 1 및 화합물 2의 입체화학의 대표적 영향을 예증한다.
- 도 14a는 표시된 시간 동안 표시된 용량의 SMSM으로 마우스를 치료한 후 A-673 이종이식편 종양 부피의 표준화된 배수 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 14b는 표시된 용량의 SMSM으로 치료한 후 마우스의 퍼센트 체중 변화의 그래프를 묘사한다.
- 도 14c는 표시된 용량의 SMSM으로 마우스를 치료한 후 A-673 이종이식편 종양 부피의 표준화된 퍼센트 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 15a는 표시된 용량의 SMSM으로 마우스를 치료한 후 A-673 이종이식편 종양 부피의 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 15b는 표시된 용량의 SMSM으로 치료한 후 마우스의 퍼센트 체중 변화의 그래프를 묘사한다.
- 도 16a는 표시된 용량의 SMSM으로 마우스를 치료한 후 A-673 이종이식편 종양 부피의 표준화된 퍼센트 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 16b는 표시된 용량의 SMSM으로 치료한 후 마우스의 퍼센트 체중 변화의 그래프를 묘사한다.
- 도 16c는 표시된 용량의 SMSM으로 치료한 후 마우스에서 FOXM1 이소폼 B의 표준화된 상대적 전사체 수준을 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 17a는 표시된 용량의 SMSM 또는 베무라페닙(vemurafenib)으로 마우스를 치료한 후 A-375 이종이식편 종양 부피의 표준화된 배수 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 17b는 표시된 용량의 SMSM 또는 베무라페닙으로 치료한 후 마우스의 퍼센트 체중 변화의 그래프를 묘사한다.
- 도 17c는 표시된 용량의 SMSM 또는 베무라페닙으로 치료한 후 마우스에서 FOXM1 이소폼 B의 표준화된 상대적 전사체 수준을 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 18a는 표시된 용량의 SMSM으로 중증 복합 면역결핍(SCID) 마우스를 치료한지 3일 후 U87(교모세포종) 이종이식편 종양 부피의 배수 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 18b는 표시된 용량의 SMSM으로 SCID 마우스를 치료한지 3일 후 U87(교모세포종) 이종이식편 종양 부피의 배수 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 19a는 SMSM으로 치료한 후 Raji(림프종) 이종이식편 SCID 마우스에서 등쪽 및 배쪽 생체발광도를 묘사한다.
- 도 19b는 SMSM으로 치료한 후 Raji(림프종) 이종이식편 SCID 마우스에서 배쪽 생체발광도의 그래프를 묘사한다.
- 도 19c는 SMSM으로 치료한지 5일 후 Raji(림프종) 이종이식편 SCID 마우스에서 배쪽 생체발광도를 묘사한다.
- 도 20a는 표시된 용량의 SMSM으로 마우스를 치료한 후 A-673 이종이식편 종양 부피의 배수 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 20b는 표시된 용량의 SMSM으로 치료한 후 마우스의 퍼센트 체중 변화의 그래프를 묘사한다.
- 도 21a는 표시된 용량의 SMSM으로 마우스를 치료한 후 A-375 이종이식편 종양 부피의 표준화된 퍼센트 변화를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 21b는 표시된 용량의 SMSM으로 치료한 후 A-375 이종이식편 마우스에서 종양의 부피를 보여주는 그래프를 묘사한다.
- 도 21c는 표시된 용량의 SMSM 또는 베무라페닙으로 치료한 후 마우스의 퍼센트 체중 변화의 그래프를 묘사한다.
- 도 22는 하루에 2회(b.i.d.) 투여된 표시된 용량의 SMSM으로 치료한 후 A-673 에워 육종 마우스의 시간에 따른 평균 퍼센트 생존의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 도표를 묘사한다.
- 도 23은 표시된 용량의 SMSM으로 마우스를 치료한 후 A-673 이종이식편 종양 중량의 그래프를 묘사한다.
- 도 24a는 표시된 용량의 비히클, SMSM, 비히클 + 방사선 요법(RT), 및 SMSM + 방사선 요법으로 치료한 후 A-375

이종이식편 마우스에서 종양의 부피를 보여주는 그래프를 묘사한다.

도 24b는 표시된 용량의 비히클, SMSM, 비히클 + 방사선 요법(RT), 및 SMSM + 방사선 요법으로 치료한 후 마우스의 퍼센트 체중 변화의 그래프를 묘사한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0212] 본 설명의 일부 특정 세부사항들이 다양한 실시양태의 철저한 이해를 제공하기 위해 기재되어 있다. 그러나, 당 분야에서 숙련된 자는 본 개시가 이 세부사항들 없이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다른 경우, 실시양태의 불필요하게 모호한 설명을 피하기 위해 잘 공지되어 있는 구조는 상세히 제시되어 있지 않거나 기재되어 있지 않다. 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 하기 청구범위 전체에서 용어 "포함한다" 및 이의 어미변화, 예컨대, "포함하고" 및 "포함하는"은 제한이 없는 포괄적 의미, 즉 "포함하나 한정되지 않는"으로서 해석되어야 한다. 또한, 본원에서 제공된 표제는 편리함을 위한 것일 뿐이고, 청구된 개시의 범위 또는 의미를 해석하지 않는다.

[0213] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 명시하지 않은 한, 단수 형태는 복수 지시대상을 포함한다. 문맥이 달리 명시하지 않은 한, 용어 "또는"은 일반적으로 "및/또는"을 포함하는 그의 의미로 사용된다는 것도 인식해야 한다.

[0214] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 개시가 속하는 분야에서 통상의 기술을 갖는 자에 의해 통상적으로 이해된 의미와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 방법 및 물질과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있을 지라도, 적합한 방법 및 물질은 이하에 기재되어 있다.

**[0215] 정의**

[0216] 용어 "이 개시의 화합물(들)", "본 개시의 화합물(들)", "소분자 입체적 조절제(들)", "소분자 스플라이싱 조절제(들)", "입체적 조절제(들)", "스플라이싱 조절제(들)", "스플라이싱을 변형시키는 화합물(들)" 및 "스플라이싱 변형 화합물(들)", "SMSM" 또는 "표적 RNA에 결합하는 소분자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 본원에 개시된 화합물, 및 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 및 염(예를 들면, 약학적으로 허용가능한 염)을 지칭한다. 용어 "이 개시의 화합물(들)", "본 개시의 화합물(들)", "소분자 입체적 조절제(들)", "소분자 스플라이싱 조절제(들)", "입체적 조절제(들)", "스플라이싱 조절제(들)", "스플라이싱을 변형시키는 화합물(들)" 및 "스플라이싱 변형 화합물(들)", "SMSM" 또는 "표적 RNA에 결합하는 소분자"는 세포 성분(예를 들면, DNA, RNA, pre-mRNA, 단백질, RNP, snRNA, 탄수화물, 지질, 보조인자, 영양분 및/또는 대사물질)에 결합하고 표적 폴리뉴클레오타이드, 예를 들면, pre-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 소분자 화합물을 의미한다. 예를 들면, SMSM은 돌연변이된, 돌연변이되지 않은, 돌출된 및/또는 비정상적 스플라이스 부위를 갖는 표적 폴리뉴클레오타이드, 예를 들면, RNA(예를 들면, pre-mRNA)에 직접적으로 또는 간접적으로 결합하여, 표적 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱의 조절을 야기할 수 있다. 예를 들면, SMSM은 단백질, 예를 들면, 스플라이세오좀 단백질 또는 리보핵 단백질에 직접적으로 또는 간접적으로 결합하여, 상기 단백질의 입체적 조절 및 표적 RNA의 스플라이싱의 조절을 야기할 수 있다. 예를 들면, SMSM은 스플라이세오좀 성분, 예를 들면, 스플라이세오좀 단백질 또는 snRNA에 직접적으로 또는 간접적으로 결합하여, 스플라이세오좀 단백질 또는 snRNA의 입체적 조절 및 표적 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱의 조절을 야기할 수 있다. 이 용어들은 구체적으로 올리고뉴클레오타이드로 구성된 화합물을 배제한다. 이 용어들은 표적 RNA의 하나 이상의 이차 또는 삼차 구조 요소에 결합할 수 있는 소분자 화합물을 포함한다. 이 부위는 RNA 삼중체, 3WJ, 4WJ, 병렬-Y 연결부, 헤어핀, 돌출부 루프, 슈도넛(pseudoknot), 내부 루프 및 다른 고차 RNA 구조적 모티프를 포함한다.

[0217] 본원에서 사용된 용어 "RNA"(리보핵산)는 공급원과 관계없이(예를 들면, RNA는 인간, 동물, 식물, 바이러스 또는 세균에 의해 생성될 수 있거나, 기원이 합성일 수 있음), 생물학적 환경과 관계없이(예를 들면, RNA는 핵에 존재할 수 있거나, 혈액에서 순환할 수 있거나, 시험관내에 존재할 수 있거나, 세포 용해물에 존재할 수 있거나, 단리된 또는 순수한 형태로 존재할 수 있음), 또는 물리적 형태와 관계없이(예를 들면, RNA는 단일, 이중 또는 삼중 가닥 형태(RNA-DNA 하이브리드를 포함함)로 존재할 수 있거나, 후성적 변형, 천연 전사 후 변형, 인공 변형(예를 들면, 화학적 또는 시험관내 변형에 의해 수득됨), 또는 다른 변형을 포함할 수 있거나, 예를 들면, 금속 이온, 소분자, 단백질, 예컨대, 샤페론 또는 보조인자에 결합될 수 있거나, 임의의 천연 또는 비천연 이차 또는 삼차 구조, 예컨대, 사중체, 헤어핀, 삼중체, 3방향 연결(3WJ), 4방향 연결(4WJ), 병렬-Y 연결, 헤어핀, 돌출부 루프, 슈도넛 및 내부 루프 등, 및 RNA에 의해 채택된 임의의 일시적 형태 또는 구조를 포함하

는 변성된, 부분적으로 변성된 또는 접힌 상태로 존재할 수 있음) 천연 생성 또는 합성 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 일부 실시양태에서, RNA는 길이가 20개, 22개, 50개, 75개 또는 100개 이상의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, RNA는 길이가 250개 이상의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, RNA는 길이가 350개, 450개, 500개, 600개, 750개, 1,000개, 2,000개, 3,000개, 4,000개, 5,000개, 7,500개, 10,000개, 15,000개, 25,000개 또는 50,000개 이상의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, RNA는 길이가 250개 내지 1,000개의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, RNA는 pre-RNA, pre-miRNA 또는 전구전사체이다. 일부 실시양태에서, RNA는 비코딩 RNA(ncRNA), 메신저 RNA(mRNA), 마이크로-RNA(miRNA), 리보자임(ribozyme), 리보스위치(riboswitch), lncRNA, lincRNA, snoRNA, snRNA, scaRNA, piRNA, ceRNA, 슈도유전자, 바이러스 RNA, 진균 RNA, 기생충 RNA 또는 세균 RNA이다.

[0218] 본원에서 사용된 용어 "표적 폴리뉴클레오타이드" 또는 "표적 RNA"는 본원에 기재된 소분자 화합물에 의해 조절될 수 있는 스플라이스 부위를 갖는 각각 임의의 유형의 폴리뉴클레오타이드 또는 RNA를 의미한다. 예를 들면, "표적 폴리뉴클레오타이드" 또는 "표적 RNA"는 본원에 기재된 소분자 화합물에 결합할 수 있는 이차 또는 삼차 구조를 가질 수 있다.

[0219] 본원에서 "입체적 변경", "입체적 변형" 또는 "입체적 조절"은 서로에 대한 화학적 모이머들의 공간적 배향의 변화를 의미한다. 당분야에서 통상의 기술을 갖는 자는 입체적 기작이 입체적 장애, 입체적 차폐, 입체적 끌림, 쇠 교차, 입체적 반발, 공명의 입체적 억제, 및 양성자화의 입체적 억제를 포함하나 이들로 한정되지 않는다는 것을 인식할 것이다.

[0220] 달리 표시되어 있지 않은 한, 본원에서 구조 내의 탄소, 산소, 황 또는 질소 원자에 나타나는 임의의 개방 원자가는 수소의 존재를 표시한다.

[0221] 본원에 기재된 정의는 해당 용어가 단독으로 등장하든 아니면 조합으로 등장하든 관계없이 적용된다. 본원에 기재된 정의는 화학적으로 관련된 조합, 예를 들면, "헤테로사이클로알킬아릴", "할로알킬헤테로아릴", "아릴알킬헤테로사이클로알킬" 또는 "알콕시알킬"을 형성하기 위해 첨부될 수 있다고 이해된다. 상기 조합의 마지막 구성원은 분자의 나머지 부분과의 결합인 라디칼이다. 상기 조합의 다른 구성원들은 문자 그대로의 순서에 대하여 역순으로 결합 라디칼에 부착된다. 예를 들면, 조합 아릴알킬헤테로사이클로알킬은 아릴로 치환된 알킬로 치환된 헤테로사이클로알킬-라디칼을 지칭한다.

[0222] 치환기의 수를 표시할 때, 용어 "하나 이상"은 1개의 치환기부터 최대 가능한 수의 치환, 즉 치환기에 의한 1개의 수소의 대체부터 모든 수소들의 대체까지 이르는 범위를 지칭한다.

[0223] 용어 "임의적" 또는 "임의적으로"는 후속 기재된 사건 또는 환경이 일어날 수 있으나 반드시 일어나는 것은 아니고, 설명이 상기 사건 또는 환경이 일어난 경우 및 일어나지 않은 경우가 설명에 포함된다는 것을 의미한다.

[0224] 용어 "치환기"는 모분자의 수소 원자를 대체하는 원자 또는 원자의 군을 의미한다.

[0225] 용어 "치환된"은 특정된 기가 하나 이상의 치환기를 갖는다는 것을 의미한다. 임의의 기가 다수의 치환기들을 가질 수 있고 다양한 가능한 치환기들이 제공되는 경우, 치환기는 독립적으로 선택되고 동일할 필요가 없다. 용어 "비치환된"은 특정된 기가 치환기를 갖지 않는다는 것을 의미한다. 용어 "임의적으로 치환된"은 특정된 기가 비치환되거나, 가능한 치환기들의 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다는 것을 의미한다. 치환기의 수를 표시할 때, 용어 "하나 이상"은 1개의 치환기부터 최대 가능한 수의 치환, 즉 치환기에 의한 1개의 수소의 대체부터 모든 수소들의 대체까지 의미한다.

[0226] 하기 약어들이 본 명세서 전체에서 사용된다: 아세트산(AcOH); 에틸 아세테이트(EtOAc); 부틸 알코올(n-BuOH); 1,2-디클로로에탄(DCE); 디클로로메탄(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DCM); 디이소프로필에틸아민(Di ipea); 디메틸포름아미드(DMF); 염화수소(HCl); 메탄올(MeOH); 메톡시메틸 브로마이드(MOMBr); N-메틸-2-피롤리돈(NMP); 요오드화메틸(MeI); n-프로판올(n-PrOH); p-메톡시벤질(PMB); 트리에틸아민(Et<sub>3</sub>N); [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II); (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>); 나트륨 에탄 티올레이트(EtSNa); 아세트산나트륨(NaOAc); 수소화나트륨(NaH); 수산화나트륨(NaOH); 테트라하이드로피란(THP); 테트라하이드로푸란(THF).

[0227] 본원에서 사용된 바와 같이, C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>... C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>를 포함한다. 단지 예로써, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"로서 표기된 기는 모이머에 1개 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것, 즉 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 기를 표시한다. 따라서, 단지 예로써, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬"은 알킬 기에 1개 내지 4개의

탄소 원자가 있다는 것, 즉 알킬 기가 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다는 것을 표시한다.

- [0228] 용어 "옥소"는 =O 치환기를 지칭한다.
- [0229] 용어 "티옥소"는 =S 치환기를 지칭한다.
- [0230] 용어 "할로", "할로겐" 및 "할라이드"는 본원에서 상호교환가능하게 사용되고 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.
- [0231] 용어 "알킬"은 1개 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된 직선형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 지칭한다. 최대 10개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬로서 지칭되고, 마찬가지로, 예를 들면, 최대 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 다른 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬(및 본원에서 정의된 다른 모이어티)은 유사하게 표시된다. 알킬 기는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 및 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 알킬을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 대표적인 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(i-프로필), n-부틸, i-부틸, s-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 1-에틸-프로필 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 알킬은 메틸 또는 에틸이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 알킬 기는 이하에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. "알킬렌" 또는 "알킬렌쇄"는 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결하는 직선형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 -CH<sub>2</sub>-이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이다.
- [0232] 용어 "알콕시"는 R이 정의된 알킬 라디칼인 식 -OR의 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 알콕시 기는 이하에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 펜톡시를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 에톡시이다.
- [0233] 용어 "알킬아미노"는 R이 각각 독립적으로 상기 정의된 알킬 라디칼인 식 -NHR 또는 -NRR의 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 알킬아미노 기는 이하에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0234] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 알킬 기의 일종을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알케닐 기는 식 -C(R)=CR<sub>2</sub>를 갖고, 여기서 R은 동일할 수 있거나 상이할 수 있는 알케닐 기의 남은 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 에테닐(즉, 비닐), 프로페닐(즉, 알릴), 부테닐, 펜테닐, 펜타디에닐 등으로부터 선택된다. 알케닐 기의 비한정적 예로는 -CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>가 있다.
- [0235] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 알킬 기의 일종을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알케닐 기는 식 -C≡C-R을 갖고, 여기서 R은 알키닐 기의 남은 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등으로부터 선택된다. 알키닐 기의 비한정적 예로는 -C≡CH, -C≡CCH<sub>3</sub>, -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C≡CH가 있다.
- [0236] 용어 "방향족"은 4n+2개의 π-전자를 함유하는 비편재화된 π-전자 시스템을 갖는 평평한 고리를 지칭하고, 여기서 n은 정수이다. 방향족은 임의적으로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 아릴 기(예를 들면, 페닐, 나프탈레닐) 및 헤테로아릴 기(예를 들면, 피리디닐, 퀴놀리닐) 둘 다를 포함한다.
- [0237] 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자들 각각이 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 아릴 기는 임의적으로 치환될 수 있다. 아릴 기의 예로는 페닐 및 나프틸이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 아릴 기는 구조에 따라 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌 기)일 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 용어 "아릴" 또는 접두어 "아르"(예컨대, "아르알킬"에서)는 임의적으로 치환되는 아릴 라디칼을 포함하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 부분적으로 환원되어, 본원에서

정의된 사이클로알킬 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 전체적으로 환원되어, 본원에서 정의된 사이클로알킬 기를 형성한다.

- [0238] 용어 "할로알킬"은 알킬 기의 수소 원자들 중 적어도 하나가 동일하거나 상이한 할로겐 원자, 특히 플루오로 원자로 대체되어 있는 알킬 기를 의미한다. 할로알킬의 예로는 모노플루오로-, 디플루오로- 또는 트리플루오로-메틸, -에틸 또는 -프로필, 예를 들면, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이 포함된다. 용어 "폐할로알킬"은 알킬 기의 모든 수소 원자들이 동일하거나 상이한 할로겐 원자로 대체되어 있는 알킬 기를 의미한다.
- [0239] 용어 "할로알콕시"는 알콕시 기의 수소 원자들 중 적어도 하나가 동일하거나 상이한 할로겐 원자, 특히 플루오로 원자로 대체되어 있는 알콕시 기를 의미한다. 할로알콕실의 예로는 모노플루오로-, 디플루오로- 또는 트리플루오로-메톡시, -에톡시 또는 -프로폭시, 예를 들면, 3,3,3-트리플루오로프로폭시, 2-플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 플루오로메톡시 또는 트리플루오로메톡시가 포함된다. 용어 "폐할로알콕시"는 알콕시 기의 모든 수소 원자들이 동일하거나 상이한 할로겐 원자로 대체되어 있는 알콕시 기를 의미한다.
- [0240] 용어 "비사이클릭 고리 시스템"은 공통된 단일 또는 이중 결합을 통해(고리화된 비사이클릭 고리 시스템), 일련의 3개 이상의 공통된 원자들을 통해(가교된 비사이클릭 고리 시스템) 또는 공통된 단일 원자를 통해(스피로 비사이클릭 고리 시스템) 서로 융합된 2개의 고리를 의미한다. 비사이클릭 고리 시스템은 포화된, 부분적으로 불포화된, 불포화된 또는 방향족일 수 있다. 비사이클릭 고리 시스템은 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 포함할 수 있다.
- [0241] 용어 "카보사이클릭" 또는 "카보사이클"는 고리의 골격을 형성하는 원자들이 모두 탄소 원자인 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. 따라서, 상기 용어는 고리 골격이 탄소와 상이한 적어도 하나의 원자를 함유하는 "헤테로사이클릭" 고리 또는 "헤테로사이클"로부터 카보사이클릭을 구별한다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 카보사이클의 2개의 고리들 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 카보사이클의 두 고리들은 방향족이다. 카보사이클은 사이클로알킬 및 아릴을 포함한다.
- [0242] 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 비방향족 라디칼을 지칭하고, 여기서 고리를 형성하는 원자들(즉, 골격 원자들) 각각은 탄소 원자이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 포화되거나 부분적으로 불포화된다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 스피로사이클릭 또는 가교된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 방향족 고리와 융합된다(이 경우, 사이클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합된다). 사이클로알킬 기는 3개 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 대표적인 사이클로알킬은 3개 내지 10개의 탄소 원자, 3개 내지 8개의 탄소 원자, 3개 내지 6개의 탄소 원자, 또는 3개 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 모노사이클릭 사이클로알킬 라디칼은 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 사이클로알킬은 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐이다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 사이클로알킬은 사이클로펜테닐이다. 폴리사이클릭 라디칼은 예를 들면, 아다만틸, 1,2-디하이드로나프탈레닐, 1,4-디하이드로나프탈레닐, 테트라리닐, 데칼리닐, 3,4-디하이드로나프탈레닐-1(2H)-온, 스피로[2.2]펜틸, 노르보르닐 및 비사이클[1.1.1]펜틸을 포함한다. 본 명세서에 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 사이클로알킬 기는 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0243] 용어 "가교된"은 2개의 가교헤드 원자들을 연결하는 가교를 함유하는, 2개 이상의 고리를 갖는 임의의 고리 구조를 지칭한다. 가교헤드 원자는 분자의 골격 프레임워크의 부분이고 3개 이상의 다른 골격 원자들에 결합된 원자로서 정의된다. 일부 실시양태에서, 가교헤드 원자는 C, N 또는 P이다. 일부 실시양태에서, 가교는 2개의 가교헤드 원자들을 연결하는 단일 원자 또는 원자의 쌍이다. 일부 실시양태에서, 가교는 2개의 가교헤드 원자들을 연결하는 원자가 결합이다. 일부 실시양태에서, 가교된 고리 시스템은 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 가교된 고리 시스템은 헤테로사이클로알킬이다.
- [0244] 용어 "융합된"은 기존 고리 구조에 융합된, 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 지칭한다. 융합된 고리가 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리일 때, 융합된 헤테로사이클릭 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 부분이 되는 기존 고리 구조의 임의의 탄소 원자는 하나 이상의 N, S 및 O 원자로 대체될 수 있다. 융합된 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리 구조의 비한정적 예로는 6-5 융합된 헤테로사이클, 6-6 융합된 헤테로사이클, 5-6 융합된 헤테로사이클, 5-5 융합된 헤테로사이클, 7-5 융합된 헤테로사이클 및 5-7 융합된 헤테로사이클이 포함된다.

- [0245] 용어 "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 할로알킬 기는 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0246] 용어 "할로알콕시"는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알콕시 라디칼, 예를 들면, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 플루오로메톡시, 트리클로로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 1,2-디플루오로에톡시, 3-브로모-2-플루오로프로톡시, 1,2-디브로모에톡시 등을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 할로알콕시 기는 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0247] 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자로 대체된 알킬을 지칭한다. 한 양태에서, 플루오로알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, 플루오로알킬은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등으로부터 선택된다.
- [0248] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들면, 산소, 질소(예를 들면, -NH-, -N(알킬)- 또는 -N(아릴)-), 황(예를 들면, -S-, -S(=O)- 또는 -S(=O)<sub>2</sub>-) 또는 이들의 조합으로부터 선택된 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 헤테로알킬의 헤테로원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬이다. 대표적인 헤테로알킬 기는 -OCH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe 또는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0249] 용어 "헤테로알킬렌"은 알킬의 하나 이상의 탄소 원자가 O, N 또는 S 원자로 대체되어 있는, 전술된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. "헤테로알킬렌" 또는 "헤테로알킬렌 쇠"는 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결하는 직선형 또는 분지형 2가 헤테로알킬 쇠를 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌 기는 이하에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로알킬렌 기는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- 또는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0250] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬 기를 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 헤테로사이클로알킬 라디칼은 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 때, 헤테로사이클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 헤테로사이클릭 라디칼에서 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의적으로 산화될 수 있다. 질소 원자는 임의적으로 사차화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 라디칼은 부분적으로 또는 전체적으로 포화된다. 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예로는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 테트라하이드로퀴놀릴, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 데카하이드로퀴놀릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 용어 헤테로사이클로알킬은 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하나 이들로 한정되지 않는 모든 고리 형태의 탄수화물들도 포함한다. 달리 언급되어 있지 않은 한, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 2개 내지 12개의 탄소를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 2개 내지 10개의 탄소를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 2개 내지 10개의 탄소 및 1개 또는 2개의 N 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 2개 내지 10개의 탄소 및 3개 또는 4개의 N 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 2개 내지 12개의 탄소, 0개 내지 2개의 N 원자, 0개 내지 2개의 O 원자, 0개 내지 2개의 P 원자, 및 0개 또는 1개의 S 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 2개 내지 12개의 탄소, 1개 내지 3개의 N 원자, 0개 또는 1개의 O 원자, 및 0개 또는 1개의 S 원자를 갖는다. 헤테로사이클로알킬 내의 탄소 원자의 수를 지칭할 때, 헤테로사이클로알킬 내의 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬을 구성하는 (헤테로원자를 포함하는) 원자(즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)의 총수와 동일하지 않다는 것이 이해된다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되어 있지 않은 한, 헤테로사이클로알킬 기는 임의적으로 치환될 수 있다.
- [0251] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 헤테로방향족 고리(헤테로아릴로서도 공지되어 있음) 및 헤테로사이클로알킬 고리(헤테로지환족 기로

서도 공지되어 있음)를 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭 기는 그의 고리 시스템 내에 3개 내지 12개의 원자를 갖되, 어떠한 고리도 2개의 인접 0 또는 S 원자들을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 모노사이클릭, 비사이클릭, 폴리사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교된 화합물이다. 비방향족 헤테로사이클릭 기(헤테로사이클로알킬로서도 공지되어 있음)는 그의 고리 시스템 내에 3개 내지 12개의 원자를 갖는 고리를 포함하고, 방향족 헤테로사이클릭 기는 그의 고리 시스템 내에 5개 내지 12개의 원자를 갖는 고리를 포함한다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-융합된 고리 시스템을 포함한다. 비방향족 헤테로사이클릭 기의 예는 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리디노닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리딘, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리딘, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딘, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리딘, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 인돌린-2-오닐, 이소인돌린-1-오닐, 이소인돌린-1,3-디오닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐, 3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-오닐, 이소인돌린-1,3-디티오닐, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-오닐, 벤조[d]티아졸-2(3H)-오닐 및 퀴놀리진닐이 포함된다. 방향족 헤테로사이클릭 기의 예는 피리딘, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리진, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이 포함된다. 상기 기들은 가능한 경우 C-부착(또는 C-결합)되거나 N-부착된다. 예를 들면, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-부착됨) 또는 피롤-3-일(C-부착됨) 둘 다를 포함한다. 또한, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 다 N-부착됨) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(둘 다 N-부착됨) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-부착됨)을 포함한다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-융합된 고리 시스템을 포함한다. 비방향족 헤테로사이클은 1개 또는 2개의 옥소(=O) 모이어티로 임의적으로 치환된다(예컨대, 피롤리딘-2-온). 일부 실시양태에서, 비사이클릭 헤테로사이클의 2개의 고리들 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 헤테로사이클의 고리 둘 다가 방향족이다.

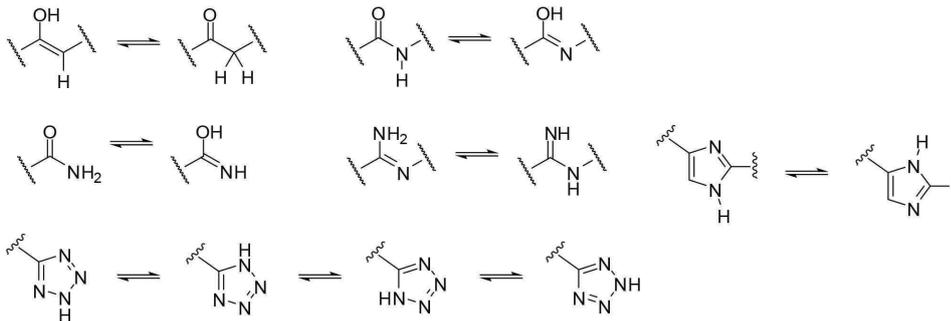
[0252] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 지칭한다. 헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 비사이클릭이다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예시적인 예로는 피리딘, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 푸린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘 및 프테리딘이 포함된다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예시적인 예로는 피리딘, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 및 푸라자닐이 포함된다. 비사이클릭 헤테로아릴의 예시적인 예로는 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 푸린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘 및 프테리딘이 포함된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 피리딘, 피라지닐, 피리미디닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴 또는 푸릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0개 내지 6개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1개 내지 4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 4개 내지 6개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0개 내지 4개의 N 원자, 0개 또는 1개의 O 원자, 0개 또는 1개의 P 원자, 및 0개 또는 1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1개 내지 4개의 N 원자, 0개 또는 1개의 O 원자 및 0개 또는 1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 헤테로아릴은 C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub> 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 부분적으로 환원되어, 본원에서 정의된 헤테로사이클로알킬 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 전체적으로 환원되어, 본원에서 정의된 헤테로사이클로알킬 기를 형성한다.

[0253] 용어 "모이어티"는 분자의 특정 분절 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자에 묻혀 있거나 부

착된 화학적 물질로서 인식된다.

[0254] 용어 "임의적으로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 D, 할로젠, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(알킬), -N(알킬)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>알킬, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(알킬), -S(=O)<sub>2</sub>N(알킬)<sub>2</sub>, 알킬, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폰사이드, 아릴설폰사이드, 알킬설폰 및 아릴설폰으로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기(들)로 임의적으로 치환된다는 것을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 임의적 치환기는 D, 할로젠, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -S(=O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 플루오로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 헤테로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 플루오로알콕시, -SC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 -S(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의적 치환기는 D, 할로젠, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(사이클로프로필), -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> 및 -OCF<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기는 상기 기들 중 1개 또는 2개의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 지방족 탄소 원자(비고리형 또는 고리형)의 임의적 치환기는 옥소(=O)를 포함한다.

[0255] 용어 "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 본원에서 제시된 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 호변이성질체는 단일 결합 및 인접 이중 결합의 교환을 동반하는, 수소 원자의 이동에 의해 상호전환될 수 있는 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태들이 고려된다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자들에 의존한다. 호변이성질체 상호전환의 일부 예로는 하기 상호전환들이 포함된다:



[0256] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여한다", "투여하는", "투여" 등은 화합물 또는 조성물을 원하는 생물학적 작용 부위에 전달할 수 있기 위해 이용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이 방법은 경구 경로(p.o.), 십이지장내 경로(i.d.), 비경구 주사(정맥내(i.v.), 피하(s.c.), 복강내(i.p.), 근육내(i.m.), 혈관내 또는 주입(inf.)을 포함함), 국소(top.) 및 직장(p.r.) 투여를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 당분야에서 숙련된 자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 이용될 수 있는 투여 기법을 잘 안다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구 투여된다.

[0257] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "함께 투여" 등은 선택된 치료제들을 단일 환자에게 투여하는 것을 포괄하기 위한 것이고, 상기 치료제들이 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해, 또는 동일하거나 상이한 시간에서 투여되는 치료법을 포함하기 위한 것이다.

[0258] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료되는 질환 또는 질병의 증상들 중 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬, 예를 들면, 질환의 하나 이상의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경을 야기할, 투여되는 물질 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 예를 들면, 치료 용도를 위한 "유효량"은 하나 이상의 질환 증상의 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는 물질의 양일 수 있다. 적절한 "유효"량은 개별 경우에서 용량 상승 연구와 같은 기법을 이용함으로써 결정될 수 있다.

[0259] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "향상시킨다" 또는 "향상시키는"은 양, 효능 또는 지속시간 면에서 원하는 효과를 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 예를 들면, 표적의 스플라이싱을 향상시키는 것에 대하여, 용어 "향상시키는"은 양, 효능 또는 지속시간 면에서 표적의 스플라이싱을 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭할

수 있다.

- [0261] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포괄한다. 포유동물의 예로는 하기 포유동물 강의 임의의 구성원들이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다: 인간, 비인간 영장류, 예컨대, 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예컨대, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 동물, 예컨대, 토끼, 개 및 고양이; 설치류, 예컨대, 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함하는 실험 동물. 한 양태에서, 포유동물은 인간이다. 본원에서 사용된 용어 "동물"은 인간 및 비인간 동물을 포함한다. 한 실시양태에서, "비인간 동물"은 포유동물, 예를 들면, 설치류, 예컨대, 래트 또는 마우스이다. 한 실시양태에서, 비인간 동물은 마우스이다.
- [0262] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 질병의 적어도 하나의 증상의 완화, 감소 또는 호전, 추가 증상의 예방, 질환 또는 질병의 억제, 예를 들면, 질환 또는 질병의 발생의 정지, 질환 또는 질병의 경감, 질환 또는 질병의 퇴행의 야기, 질환 또는 질병에 의해 야기된 질병의 경감, 또는 질환 또는 질병의 증상의 예방적 및/또는 치료적 정지를 포함한다.
- [0263] 용어 질환 상태를 "예방하는" 또는 질환 상태의 "예방"은 질환 상태에 노출될 수 있거나 취약할 수 있되, 질환 상태의 증상을 아직 경험하지 않거나 나타내지 않는 대상체에서 질환 상태의 임상적 증상이 발생하지 않게 하는 것을 의미한다.
- [0264] 용어 "약학 조성물" 및 "약학 제제"(또는 "제제")는 상호교환가능하게 사용되고, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 인간에게 투여될 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 치료 유효량의 활성 약학 성분을 포함하는 혼합물 또는 용액을 의미한다.
- [0265] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학 조합"은 하나 초과와 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 비롯되고 활성 성분의 고정된 조합 및 비-고정된 조합 둘 다를 포함하는 생성물을 의미한다. 용어 "고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물 및 보조물질 둘 다가 단일 물질 또는 용량의 형태로 동시에 환자에게 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물 및 보조물질이 특정 개재 시간 제한 없이 동시에, 함께 또는 순차적으로 별도의 물질로서 환자에게 투여된다는 것을 의미하고, 여기서 이러한 투여는 환자의 체내에서 유효 수준의 2종의 화합물들을 제공한다. 후자는 각테일 요법, 예를 들면, 3종 이상의 활성 성분들의 투여에도 적용된다.
- [0266] 용어 "약학적으로 허용가능한"은 일반적으로 안전하고 무독성이고 생물학적으로뿐만 아니라 다른 방식으로도 바람직하지 않지 않고 인간 약학적 용도뿐만 아니라 수의학적 용도를 위해서도 허용될 수 있는 약학 조성물을 제조하는 데 유용한 물질의 속성을 의미한다. "약학적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 없애지 않고 상대적으로 무독성인 물질, 예컨대, 담체 또는 희석제를 지칭할 수 있다. 즉, 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않거나 조성물에 함유된 조성물의 성분들 중 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여될 수 있다.
- [0267] 용어 "약학적으로 허용가능한 부형제", "약학적으로 허용가능한 담체" 및 "치료적 불활성 부형제"는 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 치료 활성을 갖지 않고 투여된 대상체에게 무독성인 약학 조성물 중의 임의의 약학적으로 허용가능한 성분, 예컨대, 약학 생성물의 제제화에 사용되는 붕해제, 결합제, 충전제, 용매, 완충제, 장성 물질(tonicity agent), 안정화제, 항산화제, 계면활성제, 담체, 희석제, 부형제, 보존제 또는 활택제를 의미한다.
- [0268] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않지 않은 염을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염 둘 다를 포함한다. "약학적으로 허용가능한 염"은 투여 받는 유기체에게 유의미한 자극을 야기하지 않고/않거나 화합물의 생물학적 활성 및 성질을 없애지 않는 화합물의 제제를 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 (I) 내지 (V) 중 어느 한 화학식의 SMSM 화합물을 산과 반응시킴으로써 수득된다. 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 (I) 내지 (V) 중 어느 한 화학식의 화합물을 염기와 반응시켜 염을 형성함으로써 수득되기도 한다.
- [0269] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "핵산"은 일반적으로 하나 이상의 핵염기, 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드를 지칭하고, 상기 용어는 폴리핵염기, 폴리뉴클레오사이드 및 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0270] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 일반적으로 2개 이상의 연결된 핵산 서브유닛들, 예를 들면, 뉴클레오타이드들을 포함하는 분자를 지칭하고, "올리고뉴클레오타이드"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드는 아데노신(A), 사이토신(C), 구아닌(G), 타이민(T) 및 우라실(U)로부터 선택된 하나 이상의 뉴클레오타이드, 또는 이의 변이체를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드는 일반적으로 뉴

클레오사이드, 및 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상의 포스페이트( $PO_3$ ) 기를 포함한다. 뉴클레오타이드는 핵염기, 5-탄소 당(리보스 또는 데옥시리보스), 및 하나 이상의 포스페이트 기를 포함할 수 있다. 리보뉴클레오타이드는 당이 리보스인 뉴클레오타이드를 포함한다. 데옥시리보뉴클레오타이드는 당이 데옥시리보스인 뉴클레오타이드를 포함한다. 뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 모노포스페이트, 뉴클레오사이드 디포스페이트, 뉴클레오사이드 트리포스페이트 또는 뉴클레오사이드 폴리포스페이트일 수 있다. 예를 들면, 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오사이드 폴리포스페이트, 예컨대, 데옥시리보뉴클레오사이드 트리포스페이트(dNTP)일 수 있다. 예시적 dNTP는 데옥시아데노신 트리포스페이트(dATP), 데옥시사이티딘 트리포스페이트(dCTP), 데옥시구아노신 트리포스페이트(dGTP), 우리딘 트리포스페이트(dUTP) 및 데옥시타이미딘 트리포스페이트(dTTP)를 포함한다. dNTP는 검출가능한 태그, 예컨대, 발광 태그 또는 마커(예를 들면, 형광단)도 포함할 수 있다. 예를 들면, 뉴클레오타이드는 푸린(즉, A 또는 G, 또는 이의 변이체) 또는 피리미딘(즉, C, T 또는 U, 또는 이의 변이체)일 수 있다. 일부 예에서, 폴리뉴클레오타이드는 데옥시리보핵산(DNA), 리보핵산(RNA), 또는 이의 유도체 또는 변이체이다. 예시적 폴리뉴클레오타이드는 짧은 간섭 RNA(siRNA), 마이크로RNA(miRNA), 플라스미드 DNA(pDNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 소핵 RNA(snRNA), 메신저 RNA(mRNA), 전구체 mRNA(pre-mRNA), 안티센스 RNA(asRNA) 및 이중 핵 RNA(hnRNA)를 포함하나, 이들로 한정되지 않고, 뉴클레오타이드 서열 및 이의 임의의 구조적 실시양태 둘 다, 예컨대, 단일 가닥, 이중 가닥, 삼중 가닥, 나선형, 헤어핀, 줄기 루프, 돌출부 등을 포괄한다. 일부 경우, 폴리뉴클레오타이드는 환형 폴리뉴클레오타이드이다. 폴리뉴클레오타이드는 다양한 길이를 가질 수 있다. 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드는 적어도 약 7개의 염기, 8개의 염기, 9개의 염기, 10개의 염기, 20개의 염기, 30개의 염기, 40개의 염기, 50개의 염기, 100개의 염기, 200개의 염기, 300개의 염기, 400개의 염기, 500개의 염기, 1 킬로베이스(kb), 2 kb, 3 kb, 4 kb, 5 kb, 10 kb 또는 50 kb 이상의 길이를 가질 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 세포 또는 조직으로부터 단리될 수 있다. 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 서열은 단리되고 정제된 DNA/RNA 분자, 합성 DNA/RNA 분자, 및/또는 합성 DNA/RNA 유사체를 포함할 수 있다.

[0271] 폴리뉴클레오타이드는 비표준 뉴클레오타이드(들), 비천연 뉴클레오타이드(들), 뉴클레오타이드 유사체(들) 및/또는 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오타이드 변이체를 포함할 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드의 예로는 디아미노푸린, 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-요오도우라실, 하이포잔틴, 잔틴, 4-아세틸사이토신, 5-(카복시하이드록실메틸)우라실, 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 5-카복시메틸아미노메틸우라실, 디하이드로우라실, 베타-D-갈락토실큐에오신, 이노신, N6-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸사이토신, 5-메틸사이토신, N6-아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실큐에오신, 5'-메톡시카복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산(v), 위부톡소신(wybutoxosine), 슈도우라실, 큐에오신, 2-티오사이토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 5-메틸-2-티오우라실, 3-(3-아미노-3-N-2-카복시프로필)우라실, (acp3)w, 2,6-디아미노푸린 등이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 경우, 뉴클레오타이드는 트리포스페이트 모이어티의 변형을 포함하는, 그의 포스페이트 모이어티의 변형을 포함할 수 있다. 이러한 변형의 비한정적 예로는 더 큰 길이의 포스페이트 쇠(예를 들면, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 이상의 포스페이트 모이어티들을 갖는 포스페이트 쇠) 및 티올 모이어티를 이용한 변형(예를 들면, 알파-티오트리포스페이트 및 베타-티오트리포스페이트)이 있다. 핵산 분자는 염기 모이어티(예를 들면, 전형적으로 상보적 뉴클레오타이드와 수소결합을 형성하기 위해 이용될 수 있는 하나 이상의 원자, 및/또는 전형적으로 상보적 뉴클레오타이드와 수소결합을 형성할 수 없는 하나 이상의 원자), 당 모이어티 또는 포스페이트 골격에서 변형될 수도 있다. 핵산 분자는 아민 반응성 모이어티, 예컨대, N-하이드록시석신이미드 에스테르(NHS)의 공유 부착을 허용하기 위해 아민-변형된 기, 예컨대, 아미노알릴 1-dUTP(aa-dUTP) 및 아미노핵실아크릴아미드-dCTP(aha-dCTP)도 함유할 수 있다. 본 개시의 올리고뉴클레오타이드에서 표준 DNA 염기쌍 또는 RNA 염기쌍의 대안적 염기쌍은 입방 mm당 비트로 보다 더 높은 밀도, 보다 더 높은 안전성(천연 독소의 우발적 또는 의도적 합성에 대한 내성), 광-프로그래밍된 중합효소의 보다 더 용이한 식별, 또는 보다 더 낮은 이차 구조를 제공할 수 있다. 드 노보(de novo) 및/또는 증폭 합성을 위한 천연 중합효소 및 돌연변이체 중합효소와 상용가능한 이러한 대안적 염기쌍은 모든 목적을 위해 본원에 참고 인용된 문헌(Betz K, Malyshev DA, Lavergne T, Welte W, Diederichs K, Dwyer TJ, Ordoukhanian P, Romesberg FE, Marx A. Nat. Chem. Biol. 2012 Jul;8(7):612-4)에 기재되어 있다.

[0272] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리펩타이드", "단백질" 및 "펩타이드"는 상호교환가능하게 사용되고, 펩타이드 결합을 통해 결합된 아미노산 잔기들의 중합체를 지칭하고 2개 이상의 폴리펩타이드 쇠들로 구성될 수 있다. 용어 "폴리펩타이드", "단백질" 및 "펩타이드"는 아미드 결합을 통해 함께 연결된 적어도 2개의 아미노산 단량체들의 중합체를 지칭한다. 아미노산은 L-광학 이성질체 또는 D-광학 이성질체일 수 있다. 보다

구체적으로, 용어 "폴리펩타이드", "단백질" 및 "펩타이드"는 특정 순서, 예를 들면, 단백질을 코딩하는 유전자 또는 RNA 내의 뉴클레오타이드의 염기 서열에 의해 결정된 순서로 2개 이상의 아미노산들로 구성된 분자를 지칭한다. 단백질은 신체의 세포, 조직 및 장기의 구조, 기능 및 조절을 위해 필수적이고, 각각의 단백질은 특유의 기능을 갖는다. 예는 호르몬, 효소, 항체 및 이들의 임의의 단편이다. 일부 경우, 단백질은 단백질의 부분, 예를 들면, 단백질의 도메인, 서브도메인 또는 모티프일 수 있다. 일부 경우, 단백질은 단백질의 변이체(또는 돌연변이)일 수 있고, 여기서 하나 이상의 아미노산 잔기는 단백질의 천연 생성(또는 적어도 공지된) 아미노산 서열 내로 삽입되고/되거나, 이 아미노산 서열로부터 결실되고/되거나, 이 아미노산 서열 내로 치환된다. 단백질 또는 이의 변이체는 천연 생성 또는 재조합 단백질 또는 이의 변이체일 수 있다.

[0273] 생물학적 물질에서 폴리펩타이드를 검출하고/하거나 측정하는 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있고, 웨스턴 블롯팅, 유세포분석, ELISA, RIA 및 다양한 단백질체학 기법들을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 폴리펩타이드를 측정하거나 검출하는 예시적 방법은 면역어세이, 예컨대, ELISA이다. 이 유형의 단백질 정량은 특정 항원을 포획할 수 있는 항체, 및 포획된 항원을 검출할 수 있는 이차 항체에 기반을 둘 수 있다. 폴리펩타이드를 검출하고/하거나 측정하는 예시적 어세이는 문헌(Harlow, E. and Lane, D. *Antibodies: A Laboratory Manual*, (1988), Cold Spring Harbor Laboratory Press)에 기재되어 있다.

[0274] 생물학적 물질에서 RNA를 검출하고/하거나 측정하는 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있고, 노던 블롯팅, RNA 보호 어세이, RT PCR을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 적합한 방법은 문헌(*Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition)*) By Michael R. Green, Joseph Sambrook, Peter MacCallum 2012, 2,028 pp, ISBN 978-1-936113-42-2)에 기재되어 있다.

[0275] 본원에서 사용된 바와 같이, "소분자량 화합물"은 "소분자" 또는 "유기 소분자"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 소분자는 펩타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 이외의 화합물을 지칭하고, 전형적으로 약 2000 달톤 미만, 예를 들면, 약 900 달톤 미만의 분자량을 갖는다.

[0276] 리보핵단백질(RNP)은 RNA를 함유하는 핵단백질을 지칭한다. RNP는 리보핵산과 RNA 결합 단백질의 복합체일 수 있다. 이러한 조합은 단백질-RNA 복합체로서도 지칭될 수 있다. 이 복합체는 DNA 복제, 유전자 발현, RNA의 대사 및 pre-mRNA 스플라이싱을 포함하나, 이들로 한정되지 않는 다수의 생물학적 기능에서 작용할 수 있다. RNP의 예로는 리보솜, 효소 텔로머라제, 볼트(vault) 리보핵단백질, RNase P, 불균질한 핵 RNP(hnRNP) 및 소핵 RNP(snRNP)가 포함된다.

[0277] 집합적으로 pre-mRNA로서 지칭되는, 단백질 코딩 유전자로부터의 초기 RNA 전사체 및 mRNA 프로세싱 중간체는 일반적으로 진행 세포의 핵 내의 단백질에 의해 결합된다. 초기 전사체가 RNA 중합효소(예를 들면, RNA 중합효소 II)로부터 처음 나타날 때부터 성숙 mRNA가 세포질 내로 수송될 때까지, RNA 분자는 농후한 스플라이싱 복합체 성분 세트(예를 들면, 핵 단백질 및 snRNA)와 회합된다. 이 단백질들은 다양한 크기의 불균질한 핵 RNA(hnRNA)(예를 들면, pre-mRNA 및 핵 RNA 복합체)를 함유할 수 있는 hnRNP의 성분일 수 있다.

[0278] 스플라이싱 복합체 성분은 스플라이싱 및/또는 스플라이싱 조절에서 작용한다. 스플라이싱 복합체 성분은 리보핵 단백질(RNP), 스플라이싱 단백질, 소핵 RNA(snRNA), 소핵 리보핵단백질(snRNP) 및 불균질한 핵 리보핵단백질(hnRNP)을 포함할 수 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 스플라이싱 복합체 성분은 스플라이싱, 예컨대, 항시적 스플라이싱, 대안적 스플라이싱, 조절된 스플라이싱 및 특정 메시지 또는 메시지 군의 스플라이싱을 위해 요구될 수 있는 스플라이싱 복합체 성분들을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 관련 단백질인 세린 아르기닌 농후 단백질(SR 단백질)의 군은 항시적 pre-mRNA 스플라이싱에서 작용할 수 있고, 농도 의존적 방식으로 대안적 스플라이싱 부위 선택을 조절할 수도 있다. SR 단백질은 전형적으로 1개 또는 2개의 RNA 인식 모티프(RRM), 및 아르기닌 및 세린 잔기가 농후한 C-말단(RS 도메인)으로 구성된 모듈식 구조를 갖는다. 대안적 스플라이싱에 있어서 이들의 활성은 hnRNP A/B 단백질 패밀리의 구성원에 의해 길항될 수 있다. 스플라이싱 복합체 성분은 하나 이상의 snRNA와 회합된 단백질도 포함할 수 있다. 인간에서 SR 단백질은 SC35, SRp55, SRp40, SRm300, SFRS10, TASF-1, TASF-2, SF2/ASF, 9G8, SRp75, SRp30c, SRp20 및 P54/SFRS11을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 인간에서 스플라이싱 부위 선택에 관여할 수 있는 다른 스플라이싱 복합체 성분은 U2 snRNA 보조 인자(예를 들면, U2AF65, U2AF35), Urp/U2AF1-RS2, SF1/BBP, CBP80, CBP 20, SF1 및 PTB/hnRNP1을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 인간의 hnRNP 단백질은 A1, A2/B1, L, M, K, U, F, H, G, R, I 및 C1/C2를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. hnRNP를 코딩하는 인간 유전자는 *HNRNPAO*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1L1*, *HNRNPA1L2*, *HNRNPA3*, *HNRNPA2B1*, *HNRNPAB*, *HNRNPB1*, *HNRNPC*, *HNRNPCL1*, *HNRNPD*, *HNRPDL*, *HNRNPF*, *HNRNPH1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPK*, *HNRNPL*, *HNRPLL*, *HNRNPM*, *HNRNPR*, *HNRNPU*, *HNRNPUL1*, *HNRNPUL2*, *HNRNPUL3* 및 *FMR1*을 포함한다. 스플라이싱 복합체 성분

은 snRNP 또는 전사체와 안정하게 또는 일시적으로 회합될 수 있다.

[0279] 용어 "인트론"은 유전자 내의 DNA 서열 및 프로세싱되지 않은 RNA 전사체 내의 상응하는 서열 둘 다를 지칭한다. RNA 프로세싱 경로의 부분으로서, 인트론은 전사 직후에 또는 전사와 동시에 RNA 스플라이싱에 의해 제거될 수 있다. 인트론은 대다수의 유기체들 및 많은 바이러스들의 유전자에서 발견된다. 이들은 단백질을 생성하는 유전자, 리보솜 RNA(rRNA) 및 전달 RNA(tRNA)를 포함하는 광범위한 유전자들에 위치할 수 있다.

[0280] "엑손"은 인트론이 RNA 스플라이싱에 의해 제거된 후 유전자에 의해 생성된 최종 성숙 RNA의 부분을 코딩하는 그 유전자의 임의의 부분일 수 있다. 용어 "엑손"은 유전자 내의 DNA 서열, 및 RNA 전사체 내의 상응하는 서열 둘 다를 지칭한다.

[0281] "스플라이세오솜"은 snRNA 및 단백질 복합체로부터 조립될 수 있다. 스플라이세오솜은 전사된 pre-mRNA로부터 인트론을 제거할 수 있다.

[0282] "중간 유효 용량"(ED<sub>50</sub>)은 집단의 50%가 특정된 반응을 나타내는 용량이다. "중간 치사 용량"(LD<sub>50</sub>)은 집단의 50%가 사멸하는 용량이다. "중간 독성 용량"(TD<sub>50</sub>)은 집단의 50%가 특정된 독성 효과를 나타내는 용량이다. 한 구체적으로 유용한 약리학적 지표는 전통적으로 LD<sub>50</sub> 대 ED<sub>50</sub>의 비 또는 TD<sub>50</sub> 대 ED<sub>50</sub>의 비로서 정의된 "치료 지수"이다. 치료 지수는 약물의 이익 대 불리한 효과의 단순하고 유용한 지표를 제공한다. 높은 치료 지수를 갖는 약물은 큰 치료 윈도우를 갖는다. 즉, 상기 약물은 유의미한 부작용을 일으키지 않으면서 더 넓은 범위의 유효 용량에 걸쳐 투여될 수 있다. 대조적으로, 작은 치료 지수를 갖는 약물은 작은 치료 윈도우를 갖는다(유의한 부작용을 일으키지 않으면서 작은 범위의 유효 용량).

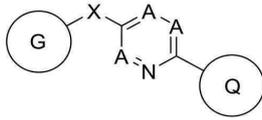
[0283] 본원에서 사용된 용어 "AUC"는 치료제가 투여된 대상체의 특정 부분 또는 조직, 예컨대, 혈액 또는 혈장에서 시간의 경과에 따른 치료제의 농도의 그래프에서 "곡선하면적"에 대한 약어를 지칭한다.

[0284] **소분자 스플라이싱 조절제(SMSM)**

[0285] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 조성물은 표적 RNA와 관련된 질환 또는 질병의 치료, 예방 또는 호전에 사용하기 위한 물질로서 효과적이라는 것을 발견하였다. 본 발명은 본원에서 소분자 스플라이싱 조절제(SMSM)로서 지칭되는 특정 화학적 소분자들이 pre-mRNA 분자의 스플라이싱 이벤트를 변형시킬 수 있다는 예상 외의 발견을 제공한다. 이 SMSM은 특정 pre-mRNA 분자의 특정 스플라이싱 이벤트를 조절할 수 있다. 이 SMSM은 스플라이싱 이벤트를 변형시키기 위해 다양한 기작들로 작동할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 SMSM은 1) 스플라이싱 복합체, 스플라이세오솜 및/또는 이들의 성분, 예컨대, hnRNP, snRNP, SR-단백질 및 다른 스플라이싱 인자 또는 요소의 형성 및/또는 기능 및/또는 다른 성질을 방지하여, pre-mRNA 분자의 스플라이싱 이벤트의 방지 또는 유도를 야기할 수 있고; 또 다른 예로서, 나중에 스플라이세오솜 또는 스플라이싱 복합체 성분의 형성 및/또는 기능에 관여할 수 있는 유전자 생성물, 예컨대, hnRNP, snRNP, SR-단백질 및 다른 스플라이싱 인자의 전사 후 조절(예를 들면, 스플라이싱)을 방지할 수 있고/있거나 변형시킬 수 있고; 3) 나중에 스플라이세오솜 또는 스플라이싱 복합체 성분의 형성 및/또는 기능에 관여할 수 있는, hnRNP, snRNP, SR-단백질 및 다른 스플라이싱 인자를 포함하나 이들로 한정되지 않는 유전자 생성물의 인산화, 글리코실화 및/또는 다른 변형을 방지할 수 있고/있거나 변형시킬 수 있고; 4) 스플라이싱 이벤트가 예를 들면, 서열 특이적 방식으로 RNA와 염기 페어링하는 단계를 수반하지 않는 기작을 통해 방지되거나 유도되도록 특정 pre-mRNA에 결합할 수 있고/있거나 다른 방식으로 영향을 미칠 수 있다. 본 발명의 소분자는 안티센스 또는 항유전자 올리고뉴클레오타이드와 상이하고 이 올리고뉴클레오타이드와 관련되어 있지 않다.

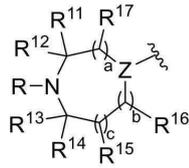
[0286] 질환 또는 질병(예를 들면, 암)의 치료, 예방 및/또는 진행 지연에 사용될, 유전자 생성물의 스플라이싱을 변형시키는 화합물이 본원에 기재되어 있다. 유전자 생성물의 스플라이싱을 변형시키는 화합물로서, 유전자 생성물의 전사적 불활성 변이체 또는 전사체를 유도하는 화합물이 본원에 기재되어 있다. 유전자 생성물의 스플라이싱을 변형시키는 화합물로서, 유전자 생성물의 전사적 활성 변이체 또는 전사체를 억제하는 화합물이 본원에 기재되어 있다.

[0287] 한 양태에서, 하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에 기재되어 있다:



화학식 (I)

- [0288]
- [0289] 상기 식에서,
- [0290] A는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>A</sup>이고;
- [0291] R<sup>A</sup>는 H, D, 할로젠, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, =O, =N-OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>S(=O)(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)OR<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>, -P(=O)(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0292] 고리 Q는 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이고;
- [0293] X는 -NR<sup>3</sup>-, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- 또는 -S(=O)(=NR<sup>1</sup>)-이고;
- [0294] R<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0295] R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> 또는 -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>이고;
- [0296] R<sup>3</sup>은 -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서
- [0297] 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 -OH, -NH<sub>2</sub> 및 -CO<sub>2</sub>H 이외의 하나 이상의 치환기를 포함하고, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬은 적어도 2개의 O 원자, 2개의 N 원자, 또는 S 원자를 포함하고, 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬은 D, 할로젠 및 -OR<sup>1</sup>로부터 선택된 적어도 1개의 치환기를 포함하고;
- [0298] R<sup>4</sup>는 D, F, -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0299] R<sup>5</sup>는 H, D, F, -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;



[0300] 고리 G는 화학식  $\text{C}_1\text{R}^{11}\text{C}_2\text{R}^{12}\text{C}_3\text{R}^{13}\text{C}_4\text{R}^{14}\text{C}_5\text{R}^{15}\text{C}_6\text{R}^{16}\text{Z}$  의 기이고, 여기서 Z는 N 또는  $\text{CR}^7$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 H, D, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로알킬, 또는  $-\text{CH}_2\text{OR}^1$ 이고;

[0301] a, b 및 c는 0, 1 또는 2로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0302]  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$  및  $\text{R}^{17}$ 은 H, F,  $\text{OR}^1$ , 치환 또는 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  플루오로 알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  헤테로알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 메톡시, 치환 또는 비치환된 모노- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노로 임의적으로 치환되거나;

[0303] R과  $\text{R}^{13}$ 은 함께 N, O 또는 S로부터 선택된 0개 또는 1개의 추가 고리 헤테로원자를 갖는 융합된 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하거나;

[0304]  $\text{R}^{11}$ 과  $\text{R}^{13}$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $\text{C}_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;

[0305]  $\text{R}^{11}$ 과  $\text{R}^{15}$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $\text{C}_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;

[0306]  $\text{R}^{11}$ 과  $\text{R}^{17}$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $\text{C}_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;

[0307]  $\text{R}^{16}$ 과  $\text{R}^{17}$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $\text{C}_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;

[0308]  $\text{R}^{16}$ 과  $\text{R}^{17}$ 은 함께 결합을 형성하거나;

[0309]  $\text{R}^{13}$ 과  $\text{R}^{14}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 스피로사이클릭  $\text{C}_{3-8}$  사이클로알킬을 형성하거나;

[0310]  $\text{R}^{16}$ 과  $\text{R}^2$ 은 함께 이중 결합을 형성하거나;

[0311]  $\text{R}^{17}$ 과  $\text{R}^2$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $\text{C}_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;

[0312] Z가  $\text{CR}^7$ 일 때,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^7$ 은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하거나;

[0313] X가  $-\text{NR}^3-$ 일 때,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^{16}$ 은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하거나;

[0314] Z가  $\text{CR}^7$ 이고 X가  $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ 일 때,  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^5$ 은 임의적으로 함께 이중 결합을 형성한다.

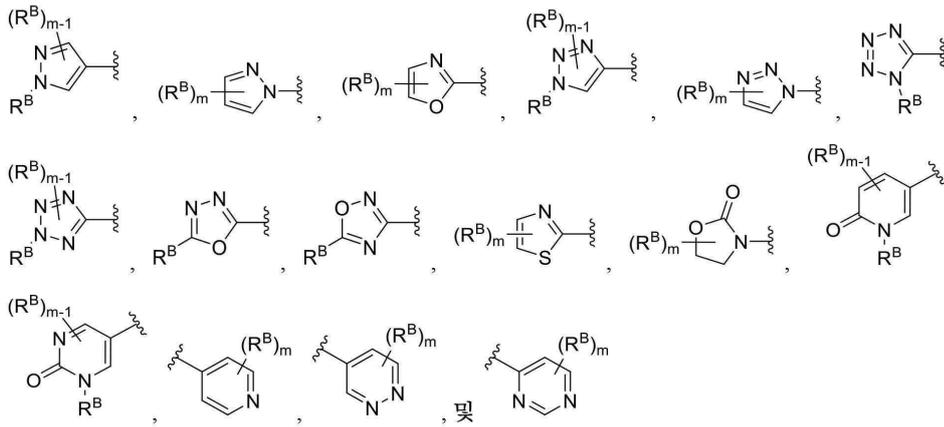
[0315] 임의의 모든 실시양태들에 대해, 치환기는 나열된 대안적 치환기들의 서브세트로부터 선택된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, a는 0, 1 또는 2이다. 다른 실시양태에서, a는 0이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 1이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 2이다.

[0316] 일부 실시양태에서, 는 이다. 일부 실시양태에서, 이다.

[0317] 일부 실시양태에서, Z는 N이고, X는  $-\text{NR}^3-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^1)-$ ,  $-\text{CH}(\text{OR}^1)-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$  또는  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^1)-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는 N이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{NR}^3-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^1)-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)-$ 이다. 일

부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{OR}^1)-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{OH})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{C}(=\text{O})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{S}(=\text{O})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^1)-$ 이다.

- [0318] 일부 실시양태에서,  $\text{R}^3$ 은 H,  $-\text{OR}^1$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_3\text{-C}_8$  사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $\text{C}_2\text{-C}_7$  헤테로사이클로알킬이다.
- [0319] 일부 실시양태에서,  $\text{R}^3$ 은  $-\text{OR}^1$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_3\text{-C}_8$  사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $\text{C}_2\text{-C}_7$  헤테로사이클로알킬이다.
- [0320] 일부 실시양태에서, Z는  $\text{CR}^7$ 이고, X는  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^1)-$  또는  $-\text{CH}(\text{OR}^1)-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는  $\text{CR}^7$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{C}(=\text{O})-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^1)-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{OR}^1)-$ 이다.
- [0321] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 비치환된 아릴이다.
- [0322] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 옥소, 옥심, 하이드록시, 할로- $\text{C}_{1-6}$  알킬, 디할로- $\text{C}_{1-6}$  알킬, 트리할로- $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  알콕시,  $\text{C}_{1-6}$  알콕시- $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 할로- $\text{C}_{1-6}$  알콕시, 디할로- $\text{C}_{1-6}$  알콕시, 트리할로- $\text{C}_{1-6}$  알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로겐, 아미노, 모노- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노, 디- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노, 헤테로아릴, 하이드록시로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아릴로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알콕시, 아미노,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-6}$  알킬-헤테로아릴,  $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$  알킬헤테로아릴,  $\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 헤테로아릴,  $\text{C}_{1-6}$  알킬- $\text{NHC}(=\text{O})-$ 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 5원 내지 7원 사이클로알케닐, 또는 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원 또는 9원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 2-하이드록시-페닐이다.
- [0323] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 2개의  $\text{C}_{1-6}$  알킬로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 2개의  $\text{C}_{1-6}$  알킬 기들은 이들이 결합된 원자와 조합하여 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.
- [0324] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 헤테로아릴로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 옥소, 하이드록시, 니트로, 할로겐,  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  알케닐,  $\text{C}_{1-6}$  알콕시,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬,  $\text{C}_{1-6}$  알킬-OH, 트리할로- $\text{C}_{1-6}$  알킬, 모노- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노, 디- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ , 하이드록시- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노, 하이드록시- $\text{C}_{1-6}$  알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클- $\text{C}_{1-6}$  알킬, 아미노- $\text{C}_{1-6}$  알킬, 모노- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노- $\text{C}_{1-6}$  알킬 및 디- $\text{C}_{1-6}$  알킬아미노- $\text{C}_{1-6}$  알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.
- [0325] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴로 치환된 2-하이드록시-페닐이다:



[0326]

[0327]

상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0328]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일

부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일

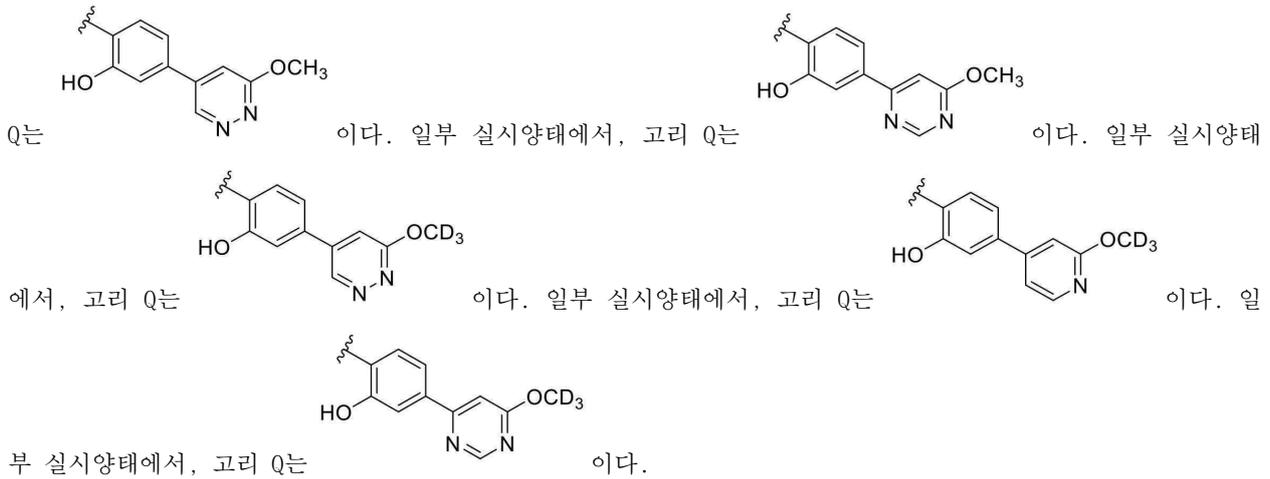
부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다.

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다.

[0329]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다.

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리

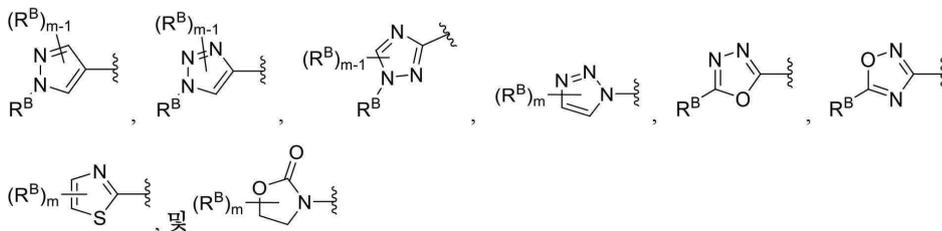


[0330] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 3 위치에서 하이드록시로 임의적으로 치환되고, 하이드록시, 시아노, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, 비치환된 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬렌-4원 내지 7원 헤테로사이클, 4원 내지 7원 헤테로사이클, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 추가로 치환되는 2-나프틸이다.

[0331] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0332] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 5개 또는 6개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 페닐 또는 헤테로아릴로 치환되고, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 1개 내지 4개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

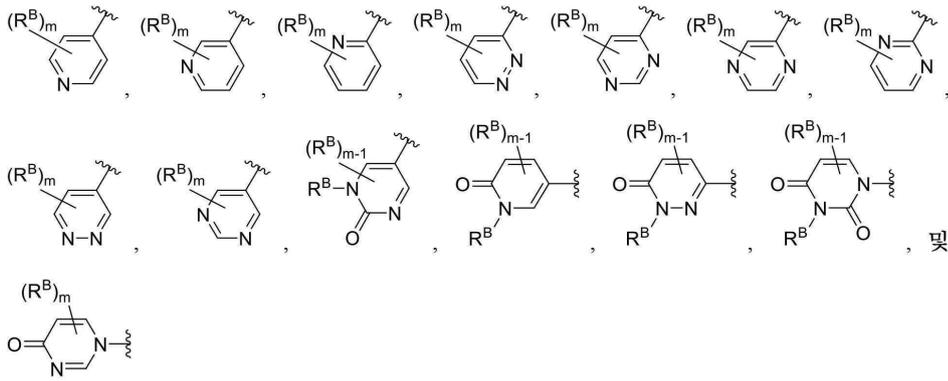
[0333] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:



[0334]

[0335] 상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0336] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:



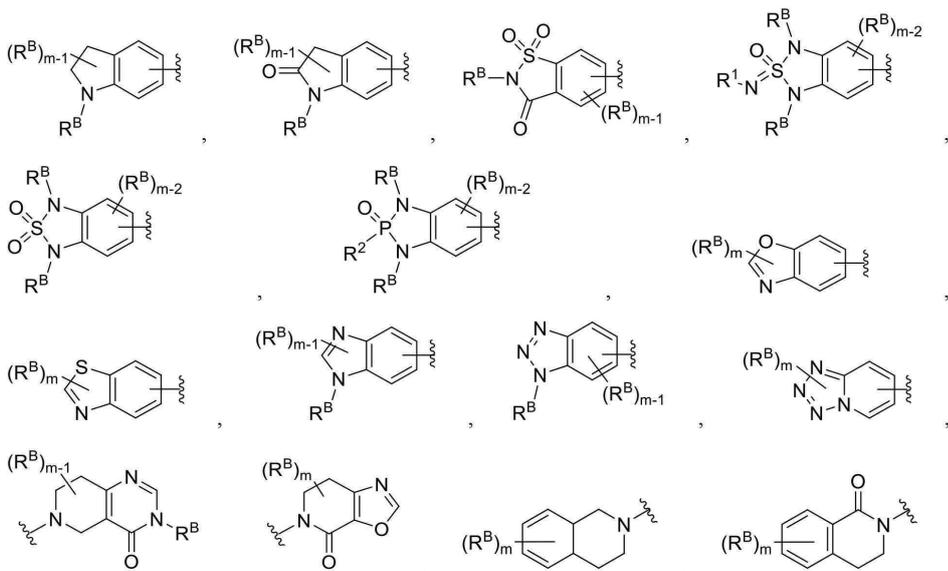
[0337]

[0338] 상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로겐, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

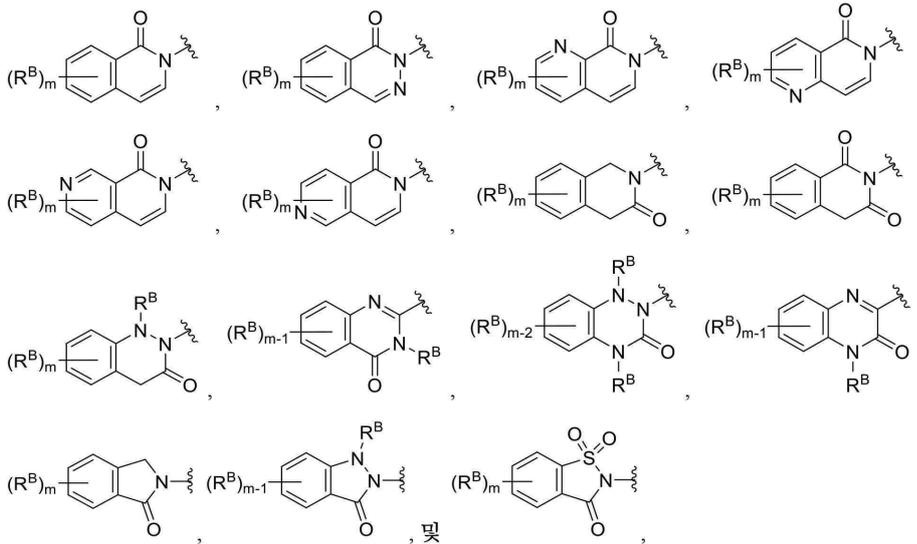
[0339] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 8개 내지 10개의 고리 원자, 및 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 시아노, 옥심, 할로겐, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-4}$  알케닐,  $C_{2-4}$  알킬닐,  $C_{1-6}$  알콕시, 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0340] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴, 5-6 융합된 헤테로아릴, 5-5 융합된 헤테로아릴, 7-5 융합된 헤테로아릴, 또는 5-7 융합된 헤테로아릴이다.

[0341] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴 또는 5-6 융합된 헤테로아릴이다:



[0342]



[0343]

[0344]

상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 1, 2 또는 3이다.

[0345]

일부 실시양태에서, X는 S이다.

[0346]

일부 실시양태에서, X는  $-NR^3$ 이다.

[0347]

일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OR^1$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH(CH_3)_2$ 이다.

[0348]

일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OH$ ,  $-NH_2$  및  $-CO_2H$  이외의 하나 이상의 치환기를 포함하는 치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CD_3$ 이다.

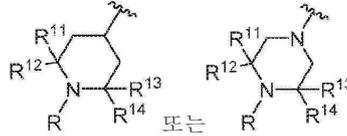
[0349]

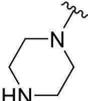
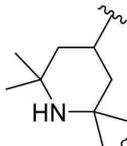
일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2F$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2CH_2F$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2CF_3$ 이다.

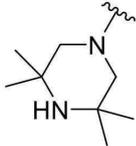
[0350]

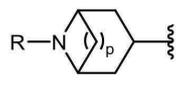
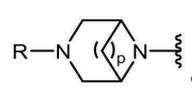
일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬은 적어도 2개의 O 원자 또는 S 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_2OCH_3$  또는  $-OCH_2CH_2OCF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_2OCF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2SCH_3$  또는  $-CH_2SCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2SCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2SCH_3$ 이다.

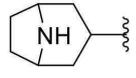
[0351] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_3-C_5$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 또는 사이클로옥테닐이다.



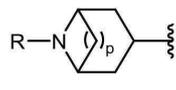
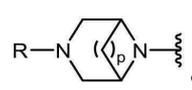
[0352] 일부 실시양태에서, X는  $-NR^3-$ 이고, 고리 G는  이다. 일부 실시양태에서, X는  $-NR^3-$ 이고, 고리 G는  이다. 일부 실시

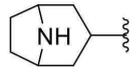
양태에서, X는  $-NR^3-$ 이고, 고리 G는  이다.

[0353] 일부 실시양태에서, 고리 G는 ,  또는  이고, 여기서 p는 1 또는 2

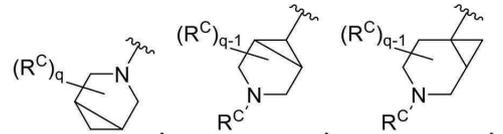
이다. 일부 실시양태에서, 고리 G는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 G는  이다. 일부 실시

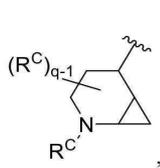
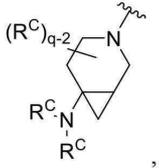
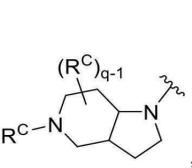
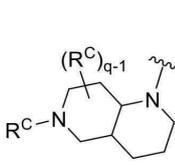
양태에서, 고리 G는  이다.

[0354] 일부 실시양태에서, 고리 G는 ,  또는  이고, 여기서 p는 1 또는 2

이다. 일부 실시양태에서, 고리 G는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 G는  이다. 일부 실시

양태에서, 고리 G는  이다.



[0355] 일부 실시양태에서, 고리 G는 , ,  또는  이고, 여기서  $R^C$ 는 H, D, F,  $-CN$ ,  $-OH$ ,

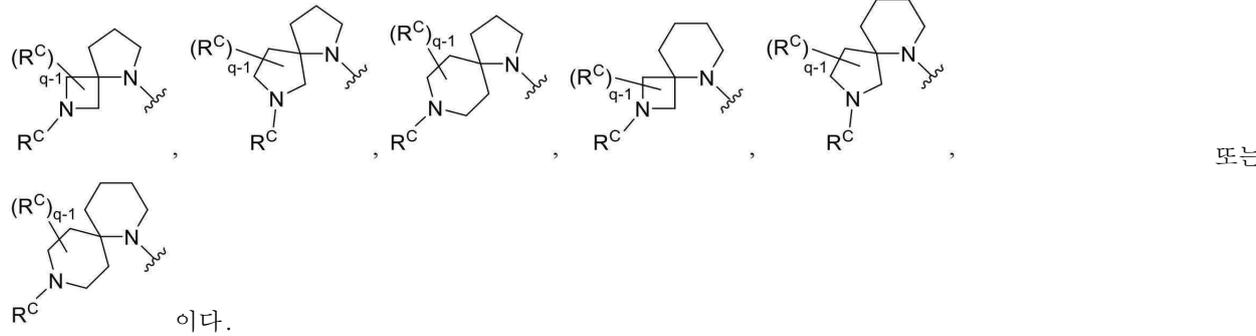
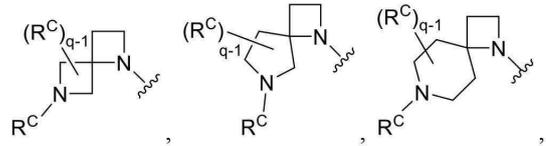
$-OR^1$ ,  $-SR^1$ ,  $-S(=O)R^1$ ,  $-S(=O)_2R^1$ ,  $-N(R^1)_2$ ,  $-CH_2-N(R^1)_2$ ,  $-NHS(=O)_2R^1$ ,  $-S(=O)_2N(R^1)_2$ ,  $-C(=O)R^1$ ,  $-OC(=O)R^1$ ,  $-CO_2R^1$ ,  $-OCO_2R^1$ ,  $-C(=O)N(R^1)_2$ ,  $-OC(=O)N(R^1)_2$ ,  $-NR^1C(=O)N(R^1)_2$ ,  $-NR^1C(=O)R^1$ ,  $-NR^1C(=O)OR^1$ , 치환 또는 비치환된

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고; q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0356]

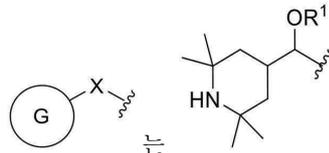
일부 실시양태에서,

고리 G는

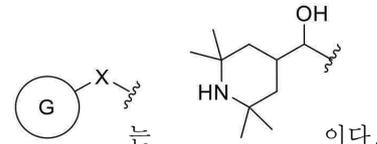


[0357]

일부 실시양태에서,

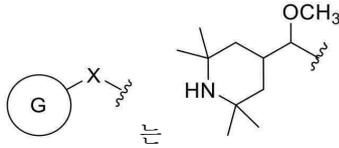


이다. 일부 실시양태에서,



이다.

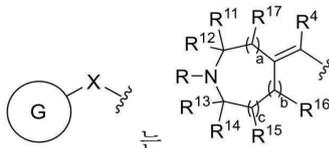
일부 실시양태에서,



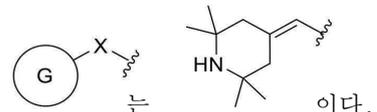
이다.

[0358]

일부 실시양태에서,



이다. 일부 실시양태에서,



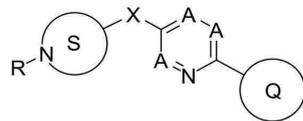
이다.

[0359]

일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 표 1A, 표 1B 또는 표 1C의 화합물로부터 선택된다.

[0360]

한 양태에서, 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에 기재되어 있다:



화학식 (II)

[0361]

상기 식에서,

[0363]

A는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>A</sup>이고;

[0364]

R<sup>A</sup>는 H, D, 할로젠, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, =O, =N-OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>S(=O)(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)OR<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>, -P(=O)(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬,

치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0365] 고리 Q는 모노사이클릭 아릴, 비사이클릭 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴 이고;

[0366] X는 -O-, -NR<sup>3</sup>-, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(=O)-, -C(=C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, 또는 -S(=O)(=NR<sup>1</sup>)-이고;

[0367] 고리 S는 융합된 비사이클릭 헤테로사이클이고;

[0368] R은 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환 된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미 노, 치환 또는 비치환된 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로 임의적으로 치환 되고;

[0369] R<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비 치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알 킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0370] R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비 치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 또는 -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>이고;

[0371] R<sup>3</sup>은 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -CD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비 치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알 킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

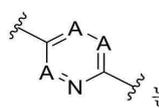
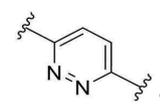
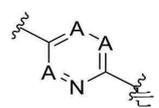
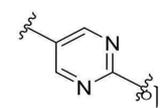
[0372] R<sup>4</sup>는 H, D, F, -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌-OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클 로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤 테로아릴이고;

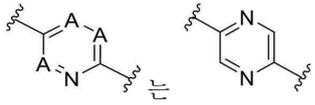
[0373] R<sup>5</sup>는 H, D, F, -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌-OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클 로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤 테로아릴이고; 또는

[0374] R<sup>4</sup>와 R<sup>5</sup>는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0375] 화학식 (II)의 화합물은 적어도 80%의 입체화학적 순도를 갖는다.

[0376] 임의의 모든 실시양태에 대하여, 치환기는 나열된 대안적 치환기들의 서브세트로부터 선택된다. 예를 들면, 일 부 실시양태에서, a는 0, 1 또는 2이다. 다른 실시양태에서, a는 0이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 1이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 2이다.

[0377] 일부 실시양태에서,  는  이다. 일부 실시양태에서,  는  이다.

일부 실시양태에서,  는 이다.

[0378] 일부 실시양태에서, X는 -O-, -NR<sup>3</sup>-, -S-, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(=O)- 또는 -C(=CR<sub>2</sub><sup>2</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -O-이다. 일부 실시양태에서, X는 -NR<sup>3</sup>-이다. 일부 실시양태에서, X는 -S-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-이다. 일부 실시양태에서, X는 -C(=O)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -C(=CR<sub>2</sub><sup>2</sup>)-이다.

[0379] 일부 실시양태에서, X는 -CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>)- 또는 -CH(OR<sup>1</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CH(OR<sup>1</sup>)-이다.

[0380] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬이다.

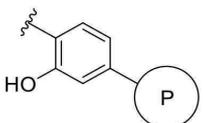
[0381] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬이다.

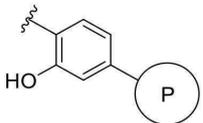
[0382] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 모노사이클릭 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 비치환된 모노사이클릭 아릴이다.

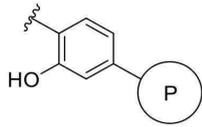
[0383] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 C<sub>1-6</sub> 알킬, 옥소, 옥심, 하이드록시, 할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 디할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 디할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로젠, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 헤테로아릴, 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -C(=O)NH-C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬-C(=O)NH-헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬-NHC(=O)-헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 5원 내지 7원 사이클로알케닐, 또는 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원 또는 9원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 2-하이드록시-페닐이다.

[0384] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 2개의 C<sub>1-6</sub> 알킬로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 2개의 C<sub>1-6</sub> 알킬 기들은 이들이 결합된 원자와 조합하여 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

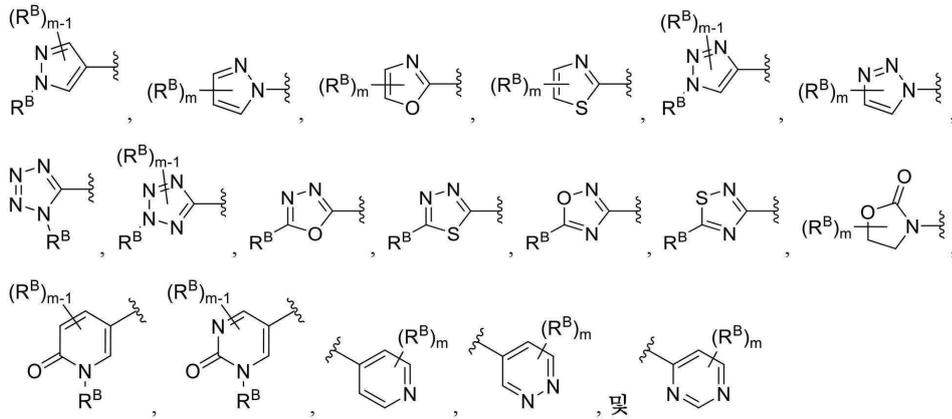
[0385] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 헤테로아릴로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 옥소, 하이드록시, 니트로, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알케닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬-OH, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0386] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이고, 여기서 고리 P는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양

태에서, 고리 Q는  이고, 여기서 고리 P는 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



이고, 여기서 고리 P는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된다:



[0387]

[0388]

상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로겐, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0389]

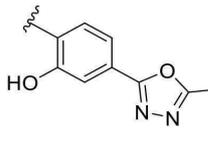
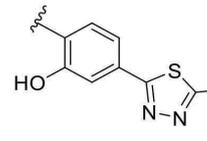
일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부

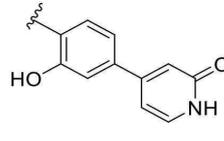
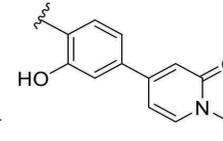
실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실

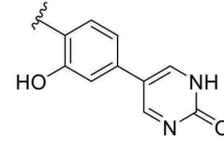
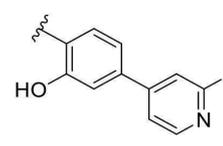
시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실

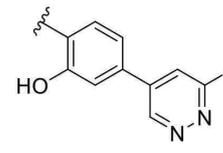
시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실

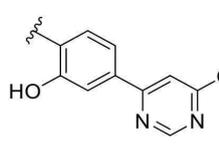
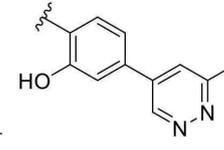
시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실

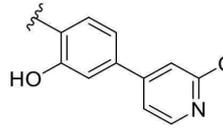
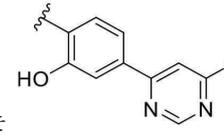
시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부

실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일

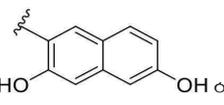
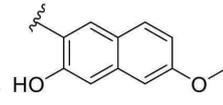
부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이

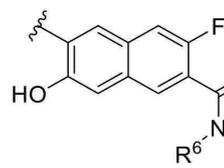
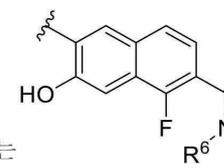
다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서,

고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다.

[0390] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 3 위치에서 하이드록시로 임의적으로 치환되고 하이드록시, 시아노, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, 비치환된 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬렌-4원 내지 7원 헤테로사이클, 4원 내지 7원 헤테로사이클, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 더 치환된 2-나프틸이다.

[0391] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다.

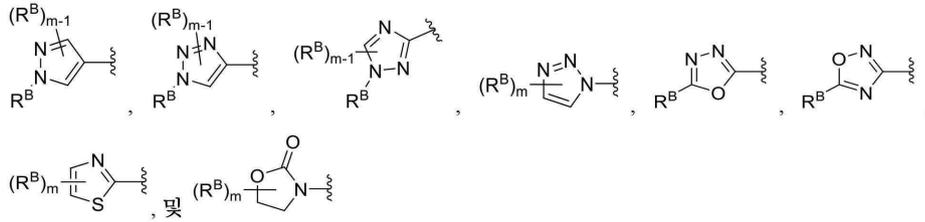
[0392] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  또는  이고, R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로

H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이다.

[0393] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0394] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 5개 또는 6개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 페닐 또는 헤테로아릴로 치환되고, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 1개 내지 4개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

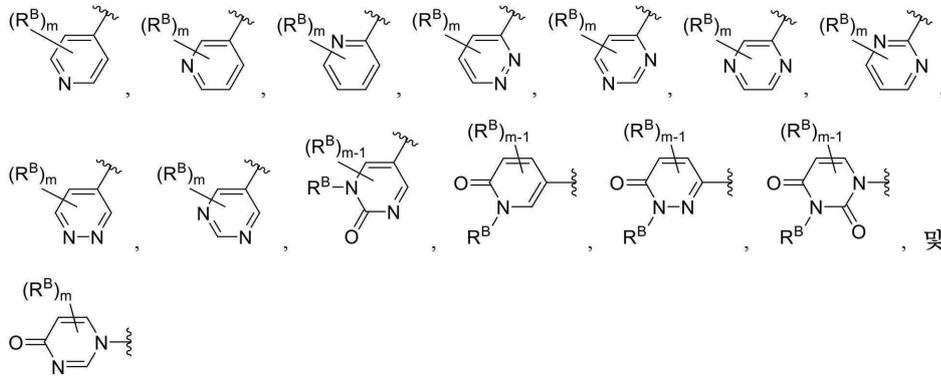
[0395] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:



[0396]

[0397] 상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0398] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:

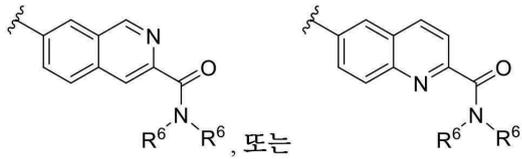


[0399]

[0400] 상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0401] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 8개 내지 10개의 고리 원자, 및 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 시아노, 옥심, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알킬닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

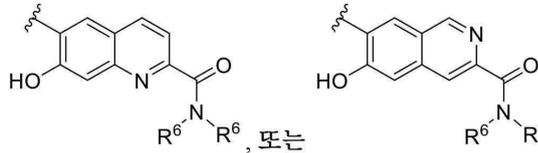
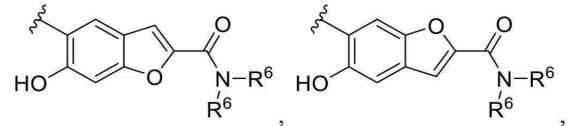




이고;  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H,  $-OR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의  $R^6$ 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된  $C_2-C_6$  헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬이다.

[0408]

일부 실시양태에서, 고리 Q는



이고;  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H,  $-OR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의  $R^6$ 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된  $C_2-C_6$  헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬이다.

[0409]

일부 실시양태에서, X는  $-NR^3$ 이다.

[0410]

일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OR^1$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH(CH_3)_2$ 이다.

[0411]

일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CD_3$ 이다.

[0412]

일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2F$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2CH_2F$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2CF_3$ 이다.

[0413]

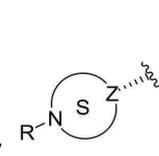
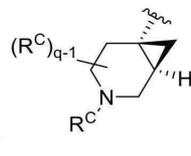
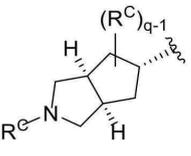
일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_2OCH_3$  또는  $-OCH_2CH_2OCF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다.

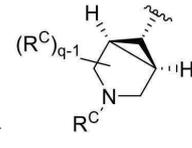
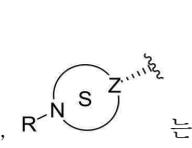
[0414]

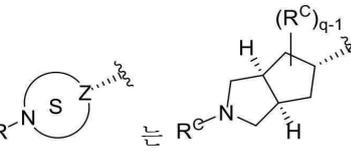
일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이다.

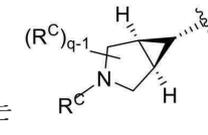
[0415] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 또는 사이클로옥테닐이다.

[0416] 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  $R-N(S)Z$  이고, 여기서 Z는  $CR^7$ 이고,  $R^7$ 은 H, D, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 또는  $-CH_2OR^1$ 이다.

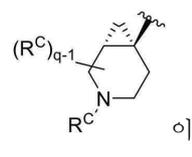
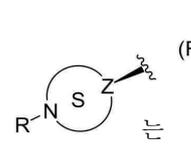
[0417] 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  , 또는  또는  이다. 일부 실시

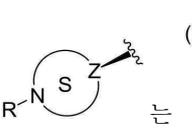
양태에서,  $R-N(S)Z$  는  이다. 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  이다. 일

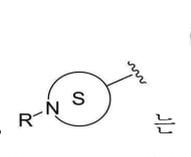
부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  이다.

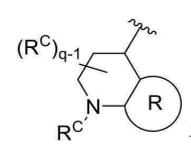
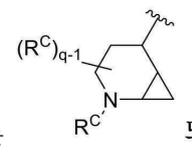
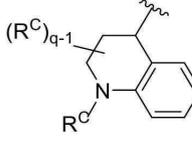
[0418] 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  이다.

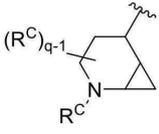
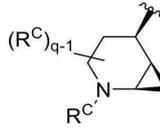
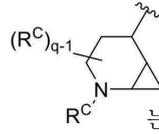
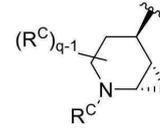
[0419] 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  $R-N(S)Z$  이고, 여기서 Z는  $CR^7$ 이고,  $R^7$ 은 H, D, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 또는  $-CH_2OR^1$ 이다.

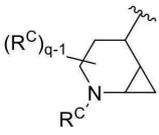
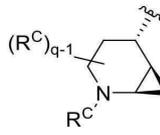
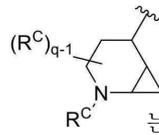
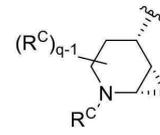
[0420] 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  이다. 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  이

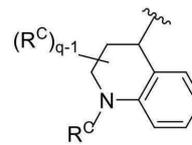
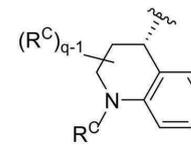
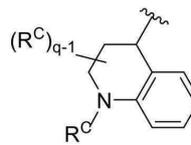
다. 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  이다.

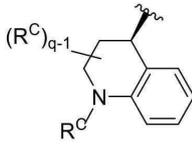
[0421] 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  이고, 여기서 고리 R은 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0422] 일부 실시양태에서,  $R-N(S)Z$  는  또는  또는  이다.

[0423] 일부 실시양태에서,  는  이다. 일부 실시양태에서,  는  이다.

[0424] 일부 실시양태에서,  는  이다. 일부 실시양태에서,  는  이다.

[0425] 일부 실시양태에서,  는  이다. 일부 실시양태에서,  는

 이다.

[0426] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 라세미체가 아니다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 다른 이성질체를 실질적으로 갖지 않는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 다른 이성질체를 실질적으로 갖지 않는 단일 이성질체이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 25% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 20% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 15% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 10% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 5% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 1% 이하의 다른 이성질체를 포함한다.

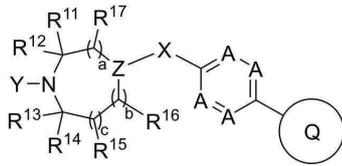
[0427] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 75%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 80%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 85%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 90%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 95%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 96%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 97%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 98%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 적어도 99%의 입체화학적 순도를 갖는다.

[0428] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 비대칭 탄소 원자(CR<sup>7</sup>)는 거울상이성질체적으로 농후한 형태로 존재한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물의 비대칭 탄소 원자(CR<sup>7</sup>)는 (S)-배열 또는 (R)-배열에서 적어도 50%의 거울상이성질체 과량, 적어도 60%의 거울상이성질체 과량, 적어도 70%의 거울상이성질체 과량, 적어도 80%의 거울상이성질체 과량, 적어도 90%의 거울상이성질체 과량, 적어도 95%의 거울상이성질체 과량 또는 적어도 99%의 거울상이성질체 과량을 갖는다.

[0429] 일부 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 표 1A, 표 1B 또는 표 1C의 화합물로부터 선택된다.

[0430] 다양한 가변기들에 대해 전술된 기들의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 본 명세서 전체에 걸쳐, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 당분야에서 숙련된 자에 의해 선택된다.

[0431] 한 양태에서, 하기 화학식 (III)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에 기재되어 있다:



화학식 (III)

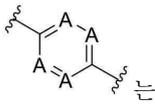
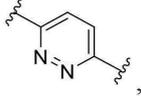
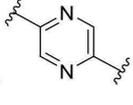
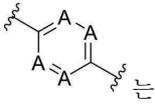
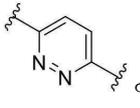
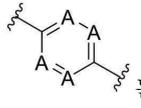
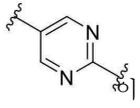
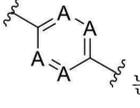
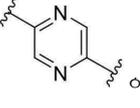
- [0432]
- [0433] 상기 식에서,
- [0434] A는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>A</sup>이고;
- [0435] R<sup>A</sup>는 H, D, 할로젠, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, =O, =N-OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>S(=O)(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)OR<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>, -P(=O)(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0436] 고리 Q는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 아릴, 치환 또는 비치환된 비사이클릭 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환되는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이고;
- [0437] X는 -NR<sup>3</sup>-, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- 또는 -S(=O)(=NR<sup>1</sup>)-이고;
- [0438] R<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0439] R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 또는 -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>이고;
- [0440] R<sup>3</sup>은 -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -CD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0441] R<sup>4</sup>는 H, D, F, -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0442] R<sup>5</sup>는 H, D, F, -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0443] Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이고; R<sup>7</sup>은 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 또는

-CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>이고;

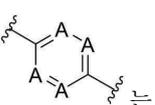
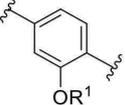
- [0444] a, b 및 c는 0, 1 또는 2로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0445] R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 H, F, OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 메톡시, 치환 또는 비치환된 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로 임의적으로 치환되고;
- [0446] R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 H, F, OR<sup>1</sup>, 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;
- [0447] R<sup>11</sup>과 R<sup>13</sup>은 함께 결합, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0448] R<sup>11</sup>과 R<sup>15</sup>는 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0449] R<sup>11</sup>과 R<sup>17</sup>은 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0450] R<sup>16</sup>과 R<sup>17</sup>은 함께 결합, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0451] R<sup>13</sup>과 R<sup>14</sup>는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 스피로사이클릭 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬을 형성하거나;
- [0452] Z가 CR<sup>7</sup>일 때, R<sup>16</sup> 및 R<sup>7</sup>은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 이중 결합, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0453] Z가 CR<sup>7</sup>이고 X가 NR<sup>3</sup>일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>7</sup>은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0454] Z가 CR<sup>7</sup>이고 X가 NR<sup>3</sup>일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>16</sup>은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0455] Z가 CR<sup>7</sup>이고 X가 -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-일 때, R<sup>7</sup> 및 R<sup>5</sup>는 임의적으로 함께 이중 결합을 형성하고;
- [0456] Y는 W-L-V이고, 여기서
- [0457] W는 -C(=O)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)(=NR<sup>1</sup>)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>1</sup>-, -S(=O)NR<sup>1</sup>- 또는 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-이고;
- [0458] L은 부재하거나, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐렌, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐렌, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 헤테로알킬렌, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 사이클로알킬렌, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 헤테로사이클로알킬렌, 치환 또는 비치환된 아릴렌, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴렌, 또는 이들의 조합이고;
- [0459] V는 -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>S(=O)(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)OR<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 플루오로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이다.
- [0460] 임의의 모든 실시양태에 대해, 치환기는 나열된 대안적 치환기들의 서브세트로부터 선택된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, a는 0, 1 또는 2이다. 다른 실시양태에서, a는 0이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 1이다. 일부

다른 실시양태에서, a는 2이다.

[0461]

일부 다른 실시양태에서, 는 , 또는 이다. 일부 다른 실시양태에서, 는 이다. 일부 다른 실시양태에서, 는 이다. 일부 다른 실시양태에서, 는 이다.

[0462]

일부 다른 실시양태에서, 는 이다.

[0463]

일부 실시양태에서, Z는 N이다. 일부 실시양태에서, Z는 CR<sup>7</sup>이다.

[0464]

일부 실시양태에서, X는 -O-, -NR<sup>3</sup>-, -S-, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(=O)-, -C(=C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>)-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- 또는 -S(=O)(=NR<sup>1</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -O-이다. 일부 실시양태에서, X는 -NR<sup>3</sup>-이다. 일부 실시양태에서, X는 -S-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-이다. 일부 실시양태에서, X는 -C(=O)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -C(=C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -S(=O)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -S(=O)<sub>2</sub>-이다. 일부 실시양태에서, X는 -S(=O)(=NR<sup>1</sup>)-이다.

[0465]

일부 실시양태에서, X는 -CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>)- 또는 -CH(OR<sup>1</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CH(OR<sup>1</sup>)-이다.

[0466]

일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬이다.

[0467]

일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬이다.

[0468]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 모노사이클릭 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 비치환된 모노사이클릭 아릴이다.

[0469]

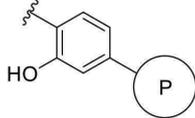
일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 C<sub>1-6</sub> 알킬, 옥소, 옥심, 하이드록시, 할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 디할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 디할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로젠, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 헤테로아릴, 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -C(=O)NH-C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬-C(=O)NH-헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬-NHC(=O)-헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 5원 내지 7원 사이클로알케닐, 또는 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원 또는 9원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환되는 2-하이드록시-페닐이다.

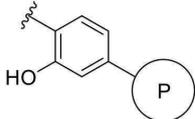
[0470]

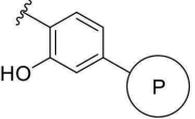
일부 실시양태에서, 고리 Q는 2개의 C<sub>1-6</sub> 알킬로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 2개의 C<sub>1-6</sub>

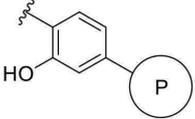
알킬 기들은 이들이 결합된 원자와 조합하여 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

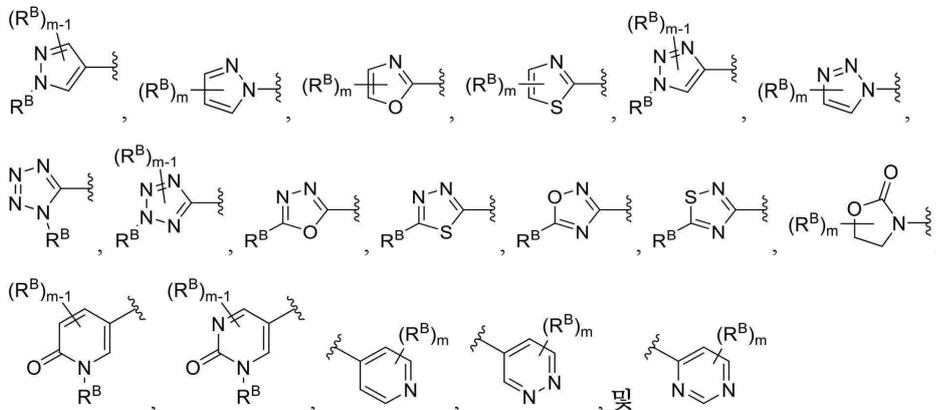
[0471] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 헤테로아릴로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5 개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 옥소, 하이드록시, 니트로, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알케닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬-OH, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0472] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이고, 여기서 고리 P는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양

태에서, 고리 Q는  이고, 여기서 고리 P는 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

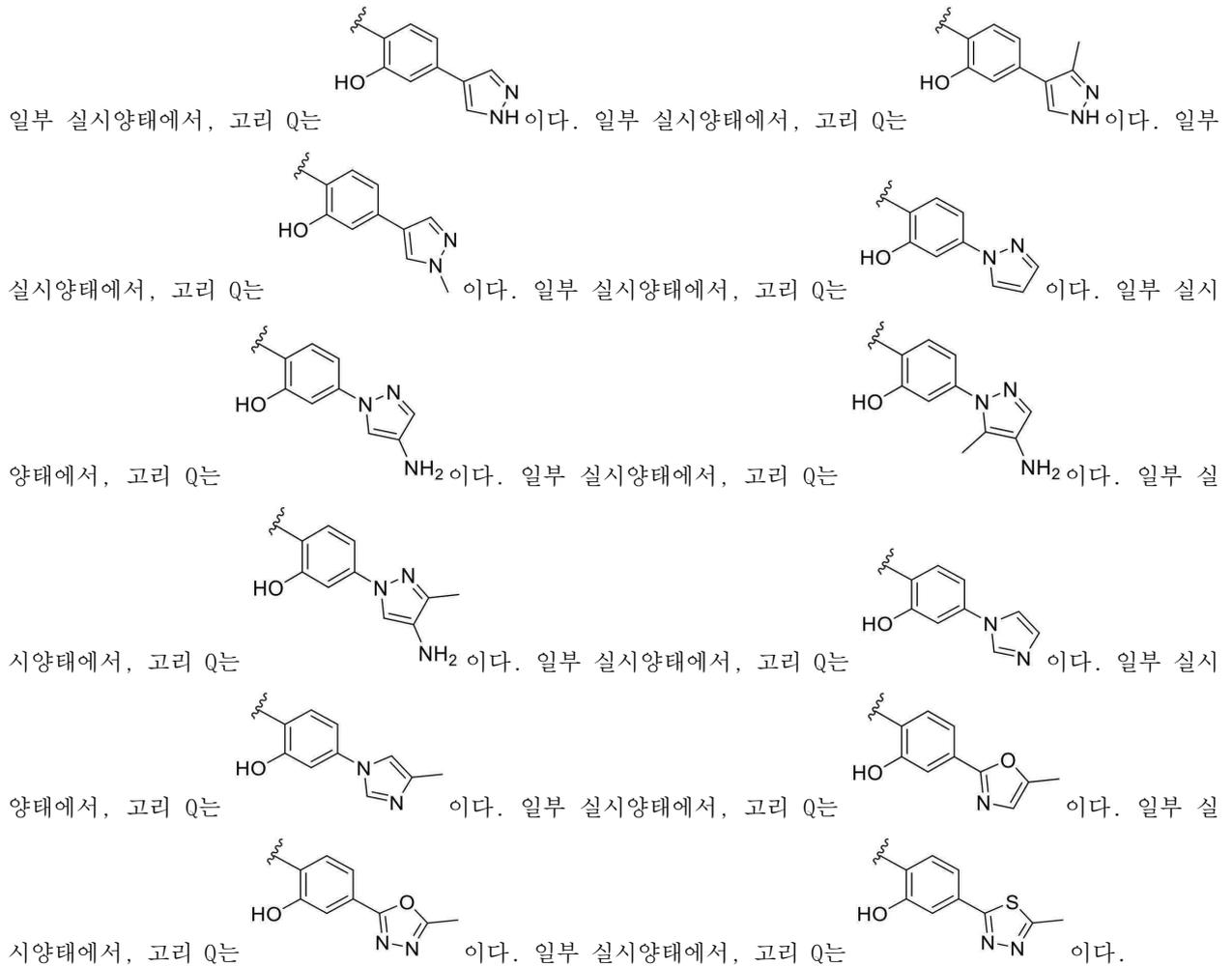
 이고, 여기서 고리 P는 헤테로아릴이다.

[0473] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이고, 여기서 고리 P는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된다:

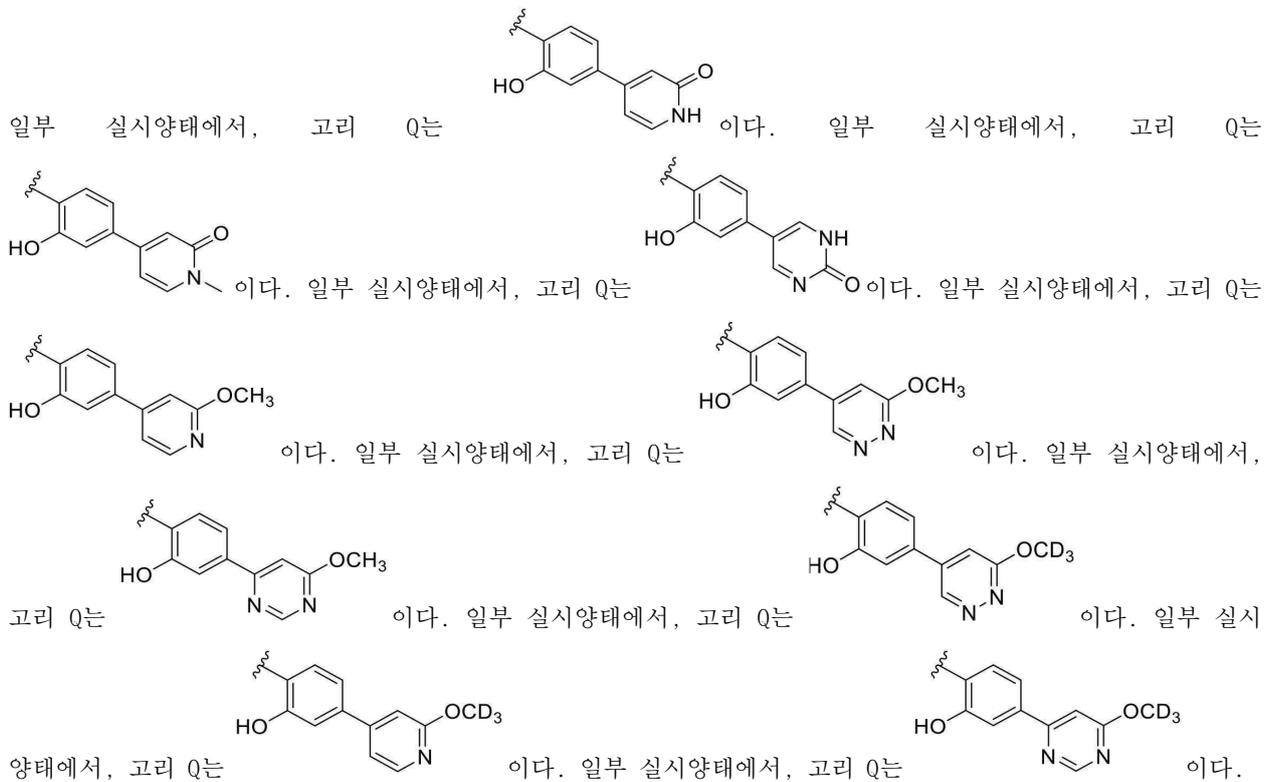


[0474] 상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0476]



[0477]

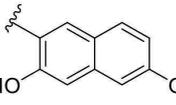
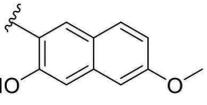


[0478]

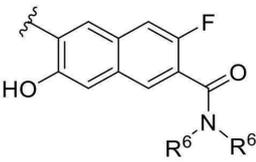
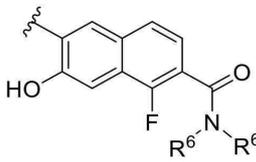
일부 실시양태에서, 고리 Q는 3 위치에서 하이드록시로 임의적으로 치환되고, 하이드록시, 시아노, 할로겐, C<sub>1-6</sub>

알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, 비치환된 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬렌-4원 내지 7원 헤테로사이클, 4원 내지 7원 헤테로사이클, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 추가적으로 치환되는 2-나프틸이다.

[0479]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다.

[0480]

일부 실시양태에서, 고리 Q는  또는 이고, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이다.

[0481]

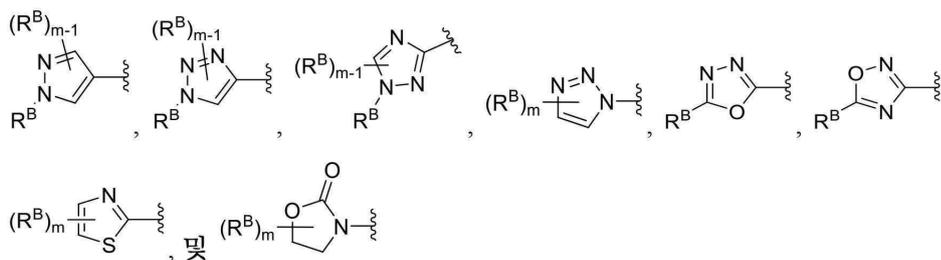
일부 실시양태에서, 고리 Q는 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0482]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 5개 또는 6개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 페닐 또는 헤테로아릴로 치환되고, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 1개 내지 4개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

[0483]

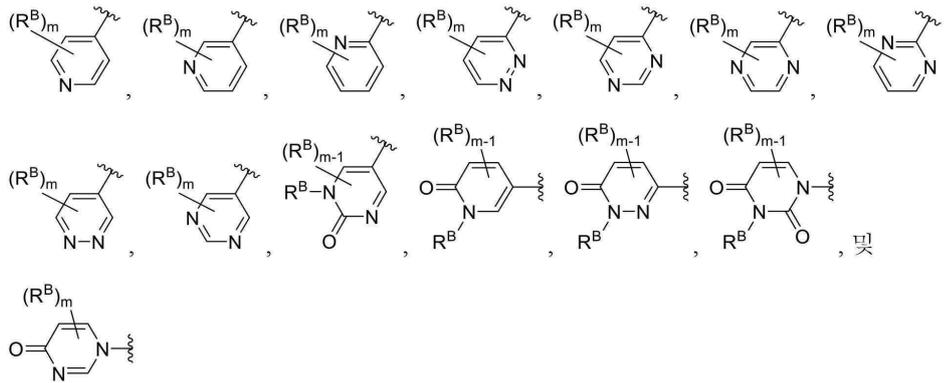
일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:



[0484]

상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0486] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:



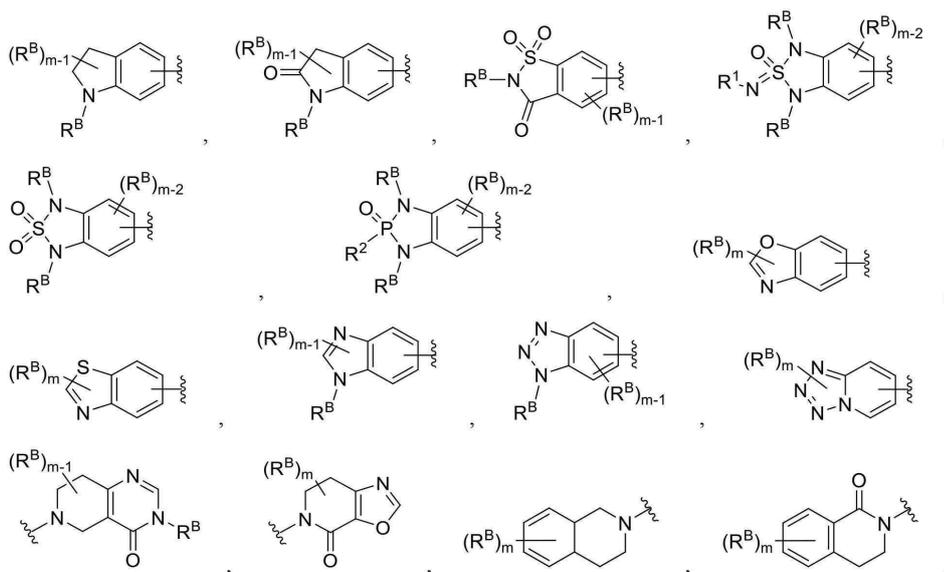
[0487]

[0488] 상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로겐, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

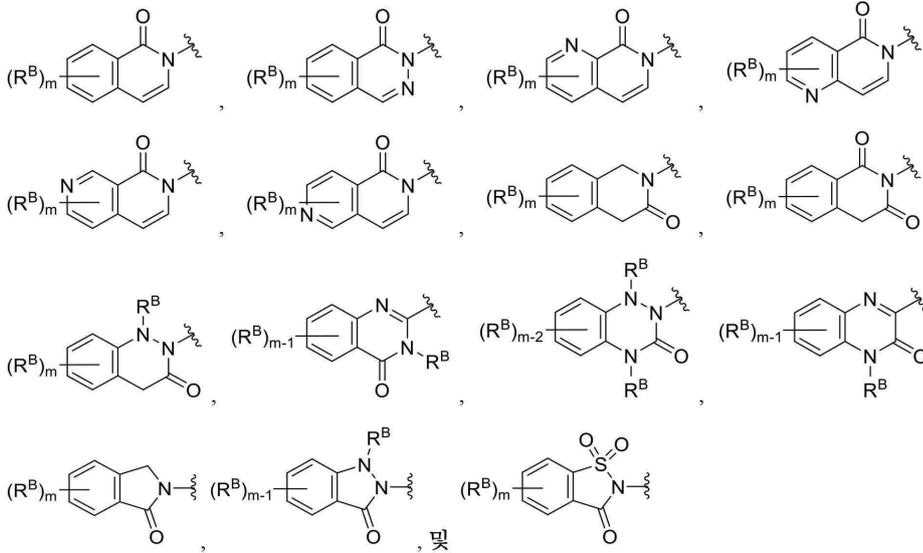
[0489] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 8개 내지 10개의 고리 원자, 및 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 시아노, 옥심, 할로겐, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-4}$  알케닐,  $C_{2-4}$  알킬닐,  $C_{1-6}$  알콕시, 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0490] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴, 5-6 융합된 헤테로아릴, 5-5 융합된 헤테로아릴, 7-5 융합된 헤테로아릴, 또는 5-7 융합된 헤테로아릴이다.

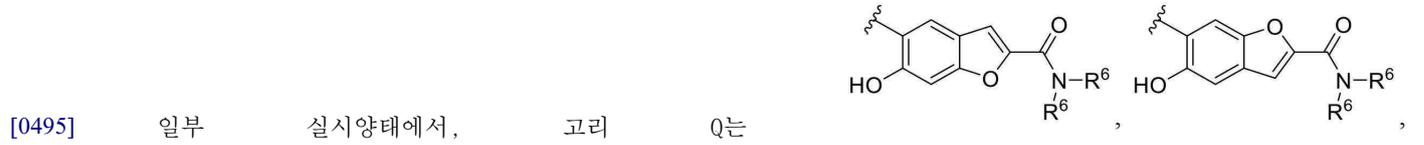
[0491] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택되는 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴 또는 5-6 융합된 헤테로아릴이다:



[0492]



[0494] 상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 1, 2 또는 3이다.



이고;  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H,  $-OR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-7}$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의  $R^6$ 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬이다.

[0496] 일부 실시양태에서, Z는  $CR^7$ 이고, X는  $-NR^3$ ,  $-CR^4R^5$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$  또는  $-O-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는  $CR^7$ 이고, X는  $-NR^3$ -이다. 일부 실시양태에서, Z는  $CR^7$ 이고, X는  $-CR^4R^5$ -이다. 일부 실시양태에서, Z는  $CR^7$ 이고, X는  $-C(=O)-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는  $CR^7$ 이고, X는  $-S-$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는  $CR^7$ 이고, X는  $-O-$ 이다.

[0497] 일부 실시양태에서, Z는  $CR^7$ 이고, X는  $-NR^3$ -이다.

[0498] 일부 실시양태에서,  $R^7$ 은 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  할로

알킬, 또는  $-CH_2OR^1$ 이다.

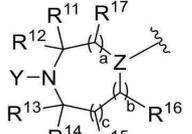
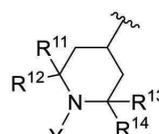
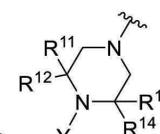
[0499] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OR^1$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OR^1$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CD_3$ 이다.

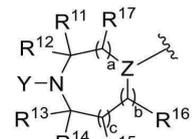
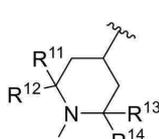
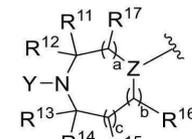
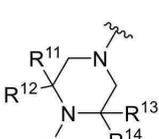
[0500] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로부틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로펜틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로헵틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로옥틸이다.

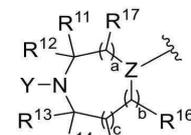
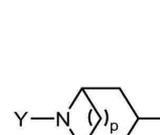
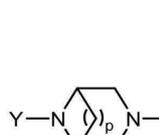
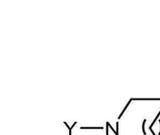
[0501] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로펜테닐이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로헥세닐이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로헵테닐이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 사이클로옥테닐이다.

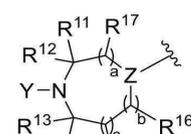
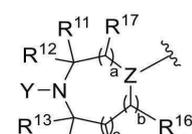
[0502] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CF_3$  또는  $-CH_2CH_2CH_2F$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2F$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2CH_2F$ 이다.

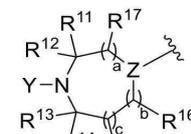
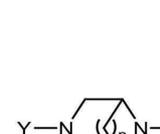
[0503] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_2OH$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_2OCH_3$ 이다.

[0504] 일부 실시양태에서,  는  또는  이다. 일부 실시양태에서,

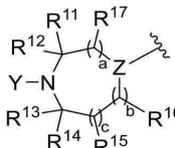
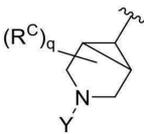
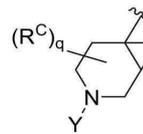
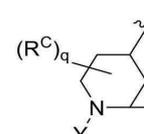
 는  이다. 일부 실시양태에서,  는  이다.

[0505] 일부 실시양태에서,  는  ,  또는  이다. 일부 실시양

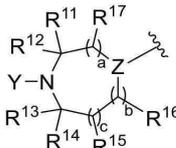
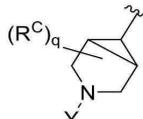
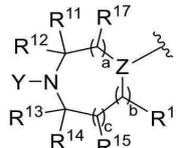
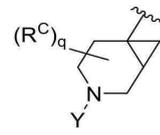
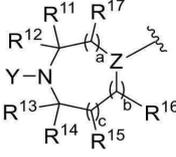
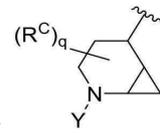
태에서,  는  이다. 일부 실시양태에서,  는  이다.

일부 실시양태에서,  는  이다. 일부 실시양태에서, p는 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, p는 1이다. 일부 실시양태에서, p는 2이다.

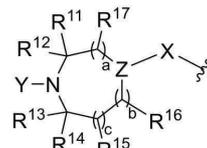
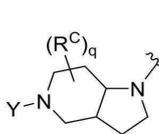
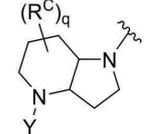
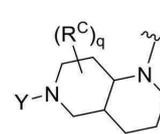
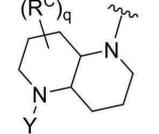
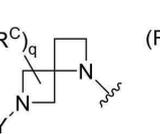
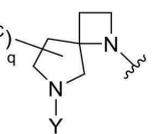
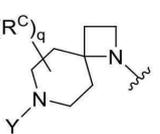
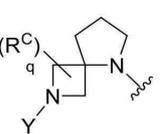
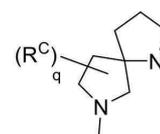
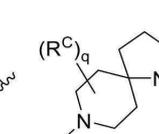
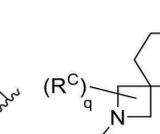
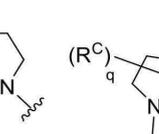
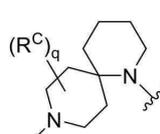
[0506]

일부 실시양태에서,  는 ,  또는  이고, 여기서 R<sup>C</sup>는 D, F, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>C(=O)OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고; q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

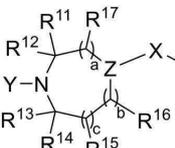
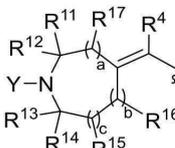
[0507]

일부 실시양태에서,  는  이다. 일부 실시양태에서,  는  이다. 일부 실시양태에서,  는  이다.

[0508]

일부 실시양태에서,  는 , , , , , , , , , , , , 또는  이다.

[0509]

일부 실시양태에서,  는  이다.

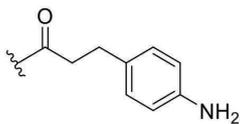
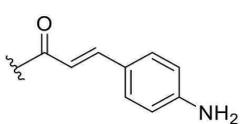
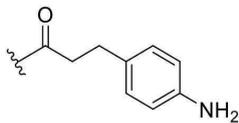
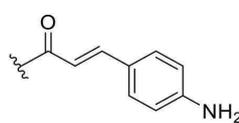
[0510]

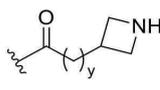
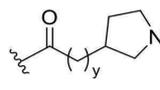
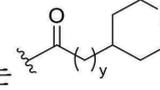
일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>NH<sub>2</sub> 또는 -S(=O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>NH<sub>2</sub>이고, 여기서 y는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -S(=O)NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -S(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -S(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>이다.

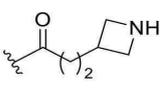
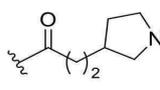
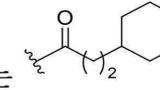
[0511]

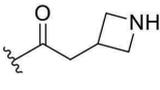
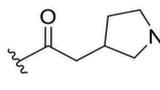
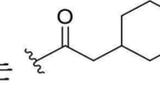
일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CH=CH<sub>2</sub> 또는 -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>C≡CH이고, 여기서 y는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)CH=CH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는

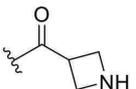
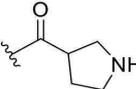
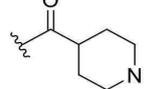
-C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)CH≡CH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, Y는 -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>이다.

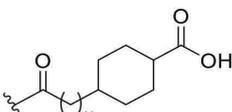
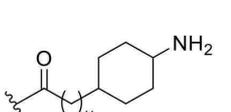
[0512] 일부 실시양태에서, Y는  또는 이다. 일부 실시양태에서, Y는 이다. 일부 실시양태에서, Y는 이다.

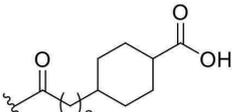
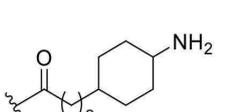
[0513] 일부 실시양태에서, Y는 , , 또는 이고, 여기서 y는 0, 1 또는 2이다.

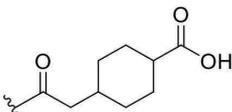
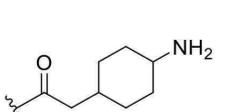
[0514] 일부 실시양태에서, Y는 , , 또는 이다.

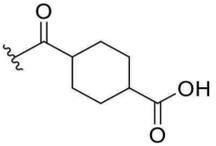
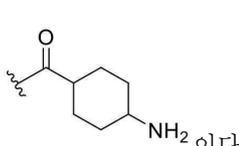
[0515] 일부 실시양태에서, Y는 , , 또는 이다.

[0516] 일부 실시양태에서, Y는 , , 또는 이다.

[0517] 일부 실시양태에서, Y는  또는 이고, 여기서 y는 0, 1 또는 2이다.

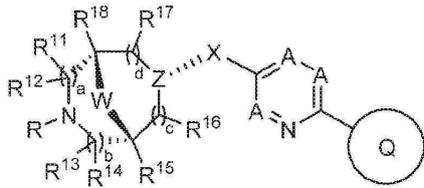
[0518] 일부 실시양태에서, Y는  또는 이다.

[0519] 일부 실시양태에서, Y는  또는 이다.

[0520] 일부 실시양태에서, Y는  또는 이다.

[0521] 일부 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 표 1A, 표 1B 또는 표 1C의 화합물로부터 선택된다.

[0522] 한 양태에서, 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에 기재되어 있다:

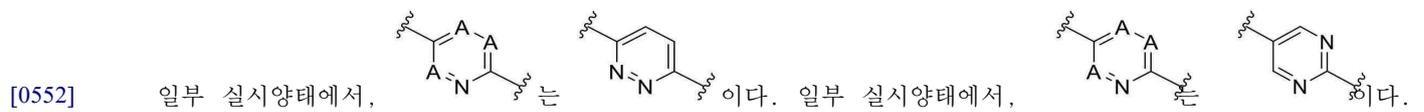
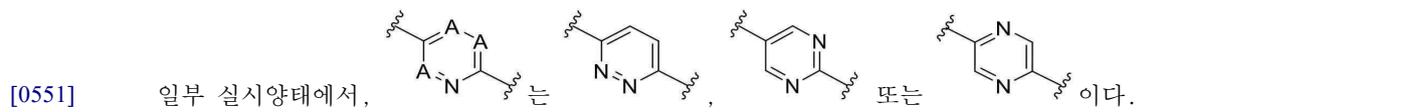


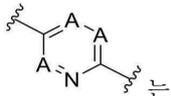
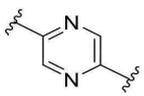
화학식 (IV)

- [0523]
- [0524] 상기 식에서,
- [0525] A는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>A</sup>이고;
- [0526] R<sup>A</sup>는 H, D, 할로젠, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, =O, =N-OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>S(=O)(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)OR<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>, -P(=O)(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0527] 고리 Q는 모노사이클릭 아릴, 비사이클릭 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이고;
- [0528] X는 -O-, -NR<sup>3</sup>-, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(=O)-, -C(=CR<sup>2</sup>)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- 또는 -S(=O)(=NR<sup>1</sup>)-이고;
- [0529] R<sup>1</sup>은 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0530] R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 또는 -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>이고;
- [0531] R<sup>3</sup>은 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -CD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0532] R<sup>4</sup>는 H, D, F, -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0533] R<sup>5</sup>는 H, D, F, -CN, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌-OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 또는
- [0534] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2-</sub>

<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

- [0535] Z는 CR<sup>7</sup>이고, R<sup>7</sup>은 H, D, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 또는 -CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>이고;
- [0536] W는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 헤테로알킬렌이고;
- [0537] R은 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로 임의적으로 치환되고;
- [0538] R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H, F, OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 메톡시, 치환 또는 비치환된 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로 임의적으로 치환되고;
- [0539] R<sup>11</sup>과 R<sup>13</sup>은 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 헤테로알킬렌 기를 형성하거나;
- [0540] R<sup>11</sup>과 R<sup>15</sup>은 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0541] R<sup>16</sup>과 R<sup>17</sup>은 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0542] R<sup>13</sup>과 R<sup>14</sup>은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 스피로사이클릭 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬을 형성하거나;
- [0543] R<sup>17</sup>과 R<sup>2</sup>은 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 기를 형성하거나;
- [0544] X가 -NR<sup>3</sup>-일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>2</sup>은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하거나;
- [0545] X가 -NR<sup>3</sup>-일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>16</sup>은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;
- [0546] a 및 b는 0, 1, 2 또는 3으로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0547] c 및 d는 1, 2, 3 또는 4로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0548] 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 80%의 입체화학적 순도를 갖는다.
- [0549] 임의의 모든 실시양태에 대해, 치환기는 나열된 대안적 치환기들의 서브세트로부터 선택된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, a는 0, 1 또는 2이다. 다른 실시양태에서, a는 0이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 1이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 2이다.
- [0550] 일부 실시양태에서, W는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌이다.



일부 실시양태에서,  는  이다.

[0553] 일부 실시양태에서, X는 -O-, -NR<sup>3</sup>-, -S-, -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-, -C(=O)- 또는 -C(=CR<sup>2</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -O-, -NR<sup>3</sup>- 또는 -C(=O)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -O-이다. 일부 실시양태에서, X는 -NR<sup>3</sup>-이다. 일부 실시양태에서, X는 -S-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-이다. 일부 실시양태에서, X는 -C(=O)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -C(=CR<sup>2</sup>)-이다.

[0554] 일부 실시양태에서, X는 -CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>)- 또는 -CH(OR<sup>1</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>)-이다. 일부 실시양태에서, X는 -CH(OR<sup>1</sup>)-이다.

[0555] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬이다.

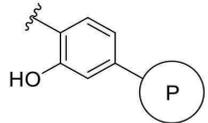
[0556] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬이다.

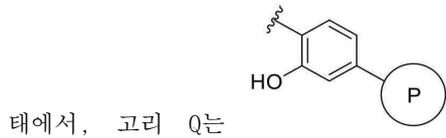
[0557] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 모노사이클릭 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 비치환된 모노사이클릭 아릴이다.

[0558] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 C<sub>1-6</sub> 알킬, 옥소, 옥심, 하이드록시, 할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 디할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시-C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 디할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로젠, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 헤테로아릴, 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -C(=O)NH-C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬-C(=O)NH-헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬-NHC(=O)-헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 5원 내지 7원 사이클로알케닐, 또는 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원 또는 9원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 2-하이드록시-페닐이다.

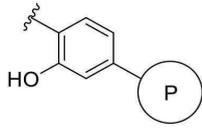
[0559] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 2개의 C<sub>1-6</sub> 알킬로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 2개의 C<sub>1-6</sub> 알킬 기들은 이들이 결합된 원자와 조합하여 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

[0560] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 헤테로아릴로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 옥소, 하이드록시, 니트로, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알케닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬-OH, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

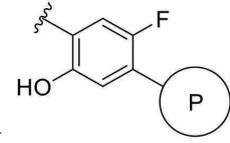
[0561] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이고, 여기서 고리 P는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양



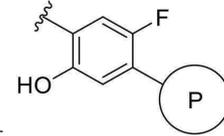
태에서, 고리 Q는 이고, 여기서 고리 P는 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



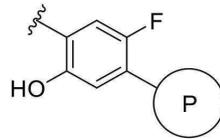
이고, 여기서 고리 P는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



이



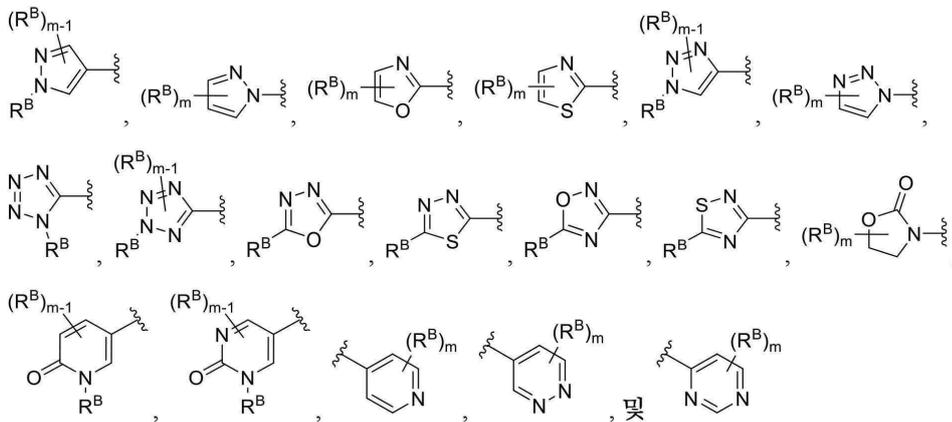
고, 여기서 고리 P는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



고리 P는 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

이고, 여기서 고리 P는 헤테로아릴이다.

일부 실시양태에서, 고리 P는 헤테로아릴이고, 헤테로아릴은 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된다:

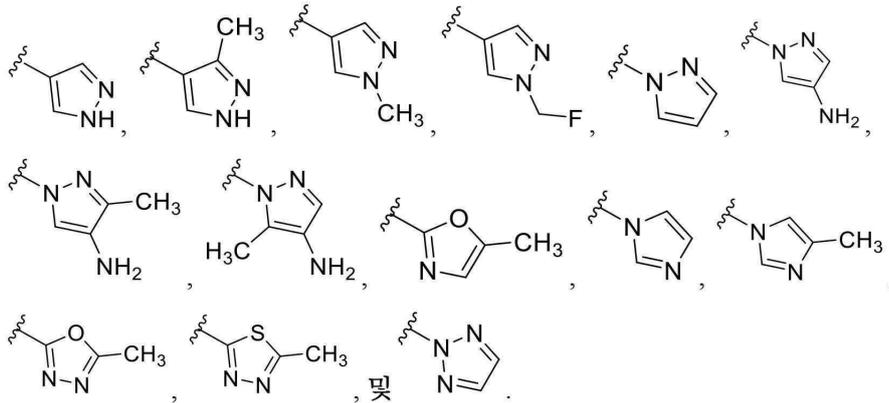


[0562]

[0563]

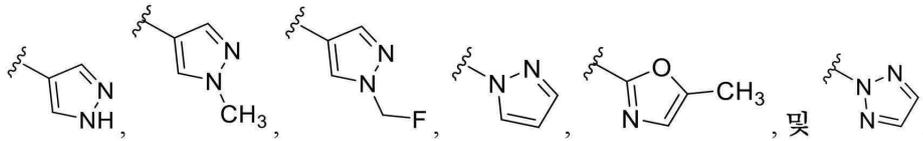
$R^B$ 는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0564] 일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:



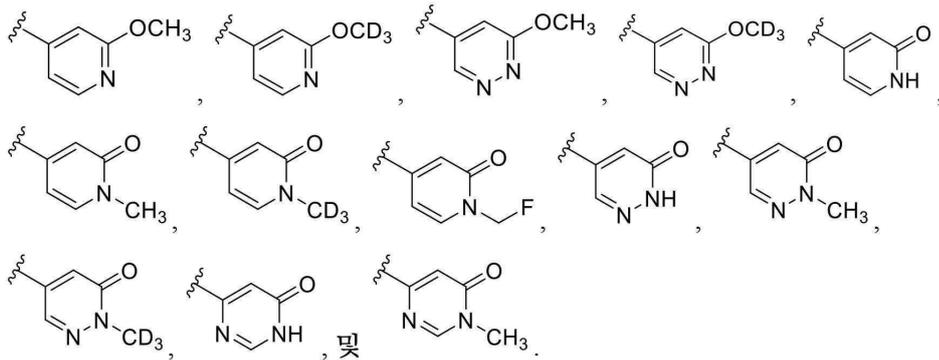
[0565]

[0566] 일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:



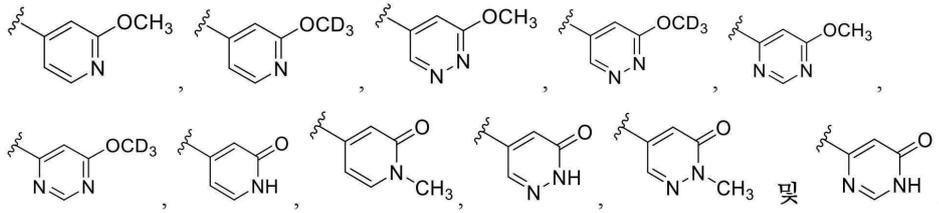
[0567]

[0568] 일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:

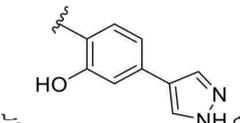
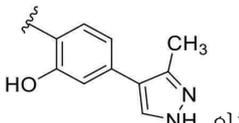


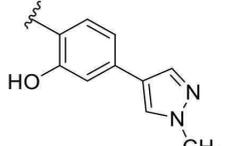
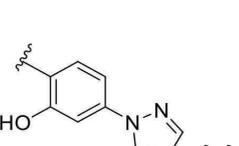
[0569]

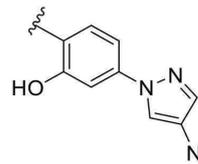
[0570] 일부 실시양태에서, 고리 P는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로아릴이다:



[0571]

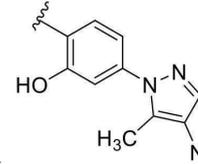
[0572] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일

부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이다. 일부

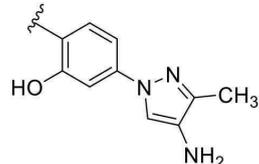


실시양태에서, 고리 Q는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

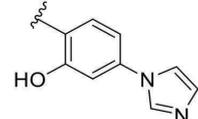


이다. 일부

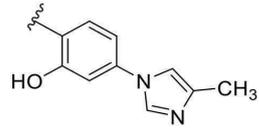


실시양태에서, 고리 Q는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

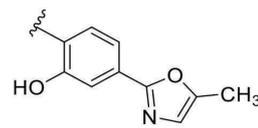


이다. 일부

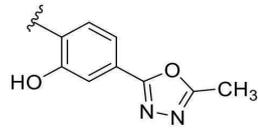


실시양태에서, 고리 Q는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

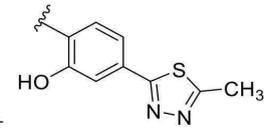


이다.

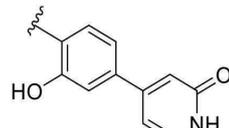


일부 실시양태에서, 고리 Q는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

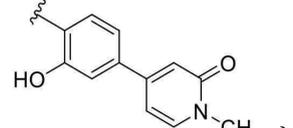


이다.



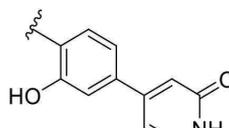
일부 실시양태에서, 고리 Q는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

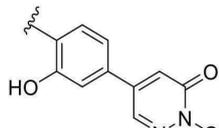


[0573]

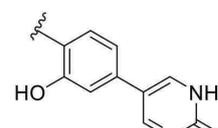
다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



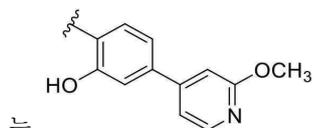
이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



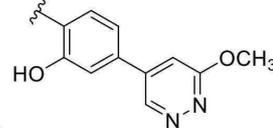
이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



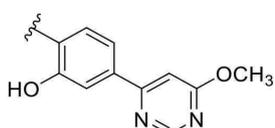
이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q



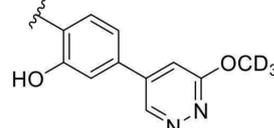
는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



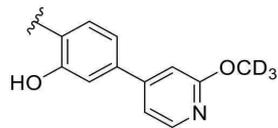
이다. 일부 실시양태에



서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

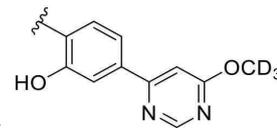


이다. 일부



실시양태에서, 고리 Q는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



이

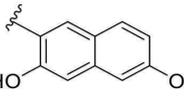
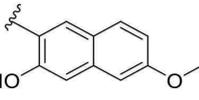
다.

[0574]

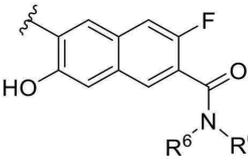
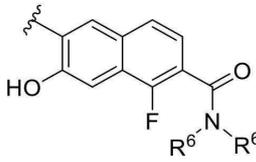
일부 실시양태에서, 고리 Q는 3 위치에서 하이드록시로 임의적으로 치환되고, 하이드록시, 시아노, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, 비치환된 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬렌-4원 내지 7원 헤테로사이클, 4원 내지 7원 헤테로사이클, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노

및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 추가적으로 치환되는 2-나프틸이다.

[0575]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다.

[0576]

일부 실시양태에서, 고리 Q는  또는 이고, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이다.

[0577]

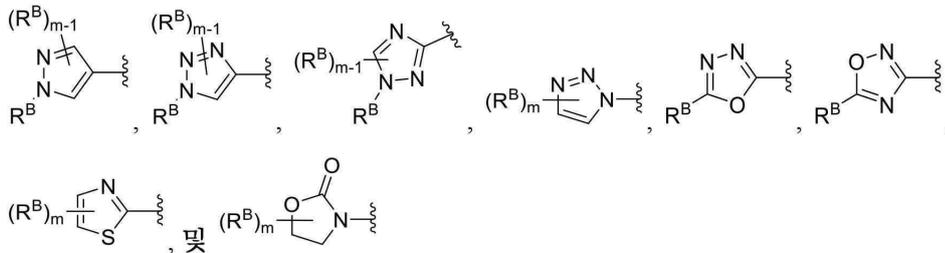
일부 실시양태에서, 고리 Q는 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0578]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 5개 또는 6개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 페닐 또는 헤테로아릴로 치환되고, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 1개 내지 4개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

[0579]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:

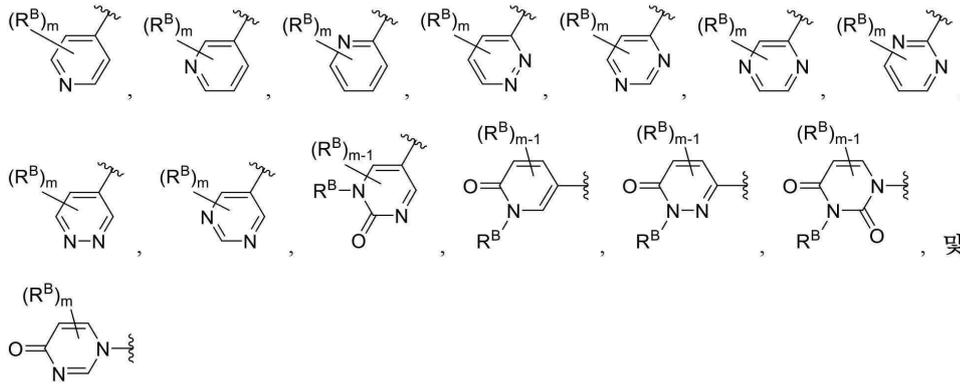


[0580]

[0581]

상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0582] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:



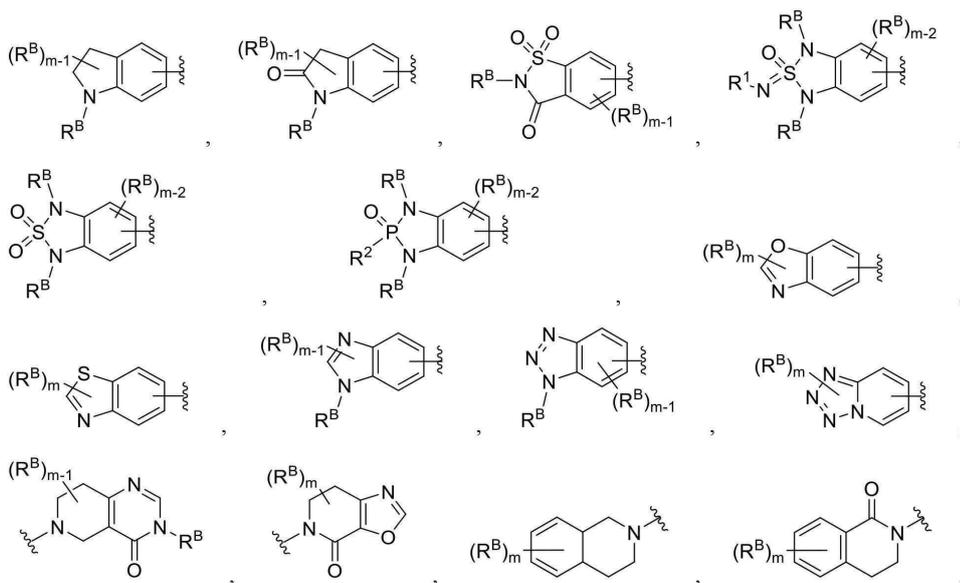
[0583]

[0584] 상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로겐, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

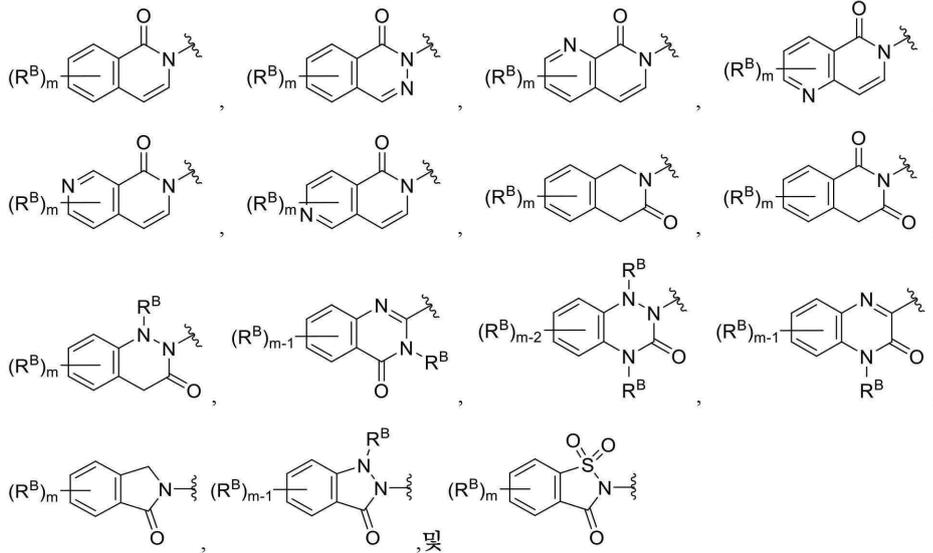
[0585] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 8개 내지 10개의 고리 원자, 및 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 시아노, 옥심, 할로겐, 하이드록시,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-4}$  알케닐,  $C_{2-4}$  알킬닐,  $C_{1-6}$  알콕시, 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0586] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴, 5-6 융합된 헤테로아릴, 5-5 융합된 헤테로아릴, 7-5 융합된 헤테로아릴, 또는 5-7 융합된 헤테로아릴이다.

[0587] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택되는 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴 또는 5-6 융합된 헤테로아릴이다:



[0588]



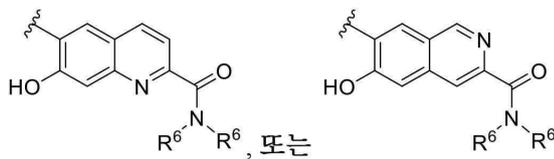
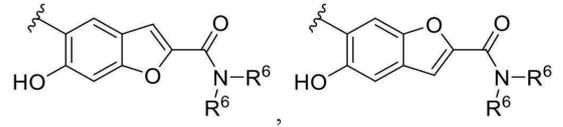
[0589]

[0590]

상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 1, 2 또는 3이다.

[0591]

일부 실시양태에서, 고리 Q는



이고;  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H,  $-OR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-7}$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의  $R^6$ 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^6$ 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R_6$ 은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬이다.

[0592]

일부 실시양태에서, X는  $-NR^3$ -이다.

[0593]

일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OR^1$ , 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬이다.

[0594]

일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OR^1$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$  또는  $-OCH_2CH_2OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-OCH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에

서, R<sup>3</sup>은 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCD<sub>3</sub>이다.

[0595] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CD<sub>3</sub>이다.

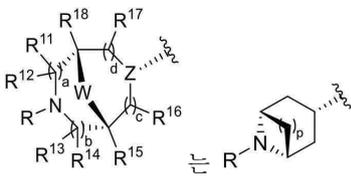
[0596] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 CF<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다.

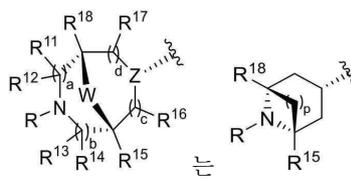
[0597] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

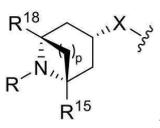
[0598] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 또는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다.

[0599] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로헥실이다.

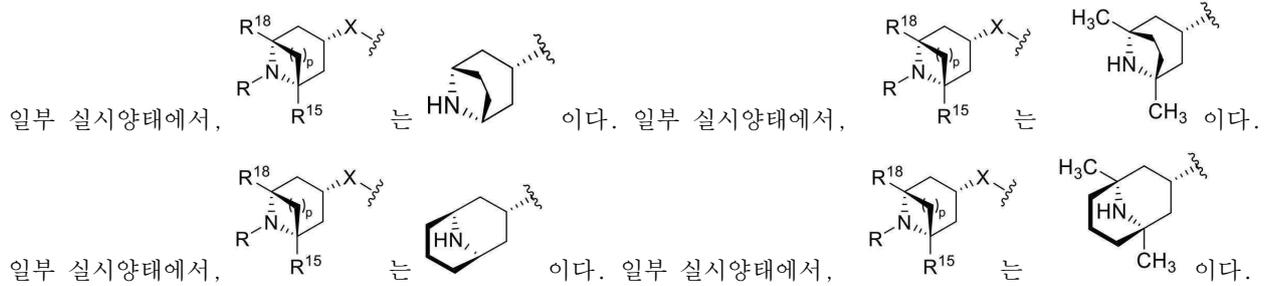
[0600] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 또는 사이클로옥테닐이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜테닐이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로헥세닐이다.

[0601] 일부 실시양태에서,  이고, 여기서 p는 1, 2 또는 3이다.

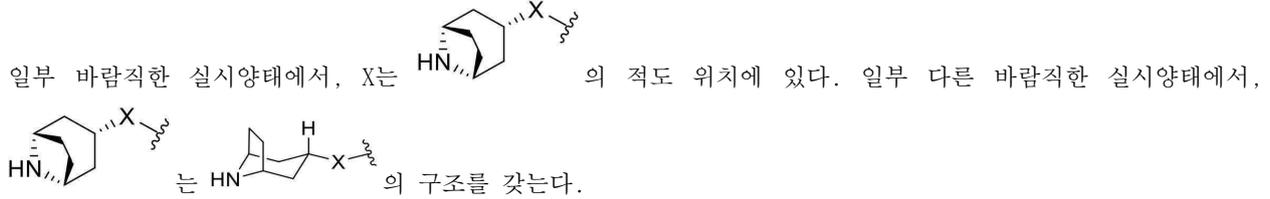
[0602] 일부 실시양태에서,  이고, 여기서 p는 1, 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이고; p는 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이고; p는 2이다. 일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H이고; p는 3이다. 일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이고; p는 2 또는 3이다. 일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이고; p는 2이다. 일부 실시양태에서, R은 H이고; R<sup>15</sup> 및 R<sup>18</sup>은 CH<sub>3</sub>이고; p는 3이다.

[0603] 일부 바람직한 실시양태에서, X는  의 적도 위치에 있다.

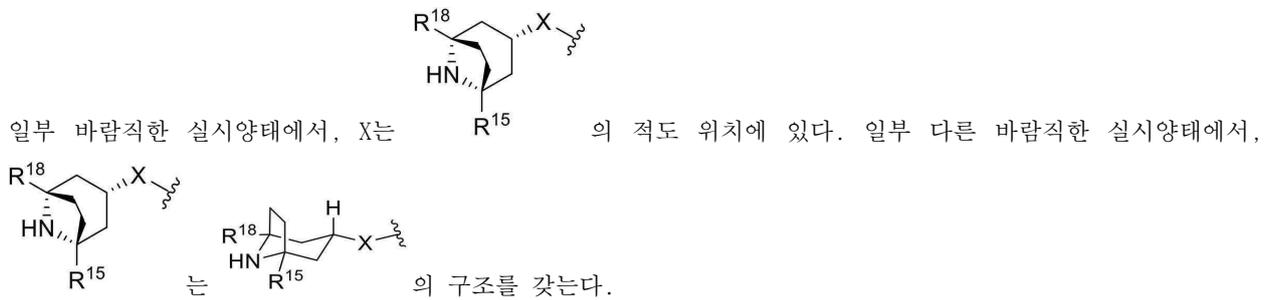
[0604]



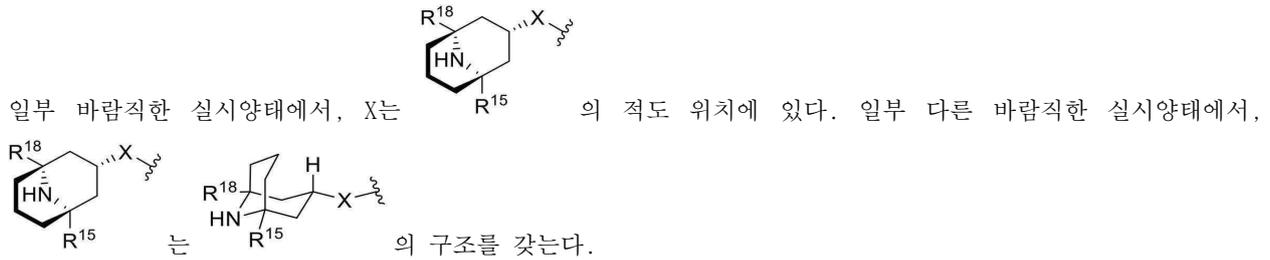
[0605]



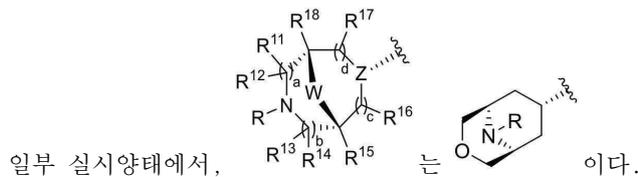
[0606]



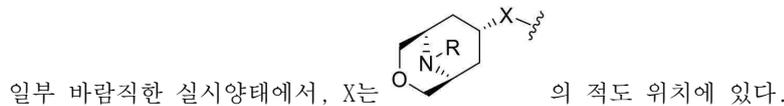
[0607]



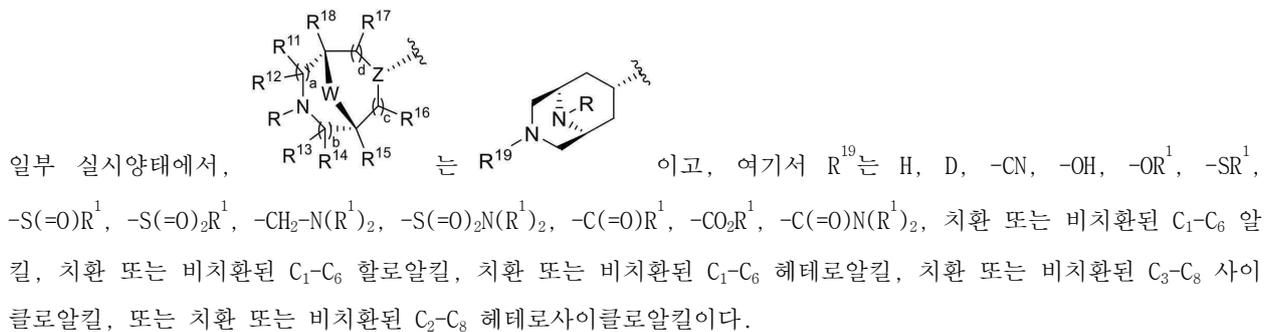
[0608]



[0609]



[0610]





[0611] 일부 바람직한 실시양태에서, X는 R<sup>19</sup>의 적도 위치에 있다.

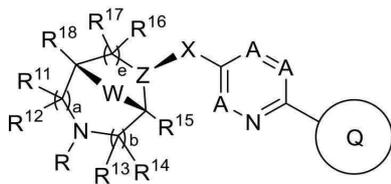
[0612] 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 라세미체가 아니다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 다른 이성질체를 실질적으로 갖지 않는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 다른 이성질체를 실질적으로 갖지 않는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 25% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 20% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 15% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 10% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 5% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 1% 이하의 다른 이성질체를 포함한다.

[0613] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 75%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 80%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 85%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 90%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 95%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 96%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 97%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 98%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 적어도 99%의 입체화학적 순도를 갖는다.

[0614] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 탄소 원자(CR<sup>7</sup>)는 거울상이성질체적으로 농후한 형태로 존재한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 탄소 원자(CR<sup>7</sup>)는 (S)-배열 또는 (R)-배열에서 적어도 50%의 거울상이성질체 과량, 적어도 60%의 거울상이성질체 과량, 적어도 70%의 거울상이성질체 과량, 적어도 80%의 거울상이성질체 과량, 적어도 90%의 거울상이성질체 과량, 적어도 95%의 거울상이성질체 과량, 또는 적어도 99%의 거울상이성질체 과량을 갖는다.

[0615] 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 표 1A, 표 1B 또는 표 1C의 화합물로부터 선택된다.

[0616] 또 다른 양태에서, 화학식 (V)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에 기재되어 있다:



[0617] 화학식 (V)

[0618] 상기 식에서,

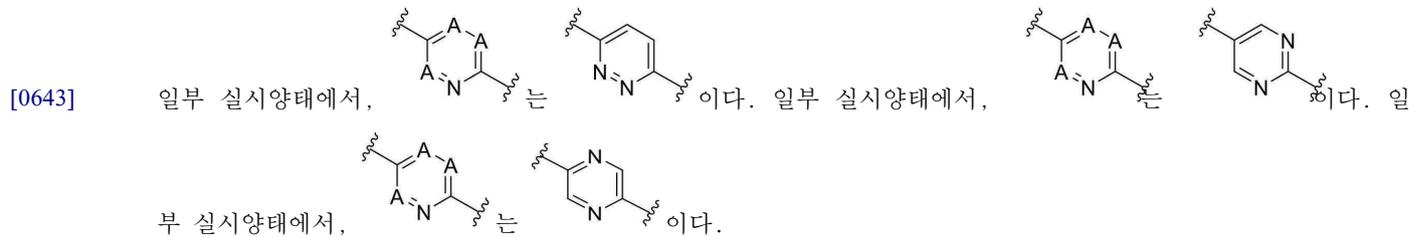
[0619] A는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>A</sup>이고;

[0620] R<sup>A</sup>는 H, D, 할로젠, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, =O, =N-OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>S(=O)(=NR<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>, -NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -OC(=O)R<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -OC(=O)OR<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>1</sup>, -P(=O)(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0621] 고리 Q는 모노사이클릭 아릴, 비사이클릭 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이고;

- [0622] X는  $-O-$ ,  $-NR^3-$ ,  $-CR^4R^5-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=CR^2_2)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  또는  $-S(=O)(=NR^1)-$ 이고;
- [0623]  $R^1$ 은 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0624]  $R^2$ 는 각각 독립적으로 H, D, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴,  $-OR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ ,  $-CH_2OR^1$ ,  $-C(=O)OR^1$ ,  $-OC(=O)R^1$ ,  $-C(=O)N(R^1)_2$  또는  $-NR^1C(=O)R^1$ 이고;
- [0625]  $R^3$ 은 H,  $-OR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $-CD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0626]  $R^4$ 는 H, D, F,  $-CN$ ,  $-OR^1$ ,  $-SR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬렌- $OR^1$ , 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;
- [0627]  $R^5$ 는 H, D, F,  $-CN$ ,  $-OR^1$ ,  $-SR^1$ ,  $-N(R^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬렌- $OR^1$ , 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 또는
- [0628]  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{2-7}$  헤테로사이클로알킬을 형성하고;
- [0629] Z는  $CR^7$ 이고,  $R^7$ 은 H, D, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  할로알킬 또는  $-CH_2OR^1$ 이고;
- [0630] W는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알킬렌, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_4$  알케닐렌, 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_4$  헤테로알킬렌이고;
- [0631] R은 H, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  플루오로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_7$  헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 치환 또는 비치환된 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로 임의적으로 치환되고;
- [0632]  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{18}$ 은 H, F,  $OR^1$ , 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  플루오로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  헤테로알킬로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하이드록시, 아미노, 메톡시, 치환 또는 비치환된 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노, 또는 치환 또는 비치환된 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로 임의적으로 치환되고;
- [0633]  $R^{11}$ 과  $R^{13}$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬렌 기, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  헤테로알킬렌 기를 형성하거나;

- [0634]  $R^{11}$ 과  $R^{15}$ 는 함께 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;
- [0635]  $R^{16}$ 과  $R^{17}$ 은 함께 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;
- [0636]  $R^{13}$ 과  $R^{14}$ 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 스피로사이클릭  $C_{3-8}$  사이클로알킬을 형성하거나;
- [0637]  $R^{17}$ 과  $R^2$ 는 함께 치환 또는 비치환된  $C_{1-3}$  알킬렌 기를 형성하거나;
- [0638] X가  $-NR^3-$ 일 때,  $R^3$ 과  $R^2$ 는 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하거나;
- [0639] X가  $-NR^3-$ 일 때,  $R^3$ 과  $R^{16}$ 은 임의적으로 이들이 부착된 개재 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;
- [0640] a, b 및 e는 0, 1 또는 2로부터 각각 독립적으로 선택되고;
- [0641] 화학식 (V)의 화합물은 적어도 80%의 입체화학적 순도를 갖는다.
- [0642] 임의의 모든 실시양태에 대해, 치환기는 나열된 대안적 치환기들의 서브세트로부터 선택된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, a는 0, 1 또는 2이다. 다른 실시양태에서, a는 0이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 1이다. 일부 다른 실시양태에서, a는 2이다.



[0644] 일부 실시양태에서, X는  $-O-$ ,  $-NR^3-$ ,  $-S-$ ,  $-CR^4R^5-$ ,  $-C(=O)-$  또는  $-C(=CR^2_2)-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-O-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-NR^3-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-S-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-CR^4R^5-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-C(=O)-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-C(=CR^2_2)-$ 이다.

[0645] 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^1)-$  또는  $-\text{CH}(\text{OR}^1)-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^1)-$ 이다. 일부 실시양태에서, X는  $-\text{CH}(\text{OR}^1)-$ 이다.

[0646] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 H,  $-\text{OR}^1$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{2-7}$  헤테로사이클로알킬이다.

[0647] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-\text{OR}^1$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ , 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  헤테로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된  $C_{2-7}$  헤테로사이클로알킬이다.

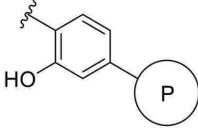
[0648] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 모노사이클릭 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 비치환된 모노사이클릭 아릴이다.

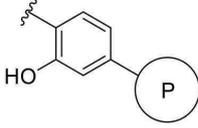
[0649] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는  $C_{1-6}$  알킬, 옥소, 옥심, 하이드록시, 할로- $C_{1-6}$  알킬, 디할로- $C_{1-6}$  알킬, 트리할로- $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시- $C_{3-7}$  사이클로알킬, 할로- $C_{1-6}$  알콕시, 디할로- $C_{1-6}$  알콕시, 트리할로- $C_{1-6}$  알콕시, 하이드록시, 시아노, 할로젠, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노, 디- $C_{1-6}$  알킬아미노, 헤테로아릴, 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 아릴로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노,  $-C(=O)NH-$   $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴,  $-NHC(=O)-C_{1-6}$  알킬헤테로아릴,  $C_{1-6}$  알킬- $C(=O)NH-$ 헤테로아릴,  $C_{1-6}$  알킬- $NHC(=O)-$ 헤테로아

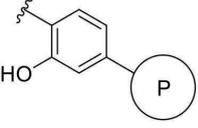
릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 5원 내지 7원 사이클로알케닐, 또는 S, O 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5원, 6원 또는 9원 헤테로사이클로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기로 치환된 2-하이드록시-페닐이다.

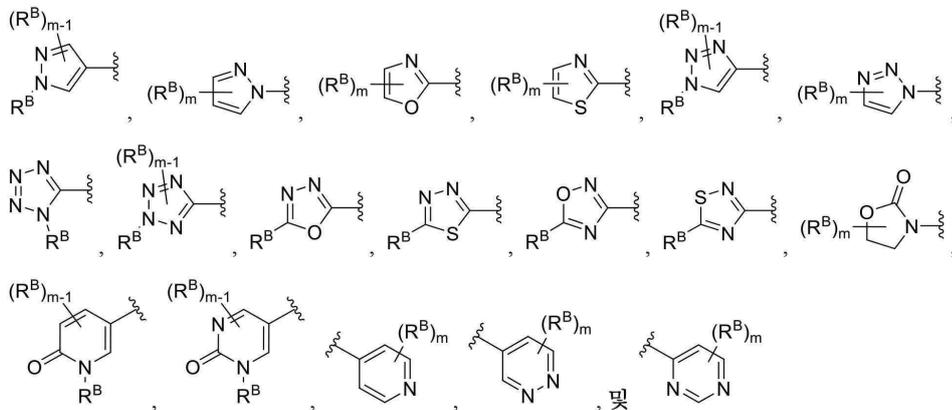
[0650] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 2개의 C<sub>1-6</sub> 알킬로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 2개의 C<sub>1-6</sub> 알킬 기들은 이들이 결합된 원자와 조합하여 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다.

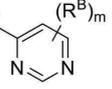
[0651] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 헤테로아릴로 치환된 2-하이드록시-페닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5개, 6개, 9개 또는 10개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고, 옥소, 하이드록시, 니트로, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알케닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬-OH, 트리할로-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 4원 내지 7원 헤테로사이클-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0652] 일부 실시양태에서, 고리 Q는  이고, 여기서 고리 P는 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양

태에서, 고리 Q는  이고, 여기서 고리 P는 아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

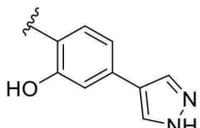
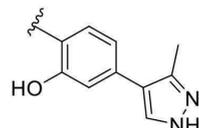
 이고, 여기서 고리 P는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된다:

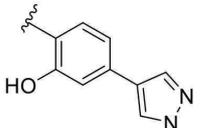
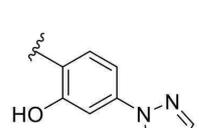


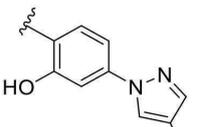
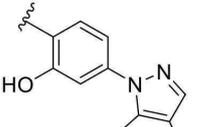
[0653] , 및 

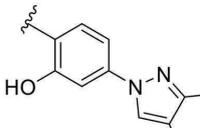
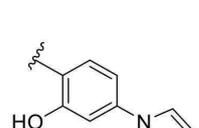
[0654] 상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

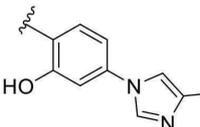
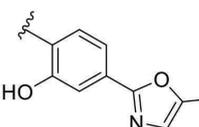
[0655]

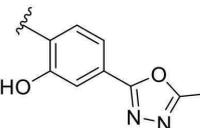
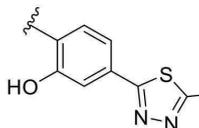
일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부

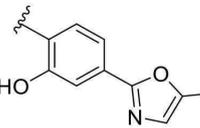
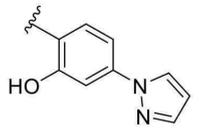
실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시

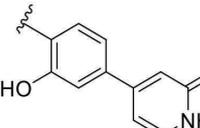
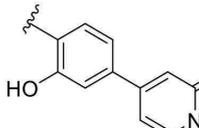
양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실

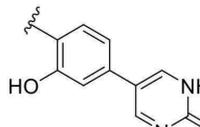
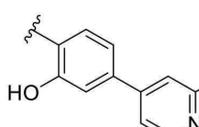
시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시

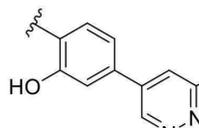
양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실

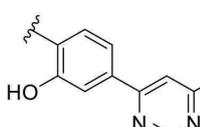
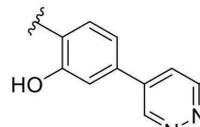
시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부

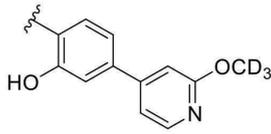
실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부

실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일

부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이

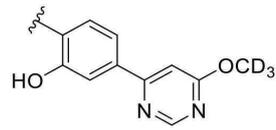
다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서,



고리 Q는

이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는



이다.

[0656]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 3 위치에서 하이드록시로 임의적으로 치환되고 하이드록시, 시아노, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, 비치환된 또는 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, -NHC(=O)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알킬렌-4원 내지 7원 헤테로사이클, 4원 내지 7원 헤테로사이클, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 더 치환된 2-나프틸이다.

[0657]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다. 일부 실시양태에서, 고리 Q는 이다.

[0658]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 또는 이고, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, -OR<sup>1</sup>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이다.

[0659]

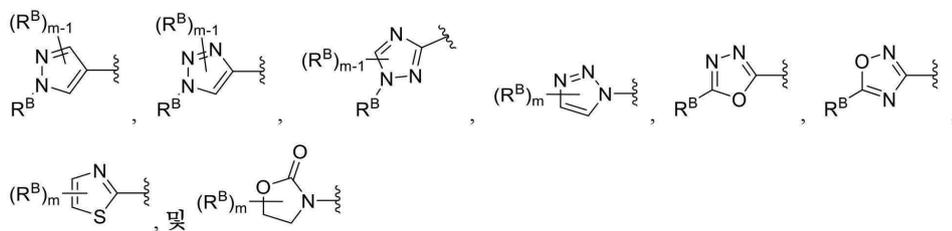
일부 실시양태에서, 고리 Q는 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0660]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 5개 또는 6개의 고리 원자, 및 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 갖는 페닐 또는 헤테로아릴로 치환되고, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노, 하이드록시-C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노-C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는, 1개 내지 4개의 고리 질소 원자를 갖는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

[0661]

일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:



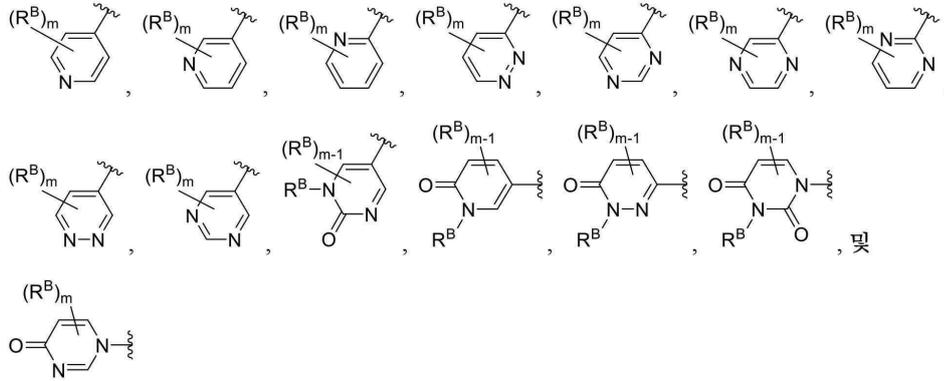
[0662]

[0663]

상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비

치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0664] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다:

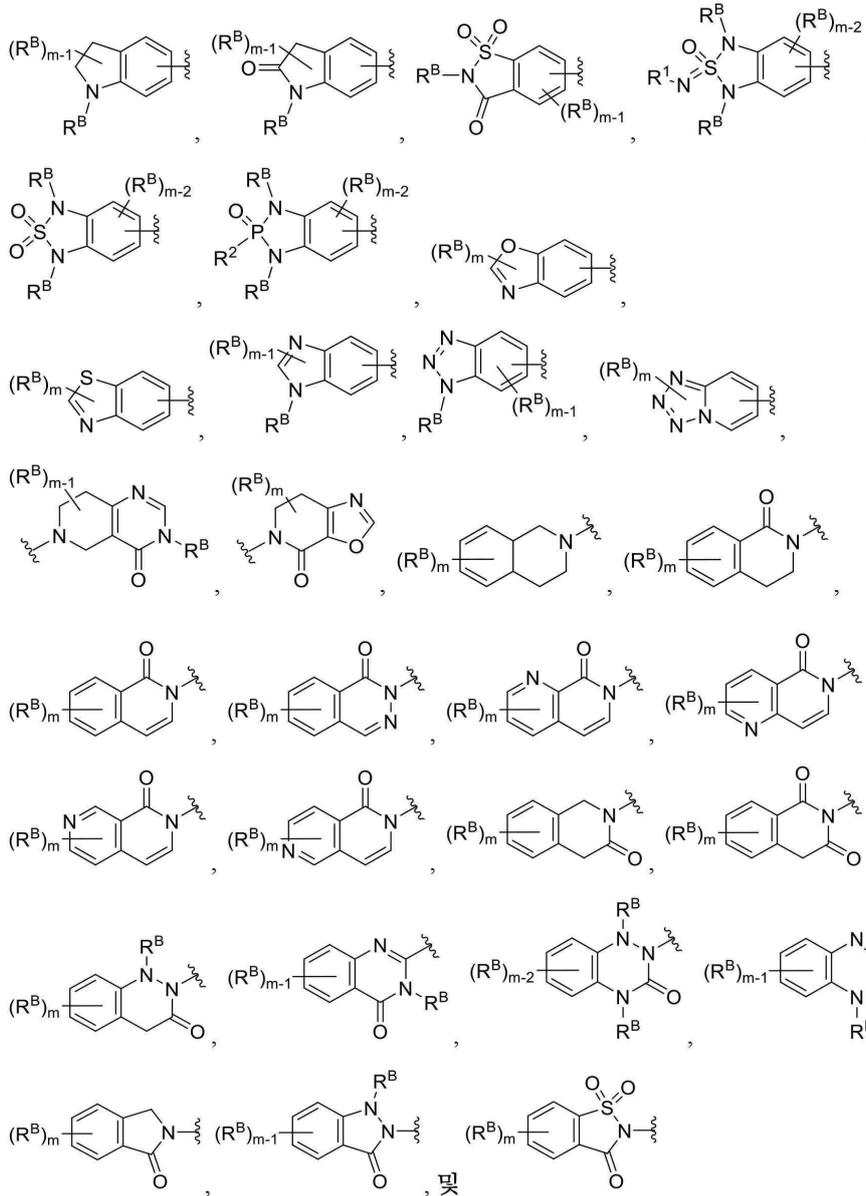


[0665] 상기 식에서, R<sup>B</sup>는 시아노, 할로젠, 하이드록시, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 치환 또는 비치환된 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 0, 1, 2 또는 3이다.

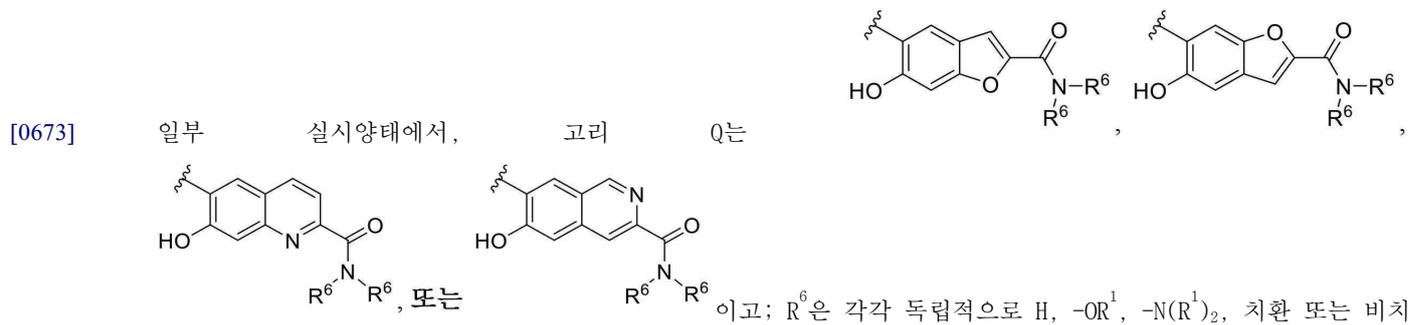
[0667] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 8개 내지 10개의 고리 원자, 및 N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 갖고 시아노, 옥심, 할로젠, 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알킬닐, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 하이드록시로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 아미노, 모노-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노 및 디-C<sub>1-6</sub> 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되는 융합된 비사이클릭 헤테로아릴이다.

[0668] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴, 5-6 융합된 헤테로아릴, 5-5 융합된 헤테로아릴, 7-5 융합된 헤테로아릴, 또는 5-7 융합된 헤테로아릴이다.

[0669] 일부 실시양태에서, 고리 Q는 하기 기들로 구성되는 군으로부터 선택된 6-5 융합된 헤테로아릴, 6-6 융합된 헤테로아릴, 또는 5-6 융합된 헤테로아릴이다:



[0672] 상기 식에서,  $R^B$ 는 시아노, 할로겐, 하이드록시, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $-OCH_3$ ,  $-OCD_3$ , 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 치환 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시, 치환 또는 비치환된  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{2-8}$  헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬-헤테로아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-아릴, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시-헤테로아릴, 및 하이드록시로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  알콕시, 아미노, 모노- $C_{1-6}$  알킬아미노 및 디- $C_{1-6}$  알킬아미노로부터 각각 독립적으로 선택되고; m은 1, 2 또는 3이다.



환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나; 2개의 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬이다.

[0674] 일부 실시양태에서, X는 -NR<sup>3</sup>이다.

[0675] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OR<sup>1</sup>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이다.

[0676] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OR<sup>1</sup>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 또는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCD<sub>3</sub>이다.

[0677] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CD<sub>3</sub>이다.

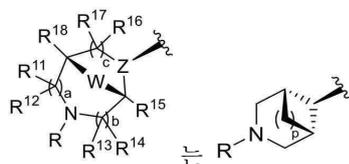
[0678] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 CF<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>이다.

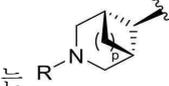
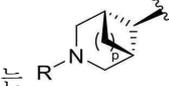
[0679] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>3</sub> 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

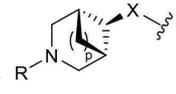
[0680] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 또는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다.

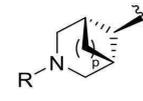
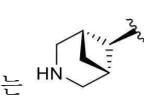
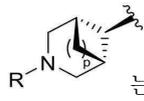
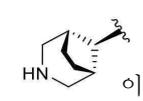
[0681] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로헥실이다.

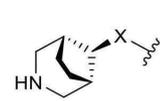
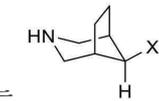
[0682] 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 또는 사이클로옥테닐이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로펜테닐이다. 일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 사이클로헥세닐이다.

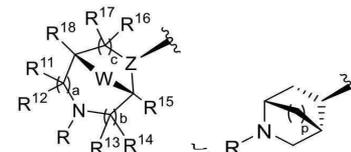
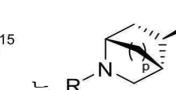


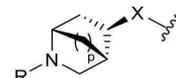
[0683] 일부 실시양태에서,  는 R-N  이고, 여기서 p는 1, 2 또는 3이다.

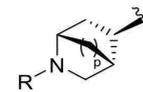
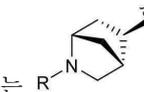
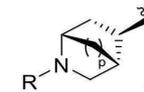
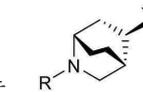
[0684] 일부 바람직한 실시양태에서, X는 의 적도 위치에 있다.

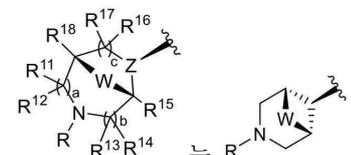
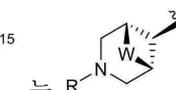
[0685] 일부 실시양태에서, 는 이다. 일부 실시양태에서, 는 이다.

[0686] 일부 바람직한 실시양태에서, X는 의 적도 위치에 있다. 일부 다른 바람직한 실시양태에서, 는 의 구조를 갖는다.

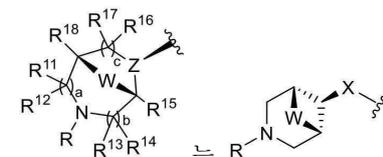
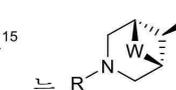
[0687] 일부 실시양태에서, 는 이고, 여기서 p는 1, 2 또는 3이다.

[0688] 일부 바람직한 실시양태에서, X는 의 적도 위치에 있다.

[0689] 일부 실시양태에서, 는 이다. 일부 실시양태에서, 는 이다.

[0690] 일부 실시양태에서, 는 이고, 여기서 W는 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-이다.

[0691] 일부 바람직한 실시양태에서, X는 의 적도 위치에 있고, 여기서 W는 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-이다.

[0692] 일부 실시양태에서, 는 이고, 여기서 W는 -CH<sub>2</sub>N(R<sup>19</sup>)CH<sub>2</sub>-이고, 여기서 R<sup>19</sup>는 H, D, -CN, -OH, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -S(=O)R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>1</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -C(=O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로사이클로알킬이다.

[0693] 일부 바람직한 실시양태에서, X는 의 적도 위치에 있고, 여기서 W는 -CH<sub>2</sub>N(R<sup>19</sup>)CH<sub>2</sub>-이다.

[0694] 일부 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 라세미체가 아니다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 다른 이성질체를 실질적으로 갖지 않는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 다른 이성질체를 실질적으로 갖지 않는 단일 이성질체이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 25% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 20% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 15% 이하의 다른 이성질체를 포함한다.

일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 10% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 5% 이하의 다른 이성질체를 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 1% 이하의 다른 이성질체를 포함한다.

- [0695] 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 75%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 80%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 85%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 90%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 95%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 96%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 97%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 98%의 입체화학적 순도를 갖는다. 일부 바람직한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 적어도 99%의 입체화학적 순도를 갖는다.
- [0696] 일부 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물의 비대칭 탄소 원자(CR<sup>7</sup>)는 거울상이성질체적으로 농후한 형태로 존재한다. 특정 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물의 비대칭 탄소 원자(CR<sup>7</sup>)는 (S)-배열 또는 (R)-배열에서 적어도 50%의 거울상이성질체 과량, 적어도 60%의 거울상이성질체 과량, 적어도 70%의 거울상이성질체 과량, 적어도 80%의 거울상이성질체 과량, 적어도 90%의 거울상이성질체 과량, 적어도 95%의 거울상이성질체 과량, 또는 적어도 99%의 거울상이성질체 과량을 갖는다.
- [0697] 일부 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 표 1A, 표 1B 또는 표 1C의 화합물로부터 선택된다.
- [0698] 다양한 가변기들에 대해 전술된 기들의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 본 명세서 전체에서, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 당분야에서 숙련된 자에 의해 선택된다.
- [0699] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV) 또는 (V)의 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된다:
- [0700] (6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(피페라진-1-일)메탄온;
- [0701] 2-(6-(피페리딘-4-일티오)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0702] (3,6-디아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메탄온;
- [0703] 2-(6-((6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0704] (3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메탄온;
- [0705] 2-(6-((8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0706] 2-(6-(옥타하이드로-1,6-나프티리딘-1(2H)-일)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0707] 2-(6-(메톡시(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0708] 2-(6-(하이드록시(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)메틸)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0709] (6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(3,3,5,5-테트라메틸피페라진-1-일)메탄온;
- [0710] (6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)메탄온;
- [0711] 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)티오)피리다진-3-일)페놀;
- [0712] 2-(6-((2-메톡시에톡시)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0713] 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)리덴)메틸)피리다진-3-일)페놀;
- [0714] 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)(트리플루오로메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀;
- [0715] 2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0716] 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)페놀;
- [0717] 2-(6-((3-플루오로프로필)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0718] 5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)피리다진-3-

일)페놀;

- [0719] 3-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-7-메톡시나프탈렌-2-올;
- [0720] 2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0721] 2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0722] 2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸옥사졸-2-일)페놀;
- [0723] 2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0724] 5-(4-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [0725] 5-(4-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리미딘-2(1H)-온;
- [0726] 2-(6-((2-메톡시에톡시)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)메틸)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0727] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0728] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(5-메틸옥사졸-2-일)페놀;
- [0729] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0730] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0731] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0732] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0733] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0734] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [0735] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0736] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0737] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0738] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0739] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀;
- [0740] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)페놀;
- [0741] 3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-7-메톡시나프탈렌-2-올;
- [0742] 3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)나프탈렌-2,7-디올;
- [0743] 6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)이소퀴놀린-7-올;
- [0744] 6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-1-메틸이소퀴놀린-7-올;
- [0745] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0746] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)티오)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;

- [0747] ((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메탄온;
- [0748] 2-(6-(1-((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)비닐)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0749] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸옥사졸-2-일)페놀;
- [0750] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0751] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0752] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0753] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0754] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0755] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [0756] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0757] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0758] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0759] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0760] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀;
- [0761] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)페놀;
- [0762] 3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-메톡시나프탈렌-2-올;
- [0763] 3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)나프탈렌-2,7-디올;
- [0764] 6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)이소퀴놀린-7-올;
- [0765] 6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-1-메틸이소퀴놀린-7-올;
- [0766] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0767] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0768] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0769] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2,3-디플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0770] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-

(2-메톡시피리딘-4-일)페놀;

- [0771] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페놀;
- [0772] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0773] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0774] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온;
- [0775] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2,3-디플루오로-5-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온;
- [0776] 2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0777] 2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0778] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀;
- [0779] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀;
- [0780] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0781] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0782] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0783] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0784] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀;
- [0785] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀;
- [0786] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;
- [0787] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;
- [0788] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀;
- [0789] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀;
- [0790] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;
- [0791] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;

루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;

- [0792] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0793] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0794] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1,2,3-트리아진-5-일)페놀;
- [0795] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(1,2,3-트리아진-5-일)페놀;
- [0796] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(1,2,3-트리아진-5-일)페놀;
- [0797] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0798] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0799] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0800] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀;
- [0801] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀;
- [0802] 2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0803] 2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0804] 2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0805] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0806] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0807] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0808] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0809] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0810] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0811] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0812] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-2,3-디플루오로-

5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;

- [0813] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0814] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0815] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2,3-디플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0816] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0817] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0818] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)-5-플루오로피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0819] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0820] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)-5-플루오로피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0821] 7-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸이소퀴놀린-3-카복스아미드;
- [0822] 7-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸이소퀴놀린-3-카복스아미드;
- [0823] 6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-하이드록시-N-메틸퀴놀린-2-카복스아미드;
- [0824] 6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-1-플루오로-7-하이드록시-N-메틸-2-나프트아미드;
- [0825] 6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-7-하이드록시-N-메틸-2-나프트아미드;
- [0826] 6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-7-하이드록시-N-메틸-2-나프트아미드;
- [0827] 6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-1-플루오로-7-하이드록시-N-메틸-2-나프트아미드;
- [0828] 2-(6-(사이클로프로필(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0829] 2-(6-(사이클로부틸(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0830] 2-(6-(옥타하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0831] 2-(6-(1,7-디아자스피로[3.5]노난-1-일)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0832] 2-(6-((2-메톡시에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0833] 2-(5-(메틸(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0834] 2-(5-(메틸(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0835] 2-(5-(메틸(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피라진-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0836] 2-(6-(((1R,5S,6s)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;

- [0837] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0838] 2-(6-(((1R,3r,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0839] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0840] 2-(6-(((1R,3r,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0841] 2-(6-(메틸((3R,5r,6S)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0842] 2-(6-(메틸((3R,5s,6S)-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-5-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0843] 2-(6-(((1R,5S,8s)-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0844] 2-(6-(((1R,5S,8r)-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0845] 2-(6-(((1R,4R,5S)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0846] 2-(6-(((1S,4S,5R)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0847] 2-(6-(((1R,4R,5R)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0848] 2-(6-(((1S,4S,5S)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0849] 2-(6-(((1R,3r,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0850] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0851] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0852] 2-(6-(((1R,3r,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0853] 2-(6-(((1R,5S,7r)-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0854] 2-(6-(((1R,5S,7s)-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0855] 2-(6-(((1R,5S,7r)-1,5-디메틸-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0856] 2-(6-(((1R,5S,7s)-1,5-디메틸-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0857] 2-(6-(((1R,5S,7s)-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0858] 2-(6-(((1R,5S,7r)-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0859] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0860] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0861] 6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)퀴놀린-7-올;
- [0862] 3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-메톡시나프탈렌-2-올;
- [0863] 6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- [0864] 3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-(플루오로메톡시)나프탈렌-2-올;

- [0865] 3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-올;
- [0866] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0867] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0868] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0869] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온;
- [0870] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0871] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀;
- [0872] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페놀;
- [0873] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0874] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0875] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-플루오로-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0876] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0877] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-2-메틸페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0878] 5-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀;
- [0879] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리미딘-2(1H)-온;
- [0880] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸-1,3,5-트리아진-2(1H)-온;
- [0881] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0882] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [0883] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [0884] 5-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-4-일)-2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀;
- [0885] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페놀;

- [0886] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온;
- [0887] 6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드;
- [0888] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-플루오로-6-메톡시피리딘-4-일)페놀;
- [0889] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-6-플루오로피리딘-2-올;
- [0890] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0891] 5-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드;
- [0892] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온;
- [0893] 6-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온;
- [0894] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카보니트릴;
- [0895] 1-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-4-카보니트릴;
- [0896] 1-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-4-카보니트릴;
- [0897] 6-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온;
- [0898] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피콜리노니트릴;
- [0899] 1-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸-4-카보니트릴;
- [0900] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0901] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0902] 1-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1H-피롤-3-카보니트릴;
- [0903] 5-(2,6-디플루오로피리딘-4-일)-2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀;
- [0904] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;
- [0905] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;
- [0906] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-플루오로-6-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀;

- [0907] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀;
- [0908] 4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-올;
- [0909] 4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4'-플루오로-3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-올;
- [0910] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메톡시피리딘-3-일)페놀;
- [0911] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일)페놀;
- [0912] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0913] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0914] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀;
- [0915] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀;
- [0916] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0917] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0918] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀;
- [0919] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0920] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0921] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0922] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀;
- [0923] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;
- [0924] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;
- [0925] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페놀;
- [0926] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-테트라졸-5-일)페놀;
- [0927] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메틸옥사졸-5-일)페놀;
- [0928] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(3-메틸이속사졸-5-일)

페놀;

- [0929] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0930] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0931] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀;
- [0932] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)페놀;
- [0933] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)페놀;
- [0934] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페놀;
- [0935] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메틸피리딘-3-일)페놀;
- [0936] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메틸피리미딘-5-일)페놀;
- [0937] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온;
- [0938] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메틸피리다진-3-일)페놀;
- [0939] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0940] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0941] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0942] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페놀;
- [0943] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페놀;
- [0944] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0945] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0946] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀;
- [0947] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0948] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0949] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀;
- [0950] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀;
- [0951] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;

- [0952] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페놀;
- [0953] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-테트라졸-5-일)페놀;
- [0954] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(2-메틸옥사졸-5-일)페놀;
- [0955] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(3-메틸이속사졸-5-일)페놀;
- [0956] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)페놀;
- [0957] 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)페놀;
- [0958] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0959] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온;
- [0960] 5-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드;
- [0961] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0962] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0963] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온;
- [0964] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0965] 6-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온;
- [0966] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀;
- [0967] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;
- [0968] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀;
- [0969] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀;
- [0970] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0971] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀;
- [0972] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메틸옥사졸-5-일)페놀;
- [0973] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(2-메틸옥사졸-5-일)페놀;
- [0974] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀;
- [0975] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;

- [0976] 2-(6-(((1R,3r,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0977] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0978] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀;
- [0979] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온;
- [0980] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-(메틸-d3)피리다진-3(2H)-온;
- [0981] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-(메틸-d3)피리다진-3(2H)-온;
- [0982] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0983] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-(메틸-d3)피리딘-2(1H)-온;
- [0984] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0985] 5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온;
- [0986] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0987] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [0988] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페놀;
- [0989] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온;
- [0990] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온;
- [0991] 4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3'-메톡시-4'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-올;
- [0992] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [0993] 6-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드;
- [0994] 6-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-N,N-디메틸벤조푸란-2-카복사미드;
- [0995] 6-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-N-사이클로프로필-5-하이드록시벤조푸란-2-카복사미드;
- [0996] 5-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드;
- [0997] 5-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N,N-디메틸

벤조푸란-2-카복스아미드;

- [0998] 5-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-N-사이클로프로필-6-하이드록시벤조푸란-2-카복스아미드;
- [0999] 6-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온;
- [1000] 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페놀;
- [1001] 2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀;
- [1002] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-(메틸-d3)옥사졸-5-일)페놀;
- [1003] 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(2-(메틸-d3)옥사졸-5-일)페놀;
- [1004] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리미딘-2(1H)-온;
- [1005] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [1006] 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온;
- [1007] 5-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-4-일)-2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀;
- [1008] 3-아미노-1-(4-(사이클로프로필(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1009] 3-아미노-1-(4-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-카보닐)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1010] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)티오)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1011] 3-아미노-1-((1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온;
- [1012] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1013] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1014] 3-아미노-1-((1R,5S)-6-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로판-1-온;
- [1015] 3-아미노-1-(4-(사이클로부틸(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1016] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메톡시)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1017] 3-아미노-1-(1-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥타하이드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)프로판-1-온;
- [1018] 3-아미노-1-(1-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6(2H)-

일)프로판-1-온;

- [1019] 3-아미노-1-(1-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)프로판-1-온;
- [1020] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)티오)피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1021] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1022] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1023] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(2-메톡시에톡시)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1024] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메틸렌)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1025] 3-아미노-1-(4-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-카보닐)피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1026] 3-아미노-1-(4-(하이드록시(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메틸)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1027] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메톡시)메틸)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1028] 3-아미노-1-(4-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-카보닐)-2,2,6,6-테트라메틸피페라진-1-일)프로판-1-온;
- [1029] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(트리플루오로메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1030] 3-아미노-1-(4-((2-플루오로에틸)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1031] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1032] 3-아미노-1-(4-((3-플루오로프로필)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1033] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(2-메톡시에틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1034] 3-아미노-1-((1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온;
- [1035] 3-아미노-1-((1R,3r,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온;
- [1036] 3-아미노-1-((1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온;
- [1037] 3-아미노-1-((1R,3r,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온;
- [1038] 3-아미노-1-(3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온;
- [1039] 3-아미노-1-(4-((5-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피라진-2-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1040] 3-아미노-1-(4-((5-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피라진-2-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페

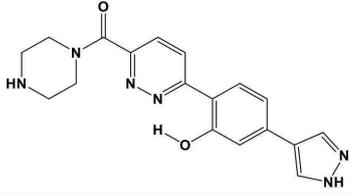
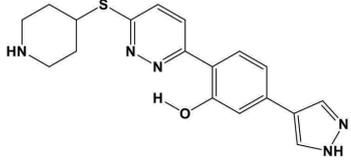
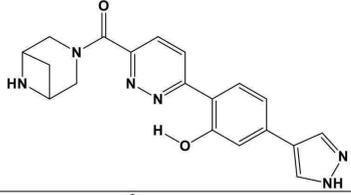
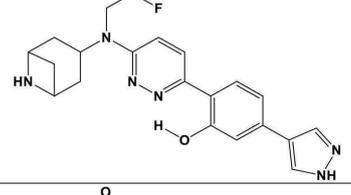
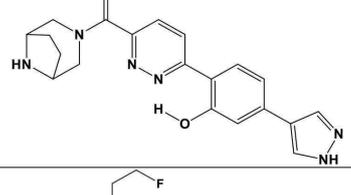
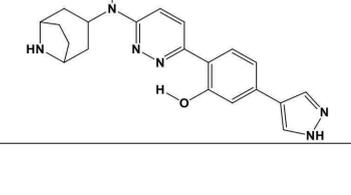
리딘-1-일)프로판-1-온;

- [1041] 3-아미노-1-(4-((5-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피라진-2-일)옥시)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1042] 3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리딘-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1043] 3-아미노-1-(4-((2-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리미딘-5-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1044] 5-(4-(5-((1-(3-아미노프로파노일)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)(메틸)아미노)피라진-2-일)-3-하이드록시페닐)피리미딘-2(1H)-온;
- [1045] 1-(4-((4-(5-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)-3-하이드록시페닐)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)-3-아미노프로판-1-온;
- [1046] 2'-(4-((1-(3-아미노프로파노일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-2-하이드록시페닐)-[5,5'-비피리미딘]-2(1H)-온;
- [1047] (E)-3-(4-아미노페닐)-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;
- [1048] 3-(4-아미노페닐)-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온;
- [1049] 1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)-2-(피페리딘-4-일)에탄-1-온;
- [1050] 4-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산;
- [1051] 1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)-2-(2-(메틸아미노)에톡시)에탄-1-온;
- [1052] 4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸-N-(3-(메틸아미노)프로필)피페리딘-1-카복스아미드;
- [1053] (4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)(피페리딘-4-일)메탄온;
- [1054] 1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-온;
- [1055] 2-(아세트디딘-3-일)-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)에탄-1-온;
- [1056] 1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)펜트-4-인-1-온.
- [1057] 예시적 SMSM 화합물은 표 1A, 표 1B 및 표 1C에 요약되어 있다.

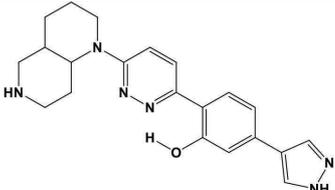
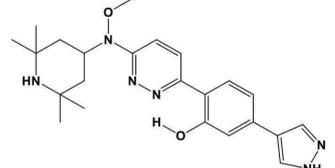
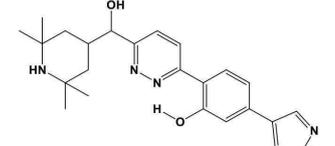
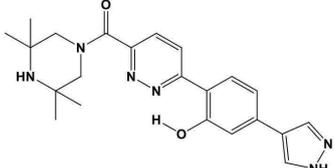
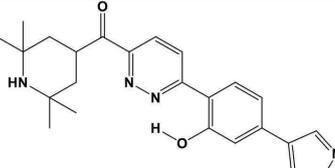
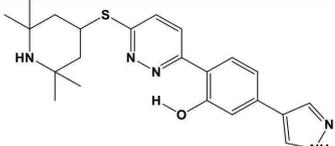
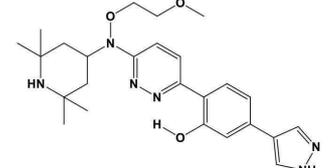
[1058]

[표 1A]

예시적 SMSM 화합물

SMSM#	구조	명칭
1		(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(피페라진-1-일)메탄온
2		2-(6-(피페리딘-4-일티오)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
3		(3,6-디아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메탄온
4		2-(6-((6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
5		(3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메탄온
6		2-(6-((8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀

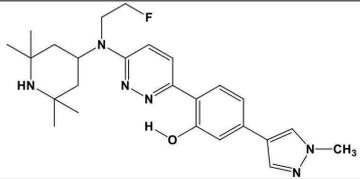
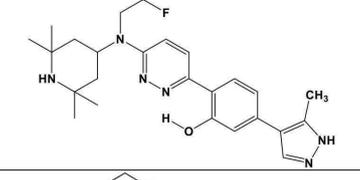
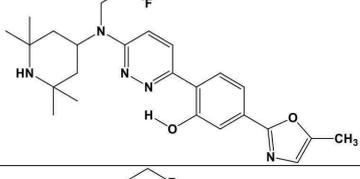
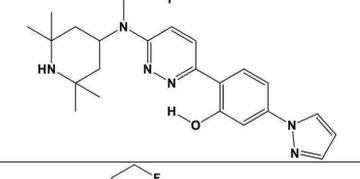
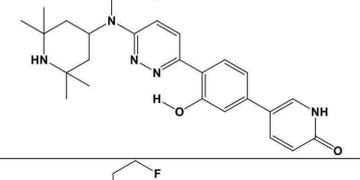
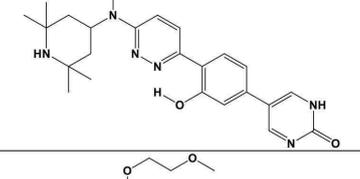
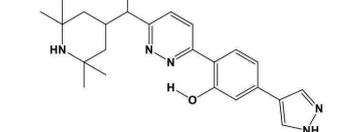
[1059]

SMSM#	구조	명칭
7		2-(6-(옥타하이드로-1,6-나프티리딘-1(2H)-일)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
8		2-(6-(메톡시(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
9		2-(6-(하이드록시(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)메틸)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
10		(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(3,3,5,5-테트라메틸피페리딘-1-일)메탄온
11		(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)메탄온
12		5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)티오)피리다진-3-일)페놀
13		2-(6-((2-메톡시에톡시)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀

[1060]

SMSM#	구조	명칭
14		5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)페놀
15		5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)(트리플루오로메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀
16		2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
17		5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)페놀
18		2-(6-((3-플루오로프로필)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
19		5-(1H-피라졸-4-일)-2-(6-((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노)피리다진-3-일)페놀
20		3-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-7-메톡시나프탈렌-2-일

[1061]

SMSM#	구조	명칭
21		2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀
22		2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀
23		2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸옥사졸-2-일)페놀
24		2-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀
25		5-(4-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온
26		5-(4-(6-((2-플루오로에틸)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리미딘-2(1H)-온
27		2-(6-((2-메톡시에톡시)(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)메틸)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀

[1062]

SMSM#	구조	명칭
28		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
29		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(5-메틸옥사졸-2-일)페놀
30		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀
31		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀
32		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀
33		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀
34		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀
35		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온

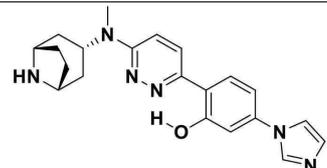
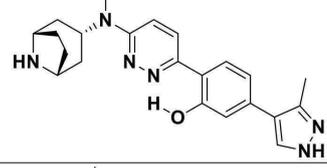
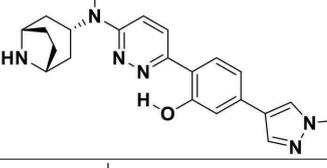
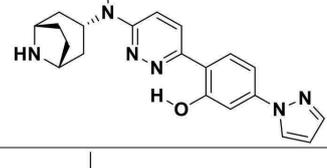
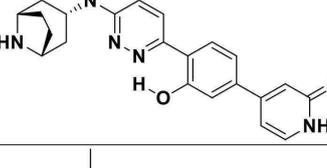
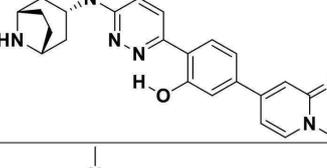
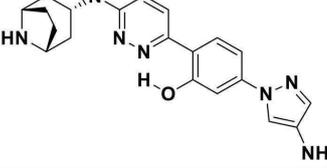
[1063]

SMSM#	구조	명칭
36		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온
37		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)페놀
38		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀
39		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀
40		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀
41		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)페놀
42		3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-7-메톡시나프탈렌-2-올
43		3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)나프탈렌-2,7-디올

[1064]

SMSM#	구조	명칭
44		6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-피리다진-3-일)이소퀴놀린-7-올
45		6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-피리다진-3-일)-1-메틸이소퀴놀린-7-올
46		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
47		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)티오)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
48		((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메탄온
49		2-(6-(1-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)비닐)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
50		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸옥사졸-2-일)페놀
51		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀

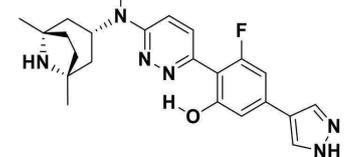
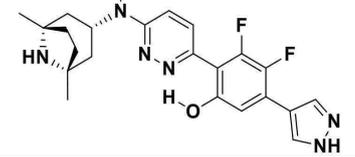
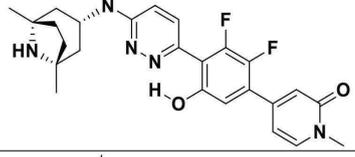
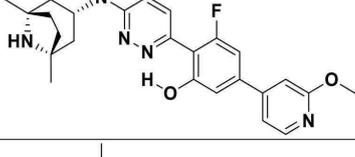
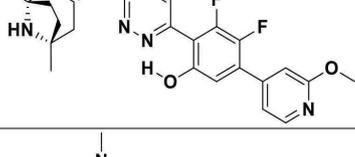
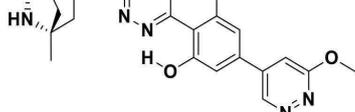
[1065]

SMSM#	구조	명칭
52		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀
53		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀
54		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀
55		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀
56		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온
57		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온
58		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)페놀

[1066]

SMSM#	구조	명칭
59		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀
60		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀
61		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀
62		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)페놀
63		3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-메톡시나프탈렌-2-올
64		3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)나프탈렌-2,7-디올
65		6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)이소퀴놀린-7-올
66		6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-1-메틸이소퀴놀린-7-올

[1067]

SMSM#	구조	명칭
67		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀</p>
68		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀</p>
69		<p>4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온</p>
70		<p>4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2,3-디플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온</p>
71		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페놀</p>
72		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페놀</p>
73		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀</p>

[1068]

SMSM#	구조	명칭
74		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
75		5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온
76		5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2,3-디플루오로-5-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온
77		2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
78		2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
79		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀
80		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀

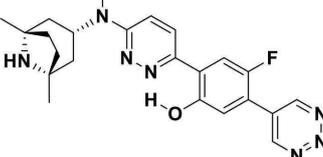
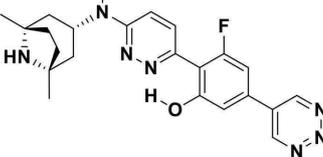
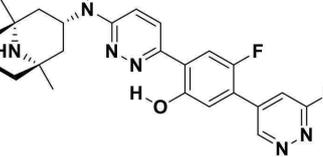
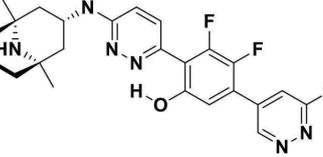
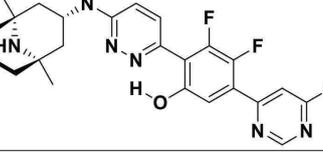
[1069]

SMSM#	구조	명칭
81		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
82		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
83		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
84		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
85		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀
86		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀
87		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀

[1070]

SMSM#	구조	명칭
88		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀
89		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀
90		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀
91		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀
92		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀
93		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀
94		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀

[1071]

SMSM#	구조	명칭
95		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1,2,3-트리아진-5-일)페놀</p>
96		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(1,2,3-트리아진-5-일)페놀</p>
97		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(1,2,3-트리아진-5-일)페놀</p>
98		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀</p>
99		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀</p>
100		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀</p>
101		<p>2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀</p>

[1072]

SMSM#	구조	명칭
102		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀
103		2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
104		2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
105		2-(6-(사이클로프로필((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
106		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
107		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀

[1073]

SMSM#	구조	명칭
108		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(2-플루오로에틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
109		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
110		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-3,4-디플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
111		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀
112		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온
113		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-2,3-디플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온
114		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온
115		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온

[1074]

SMSM#	구조	명칭
116		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2,3-디플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온
117		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온
118		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
119		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)-5-플루오로피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
120		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)-4-플루오로피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
121		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)-5-플루오로피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀
122		7-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸이소퀴놀린-3-카복사미드
123		7-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸이소퀴놀린-3-카복사미드

[1075]

SMSM#	구조	명칭
124		6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-하이드록시-N-메틸퀴놀린-2-카복사미드
125		6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-1-플루오로-7-하이드록시-N-메틸-2-나프트아미드
126		6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-7-하이드록시-N-메틸-2-나프트아미드
127		6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-플루오로-7-하이드록시-N-메틸-2-나프트아미드
128		6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-1-플루오로-7-하이드록시-N-메틸-2-나프트아미드

[1076]

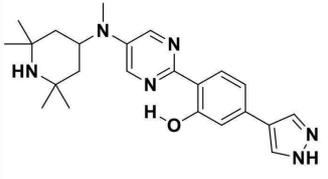
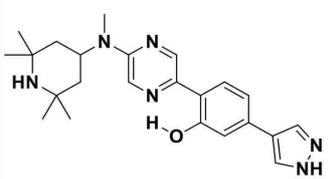
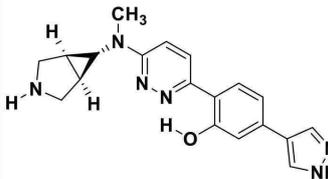
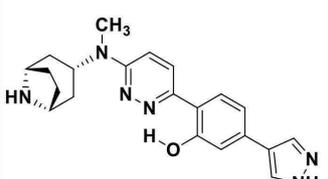
[1077]

[표 1B]

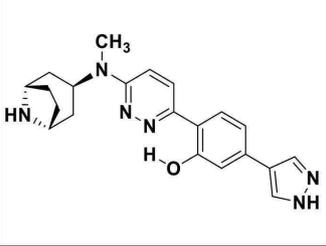
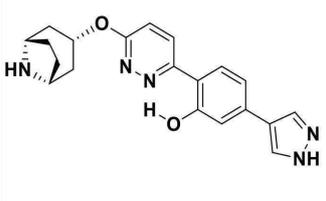
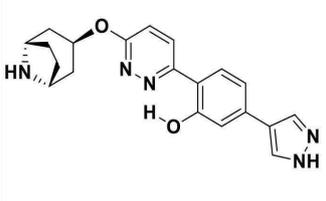
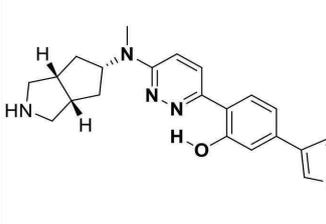
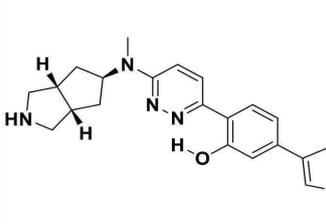
예시적 SMSM 화합물

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
129	251-500				2-(6-(사이클로프로필)테트라메틸피페리딘-4-일)아미노피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.79 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 8.23 - 7.96 (m, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 5.04 - 4.72 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.23 (s, 6h), 1.09 (s, 6h), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.59 (m, 2H).	433.2
130	>1000	>1000	>1000		2-(6-(사이클로부틸)테트라메틸피페리딘-4-일)아미노피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.47 - 4.29 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 4H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 6h), 1.26 (s, 6h).	447.2
131	>1000	101-250	251-500		2-(6-(옥타하이드로[3,2-c]피리딘-1-일)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.70-3.20 (m, 5H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.80-1.70 (m, 7h).	363.2
132	>1000				2-(6-(1,7-디아자스피로[3,5]노난-1-일)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.52 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H).	363.2
133	>1000	501-1000	>1000		2-(6-(2-메톡시에틸)테트라메틸피페리딘-4-일)아미노피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 4H), 3.40 (s, 3h), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.46 (s, 6h), 1.31 (s, 6h).	451.3

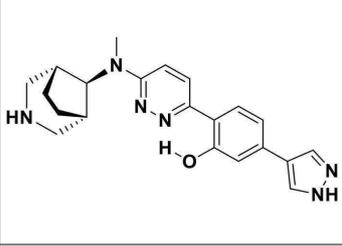
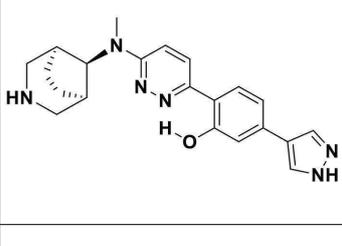
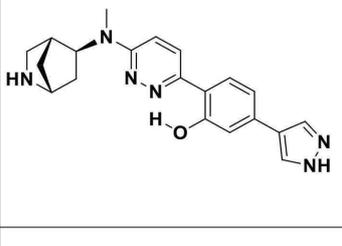
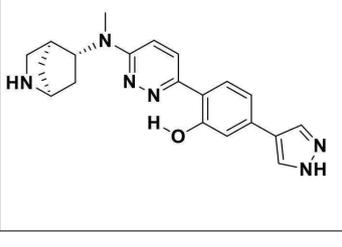
[1078]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
134	>1000	>1000	>1000		2-(5-(메틸(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.46 (s, 2H), 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 2.92 (s, 3 h), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 6 h), 1.25 (s, 6 h).	407.4
135	>1000	>1000	>1000		2-(5-(메틸(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.17 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 2.90 (s, 3 h), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 6 h), 1.32 (s, 1H), 1.27 (s, 6 h).	406.1
136	501-1000	101-250	251-500		2-(5-(메틸(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리딘-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.90 (s, 3 h), 1.61 - 1.44 (m, 4H), 1.30 (s, 6 h), 1.16 (s, 6 h).	407.3
137	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,5S,6s)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-6-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.78 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.34 - 7.95 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.17 (s, 3 h), 3.11 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 1.76 (s, 2H).	349.1
138	10-100	10-100	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.23 - 5.07 (m, 1H), 3.88 - 3.86 (m, 2H), 3.02 (s, 3 h), 2.14 - 2.00 (m, 6 h), 1.83 - 1.81 (m, 2H).	377.2

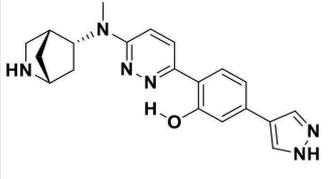
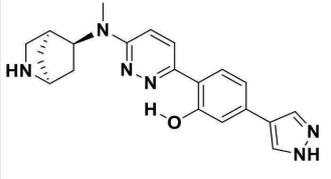
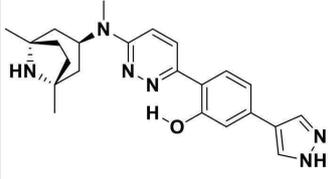
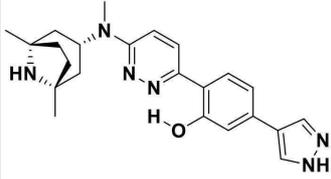
[1079]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
139	>100 0	>100 0	>100 0		2-(6-(((1R,3r,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 7.99 (s, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 3h), 3.91 - 3.81 (m, 3h), 3.71 (s, 3h), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.34 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H).	377.2
140	101-250	10-100	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 3h), 5.61 - 5.57 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 1.95 (s, 4H), 1.80 - 1.74 (m, 2H).	364.2
141	>100 0	>100 0	>100 0		2-(6-(((1R,3r,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 5.53-5.50 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.23-2.09 (m, 6h), 1.96 - 1.82 (m, 2H).	364.0
142	>100 0	251-500	501-1000		2-(6-(메틸((3R,5r,6S)-옥타하이드로사이클로펜타[1,2-c]피롤-5-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 3.08 (s, 3h), 2.97 - 2.71 (m, 6h), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 2H).	377.2
143	>100 0	251-500	501-1000		2-(6-(메틸((3R,5s,6S)-옥타하이드로사이클로펜타[1,2-c]피롤-5-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.39 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 3h), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H).	377.2

[1080]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
144	501-1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,5S,8s)-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.87 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.11 (s, 3h), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 4H).	377.2
145	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,5S,8r)-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.74 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 3h), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.19 (s, 3h), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 4H).	377.2
146	>1000	101-250	251-500		2-(6-(((1R,4R,5S)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.41 - 4.39 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.23 (s, 3h), 3.22 - 3.97 (m, 3h), 2.33 - 1.77 (m, 4H).	363.1
147	>1000	101-250	251-500		2-(6-(((1S,4S,5R)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.41 - 4.38 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.22 (s, 3h), 3.22 - 3.97 (m, 3h), 2.33 - 1.78 (m, 4H).	363.1

[1081]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
148	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,4R,5R)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.20-7.19 (m, 2H), 4.41 - 4.39 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.14 (s, 3h), 3.11 - 2.83 (m, 3h), 2.41 - 1.77 (m, 4H).	363.1
149	>1000	251-500	>1000		2-(6-(((1S,4S,5S)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.20-7.19 (m, 2H), 4.41 - 4.39 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.14 (s, 3h), 3.11 - 2.83 (m, 3h), 2.41 - 1.77 (m, 4H).	363.1
150	>1000				2-(6-(((1R,3r,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.83 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3h), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 2H), 4.93-4.88 (m, 1H), 2.93 (s, 3h), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 6h), 1.19 (s, 6h).	405.2
151	<10	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.87 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 8.20-7.95 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 4.91-4.88 (m, 1H), 2.92 (s, 3h), 1.86 - 1.64 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.24 (s, 6h).	405.2

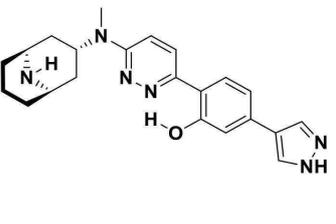
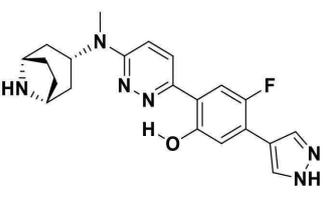
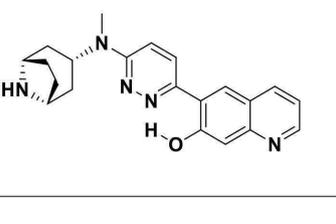
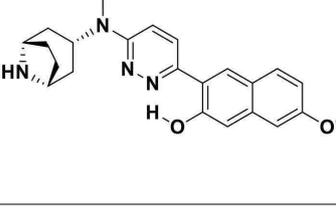
[1082]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
152	101-250	10-100	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-5-(1H-피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.04 (s, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.37 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.18 (s, 6H).	392.2
153	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,3r,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-5-(1H-피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.27 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 5.61 - 5.46 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.13 (s, 6H).	392.2
154	10-100	10-100	10-100		2-(6-(((1R,5S,7r)-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)(메틸)아미노)-5-(1H-피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.86 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.04 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.73 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 4H), 2.31 (s, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H).	393.2
155	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,5S,7s)-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)(메틸)아미노)-5-(1H-피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.90 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.27-8.21 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H).	393.2

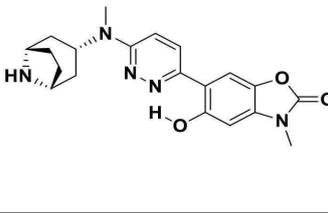
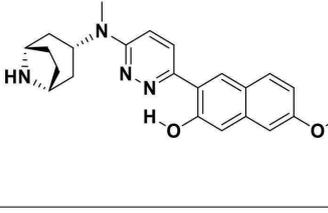
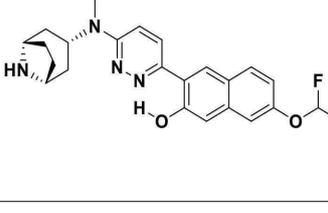
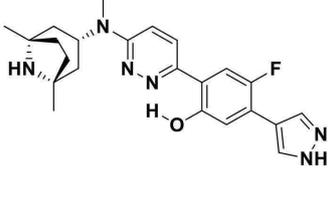
[1083]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
156	10-100				2-(6-(((1R,5S,7r)-1,5-디메틸-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.86 (s, 1H), 12.97 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 3h), 5.90-5.82 (m, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.91 (s, 3h), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 0.91 (s, 6h).	421.3
157	>1000				2-(6-(((1R,5S,7s)-1,5-디메틸-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.88 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.05 (m, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 3h), 2.97 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 0.96 (s, 6h).	421.3
158	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,5S,7s)-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.32 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 2H), 5.47-5.43 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.02 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H).	380.2
159	501-1000	251-500	501-1000		2-(6-(((1R,5S,7r)-3-옥사-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-7-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.29 (s, 1H), 13.03 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.73-3.66 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.42-2.25 (m, 3h), 1.86-1.81 (m, 2H).	380.2

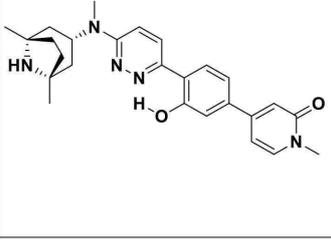
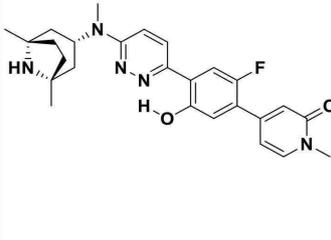
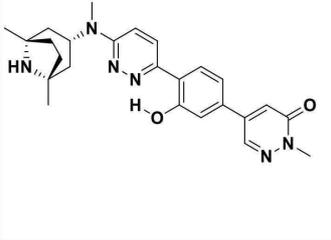
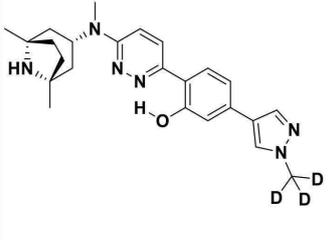
[1084]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
160	<10	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.82 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.71 - 5.56 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 2.92 (s, 3h), 2.05 - 1.91 (m, 3h), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 5H).	391.2
161	<10	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.48 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.97 (s, 3h), 2.09 - 1.84 (m, 6h), 1.74 - 1.64 (m, 2H).	395.2
162	251-500				6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)퀴놀린-7-올	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.73 - 8.67 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.04 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 2.99 (s, 3h), 2.03 - 1.91 (m, 6h), 1.75 - 1.68 (m, 2H).	362.2
163	101-250				3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-메톡시나프탈렌-2-올	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.30 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.86 (s, 3h), 3.01 (s, 3h), 2.25-3.21 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 2H).	391.1

[1085]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
164	251-500	10-100	10-100		6-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.25 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.00 - 4.88 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.41 (s, 3h), 2.94 (s, 3h), 2.02 - 1.82 (m, 6h), 1.69 - 1.59 (m, 2H).	382.2
165	10-100				3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-(플루오로메톡시)나프탈렌-2-올	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 54.3 Hz, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 2H), 2.99 (s, 3h), 2.26 - 1.96 (m, 6h), 1.83-1.80 (m, 2H).	409.1
166	501-1000				3-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-7-(디플루오로메톡시)나프탈렌-2-올	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 3h), 7.30 (s, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 74.5 Hz, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 2H), 2.99 (s, 3h), 2.14 - 1.82 (m, 6h), 1.69-1.65 (m, 2H).	427.1
167	<10	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.56 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 2.93 (s, 3h), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	423.3

[1086]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
168	<10	>1000	<10		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.75 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.46 (s, 3h), 2.94 (s, 3h), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 6h), 1.23 (s, 6h).	446.3
169	<10	>1000	<10		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.50 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.45 (dt, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.07 - 4.77 (m, 1H), 3.46 (s, 3h), 2.94 (s, 3h), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 6h), 1.18 (s, 6h).	464.2
170	<10	<10	<10		5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 3.68 (s, 3h), 2.92 (s, 3h), 1.86-1.811 (m, 3h), 1.56-1.51 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	447.3
171	10-100				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 - 8.13 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 4.97-4.89 (m, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 6h), 1.25 (s, 6h).	422.3

[1087]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> <sup>A</sup> (nM)	스플라이스 EC <sub>50</sub> <sup>B</sup> (nM)	스플라이스 IC <sub>50</sub> <sup>C</sup> (nM)	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
172	<10				2-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.87 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 5.01 - 4.85 (m, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	449.3
173	<10				2-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.87 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.25 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.90 (s, 3h), 2.95 (s, 3h), 1.82 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.59-1.53 (m, 6h), 1.18 (s, 6h).	446.2
174	<10				2-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.78 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 2H), 6.17 (d, <i>J</i> = 53.5 Hz, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 2.99 (s, 3h), 2.18 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.44 (s, 6h).	437.2
175	10-100				2-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-플루오로-1H-피라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.04 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.00 (s, 3h), 2.21 - 1.97 (m, 4H), 1.93 - 1.70 (m, 4H), 1.43 (s, 6h).	423.3

[1088]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
176	10-100				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-플루오로-1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	423.3
177	10-100	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.21-8.26 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 5.06-5.09 (m, 1H), 2.97 (s, 3h), 2.16-2.21 (m, 7h), 1.81-2.01 (m, 4H), 1.43 (s, 6h).	420.2
178	251-500				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-2-메틸페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.39 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 3.47 (s, 3h), 2.93 (s, 3h), 2.25 (s, 3h), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	460.3
179	10-100				5-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 59.5 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 6h), 1.21 (s, 6h).	455.3

[1089]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
180	101-250	10-100	10-100		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리미딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.72 (s, 1H), 8.29-8.25 (m, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.47 (s, 3h), 2.95 (s, 3h), 1.85-1.76 (m, 3h), 1.54-1.48 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	447.3
181	251-500				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸-1,3,5-트리아진-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.83 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.05 - 4.87 (m, 1H), 3.43 (s, 3h), 2.95 (s, 3h), 1.91 - 1.75 (m, 3h), 1.57 - 1.47 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	448.2
182	10-100	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.37 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 2.93 (s, 3h), 2.38 (s, 3h), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	419.2
183	10-100				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.81 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 6h), 1.18 (s, 6h).	432.3

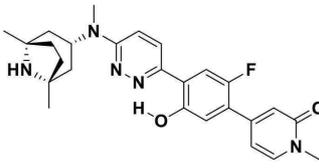
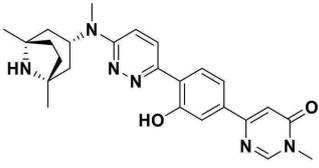
[1090]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
184	10-100				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.48 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.39 (dt, <i>J</i> = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.39 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	450.2
185	501-1000				5-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-4-일)-2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.94 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 4.95-4.94 (m, 1H), 2.95 (s, 3h), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 6h), 1.20 (s, 6h).	482.1
186	>1000	10-100	101-250		2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 2.95 (s, 3h), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 6h), 1.23 (s, 6h).	473.2
187	10-100	<10	<10		4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.88 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 51.1 Hz, 2H), 5.01 - 4.87 (m, 1H), 2.95 (s, 3h), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 6h), 1.18 (s, 6h).	464.1

[1091]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
188	10-100	<10	10-100		6-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.35 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.95 (s, 3 h), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3 h), 1.91 - 1.73 (m, 3 h), 1.57 - 1.42 (m, 6 h), 1.17 (s, 6 h).	436.3
189	10-100				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-플루오로-6-메톡시피리딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.90 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.14 (s, 2H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 6H), 1.23 (s, 6H).	464.3
190	101-250				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-6-플루오로피리딘-2-올	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.86 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 2.95 (s, 3 h), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 6 h), 1.20 (s, 6 h).	450.2
191	<10				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.34 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 4.08 (s, 3 h), 2.94 (s, 3 h), 1.88 - 1.76 (m, 3 h), 1.57 - 1.44 (m, 6 h), 1.17 (s, 6 h).	447.3

[1092]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
192	10-100	<10	<10		5-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.559-8.56 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 2.95 (s, 3h), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3h), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, <i>J</i> = 15.2, 7.8 Hz, 6h), 1.18 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 6h).	436.3
193	<10				4-(4-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.45 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 50.8 Hz, 2H), 5.16 - 4.89 (m, 1H), 2.99 (s, 3h), 2.07 - 1.61 (m, 8h), 1.32 (s, 6h).	482.2
194	10-100				6-(4-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.06 - 4.88 (m, 1H), 3.44 (s, 3h), 2.96 (s, 3h), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.53 (m, 6h), 1.32 - 1.18 (m, 6h).	447.2

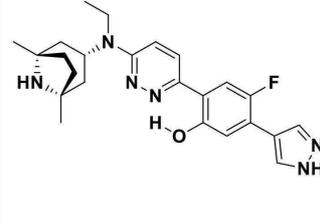
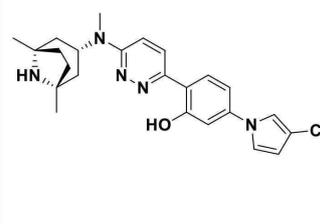
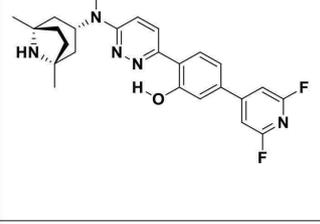
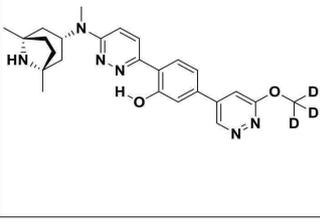
[1093]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
195	501-1000				4-(4-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카보니트릴	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.85 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	443.3
196	251-500				1-(4-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-4-카보니트릴	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.15 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.93 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.42 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	430.0
197	>1000				1-(4-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-4-카보니트릴	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 6H), 1.16 (s, 6H).	448.2

[1094]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
198	<10				6-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.33 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 6H), 1.33 (s, 6H).	465.4
199	10-100				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피롤리노니트릴	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	441.0
200	101-250				1-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸-4-카보니트릴	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.24 (m, 3h), 4.93 (s, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.36 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	430.0
201	10-100				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(에틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.81 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 8.22 - 7.98 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	419.0

[1095]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
202	10-100				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(에틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.56 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.80 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 4.98 - 4.79 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 6H), 1.21 - 1.10 (m, 9H).	437.0
203	10-100				1-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1H-피롤-3-카보니트릴	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.2 (s, 1H), 8.35 - 8.32 (m, 1H), 8.25 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	429.2
204	100-500				5-(2,6-디플루오로피리딘-4-일)-2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	452.2
205	<10				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14.00 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.40 - 8.18 (m, 1H), 8.12 - 7.94 (m, 1H), 7.66 - 7.23 (m, 4H), 5.09 - 4.81 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	450.3

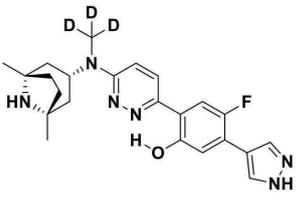
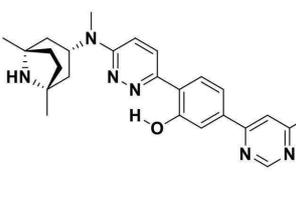
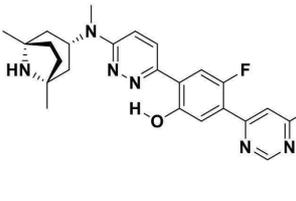
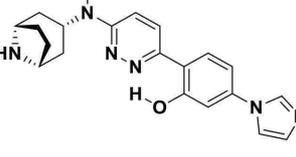
[1096]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
206	<10				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-(메톡시-d3)피리다진-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.21 - 9.01 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 8.02 - 7.78 (m, 1H), 7.44 - 7.07 (m, 3H), 5.06 - 4.79 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	468.2
207	10-100				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-플루오로-6-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.88 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.13 (s, 2H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.52 (m, 6H), 1.28 (s, 6H).	467.3
208	>100				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-(메톡시-d3)피리딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.61 (s, 1H), 8.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	485.3
209	>100				4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-올	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.80 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.04 - 4.76 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	445.2

[1097]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
210	251-500				4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4'-플루오로-3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-올	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.95 - 13.18 (m, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 4H), 4.99-4.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.92 - 1.66 (m, 3H), 1.62 - 1.29 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	463.2
211	251-500				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메톡시피리딘-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.90 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 3h), 5.02 - 4.87 (m, 1H), 3.93 (s, 3h), 2.94 (s, 3h), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	446.3
212					2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-플루오로-4-메톡시피리딘-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.95 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 5.02 - 4.80 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	464.3
213	<10				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.15 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.06 - 4.87 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 6H), 1.17 (s, 6H).	465.4

[1098]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
214					2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸-d3)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.56 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 6H), 1.18 (s, 6H).	426.1
215					2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.60 - 1.36 (m, 6H), 1.12 (s, 6H).	447.3
216					2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.12 - 4.90 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.55 (m, 6H), 1.28 (s, 6H).	485.1
217	10-100	<10	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.92 (s, 3h), 1.84 - 1.68 (m, 6h), 1.56 - 1.47 (m, 2H).	377.2

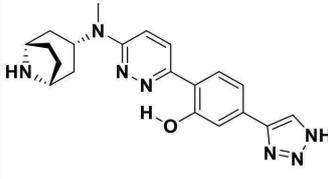
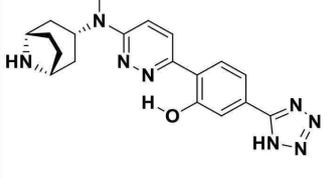
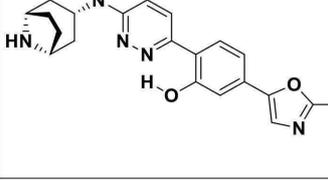
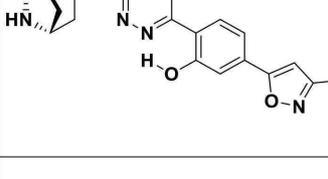
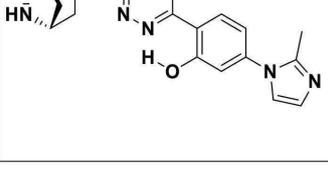
[1099]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
218	10-100	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.23 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.93 (s, 3h), 2.16 (s, 3h), 1.85 - 1.70 (m, 6h), 1.59 - 1.48 (m, 2H).	391.1
219	>100 0	10-100	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-옥사디아졸-2-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.68 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3h), 5.13 - 4.94 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.02 (s, 3h), 2.60 (s, 3h), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 4H), 1.80 - 1.72 (m, 2H).	393.2
220	10-100	<10	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.11 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.0 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.62 - 6.51 (m, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.95 (s, 3h), 1.98 - 1.69 (m, 6h), 1.56-1.52 (m, 2H).	377.4
221	101-250	10-100	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3h), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.93 (s, 3h), 2.10 (s, 3h), 1.83 - 1.69 (m, 6h), 1.56 - 1.48 (m, 2H).	391.3

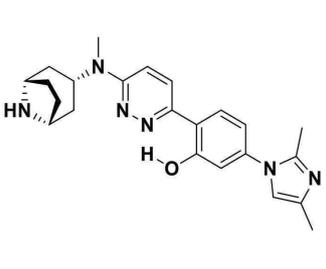
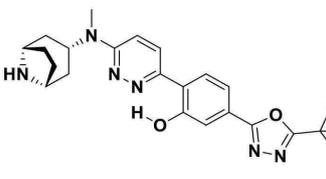
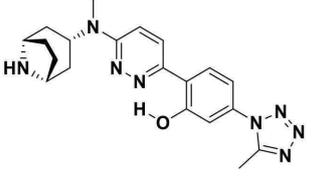
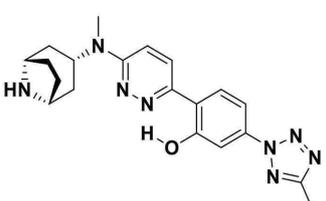
[1100]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
222	10-100	<10	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 3 h), 6.34 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.93 (s, 3 h), 2.28 (s, 3 h), 1.85 - 1.69 (m, 6 h), 1.53 (m, 2H).	391.3
223	10-100	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 3 h), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.00 (m, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 2H), 3.01 (s, 3 h), 2.11 - 1.89 (m, 6 h), 1.80 - 1.67 (m, 2H).	378.3
224	101-250	<10	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.91 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.95 (s, 3 h), 1.85 - 1.70 (m, 6 h), 1.61 - 1.48 (m, 2H).	378.2
225	10-100	10-100	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 3 h), 4.93 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.94 (s, 3 h), 2.33 (s, 3 h), 1.84 - 1.66 (m, 6 h), 1.56-1.52 (m, 2H).	392.2

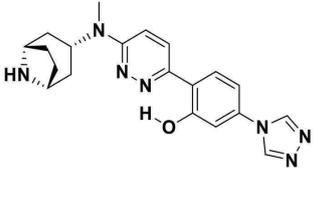
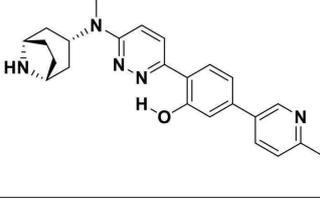
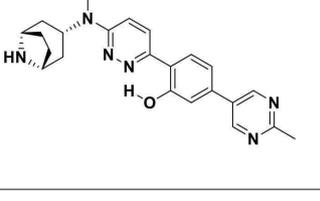
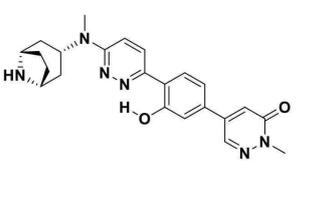
[1101]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
226	101-250	10-100	10-100		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.02 (s, 3h), 2.12 - 2.01 (m, 6h), 1.84 - 1.77 (m, 2H).	378.3
227	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-테트라졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3h), 2.13 - 1.98 (m, 6h), 1.81-1.77 (m, 2H).	379.3
228	10-100	<10	10-100		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메틸옥사졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.13 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.02 (s, 3h), 2.56 (s, 3h), 2.05 - 1.95 (m, 6h), 1.77 - 1.71 (m, 2H).	392.2
229	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(3-메틸이속사졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.87 (s, 3h), 2.19 (s, 3h), 1.82 - 1.65 (m, 6h), 1.57 - 1.42 (m, 2H).	392.3
230	>1000	101-250	501-1000		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.99 (s, 1H), 8.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.96 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.98 (s, 3h), 2.36 (s, 3h), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.89 (s, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 2H).	391.2

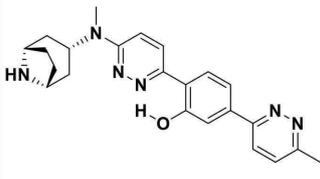
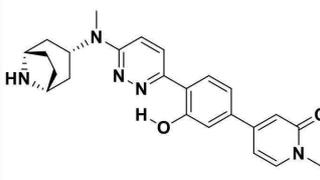
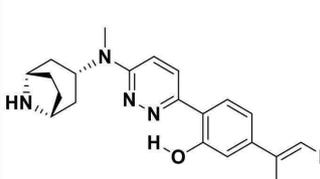
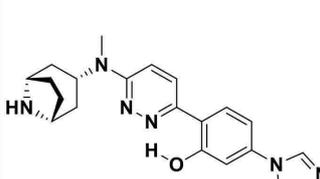
[1102]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
231	>1000	251-500	501-1000		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.04 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 4.97 - 4.82 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.94 (s, 3 h), 2.31 (s, 3 h), 2.09 (s, 3 h), 1.86 - 1.70 (m, 6 h), 1.59 - 1.50 (m, 2H).	405.3
232	>1000	101-250	501-1000		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.57 - 5.36 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 2H), 3.08 (s, 3 h), 2.36 - 2.16 (m, 6 h), 2.01-1.98 (m, 2H).	447.2
233	>1000				2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 5.19 - 4.84 (m, 1H), 4.33 - 3.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3 h), 2.49 (s, 3 h), 2.28 - 1.81 (m, 8 h).	393.3
234	10-100	10-100	10-100		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.94 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 5.14 - 4.99 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.01 (s, 3 h), 2.60 (s, 3 h), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.85 - 1.67 (m, 2H).	393.2

[1103]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
235	>1000				2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.27 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.01 - 8.53 (m, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.06-5.06 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.99 (s, 3h), 2.23 - 1.95 (m, 6h), 1.85-1.79 (m, 2H).	378.2
236	101-250				2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메틸피리딘-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.86 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 4H), 5.03 - 4.77 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (s, 3h), 2.94 (s, 3h), 1.85 - 1.67 (m, 6h), 1.58 - 1.47 (m, 2H).	402.2
237	501-1000				2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메틸피리딘-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.87 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 5.10 - 4.93 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.99 (s, 3h), 2.67 (s, 3h), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.67 (m, 2H).	403.1
238	10-100	<10	10-100		5-(4-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.95 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3h), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.84 (m, 1H), 3.69 (s, 3h), 3.50 (s, 2H), 2.94 (s, 3h), 1.84 - 1.71 (m, 6h), 1.57 - 1.50 (m, 2H).	419.2

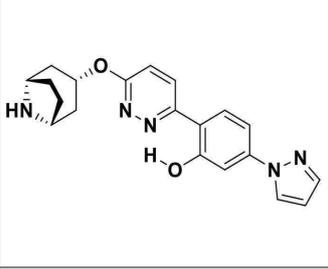
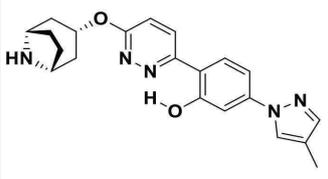
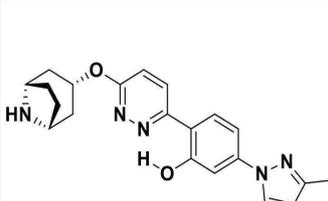
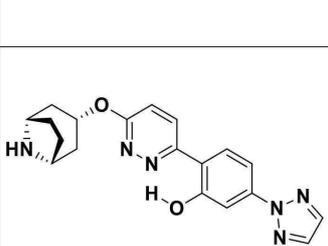
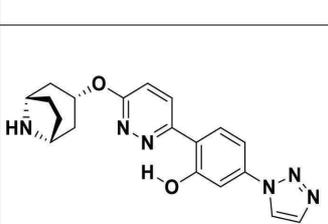
[1104]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
239	251-500	<10	<10		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메틸피리다진-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.80 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.95 (s, 3 h), 2.67 (s, 3 h), 1.93 - 1.65 (m, 6 h), 1.60 - 1.50 (m, 2H).	403.2
240	10-100	<10	<10		4-(4-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.84 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.99 - 4.82 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 5H), 2.94 (s, 3 h), 1.84 - 1.68 (m, 6 h), 1.58 - 1.49 (m, 2H).	418.1
241	101-250	<10	10-100		5-(4-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.91 (s, 1H), 8.32 - 8.15 (m, 2H), 7.97 - 7.82 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.48 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 5.04 - 4.73 (m, 1H), 3.52 (s, 3 h), 3.48 (s, 2H), 2.93 (s, 3 h), 1.86 - 1.65 (m, 6 h), 1.59 - 1.47 (m, 2H).	418.2
242	251-500	10-100	101-250		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(4-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.27 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.08-5.04(m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.01 (s, 3 h), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 2H).	445.1

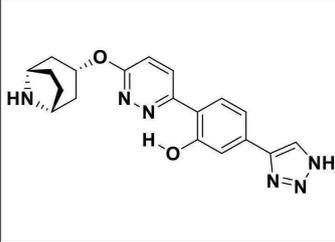
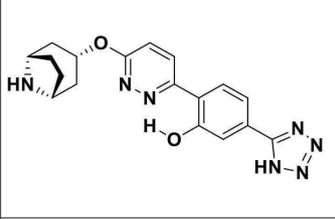
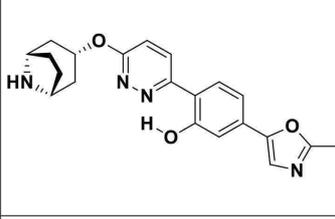
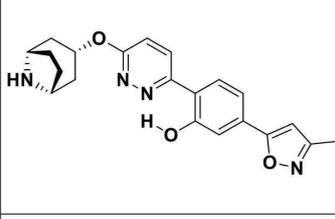
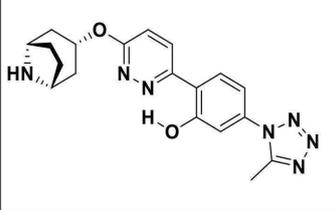
[1105]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
243	10-100	<10	10-100		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.10 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.33 - 8.89 (m, 1H), 8.36 - 8.19 (m, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.01 (s, 3 h), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 2H).	378.2
244	101-250				2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.23 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 3 h), 4.91 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.94 (s, 3 h), 2.37 (s, 3 h), 1.89 - 1.64 (m, 6 h), 1.55-1.52 (m, 2H).	392.3
245	501-1000	10-100	101-250		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.56 - 5.46 (m, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.58 (m, 2H).	364.2
246	251-500	10-100	101-250		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 5.54 - 5.43 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 5H), 1.75 - 1.55 (m, 4 h).	378.1
247	>1000				2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.70 - 5.37 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.60 (s, 3 h), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H).	380.2

[1106]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
248	501-1000				2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시-))피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.66 - 6.50 (m, 1H), 5.57 - 5.49(m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H), 1.85 - 1.63 (m, 6H).	364.1
249	501-1000	101-250	251-500		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시-))피리다진-3-일)-5-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.61-1.57 (m, 2H).	378.3
250	501-1000	10-100	101-250		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시-))피리다진-3-일)-5-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 2H).	378.3
251	251-500	10-100	101-250		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시-))피리다진-3-일)-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 5.69 - 5.41 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.64 - 2.40 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 4H), 1.96-1.89 (m, 2H).	365.1
252	501-1000	101-250	251-500		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시-))피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 5.76 - 5.53 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.53 - 2.29 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.86-1.81 (m, 2H).	365.2

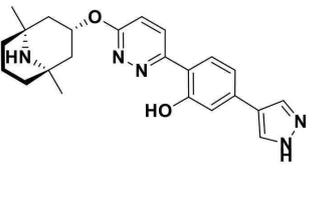
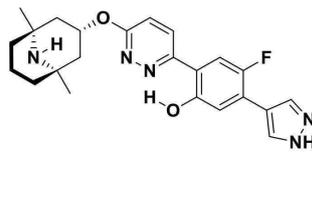
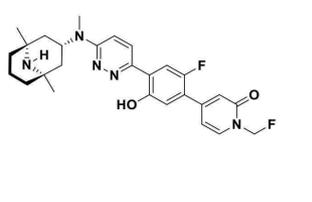
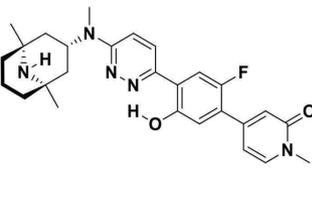
[1107]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
253	501-1000	251-500	251-500		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)-피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.45-8.42 (m, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.61 (m, 2H).	385.2
254	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)-피리다진-3-일)-5-(1H-테트라졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.48 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.10 - 1.86 (m, 6H).	366.1
255	501-1000	101-250	101-250		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)-피리다진-3-일)-5-(2-메틸옥사졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.34 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.79 - 1.52 (m, 6H).	378.9
256	>1000	>1000	>1000		2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)-피리다진-3-일)-5-(3-메틸옥사졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.15 - 6.97 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.57 - 5.40 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 5H), 1.76 - 1.64 (m, 4H), 1.60-1.55 (m, 2H).	379.1
257	>1000				2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)-피리다진-3-일)-5-(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.88 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.28 (m, 3H), 5.62 - 5.58 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.48 - 2.92 (m, 8H).	380.2

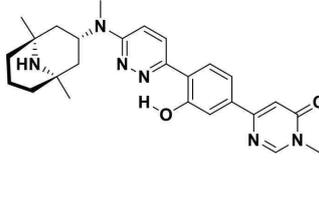
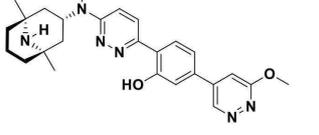
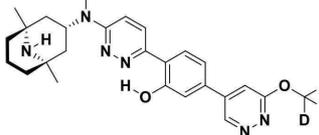
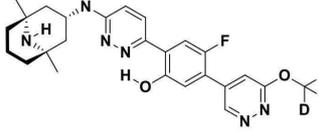
[1108]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
258	251-500	10-100	101-250		2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시-피리다진-3-일)-5-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.65 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.68 - 5.44 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.61 (s, 3h), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 6h).	380.2
259	<10				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.8 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3h), 6.78 - 6.63 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.48 (s, 3h), 2.88 (s, 3h), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.67-0.99 (m, 15H).	460.3
260	<10				5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.95 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.63 (m, 1H), 3.69 (s, 3h), 2.89 (s, 3h), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.17 (m, 4H), 1.04 (s, 6h).	461.2
261	10-100				5-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.13 - 6.00 (m, 1H), 3.01 (s, 3h), 2.97 (s, 3h), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 4H), 2.05 - 1.77 (m, 5H), 1.49 (s, 6h).	450.0

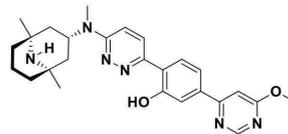
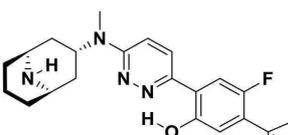
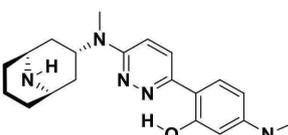
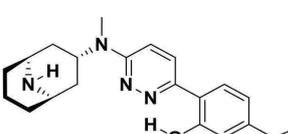
[1109]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
262	101-250				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-1H-이미다조[4,5-b]피리다진-3-일)-5-(1H-이미다조[4,5-b]피리다진-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.77 - 8.58 (m, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 6.16 - 6.01 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 3 h), 1.83 - 1.71 (m, 3 h), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.37 (s, 6h).	406.2
263	<10				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-1H-이미다조[4,5-b]피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-이미다조[4,5-b]피리다진-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.20 (s, 1H), 8.74 - 8.59 (m, 2H), 8.49 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.14 - 5.96 (m, 0H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.37 (s, 6H).	424.3
264					4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시피리딘-1-yl)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.52 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 50.9 Hz, 2H), 5.85 - 5.64 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 5H), 1.49 - 1.25 (m, 4H), 1.04 (s, 6H).	496.2
265	<10				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시피리딘-1-yl)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.47 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.43 (m, 1H), 5.83 - 5.67 (m, 1H), 3.46 (s, 3 h), 2.89 (s, 3 h), 1.69 - 1.56 (m, 5H), 1.49 - 1.26 (m, 5H), 1.04 (s, 6 h).	478.2

[1110]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
266	10-100				6-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.95 - 5.85 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 6H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.36 (s, 6H).	461.0
267					2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.89 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.91 - 5.76 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.67 (m, 6H), 1.64 - 1.45 (m, 3H), 1.37 - 1.09 (m, 6H).	461.3
268	<10				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-(메톡시- <i>d</i> 3)피리다진-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.90 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.28-1.68 (m, 9H), 1.12 (s, 6H).	464.0
269	<10				2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(6-(메톡시- <i>d</i> 3)피리다진-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.66 (s, 1H), 9.17 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 - 7.17 (m, 2H), 5.92 - 5.64 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.54 (m, 5H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).	482.2

[1111]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
270					2-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리미딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.77 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 5H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).	461.2
271	<10				2-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.13 - 8.03 (m, 3h), 7.61 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 5.84 - 5.73 (m, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.02 (s, 3h), 2.28 - 2.18 (m, 3h), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 1H).	409.1
272	10-100				2-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-이미다졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.99 (s, 3h), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 3h), 1.75-1.90 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 1H).	391.3
273	<10				2-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메틸옥사졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.74 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.96 (s, 3h), 2.28-2.37 (m, 3h), 1.76-2.01 (m, 10h).	406.1

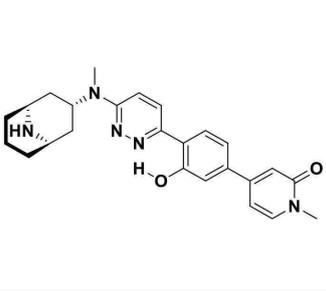
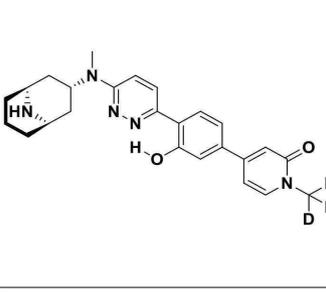
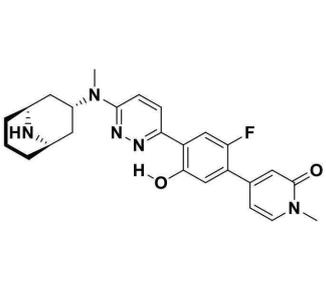
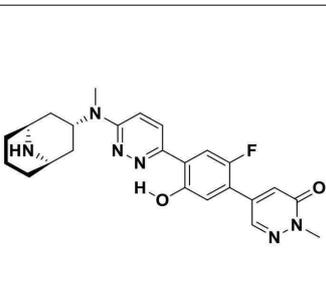
[1112]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
274	<10				2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(2-메틸옥사졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.32 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.84 - 5.70 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 2.97 (s, 3 h), 2.52 (s, 3 h), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.09 - 1.75 (m, s h).	424.2
275	<10	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.81 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.89 - 5.59 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.96 (s, 3 h), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.11 - 1.83 (m, s h).	392.3
276	101-250				2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.21 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 4H).	378.2
277	>100 0	>100 0	>100 0		2-(6-(((1R,3r,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.29 (s, 1H), 13.21 - 12.89 (m, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 4H), 1.48 - 1.45 (m, 3 h).	378.3
278	10-100				2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)옥시-)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 6.12 - 6.00 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (s, 3 h), 1.85 - 1.60 (m, s h).	396.1

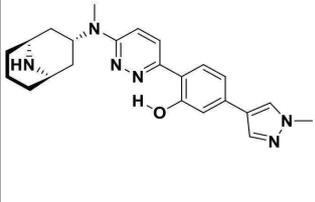
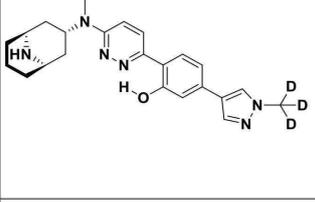
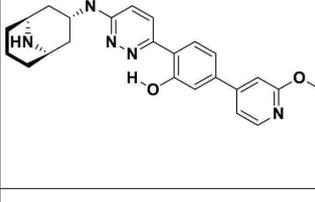
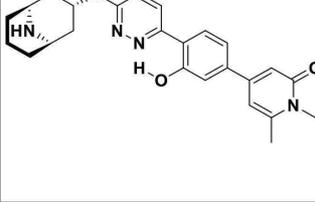
[1113]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
279	10-100	<10	<10		2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 - 8.41 (m, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.88 - 5.58 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (s, 3 h), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.07 - 1.65 (m, 8 h).	392.3
280	10-100				5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.87 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3 h), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.69 (s, 3 h), 3.59 (s, 2H), 2.96 (s, 3 h), 2.22 (m, 2H), 2.09 - 1.79 (m, 8 h), 1.79 - 1.69 (m, 1H).	433.1
281	<10	<10	<10		5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-(메틸-d3)피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 2.95 (s, 3 h), 2.13 - 1.95 (m, 3 h), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.73 (m, 5H).	436.1
282	10-100	<10	10-100		5-(4-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-2-(메틸-d3)피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3 h), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.86 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.95 (s, 3 h), 1.88 - 1.72 (m, 6 h), 1.59 - 1.46 (m, 2H).	422.2

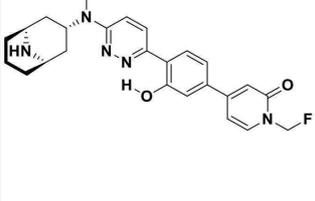
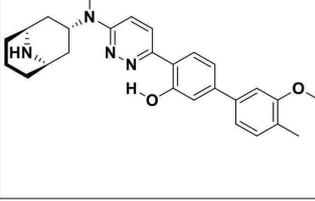
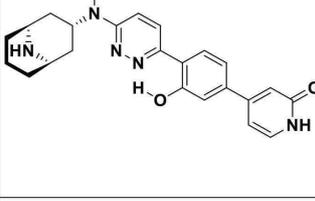
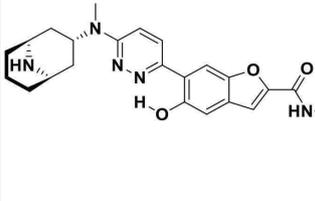
[1114]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
283	<10				4-(4-((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3 h), 6.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 5.74 - 5.60 (m, 1H), 3.48 (s, 3 h), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.94 (s, 3 h), 2.09 - 1.92 (m, 3 h), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 5H).	432.1
284	<10	>100 0	<10		4-(4-((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.75 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.95 (s, 3 h), 2.15 - 1.72 (m, 10 h).	435.3
285	<10	>100 0	<10		4-(4-((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)-2-플루오로-5-하이드록시피리다진-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.47 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 5.73 - 5.61 (m, 1H), 3.46 (s, 3 h), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 2.94 (s, 3 h), 2.06 - 1.93 (m, 3 h), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 5H).	450.2
286	<10				5-(4-((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)-2-플루오로-3-하이드록시피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.29 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.19 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 3.70 (s, 3 h), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.94 (s, 3 h), 2.06 - 1.92 (m, 3 h), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 5H).	451.2

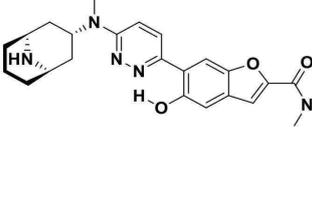
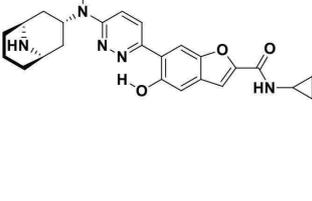
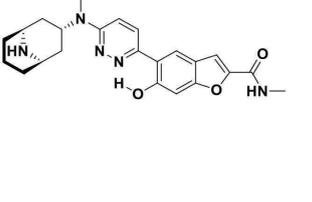
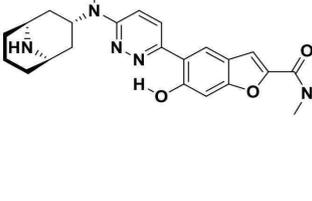
[1115]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
287	<10				2-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 5.70 - 5.54 (m, 1H), 3.87 (s, 3h), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.93 (s, 3h), 2.08 - 1.66 (m, 10h).	405.2
288	10-100				2-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 5.63-5.60 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.92 (s, 3h), 2.05-1.94 (m, 3h), 1.85 (s, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 5H).	408.1
289	<10				2-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-메톡시피리딘-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.02 (s, 3h), 3.89 (s, 2H), 3.08 (s, 3h), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 6h), 1.96 - 1.89 (m, 1H).	432.1
290	251-500				4-(4-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.64 - 6.57 (m, 2H), 5.75 - 5.62 (m, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3h), 2.94 (s, 3h), 2.44 (s, 3h), 2.12 - 1.68 (m, 10h).	446.3

[1116]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
291	<10				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.79 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 3h), 6.81 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 51 Hz, 2H), 5.72-5.69 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.96 (s, 3h), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.63 (m, 8h).	450.3
292	>1000				4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3'-메톡시-4'-메틸-[1,1'-비페닐]-3-올	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 6h), 5.64-5.56 (m, 1H), 3.89 (s, 3h), 3.23 (s, 2H), 2.94 (s, 3h), 2.20 (s, 3h), 2.06-1.75 (m, 3h), 1.58-1.45 (m, 3h), 1.65-1.49 (m, 5H).	445.1
293	10-100				4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 5.65-5.59 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.94 (s, 3h), 2.01-1.91 (m, 3h), 1.83 - 1.65 (m, 8h).	418.1
294	501-1000				6-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.29 (s, 1H), 8.62 (q, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.94 (s, 3h), 2.81 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3h), 2.08 - 1.96 (m, 3h), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 5H).	422.1

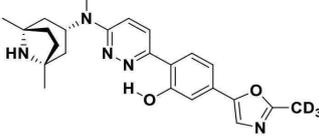
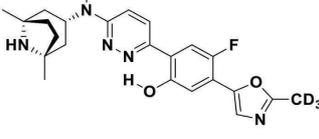
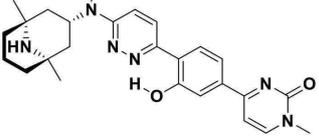
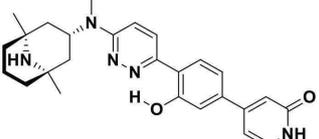
[1117]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
295	251-500				6-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-하이드록시-N,N-디메틸벤조푸란-2-카복사미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 5H), 3.17 (s, 3h), 3.03 (s, 3h), 2.27 - 2.14 (m, 3h), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 5H).	436.3
296	101-250	<10	10-100		6-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-N-사이클로프로필-5-하이드록시벤조푸란-2-카복사미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.31 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.80 - 5.51 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.94 (s, 3h), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 3h), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 0.75 - 0.59 (m, 4H).	448.2
297	10-100				5-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N-메틸벤조푸란-2-카복사미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60-8.56 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 2H), 2.93 (s, 3h), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3h), 2.09 - 1.92 (m, 3h), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 5H).	422.1
298	10-100				5-(6-(((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-6-하이드록시-N,N-디메틸벤조푸란-2-카복사미드	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.25-8.23 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.20 (s, 3h), 3.03 (s, 3h), 2.93 (s, 3h), 2.00-1.96 (m, 3h), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 5H).	436.0

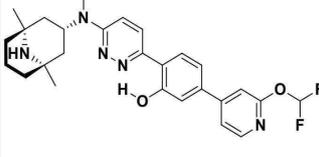
[1118]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
299	10-100				5-(6-((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일-N-사이클로프로필-6-하이드록시벤조푸란-2-카복스아מיד	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.75-5.72 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 2.95 (s, 3 h), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.13 - 1.65 (m, s h), 0.82 - 0.52 (m, 4H).	448.3
300	10-100				6-(4-(6-((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-3-메틸피리미딘-4(3H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.72 - 5.61 (m, 1H), 3.44 (s, 3 h), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 2.94 (s, 3 h), 2.03 - 1.93 (m, 3 h), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 5H).	433.3
301	10-100				2-(6-((1R,3S,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 59.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 3 h), 5.82 - 5.64 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (s, 3 h), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.03 - 1.70 (m, s h).	441.3
302	10-100				2-(6-(사이클로프로필-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 1H), 1.87 - 1.63 (m, 7H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.98 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.65 (s, 2H).	431.2

[1119]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
303	10-100				2-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(2-(메틸-d3)옥사졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.89 (s, 1H), 8.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 6h), 1.18 (s, 6h).	423.3
304	10-100	>100	<10		2-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(2-(메틸-d3)옥사졸-5-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.52 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 2.94 (s, 3h), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 6h), 1.17 (s, 6h).	441.3
305	101-250				4-(4-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.69 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.29 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 3.47 (s, 3h), 2.89 (s, 3h), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.52 - 1.20 (m, 6h), 1.04 (s, 6h).	461.3
306	<10				4-(4-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.59 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.89-5.85 (m, 1H), 2.92 (s, 3h), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 6h), 1.74-1.70 (m, 3h), 1.36 (s, 6h).	446.0

[1120]

SMSM #	A-673 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>A</sup>	스플라이스 EC <sub>50</sub> (nM) <sup>B</sup>	스플라이스 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>C</sup>	구조	명칭	양성자 NMR	M+H (MS)
307	10-100	<10	<10		4-(4-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.25 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 2.96 (s, 3 h), 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.84 (m, 6 h), 1.80 - 1.60 (m, 3 h), 1.38 (s, 6 h).	464.0
308	501-1000				5-(2-(디플루오로메톡시)피리딘-4-일)-2-(6-(((1R,3S,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)페놀	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.76 (s, 1H), 9.25 - 9.12 (m, 1H), 8.70 - 8.59 (m, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 5.96 - 5.83 (m, 1H), 2.97 (s, 3 h), 2.05 - 1.86 (m, 5H), 1.79 - 1.61 (m, 3 h), 1.39 (s, 6 h).	496.3

<sup>A</sup> 세포 생존율

<sup>B</sup> FoxM1 A mRNA 증가(포함된 엑손)

<sup>C</sup> FoxM1 BC mRNA 감소(포함된 엑손)

[1121]

[1122] [표 1C]

예시적 SMSM 화합물

SMSM#	구조	명칭
309		3-아미노-1-(4-(사이클로프로필(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
310		3-아미노-1-(4-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-카보닐)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
311		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)티오)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
312		3-아미노-1-((1R,3S,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온
313		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
314		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
315		3-아미노-1-((1R,5S)-6-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-3-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로판-1-온
316		3-아미노-1-(4-(사이클로부틸(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온

[1123]

SMSM#	구조	명칭
317		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메톡시)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
318		3-아미노-1-(1-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥타하이드로-5H-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)프로판-1-온
319		3-아미노-1-(1-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6(2H)-일)프로판-1-온
320		3-아미노-1-(1-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)프로판-1-온
321		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)티오)피페리딘-1-일)프로판-1-온
322		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
323		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
324		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(2-메톡시에톡시)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
325		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메틸렌)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온

[1124]

SMSM#	구조	명칭
326		3-아미노-1-(4-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-카보닐)피페리딘-1-일)프로판-1-온
327		3-아미노-1-(4-(하이드록시(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)메틸)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
328		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메톡시)메틸)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
329		3-아미노-1-(4-(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-카보닐)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
330		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(트리플루오로메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
331		3-아미노-1-(4-((2-플루오로에틸)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
332		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
333		3-아미노-1-(4-((3-플루오로프로필)(6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온

[1125]

SMSM#	구조	명칭
334		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(2-메톡시에틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온
335		3-아미노-1-((1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온
336		3-아미노-1-((1R,3r,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온
337		3-아미노-1-((1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온
338		3-아미노-1-((1R,3r,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온
339		3-아미노-1-(3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-1-온
340		3-아미노-1-(4-((5-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-2-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온
341		3-아미노-1-(4-((5-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-2-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온

[1126]

SMSM#	구조	명칭
342		3-아미노-1-(4-((5-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피라진-2-일)옥시)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-올
343		3-아미노-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리딘-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-올
344		3-아미노-1-(4-((2-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리미딘-5-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-올
345		5-(4-(5-((1-(3-아미노프로판-2-일)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-하이드록시페닐)피리미딘-2(1H)-일)프로판-1-올
346		1-(4-((4-(5-(1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)-3-하이드록시페닐)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)-3-아미노프로판-1-올
347		2'-(4-((1-(3-아미노프로판-2-일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-2-하이드록시페닐)-[5,5'-비피리미딘]-2(1H)-온
348		(E)-3-(4-아미노페닐)-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-2-엔-1-올
349		3-(4-아미노페닐)-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)프로판-1-올

[1127]

SMSM#	구조	명칭
350		1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)-2-(피페리딘-4-일)에탄-1-온
351		4-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산
352		1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)-2-(2-(메틸아미노)에톡시)에탄-1-온
353		4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸-N-(3-(메틸아미노)프로필)피페리딘-1-카복스아미드
354		4-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)(피페리딘-4-일)메탄온
355		1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)-2-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)에탄-1-온
356		2-(아제티딘-3-일)-1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)에탄-1-온
357		1-(4-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)펜트-4-인-1-온

[1128]

[1129]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된다:

[1130]

6-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민;

[1131]

6-클로로-N-사이클로프로필-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민;

[1132]

6-(4-클로로-2-메톡시페닐)-N-사이클로프로필-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민;

[1133]

N-사이클로프로필-6-(2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민;

[1134]

tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;

[1135]

tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;

[1136]

tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;

[1137]

tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;

[1138]

tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사

이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;

- [1139] tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트;
- [1140] tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트;
- [1141] (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민;
- [1142] (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민;
- [1143] (1R,3s,5S)-9-(4-메톡시벤질)-N-(6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민;
- [1144] tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;
- [1145] tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;
- [1146] (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민;
- [1147] (1R,3s,5S)-N-(6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민;
- [1148] (1R,3s,5S)-N-(6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민;
- [1149] tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;
- [1150] tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;
- [1151] 2-tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트;
- [1152] (1R,3s,5S)-3-(6-클로로피리다진-3-일옥시)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄; 및
- [1153] (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄.
- [1154] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 하나 이상의 입체중심을 보유하고, 각각의 입체중심은 R 또는 S 배열로 독립적으로 존재한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체성 형태, 거울상이성질체성 형태 및 에피머성 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물도 포함한다. 본원에서 제공된 화합물 및 방법은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트케젠(E) 및 주삼멘(Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물도 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미체 혼합물을 광학적 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체성 화합물들/염들을 형성하고, 부분입체이성질체들을 분리하고 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 거울상이성질체의 분할은 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성질체성 유도체를 사용함으로써 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 부분입체이성질체는 가용성의 차이에 기반을 둔 분리/분할 기법에 의해 분리된다. 다른 실시양태에서, 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해, 또는 부분입체이성질체성 염의 형성 및 재결정화 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 분리에 의해 수행된다(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981). 한 양태에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 수득된다.
- [1155] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 프로드러그로서 제조된다. "프로드러그"는 생체내에서 모 약물로 전환되는 물질을 지칭한다. 프로드러그는 일부 상황에서 모 약물보다 투여하기에 더 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예를 들면, 이것은 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있는 반면, 모 약물은 그러하지 않다. 프로드

러그는 모 약물에 비해 약학 조성물에서 개선된 가용성을 가질 수도 있다. 일부 실시양태에서, 프로드러그의 디자인은 유효 수용성을 증가시킨다. 프로드러그의 일례는 수용성이 이동성에 유해한 세포막을 가로지른 수송을 용이하게 하기 위해 에스테르("프로드러그")로서 투여되나, 그 후 일단 수용성이 유리한 세포 내부로 들어가면 활성 물질인 카복실산으로 대사적으로 가수분해되는, 본원에 기재된 화합물이나, 이것으로 한정되지 않는다. 프로드러그의 추가 일례는 산 기에 결합된 짧은 펩타이드(폴리아미노산)일 것이고, 여기서 상기 펩타이드는 활성 모이어티를 드러내도록 대사된다. 특정 실시양태에서, 생체내 투여 시, 프로드러그는 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태의 화합물로 화학적으로 전환된다. 특정 실시양태에서, 프로드러그는 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태의 화합물로 효소적으로 대사된다.

- [1156] 한 양태에서, 프로드러그는 약물의 대사 안정성 또는 수송 특성을 변경시키거나, 부작용 또는 독성을 차폐하거나, 약물의 풍미를 개선하거나, 약물의 다른 특성 또는 성질을 변경시키도록 디자인된다. 생체내에서의 약동학적, 약력학적 과정 및 약물 대사의 지식을 통해, 일단 약학적 활성 화합물이 공지되면, 화합물의 프로드러그의 디자인이 가능하다(예를 들면, 문헌(Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392); 문헌(Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401); 문헌(Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004); 문헌(Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006); 문헌(T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series) 참조).
- [1157] 일부 경우, 본원에 기재된 화합물들 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 프로드러그일 수 있다.
- [1158] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 방향족 고리 부분의 부위는 다양한 대사 반응들에 민감하다. 따라서, 방향족 고리 구조에의 적절한 치환기의 도입은 이 대사 경로를 감소시킬 것이거나, 최소화할 것이거나 제거할 것이다. 특정 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소시키거나 제거하기에 적절한 치환기는 단지 예로써, 할로젠 또는 알킬 기이다.
- [1159] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동위원소(예를 들면, 방사성동위원소)에 의해 표지화되거나, 발색단 또는 형광 모이어티, 생체발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하나 이들로 한정되지 않는 또 다른 수단에 의해 표지화된다.
- [1160] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되어 있다는 사실을 제외하고 본원에서 제시된 다양한 화학식들 및 구조들에 언급된 동위원소-표지화된 화합물들과 동일한 동위원소-표지화된 화합물들을 포함한다. 본 화합물 내로 도입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl이 포함된다. 한 양태에서, 본원에 기재된 동위원소-표지화된 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소, 예컨대, <sup>3</sup>H 및 <sup>14</sup>C가 도입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 어세이에 유용하다. 한 양태에서, 이중수소와 같은 동위원소를 사용한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요구로부터 비롯된 특정 치료 이점을 제공한다.
- [1161] 추가적 또는 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 필요로 하는 유기체에게 투여될 때 대사되어, 원하는 치료 효과를 비롯한 원하는 효과를 생성하는 데 사용되는 대사물질을 생성한다.
- [1162] 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로서 형성될 수 있고/있거나 사용될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 종류는 하기 염들을 포함하나 이들로 한정되지 않는다: (1) 유리 염기 형태의 화합물을 약학적으로 허용가능한 무기산, 예를 들면, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메타인산 등; 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 젖산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 주석산, 구연산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸비사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 발프로산 등과 반응시킴으로써 형성된 산 부가 염; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면, 알칼리 금속 이온(예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리성 토류 이온(예를 들면, 마그네슘 또는 칼슘), 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때 형성된 염. 일부 경우, 본원에 기재된 화합물은 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리

에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리(하이드록시메틸)메틸아민과 같은, 그러나 이들로 한정되지 않는, 유기 염기와 배위결합할 수 있다. 다른 경우, 본원에 기재된 화합물은 아르기닌, 라이신 등과 같은, 그러나 이들로 한정되지 않는, 아미노산과 함께 염을 형성할 수 있다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 함께 염을 형성하는 데 사용되는 허용가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

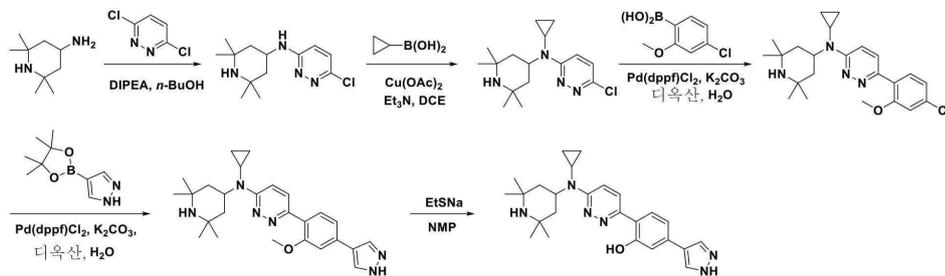
[1163] 약학적으로 허용가능한 염의 언급은 용매 부가 형태, 특히 용매화물을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하고, 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등을 사용한 결정화의 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 알코화물은 용매가 알코올일 때 형성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 과정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 추가로, 본원에서 제공된 화합물은 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에서 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동등한 것으로서 간주된다.

[1164] 일부 실시양태에서, SMSM은 최대 약 2000 달톤, 1500 달톤, 1000 달톤 또는 900 달톤의 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, SMSM은 적어도 100 달톤, 200 달톤, 300 달톤, 400 달톤 또는 500 달톤의 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, SMSM은 포스포디에스테르 결합을 포함하지 않는다.

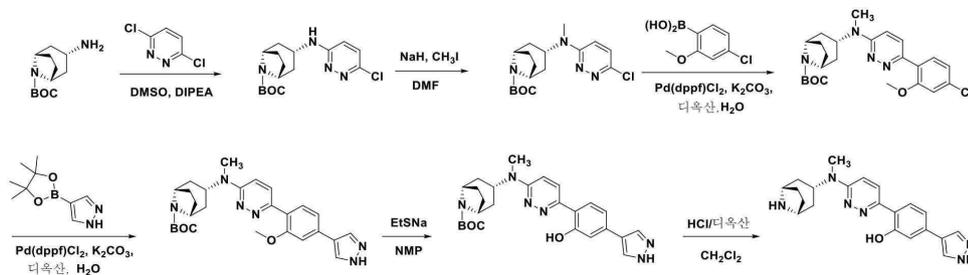
[1165] **화합물의 제조 방법**

[1166] 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 방법과 함께 표준 합성 기법을 이용하거나 당분야에서 공지되어 있는 방법을 이용함으로써 합성될 수 있다. 달리 표시되어 있지 않은 한, 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약리학의 보편적인 방법들이 이용될 수 있다. 화합물은 예를 들면, 문헌(March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc)에 기재된 기법들과 같은 표준 유기 화학 기법을 이용함으로써 제조될 수 있다. 본원에 기재된 합성 변환을 위한 대안적 반응 조건, 예컨대, 용매, 반응 온도, 반응 시간의 변경뿐만 아니라 상이한 화학적 시약 및 다른 반응 조건도 사용될 수 있다. 출발 물질은 상업적 공급원들로부터 입수될 수 있거나 용이하게 제조될 수 있다. 단지 예로써, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식이 제공된다.

[1167] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 1이다:

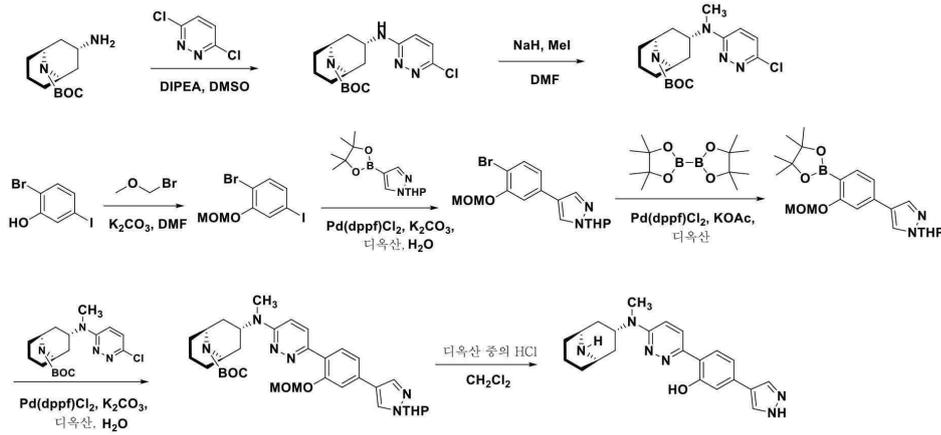


[1168] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 2이다:



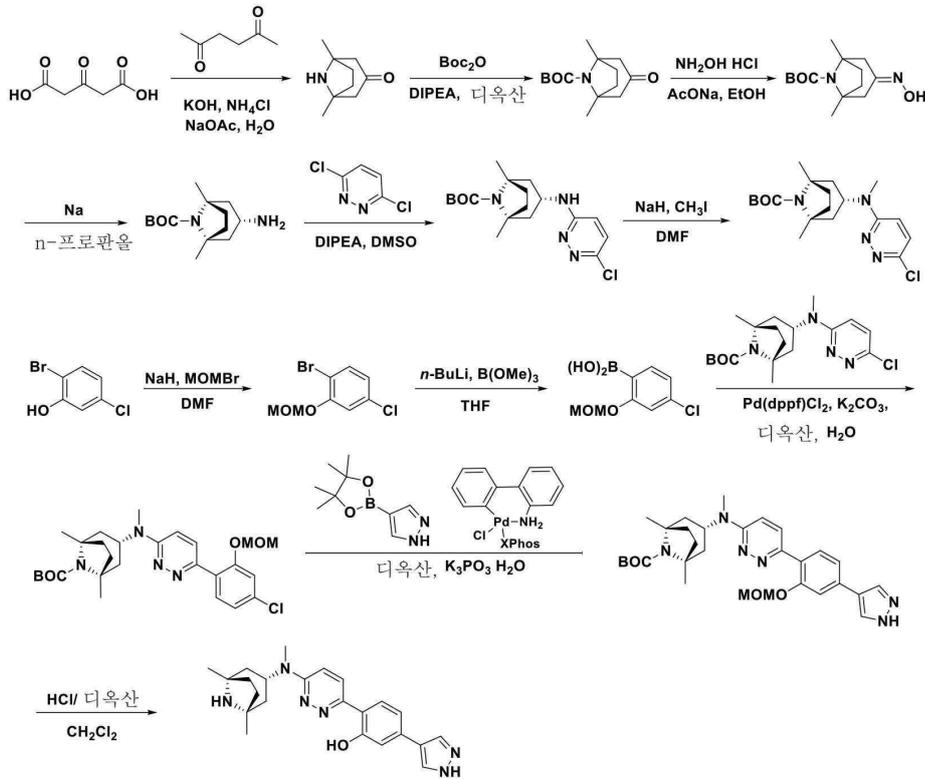
[1170]

[1171] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 3이다:



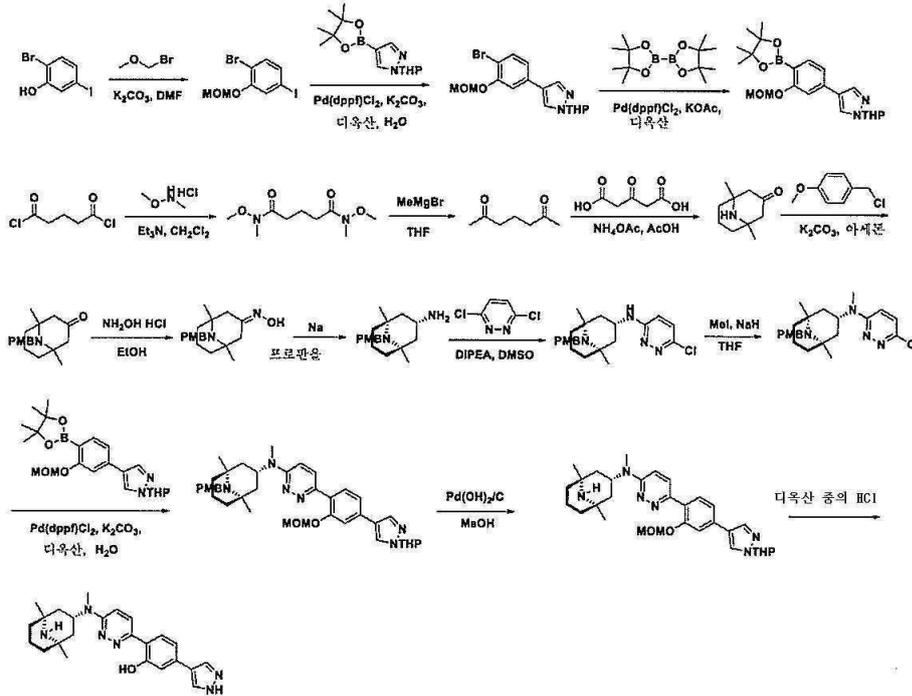
[1172]

[1173] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 4이다:



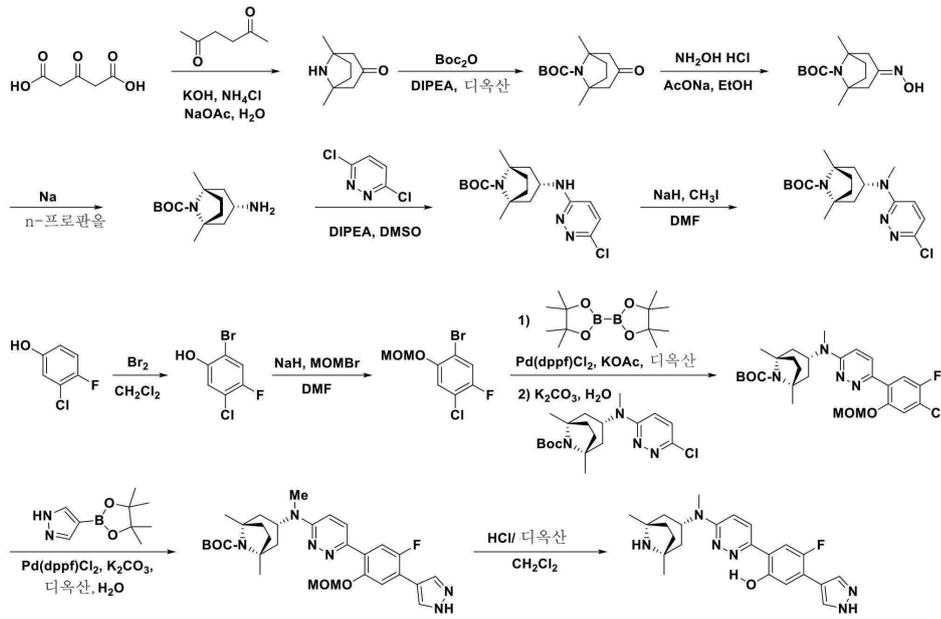
[1174]

[1175] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 5이다:



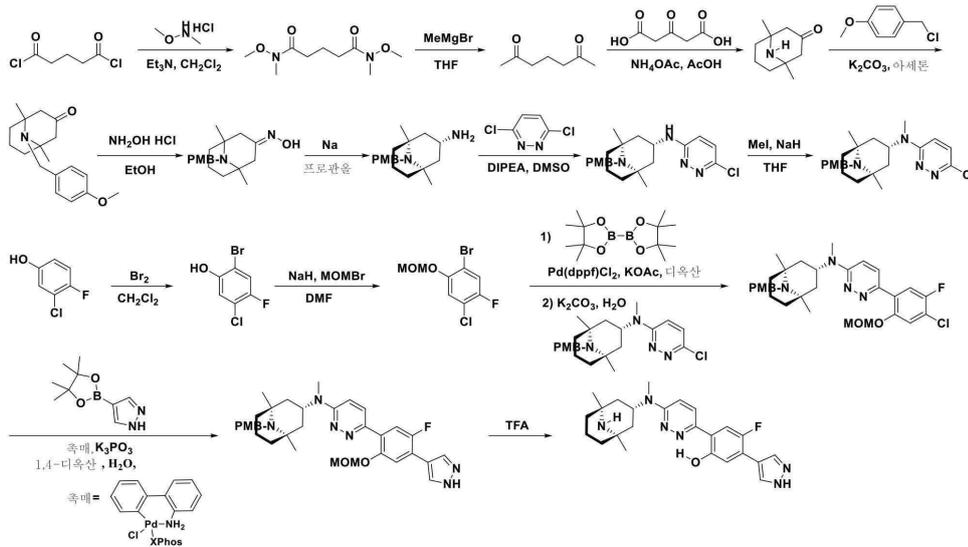
[1176]

[1177] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 6이다:



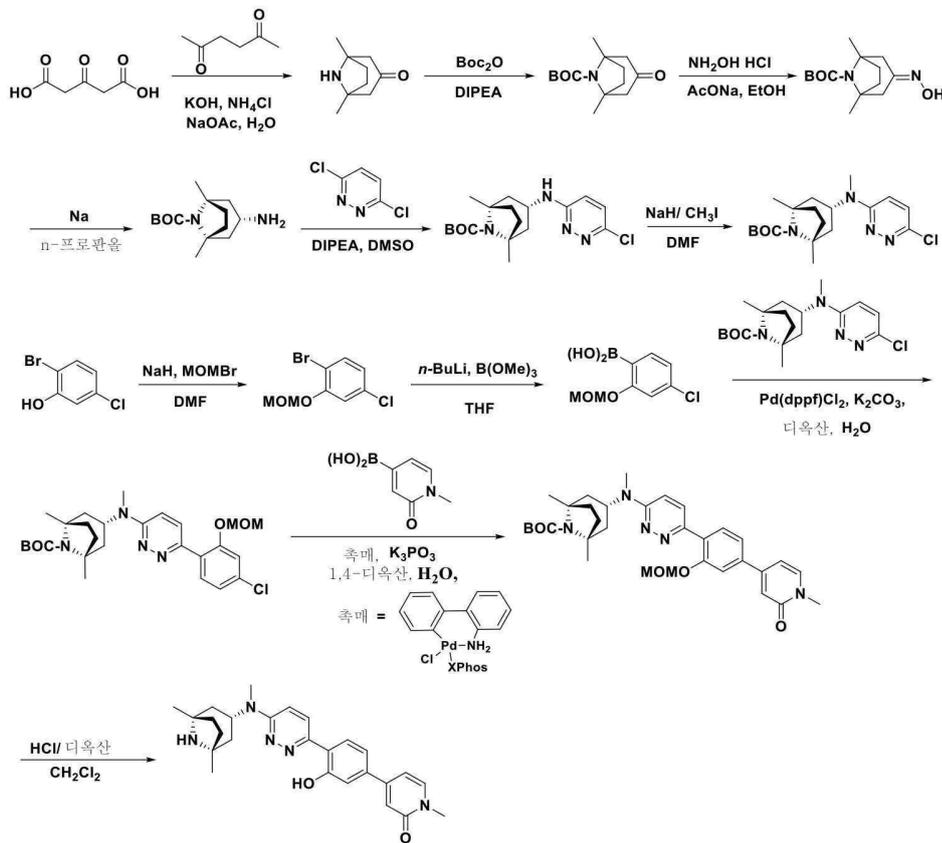
[1178]

[1179] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 7이다:



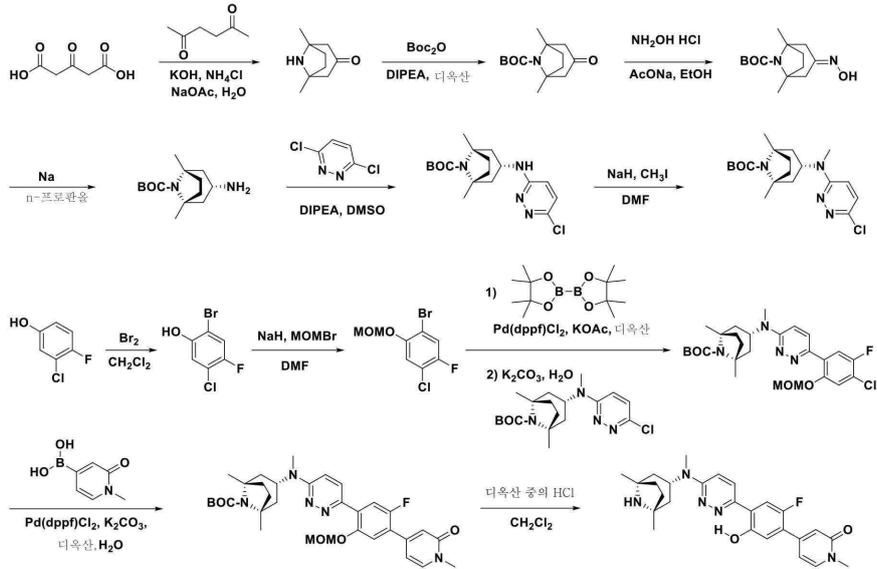
[1180]

[1181] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 8이다:



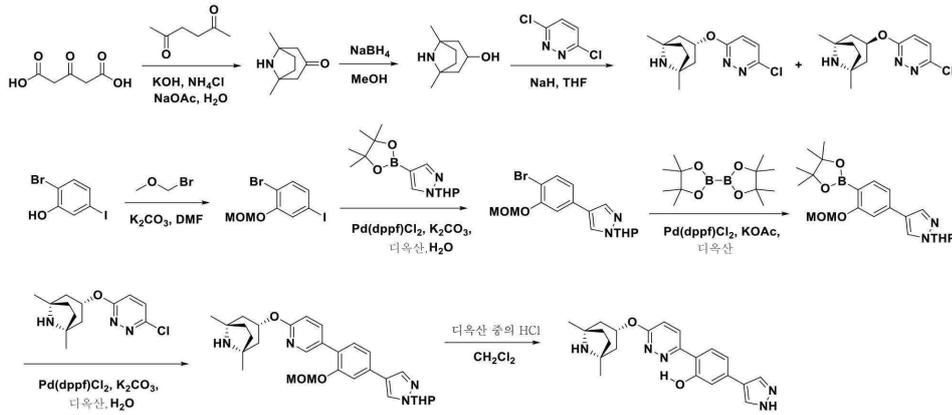
[1182]

[1183] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 9이다:



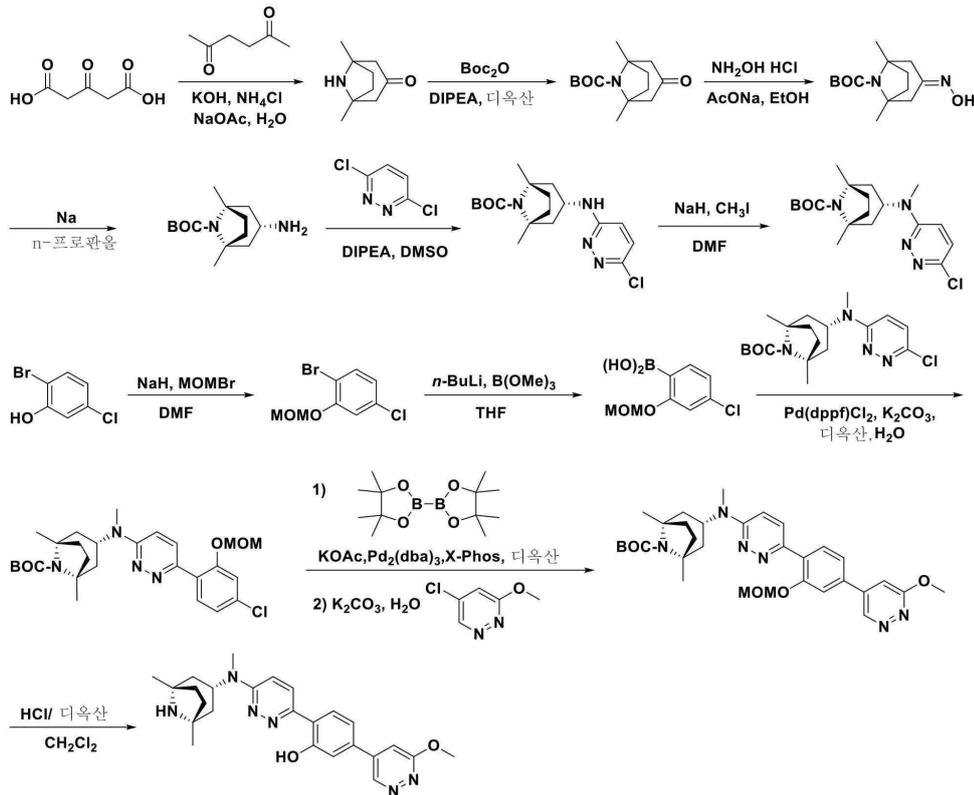
[1184]

[1185] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 10이다:



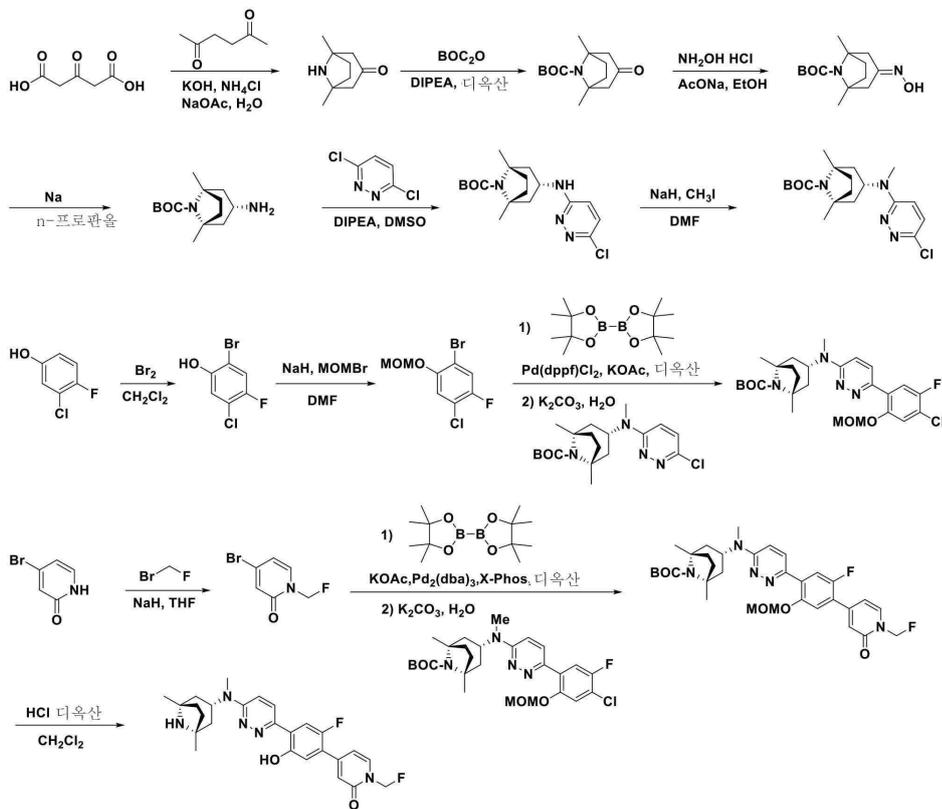
[1186]

[1187] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SSM을 제조하는 반응식은 반응식 11이다:



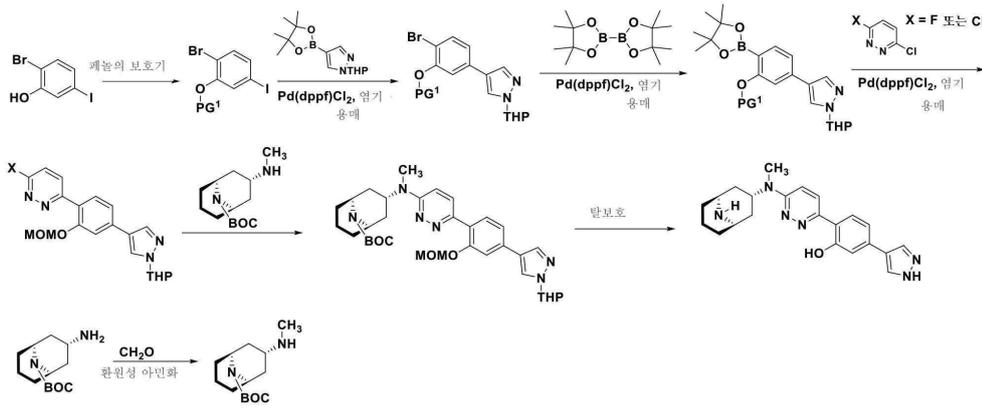
[1188]

[1189] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SSM을 제조하는 반응식은 반응식 12이다:



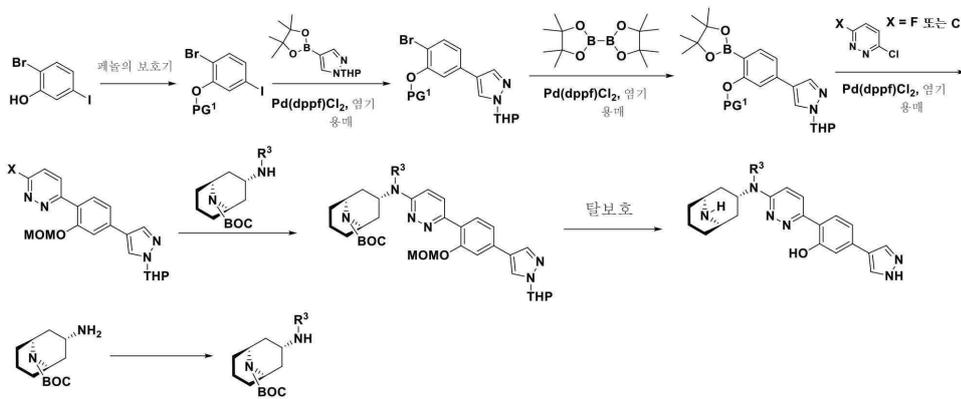
[1190]

[1191] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SSM을 제조하는 반응식은 반응식 13이다:



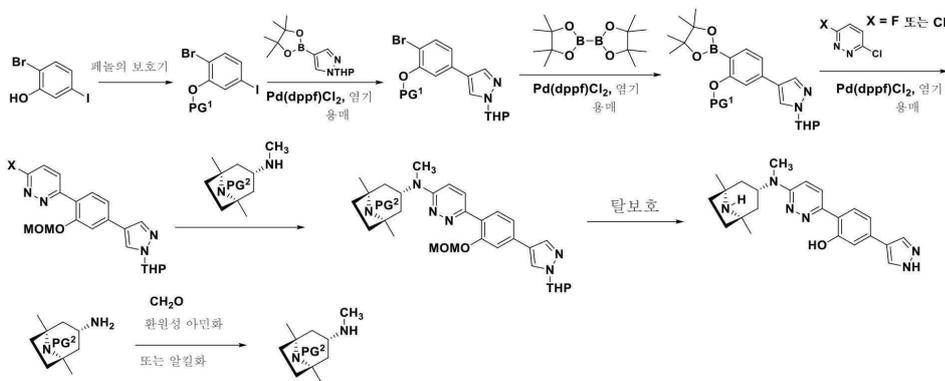
[1192]

[1193] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SSM을 제조하는 반응식은 반응식 14이다:



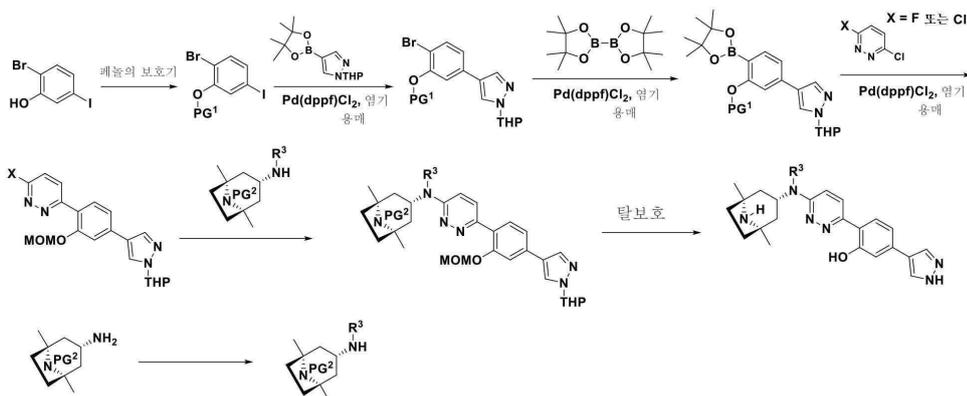
[1194]

[1195] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SSM을 제조하는 반응식은 반응식 15이다:



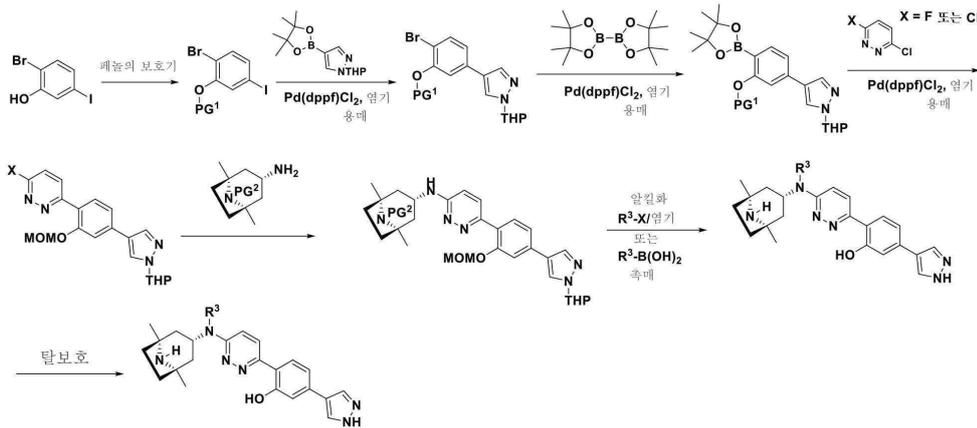
[1196]

[1197] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SSM을 제조하는 반응식은 반응식 16이다:



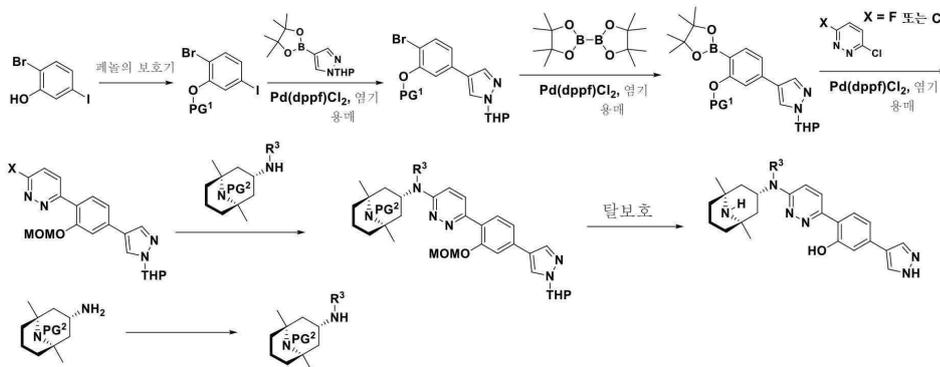
[1198]

[1199] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 17이다:



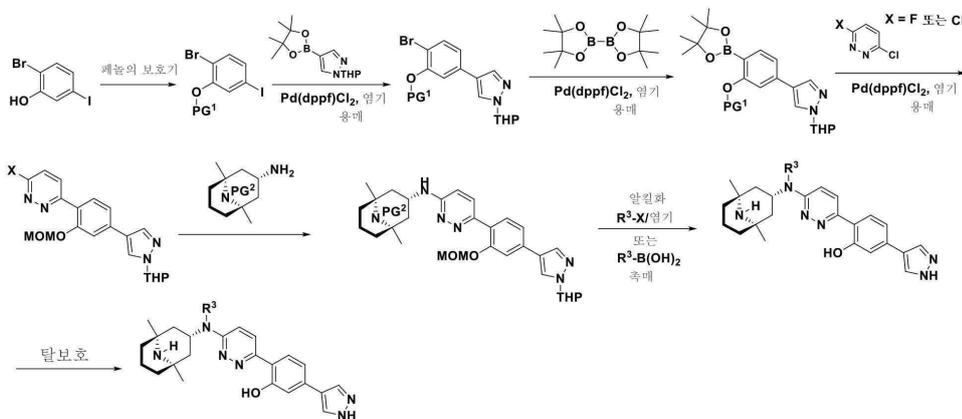
[1200]

[1201] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 18이다:



[1202]

[1203] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 제조하는 반응식은 반응식 19이다:



[1204]

[1205] 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나 상기 제조를 기술하는 논문의 언급을 제공하는 적합한 참고 교재 및 논문은 예를 들면, 문헌("Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York); 문헌(S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983); 문헌(H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972); 문헌(T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992); 문헌(J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992)을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나 상기 제조를 기술하는 논문의 언급을 제공하는 추가 적합한 참고 교재 및 논문은 예를 들면, 문헌(Fuhrhop, J. and Penzlin G., "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5); 문헌(Hoffman, R.V., "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5); 문헌(Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group

Preparations", 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4); 문헌(March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2); 문헌(Otera, J. (editor), "Modern Carbonyl Chemistry", (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1); 문헌(Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9); 문헌(Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0); 문헌(Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2); 문헌("Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes); 문헌("Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes); 및 문헌("Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes)을 포함한다.

[1206] 기재된 반응에서, 반응성 작용기, 예를 들면, 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시기가 최종 생성물에서 요구되는 경우, 이들의 원치 않는 반응 참여를 피하기 위해 이들을 보호할 필요가 있을 수 있다. 보호기의 생성 및 이의 제거를 위해 이용될 수 있는 기법의 상세한 설명은 이러한 개시에 대해 본원에 참고 인용된 문헌(Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999) 및 문헌(Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994)에 기재되어 있다.

[1207] SMSM은 공지된 기법을 이용함으로써 제조될 수 있고, 일부 실시양태에서, 예를 들면, 스플라이싱 복합체 성분, 스플라이세오좀 또는 pre-mRNA 분자로의 핵내 전달을 용이하게 하기 위해 더 화학적으로 변형될 수 있다. 당분야에서 통상의 기술을 갖는 자는 핵내 전달을 위한 화학적 변형(예를 들면, 전하 감소, 크기 최적화 및/또는 친유성 변형)을 위한 표준 의약화학 방법을 인식할 것이다

[1208] **약학 조성물**

[1209] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학 조성물로 제제화된다. 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 프로세스를 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 불활성 성분을 사용함으로써 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 약학 조성물의 요약은 예를 들면, 이러한 개시에 대해 본원에 참고 인용된 문헌(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)); 문헌(Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975); 문헌(Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980); 및 문헌(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999))에서 확인될 수 있다.

[1210] 약학 조성물은 본원에 기재된 SMSM과 하나 이상의 다른 화학적 성분(즉, 약학적으로 허용가능한 성분), 예컨대, 담체, 부형제, 결합제, 충전제, 현탁화제, 풍미제, 감미제, 붕해제, 분산화제, 계면활성제, 활택제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 향상제, 습윤화제, 소포제, 항산화제, 보존제 또는 이들의 하나 이상의 조합의 혼합물일 수 있다. 약학 조성물은 유기체에게 화학물의 투여를 용이하게 한다.

[1211] 본원에 기재된 조성물은 비경구, 정맥내, 피내, 근육내, 결장, 직장 또는 복강내를 포함하는 다양한 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 소분자 스플라이싱 조절제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 대상체의 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사 또는 정맥내 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 비경구, 정맥내, 근육내 또는 경구 투여될 수 있다. 소분자 스플라이싱 조절제를 포함하는 경구 약제는 경구 투여를 위한 임의의 적합한 형태, 예컨대, 액제, 정제, 캡슐제 등으로 존재할 수 있다. 경구 제제는 위에서의 용해를 방지하거나 감소시키도록 더 코팅될 수 있거나 처리될 수 있다. 본 발명의 조성물은 당분야에서 공지되어 있는 임의의 적합한 방법을 이용함으로써 대상체에게 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 제제 및 전달 방법은 일반적으로 당분야에서 잘 공지되어 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 소분자 스플라이싱 조절제는 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 부형제와 함께 약학 조성물로서 제제화될 수 있다. 조성물은 pH 조절제 및 완충제, 장성 조절제, 습윤화제 등을 포함하는, 생리학적 조건에 근접하기 위해 요구된 약학적으로 허용가능한 보조 물질, 예를 들면, 아세트산나트륨, 젯산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트 등을 함유할 수 있다.

[1212] 본원에 기재된 약학 제제는 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내, 척수내 주사, 척추강내, 직접적인 심실내, 복강내, 림프내, 비내 주사), 비내, 협측, 국소 또는 경피 투여 경로를 포함하나, 이들로 한정되지 않는 다수의 투여 경로들에 의해 다양한 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 약학 제제는 수성

액체 분산액, 자가-유화 분산액, 고용제, 리포솜 분산제, 에어로졸, 고체 제형, 산제, 즉시 방출형 제제, 방출 제어형 제제, 급속 용융 제제, 정제, 캡셀제, 환제, 지연 방출형 제제, 연장 방출형 제제, 박동 방출형 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합된 즉시 방출형과 제어 방출형 제제를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[1213] 일부 실시양태에서, 약학 제제는 정제의 형태로 존재한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM을 함유하는 약학 제제는 캡셀제의 형태로 존재한다. 한 양태에서, 경구 투여를 위한 액체 제제 제형은 수성 경구 분산제, 에멀션제, 액제, 엘릭시르제, 겔제 및 시럽제를 포함하나, 이들로 한정되지 않는 군으로부터 선택된 수성 현탁제 또는 액제의 형태로 존재한다.

[1214] 흡입에 의한 투여를 위해, 본원에 기재된 SMSM은 에어로졸, 미스트 또는 산제로서 사용되도록 제제화될 수 있다. 협측 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지제 또는 겔제의 형태를 취할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 경피 제형으로서 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 근육내, 피하 또는 정맥내 주사에 적합한 약학 조성물로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 국소 투여될 수 있고, 다양한 국소 투여가능한 조성물들, 예컨대, 액제, 현탁제, 로션제, 겔제, 페이스트제, 약물처리된 스틱제, 밤제, 크림제 또는 연고제로 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 직장 조성물, 예컨대, 관장제, 직장 겔제, 직장 폼제, 직장 에어로졸제, 좌제, 젤리 좌제 또는 체류 관장제로 제제화될 수 있다.

[1215] **스플라이싱**

[1216] 진핵생물 pre-mRNA가 성숙하고 핵으로부터 세포질로 빠져나가기 전에, 5' 말단에서의 7-메틸구아노신 캡의 추가, 3' 말단에서의 폴리-A 테일의 절단 및 추가, 및 스플라이세오좀에 의한 개재 서열 또는 인트론의 제거를 포함하는 광범위한 전사 후 프로세싱이 일어난다. 대다수의 고등 진핵생물 유전자들은 엑손의 관독 프레임을 유지하기 위해 높은 정밀도 및 신뢰도로 스플라이싱 아웃되는 다수의 인트론들을 함유한다. pre-mRNA의 스플라이싱은 다수의 소핵 리보핵단백질(snRNP) 복합체들(예를 들면, snRNP U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12m, U4atc 및 U6atc), 및 스플라이세오좀 단백질 및 음성적으로 작용하는 스플라이싱 조절제뿐만 아니라 양성적으로 작용하는 스플라이싱 조절제도 포함하는 다수의 단백질들이 인트론과 엑손의 경계 및 내부에서 짧은 컨센서스 서열을 인식한다는 것을 이용할 수 있다.

[1217] 세린-아르기닌 농후(SR) 도메인 함유 단백질들은 일반적으로 항시적 스플라이싱을 촉진하는 데 기여한다. 이들은 인트론 또는 엑손 스플라이싱 인핸서(각각 ISE 또는 ESE) 서열에 결합함으로써 대안적 스플라이싱을 조절할 수도 있다. 다른 pre-mRNA 결합 단백질, 예컨대, hnRNP는 인트론 또는 엑손 스플라이싱 억제제(각각 ISS 또는 ESS) 서열에 결합함으로써 스플라이싱을 조절하고 일반적인 스플라이싱 조절제로서 작용할 수도 있다. SR 단백질 패밀리는 RNA 결합 이외에 특징적인 세린/아르기닌 농후 도메인을 갖는 한 부류의 적어도 10개의 단백질들이다. SR 단백질은 일반적으로 5' 스플라이스 부위에서 U1 snRNP의 코어 성분인 U170K, 및 3' 스플라이스 부위에서 U2AF35에 동시에 결합하여, 인트론의 2개의 말단을 가교시킴으로써 스플라이싱을 향상시키는 것으로 생각된다. SR 단백질의 이 특정 기능은 불필요한 것처럼 보이지만, 임의의 개별 SR 단백질이 항시적 스플라이싱을 위해 pre-mRNA를 위탁할 수 있기 때문에, 특정 pre-mRNA의 대안적 스플라이싱에 있어서 다양한 SR 단백질들의 역할은 부분적으로 특유의 컨센서스 서열을 인식하고 결합하는 그들의 능력으로 인해 상이하다. SR 단백질의 RS 도메인의 인산화는 그의 단백질 상호작용, RNA 결합, 국소화, 수송, 및 대안적 스플라이싱에 있어서의 역할의 조절을 유발할 수 있다. SR 단백질을 인산화하는, SR 단백질 키나제(SRPK), Cdc2 유사 키나제(Clks), pre-mRNA 프로세싱 돌연변이체 4(PRP4) 및 토포이소머라제 I을 비롯한 여러 세포 키나제들이 확인되었다. RS 도메인의 과소인산화 및 과다인산화가 항시적 스플라이싱 및 대안적 스플라이싱에 있어서 SR 단백질의 역할에 유해할 수 있기 때문에, SR 단백질의 최적 인산화는 적절한 작용을 위해 요구될 수 있다.

[1218] 고등 진핵생물에서, 대다수의 유전자들은 엑손이 함께 스플라이싱되어 성숙 mRNA 및 마이크로RNA(miRNA)를 생성하는 상황을 만들어내는 하나 이상의 인트론을 함유한다. 숙주 핵에서, pre-mRNA 스플라이싱은 인트론을 pre-mRNA로부터 제거하고 엑손을 함께 라이게이션시켜, 폴리펩타이드 유전자 생성물로의 번역을 위해 세포질로 이출되는 성숙 mRNA 및 pre-miRNA를 생성하는 기작이다. pre-mRNA의 스플라이싱은 2개의 엑손이 함께 전사된 2개의 인접 서열들로부터 유래하는 경우인 시스, 또는 2개의 엑손이 상이한 pre-mRNA 전사체로부터 유래하는 경우인 트랜스로 일어날 수 있다. 상이한 단백질 생성물들(이소폼들)의 비는 상이한 양의 구별되는 스플라이스 변이체들을 유발하는, pre-mRNA 내에서의 대안적 스플라이싱 이벤트의 빈도에 기인할 수 있다. 일부 실시양태에서, pre-mRNA의 대안적 스플라이싱은 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 단백질 이소폼들이 발현될 수 있게 한다.

- [1219] 스플라이싱의 비정상성은 모든 유전된 질환들의 대략 절반의 원인인 것으로 생각된다. 엑손-인트론 경계 인식에 관여하는 컨센서스 서열의 돌연변이로 인한 비정상적 스플라이싱은 최대 15%의 유전된 질환들의 원인이다. 또한, 스플라이싱 인자 및 조절체의 기능 상실 또는 획득으로 인한 스플라이싱 기구 자체의 결함은 암부터 신경 퇴행성 질환까지 광범위한 인간 질병의 원인이다. 항시적 스플라이싱 및 대안적 스플라이싱 둘 다가 업스트림 신호전달 경로에 의해 조절된다. 이 조절은 발생 동안, 특정 이소폼의 조직 특이적 발현에, 세포 주기 동안, 그리고 외인성 신호전달 분자에 대한 반응에 필수적일 수 있다.
- [1220] 대안적 스플라이싱은 단일 유전자가 mRNA의 상이한 이소폼들을 발현할 수 있게 함으로써, 개념을 확장할 필요 없이 고등 진핵생물에서 세포 복잡성에 기여하는 데 있어서 주요 역할을 한다. 스플라이싱도 업스트림 신호전달 경로에 의해 조절될 수 있다. 예를 들면, 업스트림 신호전달 경로는 대안적 스플라이싱을 조절할 수 있고, mRNA의 상이한 이소폼들의 발현 수준을 증가시킬 수 있거나 감소시킬 수 있다.
- [1221] 대안적 스플라이싱 이벤트는 조직 유형, 발생 단계 및 신호 의존적 방식으로 다수의 스플라이싱 인자들에 의해 고도로 조절된다. 나아가, 예를 들면, 스플라이싱 인자들의 기능 상실/획득 또는 이들의 상대적 화학양론으로 인한 스플라이싱 결함 또는 스플라이싱 기구 그 자체의 결함의 비돌연변이 기반 원인은 암부터 신경퇴행성 질환까지 광범위한 인간 질병을 야기한다. 많은 질환들에서, 질환 상태는 한 유전자로부터 발현된 2개 이상의 단백질들의 상이한 이소폼들의 비의 변경에 의해 야기된다. 일부 실시양태에서, 단백질 생성물의 비의 변경은 생성된 스플라이스 변이체의 비의 변화를 유발하는, pre-mRNA 내에서의 대안적 스플라이싱 이벤트의 빈도의 변화에 기인한다. 일부 실시양태에서, pre-mRNA의 대안적 스플라이싱은 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 단백질 이소폼들이 발현될 수 있게 한다. 일부 실시양태에서, 스플라이스 변이체 비의 변화는 유전적 돌연변이에 의해 야기된다.
- [1222] 진핵생물에서, 대다수의 스플라이싱 과정들은, 특유의 단계로 일어나고 5개의 스플라이세오좀 snRNA들 이외에 수백 개의 상이한 단백질들의 서브세트를 포함할 수 있는 RNA-단백질 복합체인 스플라이세오좀에 의해 촉매작용된다. 이 인자들은 5' 및 3' 스플라이스 부위 서열에서 스플라이세오좀의 정확한 위치선정을 담당한다. 이렇게 많은 인자들이 요구되는 이유는 엑손 인식이 많은 pre-mRNA 특징들, 예컨대, 엑손 길이, 서열 인식, 인헨서 및 사일런서 요소의 존재, 업스트림 스플라이싱 신호의 강도, 프로모터 구조, 및 RNA 지속성, 이차 및 삼차 RNA 구조의 비율에 의해 영향을 받을 수 있다는 관찰결과를 반영한다.
- [1223] 모든 포유동물 질환들은 궁극적으로 전사체에 의해 매개된다. 메신저 mRNA(mRNA)가 전사체의 일부이고 모든 단백질 발현이 mRNA로부터 유래하는 한, 관련 단백질의 발현을 조절하여, 상응하는 업스트림 mRNA의 번역을 조절함으로써 단백질 매개 질환을 중재할 가능성이 있다. 그러나, mRNA는 전사체의 작은 부분일 뿐이다: 마이크로 RNA(miRNA), 긴 비코딩 RNA(lncRNA), 긴 유전자간 비코딩 RNA(lincRNA), 소핵인 RNA(snoRNA), 소핵 RNA(snRNA), 작은 카잘체(Cajal body) 특이적 RNA(scaRNA), piwi 상호작용 RNA(piRNA), 경쟁 내생성(ceRNA), 및 슈도유전자를 포함하는(그러나, 이들로 한정되지 않는) 다른 전사된 RNA도 단백질 발현 및 작용을 통해 세포 생물학을 조절할 뿐만 아니라 RNA 구조물(예를 들면, 리보핵단백질)의 구조 및 기능으로도 직접적으로 세포 생물학을 조절한다. 이 수준에서 중재하는 약물은 임의의 모든 세포 과정들을 조절할 잠재력을 갖는다. 대다수의 경우, 기존 치료법들, 예컨대, 안티센스 RNA 또는 siRNA는 상당한 과제들, 예컨대, 약물 전달, 흡수, 표적 장기로의 분포, 약동학 및 세포 침투를 아직 극복하지 못하였다. 대조적으로, 소분자는 이 장벽들 및 이 특질들을 성공적으로 극복한 긴 역사를 갖기 때문에, 약물로서 적합하고 이러한 과제들을 극복하기 위해 일련의 유사체들을 통해 용이하게 최적화된다. 현저히 대조적으로, 치료 이점을 제공하는 RNA에 대한 리간드로서의 소분자의 적용은 약물 발견 공동체로부터 거의 또는 전혀 주목을 받지 못하였다.
- [1224] 염색체의 DNA 서열은 코딩 영역(엑손)을 함유하고 일반적으로 개재 비코딩 영역(인트론)도 함유할 수 있는 pre-mRNA로 전사된다. 인트론은 스플라이싱을 통해 pre-mRNA로부터 제거된다. pre-mRNA 스플라이싱은 2-단계 기작에 의해 진행된다. 제1 단계에서, 5' 스플라이스 부위가 절단되어, "유리" 5' 엑손 및 매듭(lariat) 중간체를 생성한다. 제2 단계에서, 5' 엑손은 매듭 생성물로서 인트론을 방출시키면서 3' 엑손과 라이게이션된다. 이 단계들은 소핵 리보핵단백질과 스플라이세오좀으로서 지칭된 단백질들의 복합체에서 촉매작용된다.
- [1225] 대부분의 경우, 스플라이싱 반응은 동일한 pre-mRNA 분자 내에서 일어나고, 이것은 시스 스플라이싱으로서 지칭된다. 2개의 독립적으로 전사된 pre-mRNA들 사이의 스플라이싱은 트랜스 스플라이싱으로서 지칭된다.
- [1226] 인트론은 진핵생물 DNA의 코딩 부분들 또는 "엑손들" 사이에 개재하는, 그 DNA의 부분이다. 인트론 및 엑손은 "일차 전사체, mRNA의 전구체"(또는 "pre-mRNA")로서 지칭되는 RNA로 전사된다. 인트론은 엑손에 의해 코딩된 천연 단백질이 생성될 수 있도록 pre-mRNA로부터 제거될 수 있다(본원에서 사용된 용어 "천연 단백질"은 천연

생성, 야생형 또는 기능성 단백질을 지칭한다). pre-mRNA로부터의 인트론의 제거 및 엑손의 후속 연결은 스플라이싱 과정에서 수행된다.

- [1227] 스플라이싱 과정은 전사 후, 그러나 번역 전에 RNA에 대해 수행되고 스플라이싱 인자들에 의해 매개되는 일련의 반응이다. 따라서, "pre-mRNA"는 엑손 및 인트론(들) 둘 다를 함유하는 RNA일 수 있고, 성숙 mRNA("mRNA")는 단백질이 리보솜에 의해 엑손들로부터 번역될 수 있도록 인트론(들)이 제거되고 엑손들이 순차적으로 함께 연결되어 있는 RNA일 수 있다.
- [1228] 인트론은, 스플라이싱 기구의 부분이고 스플라이싱을 위해 요구될 수 있고 스플라이싱 반응을 수행하는 다양한 스플라이싱 인자들에 결합하는 상대적으로 짧은 보존된 RNA 분절인 "스플라이스 요소" 세트에 정의될 수 있다. 따라서, 각각의 인트론은 5' 스플라이스 부위, 3' 스플라이스 부위, 및 이들 사이에 위치한 분지점으로 정의된다. 스플라이스 요소는 엑손에 위치한 엑손 스플라이싱 인핸서 및 사일런서, 및 스플라이스 부위 및 분지점으로부터 거리를 두고 인트론에 위치한 인트론 스플라이싱 인핸서 및 사일런서도 포함한다. 스플라이스 부위 및 분지점 이외에, 이 요소들은 대안적 비정상적 및 항시적 스플라이싱을 제어한다.
- [1229] 대다수의 진핵생물 유전자들의 초기 RNA 전사체(pre-mRNA)는 비코딩 인트론 서열이 스플라이세오솜에 의해 제거되어 성숙 메신저 RNA(mRNA)를 생성할 때까지 핵에 보유된다. 일어나는 스플라이싱은 다를 수 있으므로, 동일한 일차 전사체로부터의 대안적 단백질 생성물의 합성은 조직 특이적 또는 발생 신호에 의해 영향을 받을 수 있다. 다수의 암들을 포함하는 상당한 비율의 인간 유전 질환들은 pre-mRNA 스플라이싱의 정상 패턴에서의 이탈로부터 비롯되는 것으로 여겨진다. 스플라이세오솜은 소핵 RNA 및 단백질로 구성된 리보핵단백질(snRNP) 입자를 포함하는 복합체이다. 스플라이세오솜의 snRNA 성분은 스플라이싱의 2개의 트랜스에스테르화 반응을 촉진할 수 있다.
- [1230] 2개의 특유의 스플라이세오솜들은 대다수의 진핵생물들에 공존한다: U2형 인트론의 제거를 촉매작용하는 U2 의존적 스플라이세오솜, 및 한 서브세트의 진핵생물들에만 존재하고 인트론의 드문 U12형 클래스를 스플라이싱하는 덜 농후한 U12 의존적 스플라이세오솜. U2 의존적 스플라이세오솜은 U1, U2, U5 및 U4/U6 snRNP들, 및 다수의 비-snRNP 단백질들로부터 조립된다. U2 snRNP는 스플라이세오솜 조립에서 첫 번째 ATP 의존적 단계 동안 2개의 약하게 결합된 단백질 서브유닛들인 SF3a 및 SF3b에 의해 결합된다. SF3b는 PHF5a, SF3b155, SF3b145, SF3b130, SF3b49, SF3b14a 및 SF3b10을 포함하는 7종의 보존된 단백질들로 구성된다.
- [1231] 스플라이싱 또는 RNA 스플라이싱은 전형적으로 성숙 메신저 RNA(mRNA)로의 초기 전구체 메신저 RNA(pre-mRNA) 전구체의 편집을 지칭한다. 스플라이싱은 인트론의 제거에 이은 엑손 라이게이션을 포함하는 생화학적 과정이다. 순차적 트랜스에스테르화 반응은 다운스트림 인트론에서 분지 아데노신(분지점; BP)에 의한 5' 스플라이스 부위(5' ss)의 친핵성 공격에 의해 시작되어, 2',5'-포스포디에스테르 결합을 갖는 인트론 매듭 중간체를 형성한다. 이것에 이은 3' 스플라이스 부위(3' ss)에서의 5' ss 매개 공격은 인트론 매듭의 제거 및 스플라이싱된 RNA 생성물의 형성을 유발한다.
- [1232] 스플라이싱은 다양한 시스 작용 요소들 및 트랜스 작용 요소들에 의해 조절될 수 있다. 시스 작용 요소는 mRNA의 서열이고, 코어 컨센서스 서열 및 다른 조절 요소를 포함할 수 있다. 코어 컨센서스 서열은 전형적으로 스플라이세오솜 결합을 위해 작용할 수 있는, 5' ss, 3' ss, 폴리피리미딘 트랙 및 BP 영역을 포함하는 보존된 RNA 서열 모티프를 지칭할 수 있다. BP는 일반적으로 3' ss의 50개 미만의 뉴클레오타이드 업스트림에 있는, pre-mRNA의 부분적으로 보존된 서열을 지칭한다. BP는 스플라이싱 반응의 첫 번째 단계 동안 5' ss와 반응한다. 다른 조절 시스 작용 요소는 엑손 스플라이싱 인핸서(ESE), 엑손 스플라이싱 사일런서(ESS), 인트론 스플라이싱 인핸서(ISE) 및 인트론 스플라이싱 사일런서(ISS)를 포함할 수 있다. 트랜스 작용 인자는 시스 작용 요소에 결합하는 단백질 또는 리보핵단백질일 수 있다.
- [1233] 스플라이스 부위 확인 및 조절된 스플라이싱은 원칙적으로 2종의 동력학적 거대분자 기구, 즉 다수(U2 의존적) 스플라이세오솜 및 소수(U12 의존적) 스플라이세오솜에 의해 달성될 수 있다. 각각의 스플라이세오솜은 5개의 snRNP들, 즉 다수 스플라이세오솜의 경우 U1, U2, U4, U5 및 U6 snRNP들(모든 인트론의 약 95.5%를 프로세싱함); 및 소수 스플라이세오솜의 경우 U11, U12, U4 atac, U5 및 U6 atac snRNP들을 함유한다. 5' ss, 3' ss 및 BP 부위에서 컨센서스 서열 요소의 스플라이세오솜 인식은 스플라이싱 경로의 단계들 중 하나이고, SR 단백질 및 hnRNP를 포함하는 보조 스플라이싱 인자에 의해 조절될 수 있는 ESE, ISE, ESS 및 ISS에 의해 조절될 수 있다. 폴리피리미딘 트랙 결합 단백질(PTBP)은 인트론의 폴리피리미딘 트랙에 결합할 수 있고 RNA 루프 형성을 촉진할 수 있다.
- [1234] 대안적 스플라이싱은 단일 유전자가 궁극적으로 여러 상이한 단백질들을 생성할 수 있게 하는 기작이다. 대안적

스플라이싱은 pre-mRNA와 회합하고 상이한 대안적 엑손이 성숙 mRNA에 포함되게 하는, "대안적 스플라이싱 조절 단백질"로서 지칭되는 다양한 상이한 단백질들의 조합된 작용에 의해 달성될 수 있다. 유전자의 전사체의 이 대안적 형태는 특정된 단백질의 상이한 이소폼을 생성할 수 있다. 대안적 스플라이싱 조절 단백질에 결합할 수 있는, ISS, ISE, ESS, ESE 및 폴리피리미딘 트랙을 포함하나 이들로 한정되지 않는 pre-mRNA 분자의 서열은 인트론 또는 엑손에서 발견될 수 있다. 많은 돌연변이들은 스플라이싱 패턴을 변경시킬 수 있다. 예를 들면, 돌연변이는 시스 작용 요소일 수 있고, 코어 컨센서스 서열(예를 들면, 5' ss, 3' ss 및 BP), 또는 ESE, ESS, ISE 및 ISS를 포함하는, 스플라이세오좀 결집을 조절하는 조절 요소에 위치할 수 있다.

[1235] 슛은 스플라이스 부위, 예를 들면, 슛은 5' ss 및 슛은 3' ss는 스플라이세오좀에 의해 정상적으로 인식되지 않으므로 휴면 상태에 있는 스플라이스 부위를 지칭할 수 있다. 슛은 스플라이스 부위는 예를 들면, 시스 작용 요소 또는 트랜스 작용 인자 내의 돌연변이, 또는 구조적 배열, 예컨대, 돌출부에 의해 인식될 수 있거나 활성화될 수 있다.

[1236] **스플라이싱 조절**

[1237] 본 발명은 표적 RNA의 스플라이싱의 활성을 조절하는 유리한 약물 성질을 갖는 소분자의 사용을 고려한다. 본원은 표적 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱을 조절하는 소분자 스플라이싱 조절제(SMSM)를 제공한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 표적 RNA에 결합하여 이를 조절한다. 일부 실시양태에서, 본원은 하나 이상의 표적 RNA에 결합하여 이를 조절하는 SMSM의 라이브러리이다. 일부 실시양태에서, 표적 RNA는 mRNA이다. 일부 실시양태에서, 표적 RNA는 mRNA 비코딩 RNA이다. 일부 실시양태에서, 표적 RNA는 pre-mRNA이다. 일부 실시양태에서, 표적 RNA는 hnRNA이다. 일부 실시양태에서, 소분자는 표적 RNA의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 소분자는 표적 RNA의 서열에서 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 소분자는 표적 RNA의 슛은 스플라이스 부위 서열에서 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 소분자는 표적 RNA에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 소분자는 스플라이싱 복합체 성분에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 소분자는 표적 RNA 및 스플라이싱 복합체 성분에 결합한다.

[1238] 따라서, 본원은 pre-mRNA 분자에서 스플라이싱 이벤트를 방지하거나 유도하는 방법으로서, (예를 들면, 세포 내에서) pre-mRNA 분자 및/또는 스플라이싱 기구의 다른 요소를 본원에서 제공된 화합물과 접촉시켜, pre-mRNA 분자에서 스플라이싱 이벤트를 방지하거나 유도하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 방지되거나 유도되는 스플라이싱 이벤트는 예를 들면, 비정상적 스플라이싱 이벤트, 항시적 스플라이싱 이벤트 또는 대안적 스플라이싱 이벤트일 수 있다.

[1239] 추가로, 본원은 pre-mRNA 분자에서 스플라이싱 이벤트를 방지할 수 있거나 유도할 수 있는 화합물을 확인하는 방법으로서, 양성(스플라이싱의 방지 또는 유도) 또는 음성(스플라이싱의 방지 또는 유도 없음) 효과가 생성되고 검출되는 조건 하에서 상기 화합물을, (예를 들면, 세포 내에서) 본원에 기재된 대안적, 비정상적 및/또는 항시적 스플라이싱에 관여하는 스플라이싱 요소 및/또는 인자와 접촉시키는 단계, 및 양성 효과를 생성하는 화합물을, 스플라이싱 이벤트를 방지할 수 있거나 유도할 수 있는 화합물로서 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1240] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체 중의 본원에 기재된 소분자 화합물은 pre-mRNA 분자에서 대안적 또는 비정상적 스플라이싱 이벤트를 방지하거나 유도한다. 상기 언급된 바와 같이, 본원에서 제공된 소분자 화합물은 안티센스 또는 항유전자 올리고뉴클레오타이드가 아니다. 표 1A, 표 1B 및 표 1C는 예시적 화합물의 화학 구조 및 명칭을 보여주고 모두를 포함하기 위한 것이 아니다.

[1241] 일부 실시양태에서, 본원은 천연 단백질을 코딩하는 DNA를 함유하는 세포에서 상기 천연 단백질의 발현을 상향 조절하는 방법으로서, 상기 DNA가 그의 비정상적 및/또는 대안적 스플라이싱으로 상기 천연 단백질의 하향 조절을 야기하는 돌연변이를 함유하거나 함유하지 않는 것인 방법을 제공한다. 예를 들면, 상기 DNA는 한 단백질의 하나 이상의 이소폼의 하향 조절을 야기하는 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조를 갖는 pre-mRNA를 코딩할 수 있다. 상기 방법은 천연 인트론이 정확한 스플라이싱에 의해 제거되고 천연 단백질이 세포에 의해 생성되도록 비정상적 스플라이싱 이벤트를 방지하는, 본원에서 제공된 소분자를 세포 내로 도입하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 대안적 스플라이싱의 조절 없이 생성될 단백질과 상이한 기능을 갖는 단백질을 생성하기 위해 대안적 스플라이싱 이벤트를 조절하는, 본원에서 제공된 소분자를 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다.

[1242] 일부 실시양태에서, 본원은 천연 단백질을 코딩하는 DNA를 함유하는 세포에서 천연 단백질의 발현을 하향 조절하

는 방법으로서, 상기 DNA가 그의 비정상적 및/또는 대안적 스플라이싱으로 천연 단백질의 상향조절을 야기하는 돌연변이를 함유하거나 함유하지 않는 것인 방법을 제공한다. 예를 들면, 상기 DNA는 한 단백질의 하나 이상의 이소폼의 상향조절을 야기하는 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조를 갖는 pre-mRNA를 코딩할 수 있다. 상기 방법은 천연 인트론이 정확한 스플라이싱에 의해 제거되고 천연 단백질이 세포에 의해 생성되도록 비정상적 스플라이싱 이벤트를 방지하는, 본원에서 제공된 소분자를 세포 내로 도입하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 대안적 스플라이싱의 조절 없이 생성될 단백질과 상이한 기능을 갖는 단백질을 생성하기 위해 대안적 스플라이싱 이벤트를 조절하는, 본원에서 제공된 소분자를 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 방법은 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조를 함유하는 pre-mRNA 분자에서 비정상적 스플라이싱을 방지하고/하거나 대안적 스플라이싱 이벤트를 방지하는 단계를 포함할 수 있다. pre-mRNA에 존재할 때, 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조는 pre-mRNA가 부정확하게 스플라이싱되어, 통상적으로 상기 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조를 갖지 않은 pre-mRNA로부터 비롯된 mRNA와 상이한 비정상적 mRNA 또는 mRNA 단편을 생성하게 할 수 있다. 예를 들면, pre-mRNA 분자는 (i) 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조가 부재할 때 스플라이싱에 의해 제거되어, 천연 단백질을 코딩하는 제1 mRNA 분자를 생성할 수 있는 천연 인트론을 정의하는 제1 스플라이스 요소 세트, 및 (ii) 천연 인트론과 상이한 비정상적 인트론으로서, 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조가 존재할 때 스플라이싱에 의해 제거되어 제1 mRNA 분자와 상이한 비정상적 제2 mRNA 분자를 생성하는 비정상적 인트론을 정의하는, 상기 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조에 의해 유도된 제2 스플라이스 요소 세트를 함유할 수 있다. 상기 방법은 천연 인트론이 정확한 스플라이싱에 의해 제거되고 천연 단백질 생성이 세포에서 증가되도록 (예를 들면, 세포 내에서) pre-mRNA 분자, 및/또는 본원에 기재된 스플라이싱 기구의 다른 인자 및/또는 요소를 본원에 기재된 화합물과 접촉시켜, pre-mRNA 분자에서 비정상적 스플라이싱 이벤트를 방지하거나 촉진하는 단계를 포함할 수 있다.

[1243] 본원은 RNA에서 대안적 스플라이싱 이벤트를 조절함으로써, 하향조절될 RNA의 발현을 상향조절하는 방법도 제공한다. 상기 방법은 천연 스플라이싱 이벤트가 억제되고, 천연 스플라이싱 이벤트의 조절 하에 있을 때 하향조절될 RNA의 발현을 상향조절하는 대안적 스플라이싱 이벤트가 촉진되도록 pre-mRNA 분자, 및/또는 스플라이싱 기구의 다른 요소 및/또는 인자를 본원에 기재된 화합물과 접촉시켜 대안적 스플라이싱 이벤트를 조절하는 단계를 포함할 수 있다.

[1244] 본원은 RNA에서 대안적 스플라이싱 이벤트를 조절함으로써, 상향조절될 RNA의 발현을 하향조절하는 방법도 제공한다. 상기 방법은 천연 스플라이싱 이벤트가 억제되고, 천연 스플라이싱 이벤트의 조절 하에 있을 때 상향조절될 RNA의 발현을 하향조절하는 대안적 스플라이싱 이벤트가 촉진되도록 pre-mRNA 분자, 및/또는 스플라이싱 기구의 다른 요소 및/또는 인자를 본원에 기재된 화합물과 접촉시켜 대안적 스플라이싱 이벤트를 조절하는 단계를 포함할 수 있다.

[1245] 본원에 기재된 방법, 화합물 및 조성물은 다양한 용도를 갖는다. 예를 들면, 이들은 일정 시간까지 발현될 RNA의 발현을 하향조절하는 수단을 갖는 것이 요구된 후, RNA 발현을 상향조절하는 것이 요구되는 임의의 과정에서 유용하다. 이러한 용도를 위해, 유전자가 천연 인트론을 함유하는 한, 발현될 RNA는 생성될 단백질을 코딩하는 임의의 RNA일 수 있다. 상기 RNA는 유전자의 발현을 실질적으로 하향조절하는 비정상적 인트론을 정의하는 비정상적 제2 스플라이스 요소 세트를 의도적으로 생성하도록 임의의 적합한 수단, 예컨대, 부위 특이적 돌연변이 유발(T. Kunke1, 미국 특허 제4,873,192호 참조)에 의해 돌연변이될 수 있다. 표준 재조합 기법으로 상기 RNA를 코딩하는 서열을 적합한 발현 벡터 내로 삽입할 수 있고, 상기 발현 벡터를 숙주 세포(예를 들면, 진핵생물 세포, 예컨대, 효모, 곤충 또는 포유동물 세포(예를 들면, 인간, 래트)) 내로 삽입할 수 있다. 돌연변이된 유전자의 발현을 상향조절하는 것이 요구될 때, 상기 유전자의 발현이 상향조절되도록 적합한 제제 중의 본 발명의 적합한 화합물을 배양 배지에 첨가할 수 있다.

[1246] 본원은 유전자로부터 생성된 스플라이스 변이체들의 비를 변경시키는 방법도 제공한다. 상기 방법은 pre-mRNA 분자, 및 스플라이싱 기구의 다른 요소 및/또는 인자를 본원에 기재된 화합물 또는 화합물들과 접촉시켜 대안적 스플라이싱 이벤트를 조절하는 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 화합물들은 pre-mRNA 내에서 일어날 수 있는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 대안적 스플라이싱 이벤트들에 작용하도록 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 스플라이스 변이체는 하향조절되거나 억제되고/되거나, 제2 스플라이스 변이체는 상향조절됨으로써, 2개 이상의 RNA의 스플라이스 변이체들의 비를 변경시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 스플라이스 변이체는 상향조절되는 반면, 제2 스플라이스 변이체는 영향을 받지 않음으로써, RNA의 비를 변경시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 스플라이스 변이체는 하향조절되는 반면, 제2 스플라이싱 이벤트는 영향을 받지 않음으로써, RNA의

비를 변경시킬 수 있다.

- [1247] 본원에 기재된 방법, 화합물 및 제제는 유전자, 예를 들면, 발생학적으로 및/또는 조직에 의해 조절된 유전자에 의해 코딩된 인간 또는 동물 RNA에서 스플라이싱 이벤트(예를 들면, 대안적 스플라이싱 이벤트)를 조사하고 조절하기 위한 시험관내 또는 생체내 수단으로서도 유용하다.
- [1248] 본원에 기재된 화합물 및 제제는 비정상적 및/또는 대안적 스플라이싱을 수반하는 질환의 치료에 있어서 치료제로서도 유용하다. 따라서, 일부 실시양태에서, pre-mRNA 분자에서 대안적 또는 비정상적 스플라이싱 이벤트와 관련된 질병 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 상기 대상체에 투여하여 대안적 스플라이싱 이벤트를 조절하거나 비정상적 스플라이싱 이벤트를 방지함으로써, 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 예를 들면, pre-mRNA 분자에서 정확한 스플라이싱 이벤트를 회복시킬 수 있다. 상기 방법은 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 담체 중의 본원에 기재된 소분자 화합물을 사용할 수 있다.
- [1249] 본원에 기재된 소분자를 함유하는 제제는 생리학적으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대, 수성 담체를 포함할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법에서 사용할 제제는 경구 투여; 피하, 피내, 근육내, 정맥내 및 동맥내 투여를 비롯한 비경구 투여; 및 국소 투여(예를 들면, 낭성 섬유증 또는 폐암으로 고통받는 환자의 폐에 흡입될 수 있는 입자의 에어로졸화된 제제, 또는 건선을 갖는 환자의 경피 투여를 위한 크림 또는 로션 제제의 투여)에 적합한 제제들을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 상기 제제는 유닛 제형으로 편리하게 제공될 수 있고, 당분야에서 잘 공지되어 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 임의의 소정의 경우에서 가장 적합한 투여 경로는 대상체, 치료되는 질병의 성질 및 중증도, 및 당분야에서 숙련된 자에 의해 용이하게 결정될, 사용되는 구체적인 활성 화합물에 의존할 수 있다.
- [1250] 본원은 상기 논의된 바와 같이, pre-mRNA 분자의 비정상적 또는 대안적 스플라이싱과 관련된 장애를 갖는 환자에서 RNA 발현을 상향조절하거나 하향조절하기 위한 약물의 제조를 위해 상기 특성을 갖는, 본원에 기재된 화합물을 사용하는 방법도 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 약물은 유전자 발현을 상향조절한다. 다른 실시양태에서, 상기 약물은 유전자 발현을 하향조절한다. 본 발명에 따른 약물의 제조에 있어서, 상기 화합물은 특히 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합될 수 있다. 상기 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 하나 이상의 화합물은 잘 공지되어 있는 약학 기법들 중 임의의 기법, 예컨대, 성분들의 혼합 및/또는 하나 이상의 보조 치료 성분의 포함에 의해 제조될 수 있는, 본원에 기재된 제제에 임의의 조합으로 도입될 수 있다.
- [1251] 본 발명자들은 mRNA 스플라이싱을 차단하고/하거나 mRNA 스플라이싱을 향상(촉진, 증강)시키는 저분자량 화합물(종종 본원에서 소분자로서 지칭됨)을 본원에서 확인한다. 본원에 기재된 방법에 의해 조절될 수 있는 스플라이싱은 대안적 스플라이싱, 예를 들면, 엑손 스킵핑, 인트론 보유, 슈도엑손 스킵핑, 엑손 배제, 부분적 인트론 배제 등을 포함한다. 스플라이싱 서열 및 관련된 RNA(또는 RNA를 코딩하는 유전자) 또는 엑손과 같은 인자에 따라, 스플라이싱의 조절은 관심 있는 스플라이싱 서열에 특이적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드(AO)의 존재 또는 부재 하에서 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 소분자와 AO는 상승작용적으로 작용한다.
- [1252] 일부 양태에서, 방법은 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 스플라이스 조절 화합물(예를 들면, SMSM)을 pre-mRNA와 접촉시켜, 세포 증식을 촉진하는 전사체의 발현에 유리하게 하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 본원에 기재된 SMSM은 세포 증식을 촉진하는 전사체의 하나 이상의 이소폼을 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 SMSM은 세포 증식을 방지하거나 억제하는 전사체의 하나 이상의 이소폼의 발현을 감소시킬 수 있다.
- [1253] 일부 양태에서, 방법은 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 스플라이스 조절 화합물(예를 들면, SMSM)을 pre-mRNA와 접촉시켜, 세포 증식을 방지하거나 억제하는 전사체의 발현에 유리하게 하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 본원에 기재된 SMSM은 세포 증식을 방지하거나 억제하는 전사체의 하나 이상의 이소폼을 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 SMSM은 세포 증식을 촉진하는 전사체의 하나 이상의 이소폼의 발현을 감소시킬 수 있다.
- [1254] 일부 실시양태에서, pre-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 방법은 SMSM을 사용하여 대상체에서 전사체의 하나 이상의 이소폼의 발현 또는 기능성을 감소시키는 단계를 포함한다. 상기 방법은 SMSM, 또는 SMSM을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 SMSM은 pre-mRNA 또는 스플라이싱 복합체 성분에 결합하고 전사체의 하나 이상의 이소폼의 발현에 유리하도록 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절한다. 상기 방법은 SMSM, 또는 SMSM을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 SMSM은 pre-mRNA 또는 스플라이싱 복합체 성분에 결합하고 전사체의 하나 이상의 이소폼의 발현에 불리하도록 pre-mRNA의 스플라이싱을

조절한다.

- [1255] 일부 실시양태에서, 본 발명은 pre-mRNA의 비정상적 스플라이싱과 관련된 질환 또는 질병으로 고통 받는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 SMSM, 또는 SMSM을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 SMSM은 pre-mRNA 또는 스플라이싱 복합체 성분에 결합하고 전사체의 하나 이상의 이소폼의 발현을 억제하도록 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절한다. 상기 방법은 SMSM, 또는 SMSM을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 SMSM은 pre-mRNA 또는 스플라이싱 복합체 성분에 결합하고 전사체의 하나 이상의 이소폼의 발현을 증가시키도록 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절한다.
- [1256] 다수의 질환들이 유전자의 비정상적 유전자 생성물(예를 들면, RNA 전사체 또는 단백질)의 발현과 관련되어 있다. 예를 들면, 비정상적 양의 RNA 전사체는 단백질 발현의 상응하는 변화로 인해 질환을 유발할 수 있다. 특정 RNA 전사체의 양의 변화는 여러 인자들의 결과일 수 있다. 첫째, RNA 전사체의 양의 변화는 예컨대, 특정 RNA 전사체의 발현 수준을 변화시키는, 전사 인자 또는 전사 과정의 부분의 교란에 의한 특정 유전자의 비정상적 수준의 전사에 기인할 수 있다. 둘째, 예컨대, 변형된 스플라이싱을 유발하는, 특정 스플라이싱 과정의 교란 또는 유전자 내의 돌연변이에 의한 특정 RNA 전사체의 스플라이싱의 변화는 특정 RNA 전사체의 수준을 변화시킬 수 있다. 특정 RNA 전사체의 안정성 또는 RNA 전사체 안정성을 유지하는 성분, 예컨대, 폴리-A 테일 도입 과정의 변화, 또는 RNA 전사체에 결합하여 이를 안정화시키는 특정 인자 또는 단백질에 대한 효과는 특정 RNA 전사체의 수준의 변화를 유발할 수 있다. 특정 RNA 전사체의 번역 수준도 이 전사체의 양에 영향을 미침으로써, RNA 전사체 붕괴 과정에 영향을 미치거나 상향조절할 수 있다. 마지막으로, 비정상적 RNA 수송 또는 RNA 격리도 RNA 전사체의 기능적 수준의 변화를 유발할 수 있고, RNA 전사체의 안정성, 추가 프로세싱 또는 번역에 영향을 미칠 수 있다.
- [1257] 일부 실시양태에서, 본원은 pre-mRNA에 의해 코딩된 1개, 2개 또는 3개 이상의 RNA 전사체의 양을 조절하는 방법으로서, 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포는 세포 배양물에서 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된다. 다른 실시양태에서, 세포는 대상체(예를 들면, 비인간 동물 대상체 또는 인간 대상체)에서 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된다.
- [1258] 일부 실시양태에서, 본원은 질환 또는 질병의 치료, 예방 및/또는 진행 지연 방법으로서, 유효량의 본원에 기재된 소분자 스플라이싱 조절제를 대상체, 특히 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [1259] 일부 실시양태에서, 본원은 pre-mRNA의 엑손 스킵핑의 방지 또는 보정을 촉진하는 입체적 조절제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 질환 또는 질병을 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 단백질의 생성 증가를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 단백질의 증가된 생성으로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체의 세포에서 성숙 mRNA의 생성을 증가시켜 단백질을 생성을 증가시키는 조성물 및 방법도 제공한다. 본 발명은 단백질의 생성 감소를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 단백질의 감소된 생성으로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체의 세포에서 성숙 mRNA의 생성을 감소시켜 단백질을 생성을 감소시키는 조성물 및 방법도 제공한다. 한 실시양태에서, 기재된 방법은 결핍 단백질 생성을 야기하는, 미스센스, 스플라이싱, 프레임시프트 및 넌센스 돌연변이를 포함하는, 유전자 내의 돌연변이뿐만 아니라 전체 유전자 결실에 의해서도 야기된 질환 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 기재된 방법은 유전자 돌연변이에 의해 야기되지 않는 질환 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 단백질의 증가된 생성으로부터 이익을 얻을 수 있는, 질환 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 단백질의 증가된 생성으로부터 이익을 얻을 수 있는, 질환 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 단백질의 감소된 생성으로부터 이익을 얻을 수 있는, 질환 또는 질병을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용된다.
- [1260] 일부 실시양태에서, 본원은 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체의 세포에 의한 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시킴으로써 상기 대상체에서 질환 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 세포가 예를 들면, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 pre-mRNA의 엑손 스킵핑 또는 인트론 포함을 야기하는 돌연변이, 또는 이의 부분을 갖는 것인 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체의 세포를, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 pre-mRNA 또는 스플라이싱 복합체 성분을 표적화하는 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시켜, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 pre-mRNA로부터의 엑손의 스플라이싱을 방지하거나 억제함으로써, 상기 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 수준을 증가시키고 대상체의 세포에서 상기 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 발현을 증가시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 엑손 스킵핑을

야기하는 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조를 포함하는 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 야기하는 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조를 갖는 세포에 의한 표적 단백질의 발현을 증가시키는 방법도 본원에 개시되어 있다. 상기 방법은 상기 세포를, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 pre-mRNA를 표적화하는 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시켜, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 pre-mRNA로부터의 엑손의 스플라이싱을 방지하거나 억제함으로써, 기능성 단백질을 코딩하는 mRNA의 수준을 증가시키고 상기 세포에서 단백질의 발현을 증가시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 단백질은 중앙 억제자이다. 일부 실시양태에서, 표적 단백질은 중앙 촉진자이다. 일부 실시양태에서, 표적 단백질 또는 기능성 RNA는 대상체에서 양 또는 활성 면에서 결핍된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 기능적으로 증강시키거나 대체하는 보완 단백질 또는 보완 기능성 RNA이다. 일부 실시양태에서, 세포는 단백질의 결핍된 양 또는 활성에 의해 야기된 질병을 갖는 대상체에 존재하거나 이러한 대상체로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, 표적 단백질의 결핍된 양은 표적 단백질의 반수체기능부전(haploinsufficiency)에 의해 야기되고, 여기서 대상체는 기능성 표적 단백질을 코딩하는 제1 대립유전자, 및 표적 단백질을 생성하지 않는 제2 대립유전자, 또는 비기능성 표적 단백질을 코딩하는 제2 대립유전자를 갖고, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 제1 대립유전자로부터 전사된 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합한다. 일부 실시양태에서, 표적 단백질은 엑손이 스킵핑되었거나 누락된 mRNA로부터 생성된 동등한 단백질에 비해 전체적으로 기능적인 형태로 생성된다. 일부 실시양태에서, pre-mRNA는 pre-mRNA와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 유전 서열에 의해 코딩된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 기능성 RNA 또는 표적 단백질을 코딩하는 유전자로부터 전사된 pre-mRNA의 대안적 스플라이싱을 조절함으로써 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 양을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 유전자의 돌연변이로부터 비롯된 비정상적 스플라이싱을 조절함으로써 표적 단백질 또는 기능성 RNA의 양을 증가시킨다.

[1261] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400% 또는 적어도 약 500% 증가된다.

[1262] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량에 비해 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 또는 약 200% 내지 약 250% 증가된다.

[1263] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량은 대조군 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량에 비해 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250% 또는 적어도 약 300% 증가된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량은 대조군 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량에 비해 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 또는 약 200% 내지 약 250% 증가된다.

[1264] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량에 비해 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배 증가된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량에 비해 약 1.1배 내지 약 10배, 약 1.5배 내지 약 10배, 약 2배 내지 약 10배, 약 3배 내지 약 10배, 약 4배 내지 약 10배, 약 1.1배

내지 약 5배, 약 1.1배 내지 약 6배, 약 1.1배 내지 약 7배, 약 1.1배 내지 약 8배, 약 1.1배 내지 약 9배, 약 2배 내지 약 5배, 약 2배 내지 약 6배, 약 2배 내지 약 7배, 약 2배 내지 약 8배, 약 2배 내지 약 9배, 약 3배 내지 약 6배, 약 3배 내지 약 7배, 약 3배 내지 약 8배, 약 3배 내지 약 9배, 약 4배 내지 약 7배, 약 4배 내지 약 8배, 또는 약 4배 내지 약 9배 증가된다.

[1265] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량은 대조군 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량에 비해 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배 증가된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량은 대조군 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량에 비해 약 1.1배 내지 약 10배, 약 1.5배 내지 약 10배, 약 2배 내지 약 10배, 약 3배 내지 약 10배, 약 4배 내지 약 10배, 약 1.1배 내지 약 5배, 약 1.1배 내지 약 6배, 약 1.1배 내지 약 7배, 약 1.1배 내지 약 8배, 약 1.1배 내지 약 9배, 약 2배 내지 약 5배, 약 2배 내지 약 6배, 약 2배 내지 약 7배, 약 2배 내지 약 8배, 약 2배 내지 약 9배, 약 3배 내지 약 6배, 약 3배 내지 약 7배, 약 3배 내지 약 8배, 약 3배 내지 약 9배, 약 4배 내지 약 7배, 약 4배 내지 약 8배, 또는 약 4배 내지 약 9배 증가된다.

[1266] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100% 감소된다.

[1267] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량은 대조군 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA의 총량에 비해 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 또는 약 80% 내지 약 90% 감소된다.

[1268] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량은 대조군 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100% 감소된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량은 대조군 세포에 의해 생성된 표적 단백질의 총량에 비해 약 10% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 90%, 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 또는 약 80% 내지 약 90% 감소된다.

[1269] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA 이소폼을 코딩하는 제1 스플라이스 변이체와 제2 스플라이스 변이체 사이의 양의 차이는 대조군 세포에 의해 생성된 상기 두 스플라이스 변이체들 사이의 양의 차이에 비해 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250% 또는 적어도 약 300% 증가된다. 일부 실시양

태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 제1 스플라이스 변이체로부터 발현된 제1 단백질 이소폼과 제2 스플라이스 변이체로부터 발현된 제2 단백질 이소폼 사이의 양의 차이는 대조군 세포에 의해 생성된 상기 스플라이스 변이체들로부터 생성된 두 단백질 이소폼들 사이의 양의 차이에 비해 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250% 또는 적어도 약 300% 증가된다.

[1270] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA 이소폼을 코딩하는 제1 스플라이스 변이체와 제2 스플라이스 변이체 사이의 양의 차이는 대조군 세포에 의해 생성된 상기 두 스플라이스 변이체들 사이의 양의 차이에 비해 약 1.1배 내지 약 10배, 약 1.5배 내지 약 10배, 약 2배 내지 약 10배, 약 3배 내지 약 10배, 약 4배 내지 약 10배, 약 1.1배 내지 약 5배, 약 1.1배 내지 약 6배, 약 1.1배 내지 약 7배, 약 1.1배 내지 약 8배, 약 1.1배 내지 약 9배, 약 2배 내지 약 5배, 약 2배 내지 약 6배, 약 2배 내지 약 7배, 약 2배 내지 약 8배, 약 2배 내지 약 9배, 약 3배 내지 약 6배, 약 3배 내지 약 7배, 약 3배 내지 약 8배, 약 3배 내지 약 9배, 약 4배 내지 약 7배, 약 4배 내지 약 8배, 약 4배 내지 약 9배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배 증가된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 제1 스플라이스 변이체로부터 발현된 제1 단백질 이소폼과 제2 스플라이스 변이체로부터 발현된 제2 단백질 이소폼 사이의 양의 차이는 대조군 세포에 의해 생성된 상기 스플라이스 변이체들로부터 발현된 두 단백질 이소폼들 사이의 양의 차이에 비해 약 1.1배 내지 약 10배, 약 1.5배 내지 약 10배, 약 2배 내지 약 10배, 약 3배 내지 약 10배, 약 4배 내지 약 10배, 약 1.1배 내지 약 5배, 약 1.1배 내지 약 6배, 약 1.1배 내지 약 7배, 약 1.1배 내지 약 8배, 약 1.1배 내지 약 9배, 약 2배 내지 약 5배, 약 2배 내지 약 6배, 약 2배 내지 약 7배, 약 2배 내지 약 8배, 약 2배 내지 약 9배, 약 3배 내지 약 6배, 약 3배 내지 약 7배, 약 3배 내지 약 8배, 약 3배 내지 약 9배, 약 4배 내지 약 7배, 약 4배 내지 약 8배, 약 4배 내지 약 9배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배 증가된다.

[1271] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA 이소폼을 코딩하는 제1 스플라이스 변이체와 제2 스플라이스 변이체 사이의 양의 차이는 대조군 세포에 의해 생성된 상기 두 스플라이스 변이체들 사이의 양의 차이에 비해 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250% 또는 적어도 약 300% 감소된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 제1 스플라이스 변이체로부터 발현된 제1 단백질 이소폼과 제2 스플라이스 변이체로부터 발현된 제2 단백질 이소폼 사이의 양의 차이는 대조군 세포에 의해 생성된 상기 스플라이스 변이체들로부터 생성된 두 단백질 이소폼들 사이의 양의 차이에 비해 약 20% 내지 약 300%, 약 50% 내지 약 300%, 약 100% 내지 약 300%, 약 150% 내지 약 300%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 150%, 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 250%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 150%, 약 50% 내지 약 200%, 약 50% 내지 약 250%, 약 100% 내지 약 150%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 250%, 약 150% 내지 약 200%, 약 150% 내지 약 250%, 약 200% 내지 약 250%, 적어도 약 20%, 적어도 약 50%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250% 또는 적어도 약 300% 감소된다.

[1272] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에서 생성된 표적 단백질 또는 기능성 RNA 이소폼을 코딩하는 제1 스플라이스 변이체와 제2 스플라이스 변이체 사이의 양의 차이는 대조군 세포에 의해 생성된 상기 두 스플라이스 변이체들 사이의 양의 차이에 비해 약 1.1배 내지 약 10배, 약 1.5배 내지 약 10배, 약 2배 내지 약 10배, 약 3배 내지 약 10배, 약 4배 내지 약 10배, 약 1.1배 내지 약 5배, 약 1.1배 내지 약 6배, 약 1.1배 내지 약 7배, 약 1.1배 내지 약 8배, 약 1.1배 내지 약 9배, 약 2배 내지 약 5배, 약 2배 내지 약 6배, 약 2배 내지 약 7배, 약 2배 내지 약 8배, 약 2배 내지 약 9배, 약 3배 내지 약 6배,

약 3배 내지 약 7배, 약 3배 내지 약 8배, 약 3배 내지 약 9배, 약 4배 내지 약 7배, 약 4배 내지 약 8배, 약 4배 내지 약 9배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배 감소된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉된 세포에 의해 생성된 제1 스플라이스 변이체로부터 발현된 제1 단백질 이소폼과 제2 스플라이스 변이체로부터 발현된 제2 단백질 이소폼 사이의 양의 차이는 대조군 세포에 의해 생성된 상기 스플라이스 변이체들로부터 발현된 두 단백질 이소폼들 사이의 양의 차이에 비해 약 1.1배 내지 약 10배, 약 1.5배 내지 약 10배, 약 2배 내지 약 10배, 약 3배 내지 약 10배, 약 4배 내지 약 10배, 약 1.1배 내지 약 5배, 약 1.1배 내지 약 6배, 약 1.1배 내지 약 7배, 약 1.1배 내지 약 8배, 약 1.1배 내지 약 9배, 약 2배 내지 약 5배, 약 2배 내지 약 6배, 약 2배 내지 약 7배, 약 2배 내지 약 8배, 약 2배 내지 약 9배, 약 3배 내지 약 6배, 약 3배 내지 약 7배, 약 3배 내지 약 8배, 약 3배 내지 약 9배, 약 4배 내지 약 7배, 약 4배 내지 약 8배, 약 4배 내지 약 9배, 적어도 약 1.1배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 3.5배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배 감소된다.

[1273] 제1 이소폼과 제2 이소폼의 비는 다수의 질병들 또는 질환들에 기여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 질병 또는 질환을 갖지 않는 대상체는 1:1의 제1 이소폼 대 제2 이소폼 비를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 질병 또는 질환을 갖는 대상체는 약 1:1.2, 1:1.4, 1:1.6, 1:1.8, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5 또는 1:5의 제1 이소폼 대 제2 이소폼 비를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 질병 또는 질환을 갖는 대상체는 약 1:1 내지 약 1:1.1, 약 1:1 내지 약 1:1.2, 약 1:1 내지 약 1:1.3, 약 1:1 내지 약 1:1.4, 약 1:1 내지 약 1:1.5, 약 1:1 내지 약 1:1.6, 약 1:1 내지 약 1:1.8, 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:3, 약 1:1 내지 약 1:3.5, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:4.5, 약 1:1 내지 약 1:5, 1:2 내지 약 1:3, 약 1:2 내지 약 1:4, 약 1:2 내지 약 1:5, 약 1:3 대 약 1:4, 약 1:3 내지 약 1:5, 또는 약 1:4 내지 약 1:5의 제1 이소폼 대 제2 이소폼 비를 갖는다.

[1274] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 pre-mRNA의 결합은 하나 이상의 엑손 및/또는 인트론 및/또는 이들의 단백질이 pre-mRNA들의 집단으로부터 스플라이싱 아웃되어, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA를 생성하는 것을 방지한다. 일부 실시양태에서, 세포는 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 유전자로부터 전사된 pre-mRNA들의 집단을 포함하고, 여기서 pre-mRNA들의 집단은 하나 이상의 엑손의 스플라이싱 아웃을 야기하는 돌연변이를 포함하고, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 pre-mRNA들의 집단에서 하나 이상의 엑손의 스플라이싱 아웃을 야기하는 돌연변이에 결합한다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과, 하나 이상의 엑손의 스플라이싱 아웃을 야기하는 돌연변이의 결합은 하나 이상의 엑손이 pre-mRNA들의 집단으로부터 스플라이싱 아웃되어, 표적 단백질 또는 기능성 RNA를 코딩하는 mRNA를 생성하는 것을 방지한다. 일부 실시양태에서, 질병은 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, 방법은 단백질 발현을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 pre-mRNA의 표적화된 부분에 결합한다.

[1275] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 결합은 누락 엑손의 포함 또는 원하지 않는 보유된 인트론 또는 이의 부분의 제거를 촉매작용하여, 건강한 mRNA 및 단백질을 생성한다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 결합은 병들지 않은 세포에 최소한으로 영향을 미치거나 영향을 미치지 않는다.

[1276] 일부 실시양태에서, SMSM은 50 nM 미만의 IC<sub>50</sub>에서 세포를 사멸시킨다. 일부 실시양태에서, 세포는 일차 세포이다. 일부 실시양태에서, SMSM은 48 nM, 45 nM, 40 nM, 35 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 3 nM 또는 1 nM 미만의 IC<sub>50</sub>에서 세포를 사멸시킨다.

[1277] 일부 실시양태에서, SMSM은 일차 세포의 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 일차 세포의 증식 또는 생존을 조절한다. 일부 실시양태에서, 일차 세포는 일차 병든 세포이다. 일부 실시양태에서, 일차 병든 세포는 일차 암 세포이다. 일부 실시양태에서, SMSM은 적어도 약 1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 μM, 10 μM, 100 μM, 1 mM, 10 mM, 100 mM 또는 1 M의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 5%, 10%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 일차 병든 세포가 사멸된다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 5%, 10%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 일차 병든 세포가 아포토시스를 겪는다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 5%, 10%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 일차 병든 세포가 괴사를 겪는다. 일부 실시양태에서, 증식은 적어도 약 5%, 10%, 25%, 30%, 40%, 50%,

60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 일차 병든 세포에서 감소되거나 억제된다. 일부 실시양태에서, 일차 병든 세포는 형질전환되지 않은 세포이다.

[1278] 일부 실시양태에서, SMSM은 대상체에서 종양의 크기를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여받은 대상체에서 종양의 크기는 상기 대상체에서 적어도 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 감소된다. 일부 실시양태에서, SMSM 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여받은 대상체에서 종양의 직경은 적어도 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 감소된다. 일부 실시양태에서, 상기 대상체에서 종양의 부피는 적어도 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양은 악성 종양이다.

[1279] 일부 실시양태에서, 방법은 SMSM을 일차 병들지 않은 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 최대 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 또는 50%의 일차 병들지 않은 세포가 사멸된다. 일부 실시양태에서, 최대 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 또는 50%의 일차 병들지 않은 세포가 아포토시스를 겪는다. 일부 실시양태에서, 증식은 최대 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 또는 50%의 일차 병들지 않은 세포에서 감소되거나 억제된다. 일부 실시양태에서, 일차 병들지 않은 세포는 일차 병든 세포와 동일한 조직의 세포이다. 일부 실시양태에서, 일차 병들지 않은 세포는 분화된 세포이다.

[1280] SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 조절할 수 있고 유의미한 독성을 나타내지 않는다. 일부 실시양태에서, SMSM은 대상체에게 투여될 때 혈액 뇌 장벽(BBB)을 침투한다.

[1281] 일부 실시양태에서, SMSM은 적어도 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0 이상의 뇌/혈액 AUC를 갖는다.

[1282] 일부 실시양태에서, SMSM은 인간에서 적어도 약 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 30시간, 35시간, 40시간, 45시간, 50시간, 51시간, 52시간, 53시간, 54시간, 55시간, 56시간, 57시간, 58시간, 59시간, 60시간, 61시간, 62시간, 63시간, 64시간, 65시간, 66시간, 67시간, 68시간, 69시간, 70시간, 71시간, 72시간, 73시간, 74시간, 75시간, 76시간, 77시간, 78시간, 79시간, 80시간, 81시간, 82시간, 83시간, 84시간, 85시간, 90시간, 95시간, 100시간, 110시간, 120시간, 130시간, 140시간, 150시간, 160시간, 170시간, 180시간, 190시간, 200시간, 210시간, 220시간, 230시간, 240시간, 250시간, 275시간, 300시간, 325시간, 350시간, 375시간, 400시간, 425시간, 450시간, 475시간, 500시간, 550시간, 600시간, 650시간, 700시간, 750시간, 800시간, 850시간, 900시간, 950시간 또는 1000시간의 반감기를 갖는다.

[1283] 일부 실시양태에서, SMSM은 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 또는 24시간; 또는 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월; 또는 적어도 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 실온에서 안정하다. 일부 실시양태에서, SMSM은 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 또는 24시간; 또는 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월; 또는 적어도 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 4°C에서 안정하다. 일부 실시양태에서, SMSM은 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 또는 24시간; 또는 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월; 또는 적어도 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 물 또는 유기 용매에서 실온에서 안정하다. 일부 실시양태에서, SMSM은 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 또는 24시간; 또는 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월; 또는 적어도 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년 동안 물 또는 유기 용매에서 4°C에서 안정하다.

[1284] 일부 실시양태에서, SMSM은 0.01 내지 10 nM, 0.01 내지 5 nM, 0.01 내지 2.5 nM, 0.01 내지 1 nM, 0.01 내지 0.75 nM, 0.01 내지 0.5 nM, 0.01 내지 0.25 nM, 0.01 내지 0.1 nM, 0.1 내지 100 nM, 0.1 내지 50 nM, 0.1 내

지 25 nM, 0.1 내지 10 nM, 0.1 내지 7.5 nM, 0.1 내지 5 nM, 0.1 내지 2.5 nM, 2 내지 1000 nM, 2 내지 500 nM, 2 내지 250 nM, 2 내지 100 nM, 2 내지 75 nM, 2 내지 50 nM, 2 내지 25 nM, 2 내지 10 nM, 10 내지 1000 nM, 10 내지 500 nM, 10 내지 250 nM, 10 내지 100 nM, 10 내지 75 nM, 10 내지 50 nM, 10 내지 25 nM, 25 내지 1000 nM, 25 내지 500 nM, 25 내지 250 nM, 25 내지 100 nM, 25 내지 75 nM, 25 내지 50 nM, 50 내지 1000 nM, 50 내지 500 nM, 50 내지 250 nM, 50 내지 100 nM, 50 내지 75 nM, 60 내지 70 nM, 100 내지 1000 nM, 100 내지 500 nM, 100 내지 250 nM, 250 내지 1000 nM, 250 내지 500 nM, 또는 500 내지 1000 nM의 세포 생존율 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[1285] 일부 실시양태에서, SMSM은 최대 2 nM, 3 nM, 4 nM, 5 nM, 6 nM, 7 nM, 8 nM, 9 nM, 10 nM, 11 nM, 12 nM, 13 nM, 14 nM, 15 nM, 16 nM, 17 nM, 18 nM, 19 nM, 20 nM, 21 nM, 22 nM, 23 nM, 24 nM, 25 nM, 30 nM, 35 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 51 nM, 52 nM, 53 nM, 54 nM, 55 nM, 56 nM, 57 nM, 58 nM, 59 nM, 60 nM, 61 nM, 62 nM, 63 nM, 64 nM, 65 nM, 66 nM, 67 nM, 68 nM, 69 nM, 70 nM, 71 nM, 72 nM, 73 nM, 74 nM, 75 nM, 76 nM, 77 nM, 78 nM, 79 nM, 80 nM, 81 nM, 82 nM, 83 nM, 84 nM, 85 nM, 90 nM, 95 nM, 100 nM, 110 nM, 120 nM, 130 nM, 140 nM, 150 nM, 160 nM, 170 nM, 180 nM, 190 nM, 200 nM, 210 nM, 220 nM, 230 nM, 240 nM, 250 nM, 275 nM, 300 nM, 325 nM, 350 nM, 375 nM, 400 nM, 425 nM, 450 nM, 475 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM, 750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM, 950 nM, 1 μM 또는 10 μM의 세포 생존율 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

[1286] 일부 실시양태에서, SMSM은 세포가 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 30시간, 31시간, 32시간, 33시간, 34시간, 35시간, 36시간, 37시간, 38시간, 39시간, 40시간, 41시간, 42시간, 43시간, 44시간, 45시간, 46시간, 47시간 또는 48시간 동안 2 내지 1000 nM, 2 내지 500 nM, 2 내지 250 nM, 2 내지 100 nM, 2 내지 75 nM, 2 내지 50 nM, 2 내지 25 nM, 2 내지 10 nM, 10 내지 1000 nM, 10 내지 500 nM, 10 내지 250 nM, 10 내지 100 nM, 10 내지 75 nM, 10 내지 50 nM, 10 내지 25 nM, 25 내지 1000 nM, 25 내지 500 nM, 25 내지 250 nM, 25 내지 100 nM, 25 내지 75 nM, 25 내지 50 nM, 50 내지 1000 nM, 50 내지 500 nM, 50 내지 250 nM, 50 내지 100 nM, 50 내지 75 nM, 60 내지 70 nM, 100 내지 1000 nM, 100 내지 500 nM, 100 내지 250 nM, 250 내지 1000 nM, 250 내지 500 nM, 또는 500 내지 1000 nM의 농도에서 SMSM으로 처리될 때 병든 세포의 세포 증식을 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이상 감소시킨다.

[1287] 일부 실시양태에서, SMSM은 세포가 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 30시간, 31시간, 32시간, 33시간, 34시간, 35시간, 36시간, 37시간, 38시간, 39시간, 40시간, 41시간, 42시간, 43시간, 44시간, 45시간, 46시간, 47시간 또는 48시간 동안 적어도 2 nM, 3 nM, 4 nM, 5 nM, 6 nM, 7 nM, 8 nM, 9 nM, 10 nM, 11 nM, 12 nM, 13 nM, 14 nM, 15 nM, 16 nM, 17 nM, 18 nM, 19 nM, 20 nM, 21 nM, 22 nM, 23 nM, 24 nM, 25 nM, 30 nM, 35 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 51 nM, 52 nM, 53 nM, 54 nM, 55 nM, 56 nM, 57 nM, 58 nM, 59 nM, 60 nM, 61 nM, 62 nM, 63 nM, 64 nM, 65 nM, 66 nM, 67 nM, 68 nM, 69 nM, 70 nM, 71 nM, 72 nM, 73 nM, 74 nM, 75 nM, 76 nM, 77 nM, 78 nM, 79 nM, 80 nM, 81 nM, 82 nM, 83 nM, 84 nM, 85 nM, 90 nM, 95 nM, 100 nM, 110 nM, 120 nM, 130 nM, 140 nM, 150 nM, 160 nM, 170 nM, 180 nM, 190 nM, 200 nM, 210 nM, 220 nM, 230 nM, 240 nM, 250 nM, 275 nM, 300 nM, 325 nM, 350 nM, 375 nM, 400 nM, 425 nM, 450 nM, 475 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM, 750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM, 950 nM, 1 μM 또는 10 μM의 농도에서 SMSM으로 처리될 때 병든 세포의 세포 증식을 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이상 감소시킨다.

[1288] 일부 실시양태에서, SMSM은 세포가 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 30시간, 31시간, 32시간, 33시간, 34시간, 35시간,

36시간, 37시간, 38시간, 39시간, 40시간, 41시간, 42시간, 43시간, 44시간, 45시간, 46시간, 47시간 또는 48시간 동안 2 내지 1000 nM, 2 내지 500 nM, 2 내지 250 nM, 2 내지 100 nM, 2 내지 75 nM, 2 내지 50 nM, 2 내지 25 nM, 2 내지 10 nM, 10 내지 1000 nM, 10 내지 500 nM, 10 내지 250 nM, 10 내지 100 nM, 10 내지 75 nM, 10 내지 50 nM, 10 내지 25 nM, 25 내지 1000 nM, 25 내지 500 nM, 25 내지 250 nM, 25 내지 100 nM, 25 내지 75 nM, 25 내지 50 nM, 50 내지 1000 nM, 50 내지 500 nM, 50 내지 250 nM, 50 내지 100 nM, 50 내지 75 nM, 60 내지 70 nM, 100 내지 1000 nM, 100 내지 500 nM, 100 내지 250 nM, 250 내지 1000 nM, 250 내지 500 nM, 또는 500 내지 1000 nM의 농도에서 SMSM으로 처리될 때 병든 세포의 생존율을 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이상 감소시킨다.

[1289] 일부 실시양태에서, SMSM은 세포가 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 30시간, 31시간, 32시간, 33시간, 34시간, 35시간, 36시간, 37시간, 38시간, 39시간, 40시간, 41시간, 42시간, 43시간, 44시간, 45시간, 46시간, 47시간 또는 48시간 동안 적어도 2 nM, 3 nM, 4 nM, 5 nM, 6 nM, 7 nM, 8 nM, 9 nM, 10 nM, 11 nM, 12 nM, 13 nM, 14 nM, 15 nM, 16 nM, 17 nM, 18 nM, 19 nM, 20 nM, 21 nM, 22 nM, 23 nM, 24 nM, 25 nM, 30 nM, 35 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 51 nM, 52 nM, 53 nM, 54 nM, 55 nM, 56 nM, 57 nM, 58 nM, 59 nM, 60 nM, 61 nM, 62 nM, 63 nM, 64 nM, 65 nM, 66 nM, 67 nM, 68 nM, 69 nM, 70 nM, 71 nM, 72 nM, 73 nM, 74 nM, 75 nM, 76 nM, 77 nM, 78 nM, 79 nM, 80 nM, 81 nM, 82 nM, 83 nM, 84 nM, 85 nM, 90 nM, 95 nM, 100 nM, 110 nM, 120 nM, 130 nM, 140 nM, 150 nM, 160 nM, 170 nM, 180 nM, 190 nM, 200 nM, 210 nM, 220 nM, 230 nM, 240 nM, 250 nM, 275 nM, 300 nM, 325 nM, 350 nM, 375 nM, 400 nM, 425 nM, 450 nM, 475 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM, 750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM, 950 nM, 1 μM 또는 10 μM의 농도에서 SMSM으로 처리될 때 병든 세포의 생존율을 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이상 감소시킨다.

[1290] 일부 실시양태에서, SMSM은 세포가 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 30시간, 31시간, 32시간, 33시간, 34시간, 35시간, 36시간, 37시간, 38시간, 39시간, 40시간, 41시간, 42시간, 43시간, 44시간, 45시간, 46시간, 47시간 또는 48시간 동안 2 내지 1000 nM, 2 내지 500 nM, 2 내지 250 nM, 2 내지 100 nM, 2 내지 75 nM, 2 내지 50 nM, 2 내지 25 nM, 2 내지 10 nM, 10 내지 1000 nM, 10 내지 500 nM, 10 내지 250 nM, 10 내지 100 nM, 10 내지 75 nM, 10 내지 50 nM, 10 내지 25 nM, 25 내지 1000 nM, 25 내지 500 nM, 25 내지 250 nM, 25 내지 100 nM, 25 내지 75 nM, 25 내지 50 nM, 50 내지 1000 nM, 50 내지 500 nM, 50 내지 250 nM, 50 내지 100 nM, 50 내지 75 nM, 60 내지 70 nM, 100 내지 1000 nM, 100 내지 500 nM, 100 내지 250 nM, 250 내지 1000 nM, 250 내지 500 nM, 또는 500 내지 1000 nM의 농도에서 SMSM으로 처리될 때 병들지 않은 세포의 생존율을 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 이상 감소시키지 않는다.

[1291] 일부 실시양태에서, SMSM은 세포가 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 24시간, 25시간, 26시간, 27시간, 28시간, 29시간, 30시간, 31시간, 32시간, 33시간, 34시간, 35시간, 36시간, 37시간, 38시간, 39시간, 40시간, 41시간, 42시간, 43시간, 44시간, 45시간, 46시간, 47시간 또는 48시간 동안 적어도 2 nM, 3 nM, 4 nM, 5 nM, 6 nM, 7 nM, 8 nM, 9 nM, 10 nM, 11 nM, 12 nM, 13 nM, 14 nM, 15 nM, 16 nM, 17 nM, 18 nM, 19 nM, 20 nM, 21 nM, 22 nM, 23 nM, 24 nM, 25 nM, 30 nM, 35 nM, 40 nM, 45 nM, 50 nM, 51 nM, 52 nM, 53 nM, 54 nM, 55 nM, 56 nM, 57 nM, 58 nM, 59 nM, 60 nM, 61 nM, 62 nM, 63 nM, 64 nM, 65 nM, 66 nM, 67 nM, 68 nM, 69 nM, 70 nM, 71 nM, 72 nM, 73 nM, 74 nM, 75 nM, 76 nM, 77 nM, 78 nM, 79 nM, 80 nM, 81 nM, 82 nM, 83 nM, 84 nM, 85 nM, 90 nM, 95 nM, 100 nM, 110 nM, 120 nM, 130 nM, 140 nM, 150 nM, 160 nM, 170 nM, 180 nM, 190 nM, 200 nM, 210 nM, 220 nM, 230 nM, 240 nM, 250 nM, 275 nM, 300 nM, 325 nM, 350 nM, 375 nM, 400 nM, 425 nM, 450 nM, 475 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM,

750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM, 950 nM, 1  $\mu$ M 또는 10  $\mu$ M의 농도에서 SMSM으로 처리될 때 병들지 않은 세포의 생존율을 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 이상 감소시키지 않는다.

[1292] 일부 실시양태에서, SMSM은 대상체에서 종양의 크기를 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 감소시킨다.

[1293] 일부 실시양태에서, SMSM은 대상체에서 종양의 종양 성장을 적어도 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 억제한다.

[1294] **SMSM 표적**

[1295] mRNA, 예컨대, pre-mRNA의 비정상적 스플라이싱은 결합 단백질을 조래할 수 있고 대상체에서 질환 또는 장애를 야기할 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 mRNA, 예컨대, pre-mRNA의 이 비정상적 스플라이싱을 감소시킬 수 있고 이 비정상적 스플라이싱에 의해 야기된 질환 또는 장애를 치료할 수 있다.

[1296] RNA 전사체 양의 변화와 관련된 질환은 종종 비정상적 단백질 발현에 초점을 맞추으로써 치료된다. 그러나, RNA 수준, 예컨대, 스플라이싱 과정의 성분 또는 관련된 전사 인자 또는 관련된 안정성 인자의 비정상적 변화의 원인이 되는 과정이 소분자를 사용한 치료에 의해 표적화될 수 있는 경우, 비정상적 수준의 RNA 전사체 또는 관련된 단백질의 발현의 원치 않는 효과가 제거될 정도로 단백질 발현 수준을 회복시킬 수 있을 것이다. 따라서, RNA 전사체 또는 관련된 단백질의 비정상적 발현과 관련된 질환을 예방하거나 치료하는 한 방식으로 특정 유전자에 의해 코딩된 RNA 전사체의 양을 조절하는 방법에 대한 필요성이 있다.

[1297] **구조적 표적**

[1298] 시스 작용 요소 내의 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조는 pre-mRNA의 3차원 구조적 변화를 유도할 수 있다. 시스 작용 요소 내의 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 RNA 구조는 pre-mRNA가 예를 들면, 적어도 하나의 snRNA, 또는 적어도 하나의 snRNP, 또는 적어도 하나의 다른 보조 스플라이싱 인자에 결합될 때 pre-mRNA의 3차원 구조적 변화를 유도할 수 있다. 예를 들면, 비표준 스플라이스 부위 서열과 snRNA의 비표준 염기 페어링은 돌출부를 형성할 수 있다. 예를 들면, 돌출부는 5' ss가 U1-U12 snRNA 또는 이의 부분에 결합될 때 형성될 수 있다. 예를 들면, 돌출부는 적어도 하나의 돌연변이를 함유하는 5' ss가 U1-U12 snRNA 또는 이의 부분에 결합될 때 형성되도록 유도될 수 있다. 예를 들면, 돌출부는 숨은 5' ss가 U1-U12 snRNA 또는 이의 부분에 결합될 때 형성될 수 있다. 예를 들면, 돌출부는 적어도 하나의 돌연변이를 함유하는 숨은 5' ss가 U1-U12 snRNA 또는 이의 부분에 결합될 때 형성되도록 유도될 수 있다. 예를 들면, 돌출부는 3' ss가 U2 snRNA 또는 이의 부분에 결합될 때 형성될 수 있다. 예를 들면, 돌출부는 숨은 3' ss가 U2 snRNA 또는 이의 부분에 결합될 때 형성될 수 있다. 예를 들면, 돌출부는 숨은 3' ss가 U2 snRNA 또는 이의 부분에 결합될 때 형성되도록 유도될 수 있다. U1 및 U2의 단백질 성분은 돌출부를 형성하기 위해 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있다. 돌출부 구조를 유도할 수 있는 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 및/또는 삼차 구조를 갖는 예시적 5' 스플라이스 부위는 표 2A, 표 2B, 표 2C 및 표 2D에 표시되어 있다. 본원에 개시된 방법의 폴리뉴클레오타이드는 표 2A, 표 2B, 표 2C 및 표 2D에 요약된 예시적 5' 스플라이스 부위 서열들 중 어느 한 서열을 함유할 수 있다.

[1299] 일부 실시양태에서, 소분자는 돌출부에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 돌출부는 천연적으로 생성된다. 일부 실시양태에서, 돌출부는 스플라이스 부위와 소핵 RNA 사이의 비표준 염기 페어링에 의해 형성된다. 예를 들면, 돌출부는 5' ss와 U1-U12 snRNA 사이의 비표준 염기 페어링에 의해 형성될 수 있다. 돌출부는 1개의 뉴클레오타이드, 2개의 뉴클레오타이드, 3개의 뉴클레오타이드, 4개의 뉴클레오타이드, 5개의 뉴클레오타이드, 6개의 뉴클레오타이드, 7개의 뉴클레오타이드, 8개의 뉴클레오타이드, 9개의 뉴클레오타이드, 10개의 뉴클레오타이드, 11개의 뉴클레오타이드, 12개의 뉴클레오타이드, 13개의 뉴클레오타이드, 14개의 뉴클레오타이드 또는 15개의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 3차원 구조적 변화는 돌출부 형성 없이 돌연변이에 의해

유도될 수 있다. 일부 실시양태에서, 돌출부는 스플라이스 부위 내의 임의의 돌연변이 없이 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 인식 부분은 시스 작용 요소들 중 임의의 시스 작용 요소 내의 돌연변이에 의해 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 소분자는 돌연변이에 의해 유도된 인식 부분에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 진짜 5' 스플라이스 부위에서의 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조는 숨은 5' 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 초래할 수 있다. 일부 실시양태에서, 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조는 ESE, ESS, ISE 및 ISS를 포함하는 조절 요소들 중 하나에 존재할 수 있다.

[1300] 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 엑손 내에 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위의 돌출된 뉴클레오타이드 업스트림(5')을 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -1 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNN^*nnnnnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $N^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -2 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NN^*Nnnnnnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $N^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -3 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $N^*NNnnnnnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $N^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다.

[1301] 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 인트론 내에 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위의 돌출된 뉴클레오타이드 다운스트림(3')을 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다.

[1302] 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 +1 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNNn^*nnnnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 +2 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNNnn^*nnnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 +3 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNNnnnn^*nnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 +4 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNNnnnnn^*nn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 +5 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNNnnnnnn^*n$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 +6 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNNnnnnnnn^*$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 +7 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNNnnnnnnnn^*$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다.

- [1303] 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -1, -2, -3, +1, +2, +3, +4, +5, +6 및/또는 +7 위치에서 하나 이상의 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNN^*nnnnnn$ ,  $NN^*Nnnnnnn$ ,  $N^*NNnnnnnn$ ,  $NNNn^*nnnnn$ ,  $NNNn^*nnnn$ ,  $NNNnnn^*nnn$ ,  $NNNnnnn^*nn$ ,  $NNNnnnnn^*n$ ,  $NNNnnnnnn^*$  또는  $NNNnnnnnnn^*$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $N^*$  또는  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다.
- [1304] 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -1, -2, 및/또는 -3 위치에서 하나 이상의 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNN^*nnnnnn$ ,  $NN^*Nnnnnnn$  또는  $N^*NNnnnnnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $N^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다.
- [1305] 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 +1, +2, +3, +4, +5, +6 및/또는 +7 위치에서 하나 이상의 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NNNn^*nnnnn$ ,  $NNNn^*nnnn$ ,  $NNNnnn^*nnn$ ,  $NNNnnnn^*nn$ ,  $NNNnnnnn^*n$ ,  $NNNnnnnnn^*$  또는  $NNNnnnnnnn^*$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $n^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다.
- [1306] 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -1 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖고 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -2 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $NN^*N^*nnnnnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $N^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, SMSM의 표적은 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -2 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖고 스플라이스 부위 서열의 스플라이스 부위를 기준으로 -3 위치에서 돌출된 뉴클레오타이드를 갖는 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA이다. 예를 들면, SMSM의 표적은  $N^*N^*Nnnnnnn$ 의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 pre-mRNA일 수 있고, 여기서  $N^*$ 은 돌출된 뉴클레오타이드를 나타낸다.
- [1307] 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위를 포함하는 RNA 이중체의 돌출된 뉴클레오타이드와 상호작용한다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체는 pre-mRNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체에 결합하고 스플라이스 부위를 포함하는 RNA 이중체의 페어링되지 않은 돌출된 핵염기와 상호작용한다. 일부 실시양태에서, SMSM의 제1 부분은 RNA 이중체의 제1 RNA 가닥의 돌출된 뉴클레오타이드와 상호작용한다. 일부 실시양태에서, SMSM의 제2 부분은 RNA 이중체의 제2 RNA 가닥의 하나 이상의 뉴클레오타이드와 상호작용하고, 여기서 제1 RNA 가닥은 제2 RNA 가닥이 아니다. 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA와 하나 이상의 분자간 상호작용, 예를 들면, 이온 상호작용, 수소결합, 쌍극자-쌍극자 상호작용 또는 반데르발스 상호작용을 형성한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 돌출된 뉴클레오타이드와 하나 이상의 분자간 상호작용, 예를 들면, 이온 상호작용, 수소결합, 쌍극자-쌍극자 상호작용 또는 반데르발스 상호작용을 형성한다.
- [1308] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA는 알파 나선을 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레오타이드는 이중체 RNA의 나선의 외부 부분에 위치한다. 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레오타이드는 이중체 RNA의 나선의 내부 부분 내에 위치한다.
- [1309] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 나선의 내부로부터 상기 나선의 외부 부분으로의 돌출된 뉴클레오타이드의 교환율은 감소된다.
- [1310] 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA의 제2 뉴클레오타이드부터 돌출된 뉴클레오타이드까지의 거리를 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA의 제2 뉴클레오타이드부터 돌출된 뉴클레오타이드까지의 거리를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA의 제2 뉴클레오타이드부터 돌출된 뉴클레오타이드까지의 거리를 증가시킨다.
- [1311] 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레오타이드는 복합체의 이중체 RNA의 내부 내에 위치한다. 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레오타이드는 RNA 이중체의 RNA 가닥 내에 조절된 염기 적층을 갖는다. 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레오타이드는 RNA 이중체의 RNA 가닥 내에 증가된 염기 적층을 갖는다. 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레

오타이드는 RNA 이중체의 RNA 가닥 내에 감소된 염기 적층을 갖는다.

- [1312] 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 돌출부의 크기를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 돌출부를 제거한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 돌출부를 안정화시킨다.
- [1313] 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드는 SMSM의 부재 하에서 RNA 이중체의 RNA 가닥의 포스페이트 골격 주위에서 자유롭게 회전한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드의 회전을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 RNA 이중체의 RNA 가닥의 포스페이트 골격 주위에서 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드의 회전을 감소시킨다.
- [1314] 일부 실시양태에서, SMSM은 앵타머가 아니다.
- [1315] 본원은 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM)을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 스플라이싱 조절 방법으로서, SMSM이 세포에서 RNA 이중체의 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드와 상호작용하고, 이중체 RNA가 스플라이스 부위를 포함하고, SMSM이 RNA 이중체의 스플라이싱을 조절하는 것인 방법도 제공한다.
- [1316] 본원은 소분자 스플라이싱 조절제 화합물(SMSM) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이중체 RNA와 접촉시키는 단계를 포함하는, 제2 뉴클레오타이드를 기준으로 제1 뉴클레오타이드의 상대적 위치를 조절하는 방법으로서, 제1 뉴클레오타이드 및 제2 뉴클레오타이드가 이중체 RNA 내에 있고, 제1 뉴클레오타이드가 RNA 이중체의 돌출된 뉴클레오타이드이고, 이중체 RNA가 스플라이스 부위를 포함하는 것인 방법을 제공한다.
- [1317] 일부 실시양태에서, 이중체 RNA는 나선을 포함한다.
- [1318] 일부 실시양태에서, 돌출된 뉴클레오타이드는 SMSM과 접촉하기 전에 이중체 RNA의 나선의 외부 부분에 위치한다.
- [1319] 일부 실시양태에서, SMSM은 이중체 RNA와 하나 이상의 분자간 상호작용을 형성한다.
- [1320] 일부 실시양태에서, SMSM은 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드와 하나 이상의 분자간 상호작용을 형성한다. 일부 실시양태에서, 분자간 상호작용은 이온 상호작용, 수소결합, 쌍극자-쌍극자 상호작용 또는 반데르발스 상호작용을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 나선의 내부로부터 상기 나선의 외부 부분으로의 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드의 교환율은 감소된다. 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드의 회전율은 감소된다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 RNA 가닥의 포스페이트 골격 주위에서 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드의 회전율은 감소된다. 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 제2 뉴클레오타이드부터 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드까지의 거리는 SMSM과 접촉한 후 조절된다. 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 제2 뉴클레오타이드부터 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드까지의 거리는 감소된다. 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드는 이중체 RNA의 나선의 내부에 위치한다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 돌출부의 크기는 감소된다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 돌출부는 제거되거나 유지된다.
- [1321] 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱은 촉진된다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 RNA 가닥 내에서의 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드의 염기 적층은 SMSM과 접촉한 후 증가된다. 일부 실시양태에서, 이중체 RNA의 제2 뉴클레오타이드부터 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드까지의 거리는 증가되거나 유지된다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 돌출부는 SMSM과 접촉한 후 안정화된다. 일부 실시양태에서, 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드는 이중체 RNA의 나선의 외부 부분에 위치한다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 돌출부의 크기는 증가된다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱은 억제된다. 일부 실시양태에서, 스플라이싱은 스플라이스 부위에서 억제된다. 일부 실시양태에서, RNA 이중체의 RNA 가닥 내에서의 페어링되지 않은 돌출된 뉴클레오타이드의 염기 적층은 SMSM과 접촉한 후 감소된다.
- [1322] 본원에 기재된 SMSM에 의해 표적화된 예시적 부위는 5' 스플라이스 부위, 3' 스플라이스 부위, 폴리피리미딘 트랙, 분지 부위, 스플라이싱 인핸서 및 사일런서 요소를 포함한다. 핫 스팟에서 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조는 표적화될 수 있는 mRNA 부위 또는 스카폴드 서열을 생성할 수 있다. 예를 들면, 많은 엑손들은 5' 스플라이스 부위 및 3' 스플라이스 부위에서 각각 인트론 디뉴클레오타이드 GT 및 AG에 의해 플랭킹된다. 예를 들면, 이 부위들에서 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조는 예를 들면, 인접 엑손의 배

제 또는 인접 인트론의 포함을 야기할 수 있다. 수백 개의 상이한 단백질들, 적어도 5개의 스플라이세오솜 snRNA들, mRNA의 서열, 서열 길이, 인핸서 및 사일런서 요소, 및 스플라이싱 신호의 강도를 포함하는 많은 인자들이 복잡한 pre-mRNA 스플라이싱 과정에 영향을 미친다. 본원에 기재된 SMSM에 의해 표적화된 예시적 부위는 RNA의 이차 구조 및 종종 삼차 구조를 포함한다. 예를 들면, 본원에 기재된 SMSM에 의해 표적화된 예시적 부위는 줄기 루프, 헤어핀, 분지점 서열(BPS), 폴리피리미딘 트랙(PPT), 5' 스플라이스 부위(5' ss) 및 3' 스플라이스 부위(3' ss), 이중체 snRNA 및 스플라이스 부위, 및 RNA에 결합하는 트랜스 작용 단백질을 포함한다. 표적 pre-mRNA는 결핍 단백질, 예컨대, 변경된 기능, 예컨대, 효소 활성, 또는 발현, 예컨대, 발현의 결여를 갖는 단백질을 생성하는 서열과 같은 결함 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 결함 서열은 RNA의 구조에 영향을 미친다. 일부 실시양태에서, 결함 서열은 snRNP에 의한 인식에 영향을 미친다.

[1323] 컨센서스 스플라이스 부위 서열 이외에, 돌연변이로부터 비롯된 구조적 제약을 포함하는 구조적 제약은 시스 작용 서열, 예컨대, 엑손/인트론 스플라이싱 인핸서(ESE/ISE) 또는 사일런서 요소(ESS/ISS)에 영향을 미칠 수 있다.

[1324] 일부 실시양태에서, 천연 DNA 및/또는 pre-mRNA 내의 돌연변이, 또는 RNA의 비정상적 이차 또는 삼차 구조는 새로운 스플라이스 부위 서열을 생성한다. 예를 들면, 돌연변이 또는 비정상적 RNA 구조는 정상적으로 휴면 상태이거나 스플라이싱 요소로서의 역할을 하지 않는 RNA의 천연 영역이 활성화되어, 스플라이스 부위 또는 스플라이스 요소로서 작용할 수 있게 한다. 이러한 스플라이스 부위 및 요소는 "숨은" 스플라이스 부위 및 요소로서 지칭될 수 있다. 예를 들면, 천연 인트론은 2개의 비정상적 인트론으로 나누어지게 될 수 있고, 여기서 새로운 엑손이 이들 사이에 위치한다. 예를 들면, 돌연변이는 천연 5' 스플라이스 부위와 천연 분지점 사이에 새로운 스플라이스 부위를 생성할 수 있다. 예를 들면, 돌연변이는 천연 스플라이스 부위와 천연 분지점 사이의 숨은 분지점 서열을 활성화시킬 수 있다. 예를 들면, 돌연변이는 천연 분지점과 천연 스플라이스 부위 사이에 새로운 스플라이스 부위를 생성할 수 있고 비정상적 돌연변이된 스플라이스 부위로부터 업스트림에서 숨은 스플라이스 부위 및 숨은 분지점을 순차적으로 활성화시킬 수도 있다.

[1325] 일부 실시양태에서, 스플라이싱 활성을 조절하는 트랜스 작용 단백질의 돌연변이 또는 발현오류는 정상적으로 휴면 상태이거나 스플라이싱 요소로서의 역할을 하지 않는 RNA의 천연 영역이 활성화되어, 스플라이스 부위 또는 스플라이스 요소로서 작용할 수 있게 한다. 예를 들면, SR 단백질의 돌연변이 또는 발현오류는 정상적으로 휴면 상태이거나 스플라이싱 요소로서의 역할을 하지 않는 RNA의 천연 영역이 활성화되어, 스플라이스 부위 또는 스플라이스 요소로서 작용할 수 있게 한다.

[1326] 일부 실시양태에서, 천연 DNA 및/또는 pre-mRNA 내의 돌연변이는 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 억제한다. 예를 들면, 돌연변이는 천연 스플라이스 부위 서열로부터 업스트림(즉, 5' 쪽) 및 천연 분지점 서열로부터 다운스트림(즉, 3' 쪽)에서 새로운 스플라이스 부위를 생성할 수 있다. 천연 스플라이스 부위 서열 및 천연 분지점 서열은 천연 스플라이스 부위 서열 세트 및 비정상적 스플라이스 부위 서열 세트 둘 다의 구성원으로서의 역할을 할 수 있다.

[1327] 일부 실시양태에서, 천연 스플라이스 요소(예를 들면, 분지점)도 비정상적 스플라이스 요소 세트의 구성원이다. 예를 들면, 본원에서 제공된 SMSM은 천연 요소를 차단할 수 있고, 천연 스플라이스 요소 세트의 남은 구성원들을 걸집시켜 부정확한 스플라이싱에 비해 정확한 스플라이싱을 촉진할 수 있는 숨은 요소(예를 들면, 숨은 5' ss, 숨은 3' ss 또는 숨은 분지점)를 활성화시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화된 숨은 스플라이스 요소는 인트론에 있다. 일부 실시양태에서, 활성화된 숨은 스플라이스 요소는 엑손에 있다. 본원에서 제공된 화합물 및 방법은 비정상적 스플라이스 요소(예를 들면, 돌연변이된 스플라이스 요소 또는 돌연변이되지 않은 스플라이스 요소), 및/또는 스플라이스 요소의 조절(예를 들면, 업스트림 신호전달 경로에 의한 조절)에 따라 다양한 상이한 스플라이스 요소들을 차단하거나 활성화시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본원에서 제공된 화합물 및 방법은 돌연변이된 요소, 돌연변이되지 않은 요소, 숨은 요소 또는 천연 요소를 차단할 수 있고; 5' 스플라이스 부위, 3' 스플라이스 부위 또는 분지점을 차단할 수 있다.

[1328] 일부 실시양태에서, 대안적 스플라이싱 이벤트는 본원에서 제공된 화합물을 사용함으로써 조절될 수 있다. 예를 들면, 본원에서 제공된 화합물은 대안적 스플라이스 부위를 포함하는 pre-mRNA를 코딩하는 유전자가 존재하는 세포 내로 도입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 부재 하에서, 제1 스플라이싱 이벤트가 일어나 특정 기능을 갖는 유전자 생성물을 생성한다. 예를 들면, 본원에서 제공된 화합물의 존재 하에서, 제1 스플라이싱 이벤트는 억제될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물의 존재 하에서, 제1 스플라이싱 이벤트는 억제될 수 있고, 제2 또는 대안적 스플라이싱 이벤트가 일어나, 동일한 유전자의 발현을 야기함으로써 상

이한 기능을 갖는 유전자 생성물을 생성한다.

[1329] 일부 실시양태에서, 제1 억제된 스플라이싱 이벤트(예를 들면, 돌연변이, 돌연변이에 의해 유도된 돌출부, 또는 비돌연변이에 의해 유도된 돌출부에 의해 억제된 스플라이싱 이벤트)는 본원에서 제공된 화합물의 존재 하에서 촉진되거나 향상된다. 제1 억제된 스플라이싱 이벤트(예를 들면, 돌연변이, 돌연변이에 의해 유도된 돌출부, 또는 비돌연변이에 의해 유도된 돌출부에 의해 억제된 스플라이싱 이벤트)는 본원에서 제공된 화합물의 존재 하에서 촉진되거나 향상된다. 예를 들면, 본원에서 제공된 화합물의 존재 하에서 제1 스플라이싱 이벤트의 억제(예를 들면, 돌연변이, 돌연변이에 의해 유도된 돌출부, 또는 비돌연변이에 의해 유도된 돌출부에 의해 억제된 스플라이싱 이벤트)는 억제되지 않은 상응하는 제1 스플라이싱 이벤트 수준까지 회복될 수 있거나; 본원에서 제공된 화합물의 존재 하에서 제1 스플라이싱 이벤트의 억제는 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 또는 대안적 스플라이싱 이벤트가 일어나, 동일한 유전자의 발현을 야기함으로써 상이한 기능을 갖는 유전자 생성물을 생성한다.

[1330] **표적 폴리뉴클레오타이드**

[1331] 본원에 기재된 화합물은 유전자 생성물, 예컨대, 표 2A, 표 2B, 표 2C 및 표 2D에 제시된 유전자 생성물의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 질환 또는 질병(예를 들면, 암 및 신경 퇴행성 질환)의 치료, 예방 및/또는 진행 지연에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 스플라이싱을 조절할 수 있고 유전자 생성물, 예컨대, 표 2A, 표 2B, 표 2C 및 표 2D에 제시된 유전자 생성물의 전사 불활성 변이체 또는 전사체를 유도할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 스플라이싱을 조절하고 유전자 생성물, 예컨대, 표 2A, 표 2B, 표 2C 및 표 2D에 제시된 유전자 생성물의 전사 불활성 변이체 또는 전사체를 억제한다.

[1332] 본원에 기재된 화합물에 의한 스플라이싱의 조절은 천연 생성 스플라이싱, 병든 세포에서 발현된 RNA의 스플라이싱, RNA의 숨은 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱 또는 대안적 스플라이싱의 조절을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 본원에 기재된 화합물에 의한 스플라이싱의 조절은 정확한 스플라이싱 또는 원하는 스플라이싱 이벤트를 회복시킬 수 있거나 촉진할 수 있다. 본원에 기재된 화합물에 의한 스플라이싱의 조절은 질병 및 질환과 관련된 RNA의 비정상적 스플라이싱 이벤트, 예를 들면, 돌연변이 또는 비정상적 이차 또는 삼차 구조에 의해 야기된 스플라이싱 이벤트의 방지를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 방지하거나 억제한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 특정 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다.

[1333] 본원에 기재된 조성물 및 방법은 유전자에 의해 코딩된 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 데 사용될 수 있다. 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 표 2A의 유전자들이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 본원에 기재된 조성물 및 방법의 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 *ABCA4*, *ABCD1*, *ACADM*, *ACADSB*, *ADA*, *ADAMTS13*, *AGL*, *AGT*, *ALB*, *ALDH3A2*, *ALG6*, *ANGPTL3*, *APC*, *APOA1*, *APOB*, *APOC3*, *AR*, *ATM*, *ATP7A*, *ATP7B*, *ATR*, *ATXN2*, *ATXN3*, *B2M*, *BCL2* 유사 11(*BIM*), *BMP2K*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BTK*, *C3*, *CACNA1B*, *CACNA1C*, *CALCA*, *CAT*, *CD33*, *CD46*, *CDH1*, *CDH23*, *CFB*, *CFTR*, *CHM*, *CLCN1*, *COL11A1*, *COL11A2*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL2A1*, *COL3A1*, *COL4A5*, *COL6A1*, *COL7A1*, *COL9A2*, *COLQ*, *CREBBP*, *CSTB*, *CUL4B*, *CYBB*, *CYP17*, *CYP19*, *CYP27A1*, *DES*, *DGAT2*, *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EGFR*, *EMD*, *ETV4*, *F11*, *F13A1*, *F5*, *F7*, *F8*, *FAH*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCG*, *FBN1*, *FECH*, *FGA*, *FGFR2*, *FGG*, *FIX*, *FLNA*, *FOXM1*, *FRAS1*, *GALC*, *GBA*, *GCGR*, *GHI*, *GHR*, *GHV*, *GLA*, *HADHA*, *HBA2*, *HBB*, *HEXA*, *HEXB*, *HLCS*, *HMBS*, *HMGCL*, *HNFI1A*, *HPRT1*, *HPRT2*, *HSF4*, *HSPG2*, *HTT*, *IDH1*, *IDS*, *IKBKAP*, *IL7RA*, *INSR*, *ITGB2*, *ITGB3*, *ITGB4*, *JAG1*, *KLKB1*, *KRAS*, *KRT5*, *L1CAM*, *LAMA2*, *LAMA3*, *LDLR*, *LGALS3*, *LMNA*, *LPA*, *LPL*, *LRRK2*, *MADD*, *MAPT*, *MET*, *MLH1*, *MSH2*, *MST1R*, *MTHFR*, *MUT*, *MVK*, *NF1*, *NF2*, *NR1H4*, *OAT*, *OPA1*, *OTC*, *OXT*, *PAH*, *PBGD*, *PCCA*, *PDH1*, *PGK1*, *PHEX*, *PKD2*, *PKLR*, *PKM1*, *PKM2*, *PLEKHM1*, *PLKR*, *POMT2*, *PRDM1*, *PRKAR1A*, *PROC*, *PSEN1*, *PTCH1*, *PTEN*, *PYGM*, *RP6KA3*, *RPGR*, *RSK2*, *SBCAD*, *SCN5A*, *SCNA*, *SERPINA1*, *SH2D1A*, *SLC12A3*, *SLC6A8*, *SMN2*, *SOD1*, *SPINK5*, *SPTA1*, *TMPRSS6*, *TP53*, *TRAPPC2*, *TSC1*, *TSC2*, *TSHB*, *TTN*, *TTR*, *UBE3A*, *UGT1A1* 및 *USH2A*가 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

[1334] 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 표 2B의 유전자들이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 본원에 기재된 조성물 및 방법의 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 *ABCD1*, *APOB*, *AR*, *ATM*, *BRCA1*, *C3*, *CFTR*, *COL1A1*, *COL3A1*, *COL6A1*, *COL7A1*, *CYP19*, *CYP27A1*, *DMD*, *F5*, *F7*, *FAH*, *FBN1*, *FGA*, *GCK*, *GHV*, *HBA2*, *HBB*, *HMGCL*, *HPRT1*, *HXA*, *IDS*, *ITGB2*, *ITGB3*, *KRT5*, *LDLR*, *LMNA*, *LPL*, *MTHFR*,

*NF1*, *NF2*, *PBGD*, *PGK1*, *PKD1*, *PTEN*, *RPGR*, *TP53*, *TSC2*, *UGT1A1* 및 *YGM*이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

[1335]

표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 표 2C의 유전자들이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 본원에 기재된 조성물 및 방법의 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 AGAguag의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 스플라이스 부위를 갖는 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자들이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 본원에 기재된 조성물 및 방법의 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 *ABCA9*, *ABCB1*, *ABCB5*, *ACADL*, *ACSS2*, *ADAL*, *ADAM10*, *ADAM15*, *ADAMTS20*, *ADAMTS6*, *ADAMTS9*, *ADCY10*, *ADCY8*, *AFP*, *AGL*, *AHCTF1*, *AKAP10*, *AKAP3*, *ALAS1*, *ALS2CL*, *AMBRA1*, *ANK3*, *ANTXR2*, *ANXA10*, *ANXA11*, *AP2A2*, *AP4E1*, *APOB*, *ARFGEF1*, *ARFGEF2*, *ARHGAP1*, *ARHGAP18*, *ARHGEF18*, *ARHGEF2*, *ARPC3*, *ARS2*, *ASH1L*, *ASNSD1*, *ASPM*, *ATAD5*, *ATG4A*, *ATP11C*, *ATP6V1G3*, *BBOX1*, *BCS1L*, *BMPR2*, *BRCC3*, *BRSK2*, *C10orf137*, *C11orf70*, *C12orf51*, *C13orf1*, *C13orf15*, *C14orf118*, *C15orf29*, *C15orf42*, *C16orf33*, *C16orf38*, *C16orf48*, *C18orf8*, *C19orf42*, *C1orf107*, *C1orf114*, *C1orf130*, *C1orf149*, *C1orf27*, *C1orf71*, *C1orf94*, *C1R*, *C20orf74*, *C21orf70*, *C3orf23*, *C4orf18*, *C5orf34*, *C8B*, *C8orf33*, *C9orf114*, *C9orf86*, *C9orf98*, *CA11*, *CAB39*, *CACNA2D1*, *CALCOCO2*, *CAMK1D*, *CAMKK1*, *CAPN9*, *CAPSL*, *CBX1*, *CBX3*, *CCDC102B*, *CCDC11*, *CCDC15*, *CCDC18*, *CCDC5*, *CCDC81*, *CD4*, *CDC14A*, *CDC16*, *CDC2L5*, *CDC42BPB*, *CDC48*, *CDH10*, *CDH11*, *CDH24*, *CDH8*, *CDH9*, *CDK5RAP2*, *CDK8*, *CELSR3*, *CENPI*, *CENTB2*, *CENTG2*, *CEP110*, *CEP170*, *CEP192*, *CETP*, *CFH*, *CHAF1A*, *CHD9*, *CHIC2*, *CHN1*, *CLIC2*, *CLINT1*, *CLPB*, *CMIP*, *CNOT1*, *CNOT7*, *COG3*, *COL11A1*, *COL12A1*, *COL14A1*, *COL19A1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL22A1*, *COL24A1*, *COL25A1*, *COL29A1*, *COL2A1*, *COL3A1*, *COL4A1*, *COL4A2*, *COL4A5*, *COL4A6*, *COL5A2*, *COL9A1*, *COMTD1*, *COPA*, *COPB2*, *COPS7B*, *COPZ2*, *CPSF2*, *CPXM2*, *CR1*, *CREBBP*, *CRKRS*, *CSE1L*, *CT45-6*, *CUBN*, *CUL5*, *CXorf41*, *CYP3A4*, *CYP3A43*, *CYP3A5*, *DCC*, *DCTN3*, *DDA1*, *DDX1*, *DDX24*, *DDX4*, *DENND2D*, *DEPDC2*, *DHFR*, *DHRS7*, *DIP2A*, *DMD*, *DNAH3*, *DNAH8*, *DNAI1*, *DNAJA4*, *DNAJC13*, *DNAJC7*, *DNTTIP2*, *DOCK11*, *DOCK4*, *DPP4*, *DSCC1*, *DYNC1H1*, *ECM2*, *EDEM3*, *EFCAB3*, *EFCAB4B*, *EIF3A*, *ELA1*, *ELA2A*, *EMCN*, *EML5*, *ENPP3*, *EPB41L5*, *EPHA3*, *EPHB1*, *EPHB3*, *EPS15*, *ERCC8*, *ERGIC3*, *ERMN*, *ERMP1*, *ERN1*, *ERN2*, *ETS2*, *EVC2*, *EXO1*, *EXOC4*, *F3*, *FAM13A1*, *FAM13B1*, *FAM13C1*, *FAM184A*, *FAM19A1*, *FAM20A*, *FAM23B*, *FAM65C*, *FANCA*, *FANCM*, *FANK1*, *FAR2*, *FBXO15*, *FBXO18*, *FBXO38*, *FEZ2*, *FGFR1OP*, *FGFR1OP2*, *FGFR2*, *FGR*, *FLJ35848*, *FLJ36070*, *FLNA*, *FN1*, *FNBP1L*, *FOLH1*, *FRAS1*, *FUT9*, *FZD3*, *FZD6*, *GAB1*, *GALNT3*, *GART*, *GAS2L3*, *GCG*, *GJA1*, *GLT8D1*, *GNAS*, *GNB5*, *GOLGB1*, *GOLT1A*, *GOLT1B*, *GPATCH1*, *GPR160*, *GRAMD3*, *GRHRP*, *GRIA1*, *GRIA3*, *GRIA4*, *GRIN2B*, *GRM3*, *GRM4*, *GRN*, *GSDMB*, *GSTCD*, *GTPBP4*, *HDAC3*, *HDAC5*, *HDX*, *HEPACAM2*, *HERC1*, *HIPK3*, *HNRNPH1*, *HSPA9*, *HSPG2*, *HTT*, *ICA1*, *IFI44L*, *IL1R2*, *IL5RA*, *IMMT*, *INPP5D*, *INTU*, *IPO4*, *IPO8*, *ISL2*, *IWS1*, *JAK1*, *JAK2*, *KATNAL2*, *KCNN2*, *KCNT2*, *KIAA0256*, *KIAA0586*, *KIAA1033*, *KIAA1219*, *KIAA1622*, *KIF15*, *KIF16B*, *KIF5A*, *KIF5B*, *KIF9*, *KIN*, *KIR2DL5B*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3*, *KLF12*, *KLF3*, *KPNA5*, *KREMEN1*, *KRIT1*, *KRTCAP2*, *L1CAM*, *L3MBTL*, *L3MBTL2*, *LACE1*, *LAMA2*, *LAMB1*, *LGMN*, *LHCGR*, *LHX6*, *LIMCH1*, *LIMK2*, *LMBRD1*, *LMBRD2*, *LMLN*, *LMO2*, *LOC390110*, *LPCAT2*, *LRP4*, *LRPPRC*, *LRRC19*, *LRRC42*, *LUM*, *LVRN*, *LYST*, *MADD*, *MAG11*, *MAGT1*, *MALT1*, *MAP4K4*, *MAPK8IP3*, *MAPK9*, *MATN2*, *MCF2L2*, *MDGA2*, *MEGF10*, *MEGF11*, *MEMO1*, *MGAM*, *MGAT4A*, *MGC34774*, *MIB1*, *MIER2*, *MKL2*, *MLANA*, *MLL5*, *MLX*, *MME*, *MPI*, *MRAP2*, *MRPL39*, *MRPS28*, *MRPS35*, *MTDH*, *MTF2*, *MUC2*, *MYB*, *MYCBP2*, *MYH2*, *MYO19*, *MYO3A*, *MYO9B*, *MYOM2*, *MYOM3*, *NAG*, *NARG1*, *NARG2*, *NCOA1*, *NDFIP2*, *NEDD4*, *NEK1*, *NEK5*, *NF1A*, *NFIX*, *NFRKB*, *NKAP*, *NLRC3*, *NLRC5*, *NME7*, *NOL10*, *NOS1*, *NOS2A*, *NOTCH1*, *NPM1*, *NR4A3*, *NRXN1*, *NSMAF*, *NSMCE2*, *NT5C3*, *NUBP1*, *NUBPL*, *NUMA1*, *NUP160*, *NUP98*, *NUPL1*, *OBFC2B*, *OLIG2*, *OSBPL11*, *OSBPL8*, *OSGEPL1*, *PADI4*, *PAH*, *PAN2*, *PAPOLG*, *PARVB*, *PAWR*, *PCNX*, *PCOTH*, *PDCD4*, *PDE8B*, *PDIA3*, *PDK4*, *PDS5A*, *PDS5B*, *PHACTR4*, *PHKB*, *PHLDB2*, *PHTF1*, *PIAS1*, *PIGF*, *PIGN*, *PIGT*, *PIK3C2G*, *PIK3CG*, *PIK3R1*, *PIWIL3*, *PKHD1L1*, *PLCB1*, *PLCB4*, *PLCG1*, *PLD1*, *PLEKHA5*, *PLEKHA7*, *PLXNC1*, *POLN*, *POLR3D*, *POMT2*, *POSTN*, *PPFIA2*, *PPP1R12A*, *PPP3CB*, *PPP4C*, *PPP4R1L*, *PPP4R2*, *PRAME*, *PRC1*, *PRIM1*, *PRIM2*, *PRKG1*, *PRMT7*, *PROCR*, *PROSC*, *PROX1*, *PRPF40B*, *PRPF4B*, *PRRG2*, *PSD3*, *PSMAL*, *PTK2*, *PTK2B*, *PTPN11*, *PTPN22*, *PTPN3*, *PTPN4*, *PTPRD*, *PTPRK*, *PTPRM*, *PUS10*, *PVRL2*, *QRSL1*, *RAB11FIP2*, *RAB23*, *RB1CC1*, *RBM39*, *RBM45*, *REC8*, *RFC4*, *RHPN2*, *RLN3*, *RNF32*, *RNFT1*, *ROCK1*, *ROCK2*, *RP1*, *RP11-265F1*, *RP13-36C9*, *RPAP3*, *RPN1*, *RTEL1*, *RYR3*, *SAAL1*, *SAE1*, *SCN11A*, *SCN1A*, *SCN3A*, *SCO1*, *SCYL3*, *SDK2*, *SEC24A*, *SEC24D*, *SEC31A*, *SEL1L*, *SENP3*, *SENP6*, *SENP7*, *SETD3*, *SETD4*, *SGCE*, *SGOL2*, *SGPL1*, *SH3PXD2A*, *SH3PXD2B*, *SH3RF2*, *SH3TC2*, *SIPA1L2*, *SIPA1L3*, *SKAP1*, *SKIV2L2*, *SLC13A1*, *SLC28A3*, *SLC38A1*, *SLC38A4*, *SLC39A10*, *SLC4A2*, *SMARCA1*, *SMARCA5*, *SMC5*, *SNRK*, *SNRP70*, *SNX6*, *SPAG9*, *SPATA13*, *SPATA4*, *SPATS1*, *SPECC1L*, *SPP2*, *SRP72*, *SSX3*, *SSX5*, *SSX9*, *STAG1*, *STAMBPL1*, *STARD6*, *STK17B*, *STX3*, *STXBP1*, *SUCLG2*, *SULF2*, *SUPT16H*, *SYCP1*, *SYTL5*, *TAF2*, *TBC1D3G*, *TBC1D8B*, *TBCEL*, *TBK1*, *TCEB3*, *TCF12*, *TCP11L2*, *TDRD3*, *TEAD1*, *TET2*, *TFRC*, *TG*, *THOC2*, *TIAL1*, *TIAM2*, *TIMM50*, *TLK2*, *TMEM156*, *TMEM27*, *TMF1*, *TNFRSF10A*, *TNFRSF10B*, *TNFRSF8*, *TNK2*, *TNKS*, *TNKS2*, *TOM1L1*, *TOP2B*, *TP53INP1*, *TP63*, *TRAF3IP3*, *TRIM44*, *TRIM65*,

*TRIML1, TRIML2, TRPM7, TTC17, TTLL5, TTN, TTPAL, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USP38, USP39, USP6, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VPS29, VPS35, VTI1A, VTI1B, VWA3B, WDFY2, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDC1, WRNIP1, WWC3, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YARS, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZNF114, ZNF365, ZNF37A, ZNF618* 및 *ZWINT*가 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

[1336] 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 표 2D의 유전자들이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 본원에 기재된 조성물 및 방법의 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 GGAgtaag의 스플라이스 부위 서열을 포함하는 스플라이스 부위를 갖는 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자들이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다. 본원에 기재된 조성물 및 방법의 표적 RNA, 예를 들면, pre-mRNA를 코딩하는 유전자의 예로는 *ABCC9, ACTG2, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADCY3, ADRBK2, AFP, AKNA, APOH, ARHGAP26, ARHGAP8, ATG16L2, ATP13A5, BAGALNT3, BBS4, BRSK1, BTAF1, C11orf30, C11orf65, C14orf101, C15orf60, C1orf87, C2orf55, C4orf29, C6orf118, C9orf43, CACHD1, CACNA1G, CACNA1H, CAPN3, CARKD, CCDC131, CCDC146, CD1B, CDK6, CEL, CGN, CGNL1, CHL1, CLEC16A, CLK1, CLPTM1, CMYA5, CNGA3, CNTN6, COL11A1, COL15A1, COL17A1, COL1A1, COL2A1, CRYZ, CSTF3, CYFIP2, CYP24A1, CYP4F2, CYP4F3, DAZ2, DCBLD1, DCUN1D4, DDEF1, DDX1, DHRS9, DMTF1, DOCK10, DPP3, DPY19L2P2, DVL3, EFNA4, EFTUD2, EPHA4, EPHB2, ERBB4, ERCC1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FCGBP, FGD6, FKBP3, GAPDH, GBT1, GFM1, GPR158, GRIA1, GSTCD, GSTO2, HCK, HLA-DPB1, HLA-G, HLTf, HP1BP3, HPGD, HSF2BP, INTS3, IQGAP2, ITFG1, ITGAL, ITGB1, ITIH1, ITPR2, JMJD1C, KALRN, KCNN2, KIAA0528, KIAA0564, KIAA1166, KIAA1409, KIAA1787, KIF3B, KLHL20, KLK12, LAMA1, LARP7, LENG1, LOC389634, LRWD1, LYN, MAP2K1, MCM6, MEGF10, MGAM, MGAT5, MGC16169, MKKS, MPDZ, MRPL11, MS4A13, MSMB, MTIF2, NDC80, NEB, NEK11, NFE2L2, NFKBIL2, NKAIN2, NLRC3, NLRC5, NLRP13, NLRP7, NLRP8, NT5C, NUDT5, NUP88, OBFC2A, OPN4, OPTN, PARD3, PBRM1, PCBP4, PDE10A, PDLIM5, PDXK, PDZRN3, PELI2, PGM2, PIP5K1A, PITRM1, PKIB, PMFBP1, POMT2, PRKCA, PRODH, PRUNE2, PTPRN2, PTPRT, RALBP1, RALGDS, RBL2, RFT1, RFTN1, RIF1, RMND5B, RNF11, RNGTT, RPS6KA6, RRM1, RRP1B, RTF1, RUFY1, SCN2A, SCN4A, SCN8A, SDK1, SEZ6, SFRS12, SH3BGL2, SIVA1, SLC22A17, SLC25A14, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SMTN, SNCAIP, SNX6, STAT6, SUPT6H, SV2C, SYCP2, SYT6, TAF2, TBC1D26, TBC1D29, TBPL1, TECTB, TEK, TGM7, TGS1, TM4SF20, TM6SF1, TMEM194A, TMEM77, TOM1L2, TP53BP2, TP53I3, TRPM3, TRPM5, TSPAN7, TTLL9, TUSC3, TXNDC10, UCK1, USH2A, USP1, UTP20, VPS39, WDR16, ZC3H7A, ZFYVE1, ZNF169* 및 *ZNF326*이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

[1337] 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 유전자, 예를 들면, *ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADCY10, ADCY3, ADCY8, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALB, ALDH3A2, ALG6, ALS2CL, AMBRA1, ANGPTL3, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARFGF1, ARFGF2, ARHGAP1, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGAP8, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATG16L2, ATG4A, ATM, ATP11C, ATP13A5, ATP6V1G3, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, B2M, BAGALNT3, BBOX1, BBS4, BCL2 유사 11(BIM), BCSIL, BMP2K, BMPR2, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf101, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf87, C1orf94, CIR, C2orf74, C2orf70, C2orf55, C3, C3orf23, C4orf18, C4orf29, C5orf34, C6orf118, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf43, C9orf86, C9orf98, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1G, CACNA1H, CACNA2D1, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARKD, CAT, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC131, CCDC146, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CD1B, CD33, CD4, CD46, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH1, CDH10, CDH11, CDH23, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CEL, CELSR3, CENPI, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFH, CFTR, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHM, CHN1, CLCN1, CLEC16A, CLIC2, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CREBBP, CRKRS, CRYZ, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CYBB, CYFIP2, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNTTIP2, DOCK10, DOCK11, DOCK4, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DSCC1, DUX4, DVL3, DYNC1H1,*

DYSF, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, EMCN, EMD, EML5, ENPP3, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ETS2, ETV4, EVC2, EXO1, EXOC4, F11, F13A1, F3, F5, F7, F8, FAH, FAM134A, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR10P, FGFR10P2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOXM1, FRAS1, FUT9, FZD3, FZD6, GAB1, GALC, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GBA, GBT1, GCG, GCGR, GCK, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GRAMD3, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTPBP4, HADHA, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HEXA, HEXB, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTf, HMBS, HMGCL, HNF1A, HNRNPH1, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF2BP, HSF4, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IPO4, IPO8, IQGAP2, ISL2, ITFG1, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAG1, JAK1, JAK2, JMJD1C, KALRN, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF15, KIF16B, KIF3B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KLF12, KLF3, KLHL20, KLK12, KLKB1, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRC19, LRRC42, LRRK2, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MATN2, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MIB1, MIER2, MKKS, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSMB, MST1R, MTDH, MTF2, MTHFR, MTF2, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYCBP2, MYH2, MYO19, MYO3A, MYO9B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK11, NEK5, NF1, NF2, NFE2L2, NFIA, NFIX, NFKBIL2, NFRKB, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP13, NLRP7, NLRP8, NME7, NOL10, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPM1, NR1H4, NR4A3, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP160, NUP88, NUP98, NUPL1, OAT, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OPA1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OXT, PADI4, PAH, PAN2, PAPOLG, PARD3, PARVB, PAWR, PBGD, PBRM1, PCBP4, PCCA, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE10A, PDE8B, PDH1, PDIA3, PDK4, PDLIM5, PDS5A, PDS5B, PDXK, PDZRN3, PELI2, PGK1, PGM2, PHACTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHTF1, PIAS1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CG, PIK3R1, PIP5K1A, PITRM1, PIWIL3, PKD1, PKD2, PKHD1L1, PKIB, PKLR, PKM1, PKM2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, POLR3D, POMT2, POSTN, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROC, PROCR, PRODH, PROSC, PROX1, PRPF40B, PRPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN11, PTPN22, PTPN3, PTPN4, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RALBP1, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, REC8, RFC4, RFT1, RFTN1, RHPN2, RIF1, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RP1, RP11-265F1, RP13-36C9, RP6KA3, RPAP3, RPGR, RPN1, RPS6KA6, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RYR3, SAAL1, SAE1, SBCAD, SCN11A, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCO1, SCYL3, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGRL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA5, SMC5, SMN2, SMTN, SNCAIP, SNRK, SNRP70, SNX6, SOD1, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECCIL, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAMBPL1, STARD6, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT16H, SUPT6H, SV2C, SYCP1, SYCP2, SYT6, SYTL5, TAF2, TBC1D26, TBC1D29, TBC1D3G, TBC1D8B, TBCEL, TBK1, TBPL1, TCEB3, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TECTB, TEK, TET2, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM156, TMEM194A, TMEM27, TMEM77, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53BP2, TP53I3, TP53INP1, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTLL5, TTLL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USP1, USP38, USP39, USP6, UTP15, UTP18, UTP20, UTRN, UTX, UTY, UVRA, UXT, VAPA, VPS29, VPS35, VPS39, VTI1A, VTI1B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRNIP1, WWC3, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YARS, YGM,

ZBTB20, ZC3H7A, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZFYVE1, ZNF114, ZNF169, ZNF326, ZNF365, ZNF37A, ZNF618 또는 ZWINT 유전자에 코딩된 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱, 예를 들면, 비정상적 스플라이싱을 조절할 수 있다.

[1338]

예를 들면, 본원은 ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADCY10, ADCY3, ADCY8, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALB, ALDH3A2, ALG6, ALS2CL, AMBRA1, ANGPL3, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARFGF1, ARFGF2, ARHGAP1, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGAP8, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATG16L2, ATG4A, ATM, ATP11C, ATP13A5, ATP6V1G3, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, B2M, B4GALNT3, BBOX1, BBS4, BCL2 유사 11(BIM), BCS1L, BMP2K, BMPR2, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf101, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf87, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C2orf55, C3, C3orf23, C4orf18, C4orf29, C5orf34, C6orf118, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf43, C9orf86, C9orf98, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1G, CACNA1H, CACNA2D1, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARKD, CAT, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC131, CCDC146, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CD1B, CD33, CD4, CD46, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH1, CDH10, CDH11, CDH23, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CEL, CELSR3, CENPI, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFH, CFTR, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHM, CHN1, CLCN1, CLEC16A, CLIC2, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CREBBP, CRKRS, CRYZ, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CYBB, CYFIP2, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNITIP2, DOCK10, DOCK11, DOCK4, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DSCC1, DUX4, DVL3, DYNC1H1, DYSF, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, EMCN, EMD, EML5, ENPP3, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ETS2, ETV4, EVC2, EXO1, EXOC4, F11, F13A1, F3, F5, F7, F8, FAH, FAM134A, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOXM1, FRAS1, FUT9, FZD3, FZD6, GAB1, GALT, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GBA, GBT1, GCG, GCGR, GCK, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GRAMD3, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTPBP4, HADHA, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HEXA, HEXB, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTf, HMBS, HMGCL, HNF1A, HNRNP1, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF2BP, HSF4, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IPO4, IPO8, IQGAP2, ISL2, ITFG1, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAG1, JAK1, JAK2, JMJD1C, KALRN, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF15, KIF16B, KIF3B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KLF12, KLF3, KLHL20, KLK12, KLKB1, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRR19, LRR42, LRRK2, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MATN2, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MIB1, MIER2, MKKS, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSMB, MST1R, MTDH, MTF2, MTHFR, MTIF2, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYCBP2, MYH2, MYO19, MYO3A, MYO9B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK11, NEK5, NF1, NF2, NFE2L2, NFIA, NFIX, NFKBIL2, NFRKB, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP13, NLRP7, NLRP8, NME7, NOL10, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPM1, NR1H4, NR4A3, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5,

NUMA1, NUP160, NUP88, NUP98, NUPL1, OAT, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OPA1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OXT, PADI4, PAH, PAN2, PAPOLG, PARD3, PARVB, PAWR, PBGD, PBRM1, PCBP4, PCCA, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE10A, PDE8B, PDH1, PDIA3, PDK4, PDLIM5, PDS5A, PDS5B, PDXK, PDZRN3, PELI2, PGK1, PGM2, PHACTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHTF1, PIAS1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CG, PIK3R1, PIP5K1A, PITRM1, PIWIL3, PKD1, PKD2, PKHD1L1, PKIB, PKLR, PKM1, PKM2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, POLR3D, POMT2, POSTN, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROC, PROCR, PRODH, PROSC, PROX1, PRPF40B, PRPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN11, PTPN22, PTPN3, PTPN4, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RALBP1, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, REC8, RFC4, RFT1, RFTN1, RHPN2, RIF1, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RP1, RP11-265F1, RP13-36C9, RP6KA3, RPAP3, RPGR, RPN1, RPS6KA6, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RYR3, SAAL1, SAE1, SBCAD, SCN11A, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCO1, SCYL3, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGR2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA5, SMC5, SMN2, SMTN, SNCAIP, SNRK, SNRP70, SNX6, SOD1, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAMBPL1, STARD6, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT16H, SUPT6H, SV2C, SYCP1, SYCP2, SYT6, SYTL5, TAF2, TBC1D26, TBC1D29, TBC1D3G, TBC1D8B, TBCEL, TBK1, TBPL1, TCEB3, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TECTB, TEK, TET2, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM156, TMEM194A, TMEM27, TMEM77, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53BP2, TP53I3, TP53INP1, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTL5, TTL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USP1, USP38, USP39, USP6, UTP15, UTP18, UTP20, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VPS29, VPS35, VPS39, VTI1A, VTI1B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRNIP1, WWC3, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YARS, YGM, ZBTB20, ZC3H7A, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZFYVE1, ZNF114, ZNF169, ZNF326, ZNF365, ZNF37A, ZNF618 또는 ZWINT mRNA, 예컨대, pre-mRNA의 스플라이싱, 예컨대, 비정상적 스플라이싱을 조절하는 스플라이스 조절 화합물을 제공한다.

[1339] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ABCA4의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ABCA9의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ABCB1의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ABCB5의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ABCC9의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ABCD1의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ACADL의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ACADM의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ACADSB의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ACSS2의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ACTG2의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ADA의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ADAL의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ADAM10의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ADAM15의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ADAM22의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ADAM32의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ADAMTS12의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ADAMTS13의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시











































있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 UTP20의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 UTRN의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 UTX의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 UTY의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 UVRAG의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 UXT의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 VAPA의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 VPS29의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 VPS35의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 VPS39의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 VTI1A의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 VTI1B의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 VWA3B의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WDFY2의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WDR16의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WDR17의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WDR26의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WDR44의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WDR67의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WDTC1의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WRNIP1의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 WWC3의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 XRN1의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 XRN2의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 XX-FW88277의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 YARS의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 YGM의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZBTB20의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZC3H7A의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZC3HAV1의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZC3HC1의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZFYVE1의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZNF114의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZNF169의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZNF326의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZNF365의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZNF37A의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZNF618의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 ZWINT의 pre-mRNA의 스플라이싱을 조절할 수 있다.

[1340] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM 화합물 및 이의 사용 방법은 MAPT 유전자에 의해 코딩된 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱, 예컨대, 대안적 스플라이싱을 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, MAPT pre-mRNA의 대안적 스플라이싱은 tau 단백질의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 이소폼의 발현을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, MAPT pre-mRNA의 대안적 스플라이싱은 tau 단백질의 6개의 이소폼의 발현을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, tau의 6개의 이소폼은 tau 단백질의 3개의 4-반복부(4R) 이소폼 및 3개의 3-반복부(3R) 이소폼을 포함한다. 3R tau 이소폼에서 엑손 10은 스플라이스 변이체로부터 배제된다. 예를 들면, 엑손 10이 배제된 3R tau 이소폼은 엑손 2 및/또는 엑손 3을 포함할 수 있다. 4R tau 이소폼에서 엑손 10은 스

플라이스 변이체에 포함된다. 예를 들면, 엑손 10이 포함된 4R tau 이소폼은 엑손 2 및/또는 엑손 3을 포함할 수 있다. 엑손 10의 포함 또는 배제는 엑손 10 인트론 10 연결부에서 일어나는, 줄기 루프에서의 대안적 스플라이싱 이벤트에 의존할 수 있다. 일부 실시양태에서, 5' ss에서 일어나는 돌연변이는 엑손 10이 tau 단백질을 코딩하는 mRNA 내에 포함되게 한다. 일부 실시양태에서, 줄기 루프의 ISS 영역 내의 돌연변이는 엑손 10이 tau 단백질을 코딩하는 mRNA로부터 배제되게 한다. 일부 실시양태에서, 5' ss에서의 돌연변이는 줄기 루프를 불안정화 시킴으로써, tau의 mRNA 내의 엑손 10 포함을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 5' ss에서의 돌연변이는 스플라이세오좀 성분과 pre-mRNA의 결합을 억제함으로써, tau의 mRNA 내의 엑손 10 포함을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 줄기 루프의 ISS 영역에서의 돌연변이는 스플라이세오좀 성분과 pre-mRNA의 결합을 억제함으로써, tau의 mRNA 내의 엑손 10 포함을 증가시킨다.

[1341] 3R 대 4R tau 이소폼의 비는 다수의 질병들 또는 질환들에 기여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 질병 또는 질환을 갖지 않는 대상체는 1:1의 3R 대 4R 비를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 질병 또는 질환을 갖는 대상체는 약 1:1.2, 1:1.4, 1:1.6, 1:1.8, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5 또는 1:5의 3R 대 4R 비를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 질병 또는 질환을 갖는 대상체는 약 1:1 내지 약 1:1.1, 약 1:1 내지 약 1:1.2, 약 1:1 내지 약 1:1.3, 약 1:1 내지 약 1:1.4, 약 1:1 내지 약 1:1.5, 약 1:1 내지 약 1:1.6, 약 1:1 내지 약 1:1.8, 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:3, 약 1:1 내지 약 1:3.5, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:4.5, 약 1:1 내지 약 1:5, 1:2 대 약 1:3, 약 1:2 대 약 1:4, 약 1:2 대 약 1:5, 약 1:3 내지 약 1:4, 약 1:3 대 약 1:5, 또는 약 1:4 대 약 1:5의 3R 대 4R 비를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 질병 또는 질환을 갖는 대상체는 약 1:1.2, 1:1.4, 1:1.6, 1:1.8, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5 또는 1:5의 4R 대 3R 비를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 질병 또는 질환을 갖는 대상체는 약 1:1 내지 약 1:1.1, 약 1:1 내지 약 1:1.2, 약 1:1 내지 약 1:1.3, 약 1:1 내지 약 1:1.4, 약 1:1 내지 약 1:1.5, 약 1:1 내지 약 1:1.6, 약 1:1 내지 약 1:1.8, 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:3, 약 1:1 내지 약 1:3.5, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:4.5, 약 1:1 내지 약 1:5, 1:2 대 약 1:3, 약 1:2 대 약 1:4, 약 1:2 대 약 1:5, 약 1:3 대 약 1:4, 약 1:3 대 약 1:5, 또는 약 1:4 대 약 1:5의 4R 대 3R 비를 갖는다.

[1342] 일부 양태에서, SMSM 화합물은 tau pre-mRNA의 대안적 스플라이싱을 조절하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 tau pre-mRNA의 엑손 10의 줄기 루프에 결합하여, 5' ss에 대한 스플라이세오좀 성분의 결합 친화성을 감소시킴으로써, tau의 mRNA로부터의 엑손 10의 배제를 증가시키고 3R:4R tau 이소폼의 비를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 tau pre-mRNA의 엑손 10의 줄기 루프에 결합하여, 5' ss에 대한 스플라이세오좀 성분의 결합 친화성을 증가시킴으로써, tau의 mRNA 내의 엑손 10의 포함을 증가시키고 3R:4R tau 이소폼의 비를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 tau pre-mRNA의 엑손 10의 줄기 루프에 결합하여, ISS 영역에 대한 스플라이세오좀 성분의 결합 친화성을 감소시킴으로써, tau의 mRNA 내의 엑손 10의 포함을 증가시키고 3R:4R tau 이소폼의 비를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 tau pre-mRNA의 엑손 10의 줄기 루프에 결합하여, ISS 영역에 대한 스플라이세오좀 성분의 결합 친화성을 증가시킴으로써, tau의 mRNA 내의 엑손 10의 포함을 감소시키고 3R:4R tau 이소폼의 비를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 3R:4R의 비를 1:1로 회복시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 상기 비를 3R>4R에서 4R>3R로 변경시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 상기 비를 3R<4R에서 4R<3R로 변경시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 tau pre-mRNA의 엑손 10의 줄기 루프에 결합하여, 상기 줄기 루프의 열역학적 안정성을 증가시킴으로써, tau의 mRNA 내의 엑손 10의 포함을 감소시키고 3R:4R tau 이소폼의 비를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물은 tau pre-mRNA의 엑손 10의 줄기 루프에 결합하여, 상기 줄기 루프의 열역학적 안정성을 감소시킴으로써, tau의 mRNA 내의 엑손 10의 포함을 증가시키고 3R:4R tau 이소폼의 비를 감소시킨다.

[1343] 스플라이싱의 시스 작용 요소 내의 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조는 스플라이싱 패턴을 변경시킬 수 있다. 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조는 5' ss, 3' ss 및 BP 영역을 포함하는 코어 컨센서스 서열, 또는 ESE, ESS, ISE 및 ISS를 포함하는 다른 조절 요소에서 발견될 수 있다. 시스 작용 요소 내의 돌연변이는 다수의 질환들을 야기할 수 있다. 예시적 질환은 이하에 기재되어 있다. 본 개시는 시스 작용 요소 내에 하나 이상의 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조를 함유하는 pre-mRNA를 표적화하는 스플라이싱 조절 화합물 및 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 스플라이싱 부위 또는 BP 영역 내에 하나 이상의 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조를 함유하는 pre-mRNA를 표적화하는 방법 및 소분자 결합제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 다른 조절 요소, 예를 들면, ESE, ESS, ISE 및 ISS 내에 하나 이상의 돌연변이 및/또는 비정상적 이차 또는 삼차 RNA 구조를 함유하는 pre-mRNA를 표적화하는 방법 및 소분자 결합제를 제공한다.

- [1344] 일부 실시양태에서, 일차 세포의 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱은 조절된다. 일부 실시양태에서, 종양 세포의 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱은 조절된다. 일부 실시양태에서, SMSM은 숨은 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, 상기 폴리뉴클레오타이드는 유전자로부터 전사된다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드 내의 엑손 포함 및 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드 내의 슈도엑손 포함 및 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 숨은 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다.
- [1345] 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱을 방지하거나, 억제하거나 감소시킴으로써 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 방지하거나, 억제하거나 감소시킴으로써 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 친화성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 업스트림 또는 스플라이스 부위 서열의 다운스트림에서 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 친화성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱의 촉매작용 속도를 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱의 촉매작용 속도를 억제하거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이싱 복합체 성분과 폴리뉴클레오타이드 사이의 입체적 장애를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 업스트림 또는 스플라이스 부위 서열의 다운스트림에서 스플라이싱 복합체 성분과 폴리뉴클레오타이드 사이의 입체적 장애를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 제1 스플라이싱 복합체 성분과 제2 스플라이싱 복합체 성분 사이의 입체적 장애를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 제1 스플라이싱 복합체 성분과 제2 스플라이싱 복합체 성분의 결합을 방지하거나, 억제하거나, 파괴하거나 감소시킨다.
- [1346] 일부 실시양태에서, SMSM은 제2 스플라이싱 복합체 성분에 대한 제1 스플라이싱 복합체 성분의 친화성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이싱 복합체 성분과 폴리뉴클레오타이드의 결합을 방지하거나, 억제하거나, 파괴하거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 업스트림 또는 스플라이스 부위 서열의 다운스트림에서 스플라이싱 복합체 성분과 폴리뉴클레오타이드의 결합을 방지하거나, 억제하거나, 파괴하거나 감소시킨다.
- [1347] 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱을 촉진하거나 증가시킴으로써 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 촉진하거나 증가시킴으로써 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 친화성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 업스트림 또는 스플라이스 부위 서열의 다운스트림에서 폴리뉴클레오타이드에 대한 스플라이싱 복합체 성분의 친화성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱의 촉매작용 속도를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이싱의 촉매작용 속도를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이싱 복합체 성분과 폴리뉴클레오타이드 사이의 입체적 장애를 감소시키거나 줄인다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 1개 내지 1000개 핵염기 업스트림 또는 스플라이스 부위 서열의 1개 내지 1000개 핵염기 다운스트림에서 스플라이싱 복합체 성분과 폴리뉴클레오타이드 사이의 입체적 장애를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 제1 스플라이싱 복합체 성분과 제2 스플라이싱 복합체 성분 사이의 입체적 장애를 감소시키거나 줄인다. 일부 실시양태에서, SMSM은 제1 스플라이싱 복합체 성분과 제2 스플라이싱 복합체 성분의 결합을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 제2 스플라이싱 복합체 성분에 대한 제1 스플라이싱 복합체 성분의 친화성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이싱 복합체 성분과 폴리뉴클레오타이드의 결합을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 1개 내지 1000개 핵염기 업스트림 또는 스플라이스 부위 서열의 1개 내지 1000개 핵염기 다운스트림에서 스플라이싱 복합체 성분과 폴리뉴클레오타이드의 결합을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이싱 복합체 성분, 폴리뉴클레오타이드 또는 이들의 조합에 결합한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이스 부위 서열, 스플라이스 부위 서열의 1개 내지 1000개 핵염기 업스트림 또는 스플라이스 부위 서열의 1개 내지 1000개 핵염기 다운스트림에서 폴리뉴클레오타이드에 결합한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 스플라이싱 복합체 성분, 폴리뉴클레오타이드 또는 이들 둘 다를 구조적으로 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드, 스플라이싱 복합체 성분 또는 이들의 조합의 입체적 장애, 입체적 차폐, 입체적 끌림, 쇄 교차, 입체적 반발, 공명의 입체적 억제, 양성자화의 입체적 억제 또는 이들의 조

합을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM과 폴리뉴클레오타이드 또는 스플라이싱 복합체 성분의 결합은 스플라이스 부위 서열의 입체구조적 안정성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, SMSM과 폴리뉴클레오타이드의 결합은 스플라이스 부위 서열의 입체구조적 안정성을 증가시킨다.

[1348] 일부 실시양태에서, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 조절한다. 예를 들면, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 억제할 수 있다. 예를 들면, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 촉진할 수 있다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 엑손 스킵핑과 관련된 질환 또는 질병을 갖는 대상체의 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 비정상적 엑손 스킵핑과 관련된 질환 또는 질병을 갖는 대상체의 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다.

[1349] 일부 실시양태에서, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 엑손 포함을 조절한다. 예를 들면, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 엑손 포함을 억제할 수 있다. 예를 들면, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 엑손 포함을 촉진할 수 있다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 엑손 포함과 관련된 질환 또는 질병을 갖는 대상체의 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 비정상적 엑손 포함과 관련된 질환 또는 질병을 갖는 대상체의 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다.

[1350] 일부 실시양태에서, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 넌센스 매개 분해(NMD)를 조절한다. 예를 들면, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA 또는 mRNA의 넌센스 매개 분해(NMD)를 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA 또는 mRNA의 NMD와 관련된 질환 또는 질병을 갖는 대상체의 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다.

[1351] 일부 실시양태에서, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드의 인트론 포함을 조절한다. 예를 들면, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 인트론 포함을 억제할 수 있다. 예를 들면, SMSM은 표적 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 인트론 포함을 촉진할 수 있다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 인트론 포함과 관련된 질환 또는 질병을 갖는 대상체의 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드의 인트론 포함과 관련된 질환 또는 질병을 갖는 대상체의 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절한다.

[1352] 일부 실시양태에서, SMSM은 폴리뉴클레오타이드, 예컨대, pre-mRNA의 스플라이스 부위 서열에서의 스플라이싱을 조절하고, 여기서 스플라이스 부위 서열은 NGAgunvrn, NHAddddn, NNBnnnnnn 및 NHAddmhvk로 구성되는 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 여기서 N 또는 n은 A, U, G 또는 C이고; B는 C, G 또는 U이고; H 또는 h는 A, C 또는 U이고; d는 a, g 또는 u이고; m은 a 또는 c이고; r은 a 또는 g이고; v는 a, c 또는 g이고; k는 g 또는 u이다.

[1353] 일부 실시양태에서, SMSM은 서열 NNBgunnnn, NNBhunnnn 또는 NNBgvnnnn을 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 서열 NNBgurrrn, NNBguwvwn, NNBguvmvn, NNBguvbbn, NNBgukddn, NNBgubnbd, NNBhunngn, NNBhurhhd 또는 NNBgvdnvn을 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절하고, 여기서 N 또는 n은 A, U, G 또는 C이고; B는 C, G 또는 U이고; H 또는 h는 A, C 또는 U이고; d는 a, g 또는 u이고; m은 a 또는 c이고; r은 a 또는 g이고; v는 a, c 또는 g이고; k는 g 또는 u이다.

[1354] 일부 실시양태에서, SMSM은 표 2A, 표 2B, 표 2C 또는 표 2D의 서열을 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 서열 AAAauaagu, AAAguaagua, AAguacau, AAAguaga, AAAguaug, AAAguauagu, AAAgugagug, AAAgugaguu, AACaugagga, AACguaagu, AACgugacu, AACgugauu, AAGaugagc, AAGauuugu, AAGgaugag, AAGgcaaaa, AAGgcaaggg, AAGgcagggg, AAGggaaaa, AAGguaugag, AAGguaaag, AAGguaaau, AAGguaaca, AAGguaacaug, AAGguaacu, AAGguaagcc, AAGguaagcg, AAGguaaaua, AAGguaaagu, AAGguaaagua, AAGguaacag, AAGguaacgg, AAGguaacug, AAGguagacc, AAGguagag, AAGguagcg, AAGguagua, AAGguagug, AAGguauac, AAGguauau, AAGguauuu, AAGguauca, AAGguaucg, AAGguaucu, AAGguauga, AAGguaugg, AAGguaugu, AAGguauuu, AAGgucaag, AAGgucaau, AAGgucucu, AAGgucuggg, AAGgucugu, AAGgugaccuu, AAGgugagau, AAGgugaguc, AAGgugccu, AAGgugggcc, AAGgugggu, AAGguggua, AAGguguau, AAGgugucu, AAGgugucg, AAGgugugu, AAGguguua, AAGguuaag, AAGguuagc, AAGguuagug, AAGguuca, AAGguuuua, AAGguuuau, AAGguuugg, AAGguaaagg, AAGguaaaua, AAGguagga, AAUguaaau, AAUguaagc, AAUguaagg, AAUguaauu, AAUguaugu, AAUgugagu, AAUgugugu, ACAguaaau, ACAgugagg,

ACAguuagu, ACAguuuga, ACCaugagu, ACCgugaguu, ACGauaagg, ACGcuaagc, ACGguagcu, ACGgugaac, ACGgugagug, ACUguaaaa, ACUguaacu, ACUguauu, ACUgugagug, AGAguaag, AGAguaaga, AGAguaagg, AGAguaagu, AGAguaagu, AGAguaaggu, AGAgugaau, AGAgugagc, AGAgugagu, AGAgugcgu, AGCguaagg, AGCguaagu, AGCguacgu, AGCguaggu, AGCgugagu, AGGguaauga, AGGguagac, AGGguauau, AGGgugaau, AGGgugagg, AGGgugauc, AGGgugcaa, AGGgugucu, AGUguaagc, AGUguaagu, AGUgugagu, AGUgugaguac, AUAgucagu, AUAgugaau, AUCgguaaaa, AUCguuaga, AUGguaaaa, AUGguaac, AUGguacau, AUGguaugu, AUGguauuu, AUGgucuu, AUGgugacc, AUUuaagc, CAAGguaccu, CAAGuaaac, CAAGuaacu, CAAGuaagc, CAAGuaagg, CAAGuaagua, CAAGuaau, CAAGuaugu, CAAGuauuu, CAAGugaaa, CAAGugagu, CACgugagc, CACguuggu, CAGauaacu, CAGaugagg, CAGaugagu, CAGauuggu, CAGcugugu, CAGgcgagu, CAGgcuggu, CAGguaaggc, CAGguaaaa, CAGguaaag, CAGguaaccuc, CAGguaagac, CAGguaagc, CAGguaagu, CAGguaau, CAGguaaugc, CAGguaaugu, CAGguacaa, CAGguacag, CAGguacagu, CAGguaccg, CAGguacug, CAGguagag, CAGguagcaa, CAGguaggagg, CAGguaggc, CAGguagguga, CAGguagua, CAGguagug, CAGguauag, CAGguauau, CAGguaucc, CAGguauga, CAGguauagg, CAGguauug, CAGgucaau, CAGgucagug, CAGgucuga, CAGgucugga, CAGgucuggu, CAGgucuuu, CAGgugacu, CAGgugagc, CAGgugaggg, CAGgugagugg, CAGgugaua, CAGgugcac, CAGgugcag, CAGgugcgc, CAGgugcug, CAGguggau, CAGgugggug, CAGgugua, CAGguguag, CAGguguau, CAGguguga, CAGgugugu, CAGguuaag, CAGguugau, CAGguugcu, CAGguuggc, CAGguuguc, CAGguuguu, CAGguuuagu, CAGguuugc, CAGguuugg, CAGguuuggu, CAUggaagac, CAUguaau, CAUguaauu, CAUguaagg, CAUguauuu, CCAguaaac, CCAgugaga, CCGguaacu, CCGgugaau, CCGgugacu, CCGgugagg, CCUuaaagu, CCUaugagu, CCUguaauu, CCUguaagc, CCUguaauu, CCUgugaau, CCUgugauu, CGAguccgu, CGCauaagu, CGGguaau, CGGguauau, CGGguaugg, CGGgucuaaac, CGGgugggu, CGGguguau, CGGgugugu, CGUgugaau, CGUguggu, CUGguauga, CUGgugaau, CUGgugaguc, CUGgugaguuc, CUGgugcau, CUGgugcuu, CUGguguga, CUGguuugu, CUGuaaag, CUGuugaga, GAAggaagu, GAAguaac, GAAguaaa, GAAgucugg, GAAguggg, GAAgugugu, GAAuaagu, GACaugagg, GAGaucugg, GAGaugagg, GAGCAGguaagcu, GAGcugcag, GAGgcaggu, GAGgcugg, GAGgcucc, GAGgugguuu, GAGguaaag, GAGguaaga, GAGguaagag, GAGguaagc, GAGguauac, GAGguauau, GAGguauagu, GAGguacaa, GAGguagga, GAGguauau, GAGguauga, GAGguauagg, GAGgucuggu, GAGgugaag, GAGgugagg, GAGgugca, GAGgugccu, GAGgugcggg, GAGgugcug, GAGguguac, GAGguguau, GAGguguc, GAGgugugu, GAGuaaagu, GAUaugagu, GAUguaaaa, GAUguaagu, GAUguaauu, GAUguaa, GAUgugacu, GAUgugagg, GAUgugauu, GCAguaaaa, GCAguagga, GCAguuagu, GCGaugagu, GCGgagagu, GCGguaaaa, GCGguauca, GCGgugacu, GCGgugagca, GCGgugagcu, GCGgugga, GCGguuagu, GCUguaaaa, GCUguaacu, GCUguaauu, GGAguaaag, GGAguaaagg, GGAguaaugu, GGAguaggu, GGAguagugu, GGAguuagu, GGCguaagu, GGCgucagu, GGGauaagu, GGGaugagu, GGGguaagug, GGGguaaa, GGGguaacu, GGGguacau, GGGgugagc, GGGgugagug, GGGgugcau, GGGguugga, GGUguaagu, GUAgugagu, GUGguaagu, GUGguaagug, GUGgugagc, GUGgugagu, GUGgugauc, GUGguugua, GUUuaaagu, GUUCUCagugug, GUUguaau, GUUugguga, uAGCAGguaagca, uGGuaccug, UAGaugcgu, UAGguaaag, UAGguacc, UAGguaggu, UAGguauau, UAGguauc, UAGguauga, UAGguauug, UAGgucaga, UAGgugcau, UAGguguau, UCAguaaac, UCAguaaa, UCAguaaugu, UCAgugauu, UCAgugug, UCCgugaau, UCCgugacu, UCCgugagc, UCUguaaaa, UGAgugaau, UGGuaaagg, UGGuaaag, UGGuacca, UGGuagc, UGGuggau, UGGuggggg, UGGugggug, UGGguggg, UGGuuagu, UGUcaagu, UGUguaau, UGUguacau, UUAguaaa, UUCauaagu, UUGuaaag, UUGuaaca, UUGuacau, UUGuagau, UUGgugaau, UUGgugagc, UUUuaagc 또는 UUUgugagc를 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다.

[1355] ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADCY10, ADCY3, ADCY8, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALB, ALDH3A2, ALG6, ALS2CL, AMBRA1, ANGPTL3, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARFGEF1, ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGAP8, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATG16L2, ATG4A, ATM, ATP11C, ATP13A5, ATP6V1G3, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, B2M, B4GALNT3, BBOX1, BBS4, BCL2 유사 11(BIM), BCS1L, BMP2K, BMPR2, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTA1F1, BTK, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf101, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf87, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C2orf55, C3, C3orf23, C4orf18, C4orf29, C5orf34, C6orf118, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf43, C9orf86, C9orf98, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1G, CACNA1H, CACNA2D1, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARKD, CAT, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC131, CCDC146, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CD1B, CD33, CD4, CD46, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH1, CDH10, CDH11, CDH23, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6,

CDK8, CEL, CELSR3, CENPI, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFH, CFTR, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHM, CHN1, CLCN1, CLEC16A, CLIC2, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CREBBP, CRKRS, CRYZ, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CYBB, CYFIP2, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNTTIP2, DOCK10, DOCK11, DOCK4, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DSCC1, DUX4, DVL3, DYNC1H1, DYSF, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, EMCN, EMD, EML5, ENPP3, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ETS2, ETV4, EVC2, EXO1, EXOC4, F11, F13A1, F3, F5, F7, F8, FAH, FAM134A, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR10P, FGFR10P2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOXM1, FRAS1, FUT9, FZD3, FZD6, GAB1, GALC, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GRAMD3, GRHRP, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTPBP4, HADHA, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HEXA, HEXB, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTf, HMBS, HMGCL, HNF1A, HNRNP1, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF2BP, HSF4, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IPO4, IPO8, IQGAP2, ISL2, ITFG1, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAG1, JAK1, JAK2, JMJD1C, KALRN, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF15, KIF16B, KIF3B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KLF12, KLF3, KLHL20, KLK12, KLKB1, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRC19, LRRC42, LRRK2, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAG11, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MATN2, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MIB1, MIER2, MKKS, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSMB, MST1R, MTDH, MTF2, MTHFR, MTIF2, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYCBP2, MYH2, MYO19, MYO3A, MYO9B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK11, NEK5, NF1, NF2, NFE2L2, NFIA, NFIX, NFKBIL2, NFRKB, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP13, NLRP7, NLRP8, NME7, NOL10, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPM1, NR1H4, NR4A3, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP160, NUP88, NUP98, NUPL1, OAT, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OPA1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OXT, PADI4, PAH, PAN2, PAPOLG, PARD3, PARVB, PAWR, PBGD, PBRM1, PCBP4, PCCA, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE10A, PDE8B, PDH1, PDIA3, PDK4, PDLIM5, PDS5A, PDS5B, PDXK, PDZRN3, PELI2, PGK1, PGM2, PHACTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHTF1, PIAS1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CG, PIK3R1, PIP5K1A, PITRM1, PIWIL3, PKD1, PKD2, PKHD1L1, PKIB, PKLR, PKM1, PKM2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, POLR3D, POMT2, POSTN, PPF1A2, PPP1R12A, PPP3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROC, PROCR, PRODH, PROSC, PROX1, PRPF40B, PRPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN11, PTPN22, PTPN3, PTPN4, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RALBP1, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, REC8, RFC4, RFT1, RFTN1, RHPN2, RIF1, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RP1, RP11-265F1, RP13-36C9, RP6KA3, RPAP3, RPGR, RPN1, RPS6KA6, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RYR3, SAAL1, SAE1, SBCAD, SCN11A, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCO1, SCYL3, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA5, SMC5, SMN2, SMTN, SNCAIP, SNRK, SNRP70, SNX6, SOD1, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRP72,



GUAgugagu, GUGguaagu, GUGguaagug, GUGgugagc, GUGgugagu, GUGgugauc, GUGguugua, GUUuaaagu, GUUguaaaau, GUUuugguga, UAGCAGguaagca, TGGgtacctg, UAGgaugcgu, UAGguaaag, UAGguaccc, UAGguaggu, UAGguaauu, UAGguauc, UAGguauga, UAGguaauug, UAGgucaga, UAGgugcau, UAGguguau, UCAguaaac, UCAguaaaau, UCAguaagu, UCAgugauu, UCCgugaau, UCCgugacu, UCCgugagc, UCUguaaaau, UGAgugaau, UGGauaagg, UGGguaaag, UGGguacca, UGGguaugc, UGGguggau, UGGguggggg, UGGgugggug, UGGgugugg, UGGguuagu, UGUgcaagu, UGUguaaaau, UGUguacau, UUAguaaau, UUCauaagu, UUGguaaag, UUGguaaca, UUGguacau, UUGguagau, UUGgugaau, UUGgugagc, UUUuaaagc 또는 UUUgugagc를 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다.

[1357] 일부 실시양태에서, SMSM은 표 2B의 서열을 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 서열 AAAuaaagu, AAGaugagc, AAGauuugu, AAGgaugag, AAGgcaaaa, AAGuaaagg, AAGuaaaua, AAGuuagga, ACCaugagu, ACGauaagg, ACGcuaagc, AGGguauau, AGGgugagg, AGGgugauc, AGGgugucu, AUGgugacc, AUUuaaagc, CAAgugagu, CACgugagc, CACguuggu, CAGuaaacu, CAGaugagg, CAGaugagu, CAGauuggu, CAGcugugu, CAGgcaggu, CAGgcuggu, CAGgugacu, CAGguugau, CAGguugcu, CAGguuggc, CAGguuguu, CAGuuuggu, CAUguaggg, CAUguauuu, CCGgugaau, CCUauaagu, CCUaugagu, CCUgugaau, CGCauaagu, CGGguguau, CUGuaaag, CUGuugaga, GAAggaagu, GAAguaaaau, GAAgucugg, GAAguggg, GAAgugugu, GAAuaaagu, GACaugagg, GAGaucugg, GAGaugagg, GAGgcaggu, GAGgcuggg, GAGgcuccc, GAGguaaga, GAGguagga, GAGgugagg, GAGuaaagu, GAUaugagu, GAUaugagu, GCAguagga, GCGaugagu, GCGgagagu, GCGgugacu, GCGguuagu, GCUguaacu, GGGaugagu, GUAgugagu, GUGgugagc, GUGgugauc, UAGgaugcgu, UGGuuaagg, UGGguacca, UGGguggau, UGGgugggug, UGUgcaagu, UUCauaagu, UUGguaaca, UUUuaaagc 또는 UUUgugagc를 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다.

[1358] 일부 실시양태에서, SMSM은 표 2C 또는 표 2D의 서열을 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 서열 NAGuaaag를 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다.

[1359] 일부 실시양태에서, SMSM은 표 2C의 서열을 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 서열 AGAguaag를 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다.

[1360] 일부 실시양태에서, SMSM은 표 2D의 서열을 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다. 일부 실시양태에서, SMSM은 서열 GGAguaag를 포함하는 스플라이스 부위 서열의 스플라이싱을 조절한다.

[1361]

[표 2A]

예시적 표적

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
ABCA4	스타가르트병, 황반 변성, 연령 관련	GAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		CGGguaugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		AGUguaage	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	13
		CCAguaaac	IVS20+5G>A	20
		CAGgugcac	IVS28+5G>A	28
		AUGguacau	IVS40+5G>A	40
		AGAguaaggu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	6
		AAGguacug	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	11
GGAguaaggu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	20		
ABCD1	X-연관 부신백질이영양증(X-ALD)	GAAguggg	IVS1-1G>A	1
ACADM	중쇄 아실-coA DH 결핍	AAGguaaau	IVS7+6G>U 돌연변이된 5' 돌출부	8
ACADSB	2-메틸부티릴-CoA 테하이드로게나제 결핍	GGGgugcau	IVS3+3A>G	3
ADA	아데노신 테아미나제 결핍	CCAgugaga	IVS5+6U>A	5
ADAMTS13	혈전성 혈소판감소성 자반	AGGguagac	IVS13+5G>A	13
AGL	글리코젠 저장 질환 III 형	GGCguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	1
		CUGguauga	IVS6+3A>G	6
		AAGguagug	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	28
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	31
AGT	치료 내성 고혈압	AAGguaagcc	돌연변이되지 않은 5'ss	1
ALB	무알부민혈증	AACaugagga	c.1652+1 G>A	12
ALDH3A2	암, 비소세포 폐암, 쇼그렌-라르손 증후군	CAGgucuggu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	2
		AAGguuuau	IVS5+5G>A	5
ALG6	글리코실화의 ALG6 선천성 장애, ALG6-CDG	UGUguaau	IVS3+5G>A	3
ANGPTL3	지질 장애, 희귀 고지혈증, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 대사 합병증, 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH), 가족성 킬로마이크론혈증 증후군(FCS)	AAAguaagua	돌연변이되지 않은 5'ss	1
APC	대장암, 가족성 선종성 용종증	CAAguaugu	IVS9+3A>G	9
		CAAguauuu	IVS9+5G>U	9

[1362]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
		CAGguauau	IVS14+3A>G	14
APOA1		UGGguaccug	돌연변이되지 않은 5'ss	1
APOB	가족성 고콜레스테롤혈증, 고콜레스테롤혈증	AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	13
	동형접합 저베타지단백혈증, 가족성 고콜레스테롤혈증	AAGgcaaaa	IVS24+2 U>C	24
APOC3	가족성 킬로마이크론혈증 증후군(FCS) 및 가족성 부분적 지방이영양증(FPL)	CAGguaaugc	돌연변이되지 않은 5'ss	1
AR	안드로겐 민감성, 전립선암	CUGuaaag	IVS4+1G>U	4
		UUAguaaa	IVS6+5G>A	6
ATM	모세혈관확장성운동실조증, 암	AAGguagua	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	2
		UAGguauau	IVS7+5^dG>A	7
		CAGguacag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	8
		UUGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	9
		AAGguuaa	IVS9+3A>U	9
		AUCguuaga	IVS21+3A>U	21
		AUCgguaaaa	IVS21+5^dG>A	21
		AAGgucucu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	35
		GAGguaaugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	38
		CAGauaacu	IVS45+1G>A	45
GAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	61		
ATP7A	후두각 증후군, 멩케병	AAGguaaugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
	후두각 증후군	GUUguaaa	IVS6+5G>A	6
	멩케병	GUUuaaagu	IVS6+1G>A	6
	후두각 증후군, 멩케병	AAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
	후두각 증후군	AAGguaaag	IVS10+3A>U 돌연변이된 5' 돌출부	10
	멩케병	CAGgucuuu	IVS11+3A>C(마우스 모델), 환자와 일치	11
	후두각 증후군, 멩케병	CAAguaaac	IVS17+5G>A	17
		CUGguuugu	IVS21+3A>U	21
ATP7B	윌슨병	AAAgugagu	돌연변이되지 않은 5'ss	1
ATR	시클 증후군 1	CAGguauug	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	19
		CAGgucuga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	28
ATXN2	척수소뇌 실조증 2형(SCA2), ALS	CAGguggug	돌연변이되지 않은 5'ss	1

[1363]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
		GAGguggguuu	돌연변이되지 않은 5'ss	5
ATXN3	척수소뇌 실조증 3형(SCA3)	AAAgugagug	돌연변이되지 않은 5'ss	1
B2M	암, 대장암	AGCgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	1
BCL2 유사 11 (BIM)	자가면역 질환, 종양 발생, 만성 골수성 백혈병 약물 내성	AGGguaauga GUUuugguga	돌연변이되지 않은 5'ss	3, 4
BMP2K	암	CAAguaagg	U1snRNA 친화성의 돌연변이 유도 상실	14
BRCA1	유방암	UGGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	1
		AAGguguau	IVS5+3A>G	5
		AGGguauau	IVS5-2A>G	5
		AAGgugugc	IVS13+6U>C	13
		UUUgugagc	IVS16+6U>C	16
		UCUguaaaau	IVS18+5G>A	18
BRCA2	유방암	ACAguaaaau	IVS22+5G>A	22
		CAGguguga	IVS5+3A>G	5
		UAGguauug	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
BTK	단리된 성상 호르몬 결핍 III 형, X-연관 무감마글로불린혈증(XLA), 암, 자가면역 장애	CAGguauuga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	19
		AAGguggua	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	2
C3	유전성 C3 결핍	GAAguaaac	IVS6+5G>A	6
		GAUgugagg	IVS14+6U>G	14
C3	유전성 C3 결핍	UGGuaaagg	IVS18+1G>A	18
CACNA1B	통증, 촉각 신경병증성 이질통	GUGguaagug	돌연변이되지 않은 5'ss	37a
		AAGguagacc	돌연변이되지 않은 5'ss	37b
CACNA1C	1형 티모씨 증후군	GAGCAGguaagcu	G406R(G>A)	8a
	2형 티모씨 증후군	UAGCAGguaagca	G406R(G>A)	8
		GUUCUCagugug	G402R(G>A)	8
CALCA	CGRP 관련 편두통	CAUggaagac	돌연변이되지 않은 5'ss	4
CAT	무카탈라제혈증 및 어루러기, 자가면역 질환, 암	UUGguagau	IVS4+5G>A	4
CD33	알츠하이머병, 급성 골수성 백혈병	CAGgugagugg	돌연변이되지 않은 5'ss	1
CD46	자가면역 장애, 암, 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS), 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 연령 관련 황반 변성, 천식	CAGguuuagu	돌연변이되지 않은 5'ss	7
		CAGguuuagu	돌연변이되지 않은 5'ss	8
		AAGguaucu	돌연변이되지 않은 5'ss	13
CDH1	암, 유전성 미만성 위암 증후군	CAGguggau	IVS14+5G>A	14
CDH23	어서 증후군 및 비증후군성 난청	ACGgugaac	IVS51+5G>A	51
		AGCguaagg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	54

[1364]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
<b>CFB</b> (보체 인자 B)	용혈성 요독 증후군, 비정형 4 및 보체 인자 B 결핍	GAGguaagcg	돌연변이되지 않은 5'ss	1
<b>CFTR</b>	낭성 섬유증	CAUguaau	-1G>U 돌연변이된 5' 돌출부	8
		AAguaug	-1G>A 돌연변이된 5' 돌출부	19
		AGuaaaua	IVS4+1G>U	4
		ACAguuagu	IVS6b+3^d	6b
		CAGguaaugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	8
		AAguaugu	c.1766-1G>A	12
		AAUguaugu	c.1766-1G>U	12
		AAGguaauu	IVS12+5G>U	12
		AAGgugugu	c.1766+3A>G	12
		AAGgucugu	c.1766+3A>C	12
		AAGguauga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	19
CACgugagc	IVS20-1G>C	20		
<b>CHM</b>	맥락막결손	UAGgucaga	IVS13+3A>C	13
<b>CLCN1</b>	선천성 근육강직증	CAGguaaag	IVS1+3A>U 돌연변이된 5' 돌출부	1
<b>COL11A1</b>	스티클러 증후군, 압, 마살 증후군	GAGguaauac	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	7
		AGCguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	8
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	29
		AAGguauca	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	34
		GGCguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	50
		GGCgucagu	IVS50+3A>C	50
		GGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	64
<b>COL11A2</b>	귀척추거대골단이형성증, 스티클러 증후군	CCUgugaau	IVS53+5G>A	53
<b>COL1A1</b>	중증 III 형 불완전 골형성	GGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
		UCAguaaac	IVS8+5G>A	8
		CCUaugagu	IVS8+1G>A	8
		AGAgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	11
		GCUgaaaau	IVS14+5G>A	14
		AGCgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	19

[1365]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	30
COL1A2	불완전 골형성	AGAguagau	IVS21+5G>A 돌연변이된 5' 돌출부	21
		GAUguaaaau	IVS9+5G>A	9
		AGAguaggu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	21
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	23
		CGGgugggu	IVS26+3A>G	26
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	30
		CGUgugaau	IVS33+5G>A	33
		CGUgugggu	IVS33+4A>G	33
		GCUguaaaau	IVS40+5G>A	40
COL2A1	연골이형성증, 가족성 골관절염	GUGguungua	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	2
		GGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	7
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	13
		CCUgugaau	IVS20+5G>U	20
		UCUguaaaau	IVS24+5G>A	24
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	49
COL3A1	엘러스-단로스 증후군	CCUguaagc	IVS7+6U>C	7
		UCAguaaaau	IVS8+5G>A	8
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
		GCAguuagu	IVS14+3G>U	14
	엘러스-단로스 증후군 IV	CCUauaagu	IVS16+1G>A	16
		CGCauaagu	IVS20+1G>A	20
	엘러스-단로스 증후군	GAUgugaau	IVS25+5G>U	25
		ACUguaaaau	IVS27+5G>A	27
		ACUguaau	IVS27+5G>U	27
		AAGguagua	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	29
		GCUguaaaau	IVS37+5G>U	37
		CCUguaaaau	IVS38+5G>A	38
		CCUguaaaau	IVS38+5G>U	38
		GAUgugacu	IVS42+5G>C	42
	엘러스-단로스 증후군 IV	GAUaugagu	IVS42+1G>A	42
	엘러스-단로스 증후군	CCUguaaaau	IVS45+5G>A	45
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	46

[1366]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
COL4A5	알포트 증후군	AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	15
		AAGgucuggg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	28
		CAGgugcug	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	39
		CAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	52
COL6A1	경증 베들레헴 근병증	GGGaugagu	IVS3+1G>A	3
	상염색체-열성 단리된 근긴장이상, 근긴장이상	AAGguaugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		CAGguaugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	6
		AAGguacgg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
		AAAguacau	IVS29+5G>A	29
		AGUguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	38
COL7A1	열성 이영양성 수포성 표피박리증	AGGgugauc	IVS3-2A>G	3
	우성 이영양성 수포성 표피박리증	CAGguauag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	23
		CAGguuugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	24
		CAGguuugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	27
		AGGgugagg	돌연변이되지 않은 5'ss	73
	열성 이영양성 수포성 표피박리증	GUAgugagu	IVS95-1G>A	95
COL9A2	다발성 골단 이형성증	CCGgugagg	IVS3+6U>G	3
		CCGgugacu	IVS3+5G>C	3
COLQ	선천성 아세틸콜린에스터라제 결핍	UGGguggggg	IVS16+3A>G	16
CREBBP	루빈스테인-타이비 증후군	AAGguuca	+3A>U 돌연변이된 5' 돌출부	18
CSTB	간질:진행성 근경련	AAAguaga	-1G>A 돌연변이된 5' 돌출부	2
CUL4B	X-연관 지적 장애, 암	CAGguaaaa	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
CYBB	X-연관 만성 육아종성 질환	GGGguaaau	IVS2+5G>A	2
		GCGguaaaa	IVS3+5G>A	3
		AAGguuagc	IVS5+3A>U	5
		UGAgugaau	IVS6+5G>A	6
CYP17	선천성 부신 증식증 및 17-하이드록실라제 결핍	UCAgugauu	IVS2+5G>U	2
		CUGgugaau	IVS7+5G>A	7
CYP19	태반 아로마타제 결핍	UGUgcaagu	IVS6+2U>C	6
CYP27A1	뇌척수막색소침착증	AACgugaau	IVS7+5G>U	7

[1367]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
		GAGguagga	IVS6-2C>A	6
		GCAguagga	IVS6-1G>A	6
DES	테스민 관련 근병증	GAGguguac	IVS3+3A>G	3
DGAT2	비알콜성 지방간염(NASH)	GGGgugagug	돌연변이되지 않은 5'ss	1
DMD	뒤센 근이영양증, 뒤센 및 벡커 근이영양증	GAUguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
		CAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	8
		CAGgugugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
		AUGgucauu	IVS19+3A>C	19
		AGAguaaga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	24
		AAGggaaaa	IVS26+2U>G	26
		CAGguauau	c.4250U>A	31
		CAGguauau	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	31
		AAGguaugag	돌연변이되지 않은 5'ss	51
		CAAguaacu	IVS62+5G>C	62
		GCUguaacu	IVS64+5G>C	64
		GCUguaacu	IVS64+5G>C	64
		GAUguaauu	IVS66+5G>U	66
CCGguaacu	IVS69+5G>C	69		
AACgugacu	IVS70+5G>C	70		
DUX4	FSHD	GGGguuggga	돌연변이되지 않은 5'ss	1
DYSF	지대 근이영양증 2B, 미요시 근병증, 미요시 근이영양증 1	AGAgugcgu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	13
		UGUguacau	IVS45+5G>A	45
EGFR	암	AACguaagu	돌연변이되지 않은 5'ss	4
		ACAguuuga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	9
		GUGgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	22
EMD	에머리-드레이푸스 근이영양증	UAGguacce	IVS1+5G>C	1
ETV4	난소암	GAGcugcag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
F13A1	암	UUGgugagc	IVS3+6C>U	3
		UUGgugaau	IVS3+5G>A	3
F5	인자 V 결핍	AAGguaacu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	1
		CAUguauuu	IVS10-1G>U	10
		AAGguuugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	13
		UGGguuagu	IVS19+3A>U	19

[1368]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
		AAGgucaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	23
		AAGguagag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	24
F7	인자 VII 결핍	UGGguggau	IVS7+5G>A	7
		UGGgugggug	IVS7+7A>G	7
		UGGguacca	IVS7del[+3;+6]	7
F8	혈우병 A	AGGgugaau	IVS3+5G>A	3
		CAGgugugu	IVS6+3A>G	6
		CAGguguga	IVS14+3A>G	14
		AUAgugaau	IVS19+5G>A	19
		AUGguaauu	IVS22+5G>U	22
		AUAgucagu	IVS23+3A>C	23
F11	인자 XI, 응고 장애	CAGguacagu	돌연변이되지 않은 5' ss	1
FAH	티로신혈증 I 형, 만성 티로신혈증 1 형	AAGguaugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	11
		CCGgugaau	IVS12+5G>A	12
FANCA	판코니 빈혈	AGAguaaga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		AAGguagcg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	6
		CUGgugcau	IVS7+5G>A	7
		CUGgugcuu	IVS7+5G>U	7
		GAGgugcug	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
		CGAguccgu	IVS16+3A>C	16
FANCC	판코니 빈혈	AAUgugugu	IVS4+4A>U	4
FANCG	판코니 빈혈, 상보군 G 및 판코니 빈혈, 상보군 A	CAGgugaua	IVS4+3A>G	4
FBN1	마르판 증후군	UUGguacau	IVS11+5G>A	11
		GAGguaugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	13
		AAGguaaua	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
		CAGgucaau	IVS25+5G>A	25
		CAUguaauu	IVS37+5G>U	37
		UAGgugcau	IVS46+5G>A	46
		UAGaugcgu	IVS46+1G>A	46
		AAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	60
FECH	적혈구형성 프로토포피린증	UAGguauc	-3A>U 돌연변이된 5' 돌출부	10
		GAGguauga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	2

[1369]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
		CAGguaugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		AAGgugucu	IVS10+3A>G	10
		AAGguaucu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
FGA	일반 선천성 무피브리노겐혈증	UGGgugugg	IVS1+3A>G	1
		GAGuaaagu	IVS4+1G>U	4
FGFR2	두개유합증 증후군, 암	AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		CAGguguau	IVS3c+3A>G	3c
FGG	이상피브리노겐혈증	GCAguaaau	IVS1+5G>A	1
		CAAgugaaa	IVS3+5G>A	3
FIX	혈우병 B 결핍 (응고 인자 IX 결핍)	CGGgucuaaau	c.519A>G	5
FLNA	X-연관 심장 판막 이형성증	AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	19
FOXM1	암	AAGguaaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		UCAguaagu	돌연변이되지 않은 돌출부	9
FRAS1	프레저 증후군	AAGguacgg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		GGAgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
		AAGguaauu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	8
		AAGguaucg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	17
		AGCguaggu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	22
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	24
		CAGguacaa	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	53
GALC	NASH	GGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
GBA	고셔병	GAGguaagag	돌연변이되지 않은 5' ss	2
GCGR	당뇨병	GCGgugagca	돌연변이되지 않은 5' ss	1
GH1	성장 호르몬 결핍	UCCgugagc	IVS3+6U>C	3
		UCCgugaau	IVS3+5G>A	3
		UCCgugacu	IVS3+5G>C	3
		GGGgugagc	IVS4+5G>C	4
		GGGgugagc	IVS4+5G>A	4
GHR	말단비대증	GGGguaagug	돌연변이되지 않은 5' ss	1
GHV	태반 내의 돌연변이	UUUauaagc	IVS2+1G>A	2
GLA	파브리병	AAGgugagau	돌연변이되지 않은 5' ss	4

[1370]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
HADHA	삼작용성 단백질 결핍 또는 LCHAD	AAGgugucu	IVS3+3A>G	3
		AGUguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	18
HBA2	알파-지중해빈혈	GAGgcuccc	IVS1 del[+2:+6]	1
HBB	베타-지중해빈혈	CAGguuguu	IVS1+5G>U	1
		CACguuggu	IVS1-1G>C	1
		CAGguuggc	IVS1+6U>C	1
		CAGauuggu	IVS1+1G>A	1
		CAGuuuggu	IVS1+1G>U	1
		CAGgcuggu	IVS1+2U>C	1
		CAGguugau	IVS1+5G>A	1
		CAGguugcu	IVS1+5G>C	1
		AGGgugucu	IVS2 del[+4:+5]	2
HEXA	테이-삭스 증후군	ACAguaaa	IVS4+5G>A	4
		CUGguguga	IVS8+3A>G	8
		GACaugagg	IVS9+1G>A	9
HEXB	샌드호프 질환	UUGguaaca	IVS8+5G>C	8
HLCS	홀로카복실라제 합성효소 결핍	AAGgucaau	IVS10+5G>A	10
HMBS	급성 간혈성 포르피린증	GCGguuagu	IVS1+3G>U	1
		GCGgugacu	IVS1+5G>C	1
HMGCL	유전성 HL 결핍	ACGcuaagc	IVS7+1G>C	7
HNF1A	당뇨병	AGCguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	2
HPRT1	신세노관 상피 세포 내의 체세포 돌연변이	GUGgugagc	IVS1del[-2:+34]	1
		GUGgugauc	IVS1+5G>U	1
	레쉬-니한 증후군	GAAggaagu	IVS5+2U>G	5
		GAAgugugu	IVS5+3:4AA>GU	5
		GAAGuaaau	IVS5+5G>A	5
		GAaAaaguu	IVS5del[G1]	5
		ACUguaaau	IVS7+5G>A	7
	하이포잔틴 포스포리보실트랜스퍼라제 결핍	ACUguaacu	IVS7+5G>C	7
		AAUguaagc	IVS8+6U>C U1snRNA 친화성의 돌연변이 유도 상실	8
		AAUguaagg	IVS8+6U>G	8
		AAUguaaau	IVS8+5G>A	8
AAUgnaauu		IVS8+5G>U	8	
HPRT2	원발성 갑상선기능항진증	GGGauaagu	IVS1+1G>A	1
HSF4	선천성 백내장	CAGguagug	IVS12+4A>G	12
HSPG2	슈발츠-얌펠 증후군 1형	AGAgugagu	돌연변이되지 않은 5'ss	30
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' ss	40
		CAGguacag	돌연변이되지 않은 5' ss	61
HTT	헌팅톤병	CAGguacug	돌연변이되지 않은 5' ss	25

[1371]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
		AAGguaau	돌연변이되지 않은 5'ss	32
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' ss	51
		CUGgugaguc	돌연변이되지 않은 5' ss	52
		ACCGugaguu	돌연변이되지 않은 5' ss	1
IDH1	신경교종	CAGguaaccuc	돌연변이되지 않은 5' ss	1
		ACUgugagug	돌연변이되지 않은 5' ss	1
IDS	점액다당류증 II 형(헌터 증후군)	AUGguaacc	IVS7+5G>C	7
		AUUuaaagc	IVS7-1:+1GG>UU	7
IKBKAP	가족성 자율신경기능이상, 자율신경기능이상	CAAguaagc	IVS20+6U>C U1snRNA 친화성의 돌연변이 유도 상실	20
		CAGguaugu	돌연변이되지 않은 5' ss	27
		AGCGuacgu	돌연변이되지 않은 5' ss	33
IL7RA	IL7RA 를 코딩함, 다발성 경화증	AAGgugaccuu	돌연변이되지 않은 5'ss	6
INSR	유방암	GGCGuaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	7
		AGUguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	20
ITGB2	백혈구 부착 결핍	UUCauaagu	IVS7+1G>A	7
ITGB3	글란즈만 혈소판무력증	GAUaugagu	IVS4+1G>A	4
ITGB4	선천성 날문 폐쇄증을 가진 수포성 표피박리증	GAGgugccu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		CAGguagua	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	33
JAG1	알라질 증후군	CGGgugugu	IVS11+3A>G	11
		AGAgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	18
KLKB1	유전성 혈관부종	CAGguaagca	돌연변이되지 않은 5'ss	1
KRAS	암	CAGguaagu	이소폼에 대한 스플라이스 전환	4a
KRT5	단순 다올링-메아라 수포성 표피박리증	AAGaugagc	IVS1+1G>A	1
LICAM	암	AAUgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	2
		AGAguaaga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
		CAGgugagc	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	27
		CAGguaagc	돌연변이되지 않은 5'ss	1
LAMA2	근이영양증: 메로신 결핍	GAGgugca	+3A>G 돌연변이된 5' 돌출부	1
LAMA3	암, 연결부 수포성 표피박리증	CAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	16
		AAGguaaugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	26

[1372]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
		CAGguagug	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	27
		AGCguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	31
		CAGguaccg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	40
		AAGguaaugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	45
		AGAgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	50
		GAGguacaa	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	57
		UGGguaugc	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	64
LDLR	가족성 고콜레스테롤혈증	GAGgcgugg	IVS12+2U>C	12
LGALS3	NASH	GCGgugagcu	돌연변이되지 않은 5'ss	1
LMNA	허친슨-길포드 조로증 중후군 (HGFS)	CAAgugagu	c.1968-1G>A	10
LPA	고지단백혈증, III 형 및 가족성 고지혈증	CAGguaagac	돌연변이되지 않은 5'ss	1
LPL	가족성 고콜레스테롤혈증	ACGgauaagg	IVS2+1G>A	2
LRRK2	파킨슨병	GCGguaauca	돌연변이되지 않은 5'ss	1
		AAGguaacaug	돌연변이되지 않은 5'ss	31
		CAGguagguga	돌연변이되지 않은 5'ss	41
MADD	암, 교모세포종	AAGguacag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		AAGgugggu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	16
		AGAguaagg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	21
MAPT	전두측두엽 치매 알츠하이머병, 17번 염색체와 연관된 전두측두엽 치매 및 파킨슨증, 진행성 핵상 마비(PSP), 피질기저 변성(CBD), 은친화 과립 질환, 픽병	AGUguaagu	IVS10+3G>A 돌연변이된 5' 돌출부	10
		AGUgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
		AGUgugaguac	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
		AAGguuagug	돌연변이되지 않은 5'ss	1
		AAGgugggcc	돌연변이되지 않은 5'ss	2
		CAGgugaggg	돌연변이되지 않은 5'ss	3
		AAGguaagcg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
MET	암	AAGguauuu	돌연변이되지 않은 5'ss	14
MLH1	대장암: 비용종증	CGGguaau	-2A>G 돌연변이된 5' 돌출부	6
		CAAguaau	-1G>A 돌연변이된 5' 돌출부	18

[1373]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
	유전성 비용종증 대장암; 대장암: 비용종증	CAGgugcag	IVS6+3A>G 돌연변이된 5' 돌출부	6
		CAGgugcag	IVS18+3A>G	18
	유전성 비용종증 대장암	CAGguauag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		CAGguacag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	6
		CAGguaaangu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
		CAGguacag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	18
MSH2	린치 증후군	AAGguaaca	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	7
		CAGguuugc	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
MST1R	암, 유방암, 결장암	CAGguaggc	돌연변이되지 않음	11
MTHFR	중증 MTHFR 결핍	CAGaugagg	IVS4+1G>A	4
MUT	메틸말론산혈증	AAGguauac	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		AAGguguua	ISV8+3A>G	8
		GAGguauau	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
MVK	메발론산뇨증	CAGguaucc	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
NF1	신경섬유종증, 신경섬유종증 I 형	UAGguguau	IVS11+3A>G 돌연변이된 5' 돌출부	11
		GGGguaacu	IVS3+5G>C	3
	신경섬유종증, 신경섬유종증 I 형, 신경섬유종증 II 형	CGGguguau	IVS7+5G>A	7
		신경섬유종증, 신경섬유종증 I 형	UAGguauau	돌연변이되지 않은 5' 돌출부
	CAGguaaag		돌연변이되지 않은 5' 돌출부	21
	GAGguaaga		IVS27b del[+1:+10]	27b
	AAAauaagu		IVS28+1G>A	28
	신경섬유종증	UAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	34
		CAAGguaccu	c.6724-4C>U	36
		AAGgugccu	IVS36+3A>G	36
NF2	신경섬유종증, 신경섬유종증 II 형	GAGgugagg	IVS12 del[-14:+2]	12
		GAGaugagg	IVS12+1G>A	12
NR1H4	비알콜성 지방간염(NASH)	CAAguaagua	돌연변이되지 않은 5'ss	1
OAT	OAT 결핍	CAGguuguc	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
OPA1	상염색체 우성 시신경 위축증	CGGguauau	IVS8+5G>A	8
OTC	오르니틴 트랜스카브아밀라제 결핍	GAGguguc	IVS7+3A>G	7

[1374]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
OXT	통증, 자궁내막염, 용모양막염	AAGgugaguc	돌연변이되지 않은 5'ss	1
PAH	폐닐케톤뇨증	CAGguguga	IVS5+3A>G	5
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	6
		CAGguguga	IVS10+3A>G	10
		GAGgugcggg	돌연변이되지 않은 5'ss	1
PBGD	급성 간혈성 포르피린증	GCGaugagu	IVS1+1G>A	1
		GCGgagagu	IVS1+2U>A	1
		GCGgugacu	IVS1+5G>C	1
		GCGguuagu	IVS1+3G>U	1
		CAUguaggg	IVS10-1G>U	10
PCCA	프로피온산혈증	GGUguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
		AAGguauagg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	18
PDH1	피루베이트 데하이드로게나제 결핍	AAGguacag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	11
PGK1	피루베이트 데하이드로게나제 결핍	AAGuuagga	IVS4+1G>U	4
PHEX	X-연관 저인산혈구루병	AGAgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		AGAgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
PKD2	다낭성 신장 질환	AGUguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	13
PKLR	피루베이트 키나제 결핍	CAGgucugga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	7
		GCGguggga	IVS9+3A>G	9
PKM1	암, 암 대사	CUGgugaguuc	돌연변이되지 않은 5'ss	9
PKM2	암, 암 대사	CAGguaggagg	돌연변이되지 않은 5'ss	10
PLEKHM1	상염색체 열성 골석화증 6형	AGAgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
PLKR	림프모구성 백혈병	AGUgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	25
POMT2	지대 근이영양증	GGAguaagg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		CAGguaaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	10
		AGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	11
		AGUgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
PRDM1	B 세포 림프종	CAGgugcgc	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	6
PRKAR1A	카니 복합체	GAGgugaag	IVS8+3A>G	8
PROC	단백질 C 결핍	ACAgugagg	IVS3+3A>G	3

[1375]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
PSEN1	알츠하이머병	CAGguacag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
PTCH1	기저 세포 암종	GAGgugugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	1
PTEN	코우텐 증후군	GAGgcaggu	IVS4+2U>C	4
		AAGauuugu	IVS7+1G>A	7
PYGM	미오포스포릴라제 결핍(맥아들병)	ACCaugagu	IVS14+1G>A	14
RP6KA3	코핀 로우리 증후군	GAGguguau	IVS6+3A>G	6
RPGR	색소성 망막염	CAGgugua	+3A>G 돌연변이된 5' 돌출부	4
		AAGguuugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		CAGguauag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		CAGguguag	IVS4+3A>G	4
	X-연관 색소성 망막염(RP3)	CUGuugaga	IVS5+1G>U	5
	색소성 망막염	AGGgugcaa	IVS10+3A>G	10
RSK2	코핀 로우리 증후군	GAGguauau	IVS6+3A>G	6
SBCAD	SBCAD 결핍	GGGguacau	IVS3+3A>G	3
SCNA	알파-시누클레인, 파킨슨병, 루이소체를 가진 치매(DLB)	UAGguaggu	돌연변이되지 않은 5' ss	2
		CAGguaagc	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		GAGguagga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
SCN5A	심근병증	GGCguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
		CAGgugugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	8
SERPINA1	폐기종	AAGuaaagg	IVS2+1G>U	2
SH2D1A	림프증식성 증후군: X-연관	GAUguaua	-1G>U 돌연변이된 5' 돌출부	2
SLC12A3	지틀만 증후군	GGCguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	22
SLC6A8	X-연관 정신 지체	GGAgugagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3
		ACGguagcu	IVS10+5G>C	10
SMN2	척수근 위축증	GGAguaagu	IVS7+6C>U U1snRNA 친화성의 돌연변이 유도 상실	7
SOD1	가족성 ALS	AAGcaaggg	돌연변이되지 않은 5' ss	1
		GUGguaagu	돌연변이되지 않은 5' ss	4
SPINK5	네더튼 증후군	CAGguauu	IVS2+5G>A	2
		AAGguagua	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	20
SPTA1	유전성 혈액 장애, 타원적혈구증-2, 열변형적혈구증, 구상적혈구증 3형	AAGguauu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	3

[1376]

유전자	질환	스플라이스 부위 서열	설명	엑손
	유전성 혈액 장애, 타원적혈구증-2, 열변형적혈구증	CAGguagag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	27
		UAGguauga	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	41
TMPRSS6	베타-지중해빈혈, 췌ل 독성	AAGgcagga	돌연변이되지 않은 5'ss	1
TP53	암	GAGgucuggu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	5
	대장 종양	AUGgugacc	IVS5+5G>C	5
	편평 세포 암종	GAAgucugg	IVS6-1G>A	6
		GAGaucugg	IVS6+1G>A	6
TRAPPC2	만발성 척추골단 이형성증	AAGguacgg	+4U>C 돌연변이된 5' 돌출부	5
		AAGguaugg	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	4
TSC1	결절성 경화증	AUGguaaaa	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	9
		AAGguaaugua	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	14
TSC2		가족성 결절성 경화증	AGAgugaau	+5G>A 돌연변이된 5' 돌출부
	AAGgaugag		IVS37+2 ins[A]	37
TSHB	갑상선 자극 호르몬.	CGGguauau	IVS2+5G>A	2
TTN	확장성 심근병증	CAGgugagc	돌연변이되지 않은 5'ss	1
TTR	TTR 아밀로이드증	ACGgugagug	돌연변이되지 않은 5'ss	1
UBE3A	Dup15q, 엔젤만	CAGgucagug	돌연변이되지 않은 5'ss	1
UGT1A1	크리글러-나자르 증후군 1형	CAGcugugu	IVS1+1G>C	1
USH2A	어서 증후군 IIa형	CAGguaung	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	19
		CAGguaaugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	28
		AAGguaaag	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	31
		GGAguaagu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	34
		AGAgugagc	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	39
		AUGguaugu	돌연변이되지 않은 5' 돌출부	70

[1377]

[1378]

[표 2B]

예시적 표적

유전자	질환	돌연변이된 진짜 스플라이스 부위 서열	진짜 스플라이스 부위 돌연변이	엑손	숨은 스플라이스 부위 서열(위치)											
HBB	베타-지중해빈혈	CACGuuggu	IVS1-1G>C	1	GUGgugagg(IVS1 -16) AUGguuaag(IVS2 +48) AAGgugaac(IVS1 -38) AAGGgugaag(엑손 2 -135)											
		CAGGuungc	IVS1+6U>C	1												
		CAGAuuggu	IVS1+1G>A	1												
		CAGuuuggu	IVS1+1G>U	1												
		CAGgcuggu	IVS1+2U>C	1												
		CAGguugau	IVS1+5G>A	1												
		CAGguungu	IVS1+5G>C	1												
		CAGguuguu	IVS1+5G>U	1												
PBGD	급성 간혈성 포르피린증	AGGgugucu	IVS2 del[+4;+5]	2	CGGgugggg(엑손 10 -9)											
		GCGgugagu	IVS1+1G>A	1												
		CAUguaggg	IVS10-1G>U	10												
		GCGgagagu	IVS1+2U>A	1												
		GCGgugacu	IVS1+5G>C	1												
HBA2	알파-지중해빈혈	GAGgcuccc	IVS1 del[+2;+6]	1	GGGguaagg(엑손 1 -49)											
						AR	안드로겐 민감성	CUGuaaag	IVS4+1G>U	4						
											ATM	모세혈관확장성 운동실조증	CAGGuaacu	IVS45+1G>A	45	AGAgugacu(IVS45 +72)
AGGguauau	IVS5-2A>G	5	UAGguauug(IVS16 +70)													
CYP27A1	뇌건황색종증	GAGguagga	IVS6-2C>A	6	GUGgugggg(엑손 6 -89)											
		GCAguagga	IVS6-1G>A	6												
FAH	만성 티로신혈증 1형	CCGgugaau	IVS12+5G>A	12	GAGgugggg(IVS112 +106)											
TP53	대장 종양	AUGgugacc	IVS5+5G>C	5												
FGA	일반 선천성 무피브리노겐혈증	GAGuaaagu	IVS4+1G>U	4	GGAguaaag(엑손 4 -66) UAAguauua(엑손 4 -36)											
						PTEN	코우텐 증후군	AAGauuugu	IVS7+1G>A	7	CAUguaagg(IVS7 +76)					
GAGgcaggu	IVS4+2U>C	4														
UGT1A1	크리글러-나자르 증후군 1형	CAGcugugu	IVS1+1G>C	1	GAGgugacu(엑손 1 -141)											
CFTR	낭성 섬유증	CACgugagc	IVS20-1G>C	20	AUUgugagg(엑손 4 -93)											
		AAGuaaaua	IVS4+1G>U	4												
COL7A1	우성 이영양성 수포성 표피박리증	AGGgugagg	엑손 73 del[-98; -71]	73	CUGuaauuc(엑손 73 -62)											

[1379]

유전자	질환	돌연변이된 진짜 스플라이스 부위 서열	진짜 스플라이스 부위 돌연변이	엑손	숨은 스플라이스 부위 서열(위치)
KRT5	단순 다올링-메아라 수포성 표피박리증	AAGaugagc	IVS1+1G>A	1	AGGgugagg(엑손 1 -66)
DMD	뒤센 및 벡커 근이영양증	GCUguaacu	IVS64+5G>C	64	AAGggaaaa(IVS26+2U>G)
COL3A1	엘리스-단로스 증후군 IV	GAUaugagu	IVS42+1G>A	42	GGAguaagc(IVS16 +24)
		CCUauaagu	IVS16+1G>A	16	
		CGCauaagu	IVS20+1G>A	20	
LPL	가족성 고콜레스테롤혈증	ACGgauaagg	IVS2+1G>A	2	CAGguggga(IVS2 +143) GAGguuggu(IVS2 +247) AGAgugagg(IVS2 +383)
LDLR	가족성 고콜레스테롤혈증	GAGgcgugg	IVS12+2U>C	12	UACguacga(IVS12 +12)
TSC2	가족성 결절성 경화증	AAGgaugag	IVS37+2 ins[A]	37	CCGgugagg(엑손 37 -29)
F7	FVII 결핍	UGGgugggug	IVS7+7A>G	7	UGGgugggu(IVS7 +38)
		UGGguggau	IVS7+5G>A	7	
		UGGguacca	IVS7del[+3:+6]	7	
ITGB3	글란즈만 혈소판무력증	GAUaugagu	IVS4+1G>A	4	CAGgugugg(IVS4 +28)
C3	유전성 C3 결핍	UGGgauaagg	IVS18+1G>A	18	GAAgugagu(엑손 18 -61)
HMGCL	유전성 HL 결핍	ACGcuaagc	IVS7+1G>C	7	GGGguuuu(IVS7 +79)
APOB	동형접합 저베타지단백혈증	AAGgcaaaa	IVS24+2U>C	24	
LMNA	허친슨-길포드 조로증 증후군 (HGPS)	CAAgugagu	IVS11-1G>A	11	CAGgugggc(엑손 11)
		CAGgugacu	IVS11+5G>C	11	CAGgugggc(엑손 11)
		CAGaugagu	IVS11+1G>A	11	CAGgugggc(엑손 11)
		CAGgcgagu	IVS11+2U>C	11	CAGgugggc(엑손 11)
HPRT1	레쉬-니한 증후군	GAAggaagu	IVS5+2U>G	5	AAGguaagc(IVS5 +68)
		GAAgugugu	IVS5+3:4AA>GU	5	
		GAAgaaaau	IVS5+5G>A	5	
		GAAuaaguu	IVS5del[G1]	5	
ITGB2	백혈구 부작 결핍	UUCauaagu	IVS7+1G>A	7	AGGgugggg(IVS7 +65)
FBN1	마르판 증후군	UAGaugcgu	IVS46+1G>A	46	GAAgucagu(IVS46 +34)
GCK	청년의 성숙기 발병 당뇨병(MODY)				CCUgugagg(엑손 4 -24)

[1380]

유전자	질환	돌연변이된 진짜 스플라이스 부위 서열	진짜 스플라이스 부위 돌연변이	엑손	숨은 스플라이스 부위 서열(위치)
COL6A1	경증 베들레헴 근병증	GGGaugagu	IVS3+1G>A	3	CAAguacuu(엑손 3 -66)
IDS	점액다당류증 II 형 (헌터 증후군)	AUUuaaagc	IVS7-1:+1GG>UU	7	CUGgugagu(IVS7 +23)
GHV	태반 내의 돌연변이	UUUuaaagc	IVS2+1G>A	2	UGGguaaug(IVS2 +13)
YGM	미오포스포릴라제 결핍 (맥아들병)	ACCaugagu	IVS14+1 G>A	14	CAGgugaag(엑손 14 -67)
NF1	신경섬유종증 I 형	AAAuaaagu	IVS28+1G>A	28	AACguaaag(엑손 27b -69)
		GAGguaaga	IVS27b del[+1:+10]	27b	AAGguauuc(엑손 28 -4)
NF2	신경섬유종증 II 형	GAGgugagg	IVS12 del[-14:+2]	12	GAUguacgg(엑손 7 -23)
		GAGaugagg	IVS12+1G>A	12	AAGgugcug(엑손 12 -38)
		CGGguguau	IVS7+5 G>A	7	GAGgugcug(엑손 12 -53) ACGguguga(엑손 7 -28)
PGK1	포스포글리세레이트 키나제 결핍	AAGuuagga	IVS4+1G>U	4	GGGgugagg(IVS4 +31)
CYP19	태반 아로마타제 결핍	UGUgcaagu	IVS6+2U>C	6	
PKD1	다낭성 신장 질환 1				CAGguggcg(엑손 43 -66)
COL7A1	열성 이영양성 수포성 표피박리증	GUAgugagu	IVS95-1G>A	95	GGGgucagu(엑손 95 -7)
		AGGgugauc	IVS3-2A>G	3	UCCgugagc(엑손 3 -104)
	폐기종에 대한 위험	AAGuaaagg	IVS2+1G>U	2	AGGguacuc(엑손 2 -84)
	샌드호프 질환	UUGguaaca	IVS8+5G>C	8	AAUguungu(엑손 8 -4)
MTHFR	중증 MTHFR 결핍	CAGaugagg	IVS4+1G>A	4	
F5	중증 인자 V 결핍	CAUguauuu	IVS10-1G>U	10	UCUguaaga(엑손 10 -35)
COL1A1	중증 III 형 불완전 골형성	CCUaugagu	IVS8+1G>A	8	UUGguaaga (IVS8 G +97; 엑손 8 ±26)
		CCUgugaau	IVS8+5G>A	8	CUGgugagc(IVS8 +97) CUGgugaca(엑손 34 -8)
HPRT1	신세포관 상피 세포 내의 체세포 돌연변이	GUGgugagc	IVS1del[-2:+34]	1	CAGguggcg(IVS1 +50)
		GUGgugauc	IVS1+5G>U	1	
TP53	편평 세포 암종	GAAgucugg	IVS6-1G>A	6	
		GAGaucugg	IVS6+1G>A	6	
HXA	테이-샤스 증후군	GACaugagg	IVS9+1 G>A	9	AGGgugggu(IVS9 +18)

[1381]

유전자	질환	돌연변이된 진짜 스플라이스 부위 서열	진짜 스플라이스 부위 돌연변이	엑손	숨은 스플라이스 부위 서열(위치)
ABCD1	X-연관 부신백질이영양증(X-ALD)	GAAguggg	IVS1-1G>A	1	CAGguuggg(IVS1 +10)
RPGR	X-연관 색소성 망막염(RP3)	CUGuugaga	IVS5+1G>U	5	CAUguaauu(엑손 5 -76)

[1382]

[1383] [표 2C]

<sup>A</sup>AGAguag 스플라이스 부위 서열을 가진 예시적 표적

유전자	염색체	게놈 위치	게놈 위치	가닥	유전자	염색체	게놈 위치	게놈 위치	가닥
EPHA3	3	89604444	89604474	+	UNC5C	4	96382587	96382617	-
PCOTH	13	23361677	23361707	+	DNAH8	6	39060046	39060076	+
NDFIP2	13	79005577	79005607	+	POMT2	14	76824842	76824872	-
FZD6	8	104409805	104409835	+	MAGT1	X	76983383	76983413	-
PTPN3	9	111222509	111222539	-	HSPA9	5	137921441	137921471	-
AFP	4	74537190	74537220	+	PTPRK	6	128339479	128339509	-
CBX3	7	26212640	26212670	+	RP1	8	55697386	55697416	+
PHACTR4	1	28675375	28675405	+	PTPN4	2	120434984	120435014	+
TAF2	8	120826286	120826316	-	C19orf42	19	16627033	16627063	-
KCNT2	1	194552885	194552915	-	TG	8	133982965	133982995	+
PRIM1	12	55431073	55431103	-	PIGT	20	43481629	43481659	+
CDH9	5	26941809	26941839	-	CDC42BP B	14	102495705	102495735	-
SLC38A1	12	44883044	44883074	-	TOM1L1	17	50382471	50382501	+
HDX	X	83643077	83643107	-	USP39	2	85716749	85716779	+
RAB23	6	57194060	57194090	-	POSTN	13	37058903	37058933	-
STX3	11	59312981	59313011	+	PAH	12	101773028	101773058	-
DNAH3	16	21053065	21053095	-	ARHGEF2	1	154191301	154191331	-
SSX3	X	48100997	48101027	-	RBM39	20	33773060	33773090	-
NSMAF	8	59670657	59670687	-	C21orf70	21	45204496	45204526	+
XRN2	20	21283495	21283525	+	GAS2L3	12	99540276	99540306	+
EVC2	4	5715719	5715749	-	UXT	X	47401510	47401540	-
ERCC8	5	60223605	60223635	-	C16orf48	16	66257459	66257489	-
QRS1	6	107210285	107210315	+	CMIP	16	80282931	80282961	+
CEP110	9	122943672	122943702	+	CA11	19	53834602	53834632	-
FANCA	16	88404822	88404852	-	PHKB	16	46251964	46251994	+
DYNC1H1	14	101544412	101544442	+	ADAMTS9	3	64602548	64602578	-
TRIML1	4	189298099	189298129	+	SETD3	14	99001777	99001807	-
MKL2	16	14213752	14213782	+	DENND2D	1	111532831	111532861	-
CHAF1A	19	4369058	4369088	+	GAB1	4	144600066	144600096	+
CCDC11	18	46031110	46031140	-	COL4A2	13	109888370	109888400	+
ALS2CL	3	46704576	46704606	-	PADI4	1	17555526	17555556	+
C13orf1	13	49390214	49390244	-	MYOM3	1	24260121	24260151	-
JAK1	1	65079706	65079736	-	ARPC3	12	109367624	109367654	-
PAN2	12	54998272	54998302	-	TBC1D3G	17	31873637	31873667	-
PRKG1	10	52897587	52897617	+	USP6	17	4981754	4981784	+
KREMEN1	22	27824926	27824956	+	COG3	13	44958696	44958726	+
ADAMTS9	3	64611717	64611747	-	ATP6V1G3	1	196776306	196776336	-
PDS5B	13	32228079	32228109	+	KIR2DL5B	19	237531	237561	+
PTPRM	18	8374669	8374699	+	KIR3DL2	19	60069161	60069191	+
DPP4	2	162570485	162570515	-	KIR3DL3	19	59938621	59938651	+
L3MBTL2	22	39955591	39955621	+	HTT	4	3186721	3186751	+
EFCAB3	17	57837751	57837781	+	CEP192	18	13086291	13086321	+
GRHPR	9	37412815	37412845	+	TEAD1	11	12859159	12859189	+
ARHGEF1 g	19	7434826	7434856	+	CD4	12	6775799	6775829	+
MLX	17	37977597	37977627	+	SUCLG2	3	67662185	67662215	-

[1384]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
ABC5	7	20649508	20649538	+	VTI1B	14	67192870	67192900	-
MAP4K4	2	101814730	101814760	+	L3MBTL	20	41598497	41598527	+
L1CAM	X	152786433	152786463	-	GCG	2	162710280	162710310	-
CLPB	11	71683001	71683031	-	MCF2L2	3	184428763	184428793	-
GNB5	15	50203946	50203976	-	MYCBP2	13	76590460	76590490	-
TRAF3IP3	1	208021411	208021441	+	AP2A2	11	971284	971314	+
WDR26	1	222673827	222673857	-	GRAMD3	5	125829912	125829942	+
ARHGAP1	11	46675131	46675161	-	ATAD5	17	26245279	26245309	+
PPP4C	16	30001341	30001371	+	PDS5A	4	39540218	39540248	-
MRPS35	12	27768371	27768401	+	GRM3	7	86307142	86307172	+
WDR17	4	177254715	177254745	+	TG	8	134030355	134030385	+
CLIC2	X	154162429	154162459	-	SPAG9	17	46430788	46430818	-
ARS2	7	100323401	100323431	+	PLEKHA7	11	16849206	16849236	-
MYO3A	10	26483743	26483773	+	KATNAL2	18	42840008	42840038	+
EPS15	1	51701917	51701947	-	COL5A2	2	189629928	189629958	-
ANK3	10	61570100	61570130	-	ERN2	16	23629322	23629352	-
CNOT1	16	57148251	57148281	-	TFRC	3	197264670	197264700	-
FBXO38	5	147770506	147770536	+	TET2	4	106384369	106384399	+
PLXNC1	12	93142207	93142237	+	KRTCAP2	1	153411649	153411679	-
DMD	X	32392608	32392638	-	MEGF10	5	126802143	126802173	+
TMEM27	X	15587044	15587074	-	IWS1	2	127977417	127977447	-
CDH10	5	24570962	24570992	-	COL2A1	12	46656548	46656578	-
GOLT1B	12	21546134	21546164	+	FAM20A	17	64062497	64062527	-
NUMA1	11	71412952	71412982	-	PDIA3	15	41842681	41842711	+
IMMT	2	86226686	86226716	-	CDC2L5	7	40084960	40084990	+
SSX9	X	48050476	48050506	-	SMARCA1	X	128473446	128473476	-
SSX5	X	47941095	47941125	-	NFRKB	11	129257540	129257570	-
PPP1R12A	12	78790703	78790733	-	CPXM2	10	125629701	125629731	-
TBCEL	11	120429636	120429666	+	BCSIL	2	219235631	219235661	+
MYO9B	19	17167267	17167297	+	NFIX	19	13045295	13045325	+
PRPF40B	12	48316028	48316058	+	SPECC1L	22	23050380	23050410	+
C10orf137	10	127414448	127414478	+	NAG	2	15350096	15350126	-
PDK4	7	95060931	95060961	-	KIF16B	20	16426242	16426272	-
MEGF11	15	63995524	63995554	-	AKAP3	12	4621310	4621340	-
FLJ35848	17	40102396	40102426	+	PROX1	1	212228672	212228702	+
SLC13A1	7	122556119	122556149	-	MATN2	8	99102716	99102746	+
MADD	11	47270708	47270738	+	STAMBPL1	10	90663180	90663210	+
ADAM10	15	56723361	56723391	-	EPHB1	3	136451008	136451038	+
MYH2	17	10380556	10380586	-	TTPAL	20	42548745	42548775	+
IL5RA	3	3121571	3121601	-	PVRL2	19	50077446	50077476	+
RLN3	19	14002153	14002183	+	ZNF618	9	115837321	115837351	+
CCDC81	11	85803988	85804018	+	COL4A5	X	107710609	107710639	+
SEN3	17	7408890	7408920	+	FAM13C1	10	60792149	60792179	-
ACSS2	20	32977730	32977760	+	VPS35	16	45272068	45272098	-
TRIM65	17	71399473	71399503	-	SPP2	2	234624463	234624493	+
LOC390110	11	44028232	44028262	+	FAM19A1	3	68670706	68670736	+
SEN3	6	76388046	76388076	+	NRXN1	2	50576531	50576561	-

[1385]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
PIK3C2G	12	18607684	18607714	+	HIPK3	11	33326925	33326955	+
SLC38A4	12	45458323	45458353	-	CAPN9	1	228992543	228992573	+
HDAC5	17	39526192	39526222	-	CEP170	1	241406611	241406641	-
MGAM	7	141380633	141380663	+	FGFR1OP	6	167358357	167358387	+
YARS	1	33020576	33020606	-	ADCY8	8	131917689	131917719	-
C1R	12	7132560	7132590	-	MAG11	3	65403491	65403521	-
TIMM50	19	44670682	44670712	+	UNC45B	17	30505858	30505888	+
SEC24A	5	134038791	134038821	+	C16orf33	16	46598	46628	+
NOS2A	17	23138815	23138845	-	GRN	17	39783979	39784009	+
FBXO18	10	6003311	6003341	+	KIF9	3	47293760	47293790	-
PKHD1L1	8	110482978	110483008	+	LMO2	11	33847452	33847482	-
GSDMB	17	35315874	35315904	-	C13orf15	13	40930591	40930621	+
C8orf33	8	146249321	146249351	+	FNBP1L	1	93771198	93771228	+
PROCR	20	33222668	33222698	+	CCDC102B	18	64657128	64657158	+
FEZ2	2	36661921	36661951	-	C15orf29	15	32226677	32226707	-
KIAA1033	12	104025754	104025784	+	ARHGAP18	6	129970715	129970745	-
FANK1	10	127575199	127575229	+	C9orf98	9	134692499	134692529	-
COMTD1	10	76664358	76664388	-	GRIA3	X	122389656	122389686	+
REC8	14	23716414	23716444	+	DNAI1	9	34473463	34473493	+
ATG4A	X	107267755	107267785	+	PIWIL3	22	23475355	23475385	-
GTPBP4	10	1045505	1045535	+	SLC4A2	7	150394766	150394796	+
PLCG1	20	39234328	39234358	+	CRKRS	17	34929851	34929881	+
CDH24	14	22593539	22593569	-	OBFC2B	12	54905731	54905761	+
PRRG2	19	54783686	54783716	+	C14orf118	14	75712771	75712801	+
KIF5A	12	56256413	56256443	+	DCTN3	9	34608657	34608687	-
C1orf130	1	24794575	24794605	+	COL4A1	13	109656997	109657027	-
ARFGEF2	20	47038591	47038621	+	CDCA8	1	37938765	37938795	+
NME7	1	167534402	167534432	-	PARVB	22	42863716	42863746	+
SEL1L	14	81022370	81022400	-	FGFR1OP2	12	26982895	26982925	+
MME	3	156369265	156369295	+	STXBP1	9	129414525	129414555	+
PRIM2	6	57293302	57293332	+	BMPR2	2	203129484	203129514	+
DNAJC13	3	133724516	133724546	+	SNRP70	19	54293758	54293788	+
PPP4R1L	20	56246657	56246687	-	ACADL	2	210793600	210793630	-
LUM	12	90026010	90026040	-	TBC1D8B	X	105950866	105950896	+
ZNF37A	10	38424723	38424753	+	MUC2	11	1073587	1073617	+
SNRK	3	43348791	43348821	+	POMT2	14	76823313	76823343	-
SPAG9	17	46511928	46511958	-	CAPSL	5	35946209	35946239	-
JAK2	9	5063770	5063800	+	BRSK2	11	1429210	1429240	+
C1orf114	1	167654859	167654889	-	ERGIC3	20	33605556	33605586	+
CSE1L	20	47140951	47140981	+	DDA1	19	17286183	17286213	+
MRPS28	8	81077773	81077803	-	CDK8	13	25872672	25872702	+
NSMCE2	8	126183896	126183926	+	TP63	3	191068410	191068440	+
NUBPL	14	31138321	31138351	+	INPP5D	2	233757891	233757921	+
C5orf34	5	43544988	43545018	-	MAPK8IP3	16	1714664	1714694	+
MRPL39	21	25886979	25887009	-	TNFRSF8	1	12108681	12108711	+
MTF2	1	93353748	93353778	+	AMBRA1	11	46396023	46396053	-
FANCM	14	44720643	44720673	+	F3	1	94774093	94774123	-
EPB41L5	2	120601882	120601912	+	HSPG2	1	22059241	22059271	-

[1386]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
ADAMTS20	12	42146706	42146736	-	RHPN2	19	38209234	38209264	-
RFC4	3	187995125	187995155	-	RP11-265F1	1	15682467	15682497	+
PIAS1	15	66226077	66226107	+	ELA2A	1	15662589	15662619	+
CUL5	11	107465545	107465575	+	GRM4	6	34115917	34115947	-
COL5A2	2	189615675	189615705	-	GOLT1A	1	202449617	202449647	-
FN1	2	215951127	215951157	-	LGMN	14	92254829	92254859	-
PROSC	8	37749550	37749580	+	TNK2	3	197080749	197080779	-
LHX6	9	124015690	124015720	-	LRP4	11	46867522	46867552	-
SCYL3	1	168114383	168114413	-	SEC24A	5	134041726	134041756	+
MALT1	18	54518788	54518818	+	EFCAB4B	12	3658326	3658356	-
C15orf42	15	87944905	87944935	+	MAPK9	5	179621274	179621304	-
DIP2A	21	46773509	46773539	+	SH3RF2	5	145415954	145415984	+
WDR44	X	117454800	117454830	+	NKAP	X	118956705	118956735	-
KIN	10	7865034	7865064	-	CALCOCO2	17	44274233	44274263	+
FGFR2	10	123313990	123314020	-	DDX1	2	15677956	15677986	+
OSBPL8	12	75287532	75287562	-	PRMT7	16	66912851	66912881	+
TCEB3	1	23956187	23956217	+	TDRD3	13	59939499	59939529	+
MYO19	17	31929016	31929046	-	PPFIA2	12	80375659	80375689	-
APOB	2	21104688	21104718	-	COL24A1	1	86021751	86021781	-
RP13-36C9	X	134715052	134715082	+	STAMBPL1	10	90671117	90671147	+
RP13-36C9	X	134777728	134777758	-	KIF15	3	44865039	44865069	+
CT45-6	X	134794978	134795008	-	ANXA11	10	81906098	81906128	-
XX-FW88277	X	134680521	134680551	+	PIK3C2G	12	18415497	18415527	+
CEP110	9	122959964	122959994	+	COL29A1	3	131625419	131625449	+
SPATS1	6	44428573	44428603	+	ERMN	2	157892215	157892245	-
C9orf114	9	130631194	130631224	-	GNAS	20	56904119	56904149	+
STK17B	2	196712573	196712603	-	SULF2	20	45734333	45734363	-
CCDC18	1	93455999	93456029	+	TRPM7	15	48654325	48654355	-
NCOA1	2	24803064	24803094	+	ALAS1	3	52208481	52208511	+
TTL5	14	75199304	75199334	+	COPZ2	17	43466212	43466242	-
SH3PXD2A	10	105474002	105474032	-	OLIG2	21	33320189	33320219	+
DOCK4	7	111192394	111192424	-	FAM13A1	4	89889929	89889959	-
MTDH	8	98804424	98804454	+	RPN1	3	129823681	129823711	-
COL24A1	1	86145449	86145479	-	SRP72	4	57028652	57028682	+
ADAMTS6	5	64631552	64631582	-	LPCAT2	16	54137215	54137245	+
SEN7	3	102529996	102530026	-	SGCE	7	94066929	94066959	-
PIGN	18	57928031	57928061	-	C1orf107	1	208070996	208071026	+
TOP2B	3	25623650	25623680	-	UTP18	17	46698625	46698655	+
NUPL1	13	24787590	24787620	+	UVRAG	11	75405657	75405687	+
OSBPL11	3	126761897	126761927	-	PRC1	15	89318803	89318833	-
CCDC5	18	41954009	41954039	+	CUBN	10	17125816	17125846	-
COPS7B	2	232364112	232364142	+	NEK5	13	51574054	51574084	-
POLN	4	2200608	2200638	-	EPHB3	3	185781875	185781905	+
VTI1A	10	114418022	114418052	+	ZNF114	19	53466882	53466912	+
SYTL5	X	37833769	37833799	+	CAMK1D	10	12906542	12906572	+

[1387]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
CETP	16	55561399	55561429	+	NOTCH1	9	138517439	138517469	-
LMLN	3	199185727	199185757	+	ADAL	15	41415301	41415331	+
C11orf70	11	101442577	101442607	+	SPATA13	13	23758516	23758546	+
LMBRD2	5	36145788	36145818	-	CAMKK1	17	3740720	3740750	-
DNTTIP2	1	94111247	94111277	-	C9orf86	9	138837917	138837947	+
ECM2	9	94304600	94304630	-	FRAS1	4	79513021	79513051	+
PRKG1	10	53563656	53563686	+	CENTG2	2	236614209	236614239	+
C16orf38	16	1477302	1477332	-	PTPRD	9	8330327	8330357	-
RBM45	2	178696609	178696639	+	UHRF1BP1	6	34910601	34910631	+
C1orf94	1	34416282	34416312	+	JAK1	1	65084904	65084934	-
GRIA1	5	152869544	152869574	+	LYST	1	233985385	233985415	-
HDAC3	5	140988294	140988324	-	CPSF2	14	91697328	91697358	+
IPO4	14	23727246	23727276	-	PUS10	2	61041015	61041045	-
MYOM2	8	2077714	2077744	+	COL1A2	7	93882503	93882533	+
NARG1	4	140501217	140501247	+	DPP4	2	162587495	162587525	-
HEPACAM2	7	92659487	92659517	-	SEC24D	4	119905389	119905419	-
SDK2	17	68955333	68955363	-	ADCY10	1	166139733	166139763	-
FBXO15	18	69958923	69958953	-	CDH8	16	60627469	60627499	-
SNX6	14	34120502	34120532	-	ZC3HAV1	7	138396306	138396336	-
BBOX1	11	27097953	27097983	+	SKAP1	17	43620188	43620218	-
C3orf23	3	44417815	44417845	+	FAM23B	10	18105150	18105180	+
ETS2	21	39108171	39108201	+	RTEL1	20	61779965	61779995	+
CDC16	13	114040792	114040822	+	ZNF365	10	63806686	63806716	+
CFH	1	194908901	194908931	+	SAE1	19	52348122	52348152	+
ANTXR2	4	81171785	81171815	-	STARD6	18	50109699	50109729	-
PIK3CG	7	106300268	106300298	+	TBK1	12	63170151	63170181	+
EDEM3	1	182968578	182968608	-	SETD4	21	36335959	36335989	-
IL1R2	2	102002691	102002721	+	ZWINT	10	57790947	57790977	-
KPNA5	6	117133001	117133031	+	GRIN2B	12	13611210	13611240	-
LHCGR	2	48779242	48779272	-	TNFRSF10A	8	23110574	23110604	-
NOL10	2	10720520	10720550	-	TNFRSF10B	8	22937630	22937660	-
CYP3A4	7	99205311	99205341	-	ROCK2	2	11251817	11251847	-
TTC17	11	43369687	43369717	+	ABCA9	17	64568586	64568616	-
FAR2	12	29366109	29366139	+	GRIA4	11	105302860	105302890	+
COL3A1	2	189563316	189563346	+	EXO1	1	240082321	240082351	+
ZBTB20	3	115826398	115826428	-	PRAME	22	21231362	21231392	-
COL19A1	6	70907587	70907617	+	C8B	1	57170055	57170085	-
NUP160	11	47797486	47797516	-	PAPOLG	2	60867690	60867720	+
SCO1	17	10539767	10539797	-	CDH8	16	60416401	60416431	-
VWA3B	2	98283096	98283126	+	KIAA0586	14	58025330	58025360	+
COL3A1	2	189580894	189580924	+	GSTCD	4	106907867	106907897	+
CYP3A43	7	99283798	99283828	+	STAG1	3	137635072	137635102	-
DHRS7	14	59690414	59690444	-	CLINT1	5	157148933	157148963	-
MIB1	18	17687162	17687192	+	KCNN2	5	113836745	113836775	+
NLRC5	16	55670690	55670720	+	GART	21	33800135	33800165	-
POLR3D	8	22160707	22160737	+	DDX24	14	93596181	93596211	-
ATP11C	X	138696982	138697012	-	AKAP10	17	19785715	19785745	-

[1388]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
ADAM15	1	153296186	153296216	+	LRPPRC	2	43980093	43980123	-
FAM65C	20	48645297	48645327	-	DOCK11	X	117654388	117654418	+
SCN3A	2	165733476	165733506	-	LAMA2	6	129506903	129506933	+
CYP3A5	7	99102144	99102174	-	HNRNPH1	5	178975689	178975719	-
COL1A1	17	45624324	45624354	-	RAB11FIP2	10	119795296	119795326	-
FGR	1	27820641	27820671	-	COL9A1	6	71036722	71036752	-
MIER2	19	276619	276649	-	LRRC42	1	54186227	54186257	+
SIPAIL3	19	43283691	43283721	+	KRIT1	7	91693760	91693790	-
CDH11	16	63583156	63583186	-	PLEKHA5	12	19299351	19299381	+
SYCP1	1	115203939	115203969	+	MLANA	9	5882536	5882566	+
ASH1L	1	153652143	153652173	-	CCDC15	11	124334355	124334385	+
FAM13B1	5	137351846	137351876	-	CACNA2D1	7	81437911	81437941	-
COL4A5	X	107693797	107693827	+	SCN1A	2	166621151	166621181	-
PRPF4B	6	3966684	3966714	+	SENP6	6	76480002	76480032	+
PTPN11	12	111424428	111424458	+	DNAJA4	15	76345675	76345705	+
LAMB1	7	107367654	107367684	-	AP4E1	15	49063619	49063649	+
PIK3R1	5	67627057	67627087	+	LAMB1	7	107413687	107413717	-
FLNA	X	153243216	153243246	-	TCP11L2	12	105254106	105254136	+
SKIVL2L2	5	54698445	54698475	+	COLGB1	3	122884438	122884468	-
RNFT1	17	55394667	55394697	-	C20orf74	20	20513493	20513523	-
PDCD4	10	112644255	112644285	+	WDFY2	13	51228584	51228614	+
AHCTF1	1	245137460	245137490	-	MGC34774	7	77817519	77817549	+
DHFR	5	79965436	79965466	-	DNAJC7	17	37394932	37394962	-
UTP15	5	72899893	72899923	+	RPAP3	12	46347014	46347044	-
TMEM156	4	38666850	38666880	-	PTK2B	8	27343574	27343604	+
TNKS	8	9604951	9604981	+	RNF32	7	156128527	156128557	+
NFIA	1	61570831	61570861	+	COL22A1	8	139862336	139862366	-
NT5C3	7	33021791	33021821	-	VAPA	18	9940550	9940580	+
TNKS2	10	93580736	93580766	+	MGAT4A	2	98641097	98641127	-
COL11A1	1	103227646	103227676	-	RYR3	15	31920361	31920391	+
PCNX	14	70583560	70583590	+	MYB	6	135552699	135552729	+
MEMO1	2	31999355	31999385	-	SPATA4	4	177351087	177351117	-
LMBRD1	6	70467362	70467392	-	FZD3	8	28465172	28465202	+
NEDD4	15	54030850	54030880	-	CR1	1	205847289	205847319	+
PPP3CB	10	74901216	74901246	-	C18orf8	18	19360712	19360742	+
C1orf71	1	244864497	244864527	+	CHIC2	4	54609863	54609893	-
CAB39	2	231383266	231383296	+	TRIML2	4	189255193	189255223	-
POMT2	14	76848378	76848408	-	WRNIP1	6	2715579	2715609	+
TP53INP1	8	96013458	96013488	-	INTU	4	128814803	128814833	+
CDC14A	1	100706223	100706253	+	WDR67	8	124231534	124231564	+
KLF3	4	38367880	38367910	+	C1orf149	1	37747450	37747480	-
NEK1	4	170760224	170760254	-	ELA1	12	50021279	50021309	-
PPP4R2	3	73192886	73192916	+	C12orf51	12	111115232	111115262	-
KLF12	13	73285274	73285304	-	LIMCH1	4	41335726	41335756	+
PHTF1	1	114042391	114042421	-	ROCK1	18	16793783	16793813	-
COL2A1	12	46674028	46674058	-	COL4A6	X	107440618	107440648	-
KIAA1622	14	93792679	93792709	+	AGL	1	100153615	100153645	+

[1389]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
TTN	2	179343016	179343046	-	WWC3	X	10062621	10062651	+
PSD3	8	18534387	18534417	-	GPATCH1	19	38295344	38295374	+
LACE1	6	108905173	108905203	+	IFI44L	1	78867257	78867287	+
SLC28A3	9	86104300	86104330	-	NLRC3	16	3538120	3538150	-
COPA	1	158533741	158533771	-	DCC	18	48995950	48995980	+
PAPOLG	2	60849514	60849544	+	ARHGEF18	19	7433205	7433235	+
CENPI	X	100268896	100268926	+	MPI	15	72972181	72972211	+
ARFGEF1	8	68328224	68328254	-	PTPN22	1	114169271	114169301	-
EXOC4	7	133273347	133273377	+	KIAA1622	14	93744641	93744671	+
TIAM2	6	155607594	155607624	+	DEPDC2	8	69158162	69158192	+
MDGA2	14	46384703	46384733	-	NARG2	15	58527445	58527475	-
BRCC3	X	153972293	153972323	+	COL25A1	4	109972969	109972999	-
MEGF10	5	126804443	126804473	+	ENPP3	6	132040758	132040788	+
WDC1	1	27481348	27481378	+	UTRN	6	144900531	144900561	+
EMCN	4	101605587	101605617	-	CUBN	10	17022021	17022051	-
FUT9	6	96575555	96575585	+	TIAL1	10	121326097	121326127	-
NPM1	5	170752572	170752602	+	USP38	4	144346814	144346844	+
GPR160	3	171280364	171280394	+	SIPA1L2	1	230686145	230686175	-
OSGEPL1	2	190334602	190334632	-	NUPL1	13	24791473	24791503	+
SGPL1	10	72274386	72274416	+	SUPT16H	14	20901216	20901246	-
CEP192	18	13028563	13028593	+	KIAA1219	20	36608472	36608502	+
CHN1	2	175491492	175491522	-	JAK2	9	5070365	5070395	+
FLJ36070	19	53911758	53911788	-	GALNT3	2	166323487	166323517	-
CELSR3	3	48652095	48652125	-	ZC3HC1	7	129477503	129477533	-
GLT8D1	3	52704461	52704491	-	COL1A2	7	93878387	93878417	+
COL14A1	8	121423851	121423881	+	CBX1	17	43509210	43509240	-
SAAL1	11	18074878	18074908	-	SMC5	9	72102942	72102972	+
SH3TC2	5	148386600	148386630	-	ANXA10	4	169342392	169342422	+
SEC31A	4	84014772	84014802	-	XRN1	3	143566826	143566856	-
LVRN	5	115357435	115357465	+	CREBBP	16	3734880	3734910	-
TLK2	17	57984833	57984863	+	NOS1	12	116186061	116186091	-
KIF5B	10	32349940	32349970	-	SMARCA5	4	144667048	144667078	+
EML5	14	88282266	88282296	-	VPS29	12	109421707	109421737	-
TMF1	3	69176317	69176347	-	PLD1	3	172935333	172935363	-
TMF1	3	69155880	69155910	-	PIGF	2	46694321	46694351	-
TRIM44	11	35641889	35641919	+	C1orf27	1	184621823	184621853	+
PTK2	8	141925525	141925555	-	TCF12	15	55143298	55143328	+
MLL5	7	104468691	104468721	+	COL24A1	1	85999651	85999681	-
ABCB1	7	87034021	87034051	-	MRAP2	6	84829415	84829445	+
SGOL2	2	201148414	201148444	+	FOLH1	11	49161261	49161291	-
PAWR	12	78512224	78512254	-	PSMAL	11	89035044	89035074	+
NUBP1	16	10769375	10769405	+	SH3PXD2B	5	171741629	171741659	-
PHLDB2	3	113142167	113142197	+	KIAA0256	15	47088689	47088719	-
ISL2	15	74416322	74416352	+	C4orf18	4	159271372	159271402	-
CNOT7	8	17145306	17145336	-	NR4A3	9	101635542	101635572	+
UTX	X	44823525	44823555	+	FAM184A	6	119342986	119343016	-
COL5A2	2	189631804	189631834	-	PDE8B	5	76743287	76743317	+

[1390]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
DSCC1	8	120925014	120925044	-	DDX4	5	55116914	55116944	+
RB1CC1	8	53705567	53705597	-	ERN1	17	59511851	59511881	-
PLCB4	20	9401479	9401509	+	COL12A1	6	75868020	75868050	-
ASPM	1	195328789	195328819	-	COPB2	3	140573239	140573269	-
ERMP1	9	5801095	5801125	-	ICA1	7	8147904	8147934	-
LIMK2	22	29986048	29986078	+	NUP98	11	3759832	3759862	-
HERC1	15	61733355	61733385	-	GJA1	6	121798662	121798692	+
CHD9	16	51854495	51854525	+	LRRC19	9	26989596	26989626	-
THOC2	X	122599559	122599589	-	IPO8	12	30709405	30709435	-
SCN11A	3	38961890	38961920	-	CDK5RAP2	9	122255539	122255569	-
SLC39A10	2	196281798	196281828	+	UTY	Y	13944813	13944843	-
PLCB1	20	8717354	8717384	+	EIF3A	10	120806226	120806256	-
CXorf41	X	106348840	106348870	+	ASNSD1	2	190238407	190238437	+
CENTB2	3	196547261	196547291	-					

<sup>A</sup> 계놈 참조 컨소시엄으로부터의 호모 사피엔스(인간) 계놈 조립 GRCh37(hg19)

[1391]

[1392] [표 2D]

<sup>A</sup> GGAguaag 스플라이스 부위 서열을 가진 예시적 SMSM 스플라이스 부위 표적

유전자	염색체	게놈 위치	게놈 위치	가닥	유전자	염색체	게놈 위치	게놈 위치	가닥
CD1B	1	156565768	156565798	-	C6orf118	6	165614944	165614974	-
ZFYVE1	14	72514372	72514402	-	PDLIM5	4	95794799	95794829	+
LENG1	19	59352297	59352327	-	USP1	1	62686910	62686940	+
PRUNE2	9	78424060	78424090	-	HLTF	3	150250693	150250723	-
HLA-DPB1	6	33161542	33161572	+	ERBB4	2	211960899	211960929	-
GSTO2	10	106047417	106047447	+	C4orf29	4	129161828	129161858	+
BRSK1	19	60506032	60506062	+	UTP20	12	100293650	100293680	+
GAPDH	12	6517578	6517608	+	CRYZ	1	74952835	74952865	-
TTL9	20	29950014	29950044	+	DCBLD1	6	117960234	117960264	+
CACHD1	1	64820560	64820590	+	KIF3B	20	30378333	30378363	+
DPP3	11	66019521	66019551	+	AKNA	9	116161679	116161709	-
LRWD1	7	101892597	101892627	+	RALGDS	9	134965460	134965490	-
CYFIP2	5	156685209	156685239	+	TM6SF1	15	81579422	81579452	+
KIAA1787	17	7165139	7165169	-	PMFBP1	16	70714298	70714328	-
KCNN2	5	113850384	113850414	+	TBC1D29	17	25911845	25911875	+
SLC25A14	X	129301993	129302023	+	FAM161A	2	61927382	61927412	-
CEL	9	134934051	134934081	+	TBC1D26	17	15587032	15587062	+
TRPM3	9	72443834	72443864	-	ZNF169	9	96088900	96088930	+
DPY19L2P2	7	102707805	102707835	-	KIAA1409	14	93218778	93218808	+
COL17A1	10	105787368	105787398	-	NFE2L2	2	177807182	177807212	-
TRPM5	11	2383317	2383347	-	PRKCA	17	62213539	62213569	+
ITGB1	10	33254789	33254819	-	CLPTM1	19	50172542	50172572	+
ACTG2	2	73982100	73982130	+	MCM6	2	136350283	136350313	-
TECTB	10	114049297	114049327	+	TMEM194A	12	55750708	55750738	-
SYCP2	20	57890379	57890409	-	SCN4A	17	59403212	59403242	-
KIAA1166	X	64056670	64056700	-	TUSC3	8	15645477	15645507	+
RTF1	15	39549867	39549897	+	GBGT1	9	135028946	135028976	-
MGAM	7	141368693	141368723	+	CCDC146	7	76721801	76721831	+
PCBP4	3	51970789	51970819	-	GFM1	3	159853935	159853965	+
ERCC1	19	50609045	50609075	-	MSMB	10	51225827	51225857	+
CGN	1	149764875	149764905	+	STAT6	12	55778539	55778569	-
CACNA1G	17	46040364	46040394	+	FAM176B	1	36562065	36562095	-
NT5C	17	70638855	70638885	-	NEB	2	152054715	152054745	-
MGAT5	2	134815785	134815815	+	MTIF2	2	55349202	55349232	-
SDK1	7	3975567	3975597	+	CLEC16A	16	10974404	10974434	+
RMND5B	5	177503319	177503349	+	ADAMTS12	5	33685400	33685430	-
HLA-G	6	29905434	29905464	+	LOC389634	12	8434117	8434147	-
HP1BP3	1	20975661	20975691	-	TGM7	15	41356336	41356366	-
KIAA0564	13	41191711	41191741	-	SLC6A13	12	217337	217367	-
SLC6A6	3	14464313	14464343	+	C11orf30	11	75911968	75911998	+
NFKBIL2	8	145638852	145638882	-	DCUN1D4	4	52469883	52469913	+
PRODH	22	17298487	17298517	-	TEK	9	27159612	27159642	+

[1393]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
CACNA1H	16	1202124	1202154	+	RRP1B	21	43920630	43920660	+
INTS3	1	152003306	152003336	+	MGC16169	4	107450517	107450547	-
POMT2	14	76842417	76842447	-	TMEM77	1	111464661	111464691	-
KLK12	19	56226928	56226958	-	ADCY3	2	24915204	24915234	-
FAM134A	2	219754156	219754186	+	RALBP1	18	9503272	9503302	+
MKKS	20	10360316	10360346	-	EPHB2	1	23111664	23111694	+
HPGD	4	175650861	175650891	-	PDXK	21	43996923	43996953	+
FKBP3	14	44659824	44659854	-	SLC22A17	14	22891679	22891709	-
TXNDC10	18	64501126	64501156	-	GPR158	10	25724933	25724963	+
NUP88	17	5230736	5230766	-	LYN	8	57022821	57022851	+
SV2C	5	75622897	75622927	+	SFRS12	5	65476106	65476136	+
ADAM32	8	39222827	39222857	+	DHRS9	2	169632008	169632038	+
SEZ6	17	24307287	24307317	-	CLK1	2	201437053	201437083	-
NUDT5	10	12277759	12277789	-	SLC6A11	3	10840062	10840092	+
PDZRN3	3	73535973	73536003	-	COL1A1	17	45631570	45631600	-
TP53I3	2	24161089	24161119	-	DVL3	3	185367140	185367170	+
SCN8A	12	50366493	50366523	+	ITIH1	3	52796653	52796683	+
NLRC3	16	3547579	3547609	-	NLRP8	19	61179466	61179496	+
CDK6	7	92090270	92090300	-	SNCAIP	5	121808311	121808341	+
RFT1	3	53128924	53128954	-	SH3BGRL2	6	80440220	80440250	+
GSTCD	4	106966391	106966421	+	PDE10A	6	165768699	165768729	-
DAZ2	Y	23782988	23783018	+	OPN4	10	88408409	88408439	+
DAZ2	Y	25408223	25408253	+	C1orf87	1	60227396	60227426	-
FCGBP	19	45124790	45124820	-	EFNA4	1	153306525	153306555	+
ZNF326	1	90245882	90245912	+	KLHL20	1	172011589	172011619	+
ITPR2	12	26483311	26483341	-	LAMA1	18	6948460	6948490	-
CHL1	3	411540	411570	+	BBS4	15	70804034	70804064	+
NKAIN2	6	124645972	124646002	+	SUPT6H	17	24025743	24025773	+
COL11A1	1	103121327	103121357	-	MEGF10	5	126797085	126797115	+
CNGA3	2	98366321	98366351	+	FGD6	12	94026394	94026424	-
SYT6	1	114437864	114437894	-	SMTN	22	29825867	29825897	+
ARHGAP26	5	142373859	142373889	+	PBRM1	3	52671173	52671203	-
PTPRN2	7	157596266	157596296	-	ATG16L2	11	72212800	72212830	+
EPHA4	2	221999412	221999442	-	KALRN	3	125859073	125859103	+
RUFY1	5	178936728	178936758	+	DDEF1	8	131269521	131269551	-
ATP13A5	3	194534217	194534247	-	CSTF3	11	33077714	33077744	-
PEL1	14	55825090	55825120	+	ARHGAP8	22	43576693	43576723	+
BTAF1	10	93681242	93681272	+	ZC3H7A	16	11759772	11759802	-
SIVA1	14	104294127	104294157	+	LARP7	4	113777829	113777859	+
APOH	17	61655880	61655910	-	EFTUD2	17	40318134	40318164	-
TGS1	8	56848817	56848847	+	UCK1	9	133391637	133391667	-
CMYA5	5	79122633	79122663	+	CAPN3	15	40465431	40465461	+
NLRP7	19	60141208	60141238	-	CNTN6	3	1389143	1389173	+
CYP24A1	20	52208016	52208046	-	PARD3	10	34730744	34730774	-
B4GALNT3	12	439957	439987	+	TAF2	8	120866606	120866636	-

[1394]

유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥	유전자	염색체	계놈 위치	계놈 위치	가닥
UTP20	12	100203775	100203805	+	TSPAN7	X	38310537	38310567	+
NEK11	3	132475093	132475123	+	TP53BP2	1	222038424	222038454	-
CARKD	13	110072699	110072729	+	JMJD1C	10	64638813	64638843	-
C15orf60	15	71630529	71630559	+	GRIA1	5	153058811	153058841	+
PIP5K1A	1	149478263	149478293	+	RNGTT	6	89567986	89568016	-
NLRC5	16	55662016	55662046	+	ABCC9	12	21957057	21957087	-
SCN2A	2	165872678	165872708	+	SNX6	14	34168848	34168878	-
PITRM1	10	3192024	3192054	-	CGNL1	15	55531764	55531794	+
RRM1	11	4105047	4105077	+	ITGAL	16	30429943	30429973	+
PKIB	6	122996196	122996226	+	CYP4F3	19	15621076	15621106	+
C9orf43	9	115225584	115225614	+	CYP4F2	19	15862106	15862136	-
ADAM22	7	87630416	87630446	+	MS4A13	11	60047987	60048017	+
HCK	20	30126170	30126200	+	C2orf55	2	98820998	98821028	-
MRPL11	11	65961135	65961165	-	AFP	4	74534033	74534063	+
COL2A1	12	46677640	46677670	-	COL15A1	9	100851846	100851876	+
TBPL1	6	134343076	134343106	+	RIFI	2	152023655	152023685	+
TM4SF20	2	227943859	227943889	-	RPS6KA6	X	83246147	83246177	-
KIAA0528	12	22567611	22567641	-	DDX1	2	15670844	15670874	+
C11orf65	11	107783017	107783047	-	MPDZ	9	13129970	13130000	-
PTPRT	20	40377761	40377791	-	PGM2	4	37526652	37526682	+
ITFG1	16	46044129	46044159	-	RBL2	16	52058567	52058597	+
MAP2K1	15	64466804	64466834	+	CCDC131	12	70294865	70294895	-
HSF2BP	21	43877565	43877595	-	NDC80	18	2598814	2598844	+
RFTN1	3	16394213	16394243	-	USH2A	1	214238836	214238866	-
ITPR2	12	26759936	26759966	-	VPS39	15	40243100	40243130	-
OBFC2A	2	192254973	192255003	+	DMTF1	7	86648578	86648608	+
WDR16	17	9442360	9442390	+	RNF11	1	51508370	51508400	+
OPTN	10	13191006	13191036	+	DOCK10	2	225378003	225378033	-
C14orf101	14	56121488	56121518	+	IQGAP2	5	75942749	75942779	+
ADRBK2	22	24404867	24404897	+	NLRP13	19	61108104	61108134	-
TOMIL2	17	17710899	17710929	-					

<sup>A</sup> 계놈 참조 컨소시엄으로부터의 호모 사피엔스(인간) 계놈 조립 GRCh37(hg19).

[1395]

[1396]

**치료 방법**

[1397]

본원에 기재된 조성물 및 방법은 비정상적 스플라이싱, 예컨대, 비정상적 pre-mRNA 스플라이싱과 관련된 인간 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 mRNA, 예컨대, pre-mRNA를 조절함으로써 인간 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 핵산이 치료되는 질환 또는 장애의 발병에 있어서 비정상적으로 스플라이싱되지 않을 때조차도 상기 핵산의 스플라이싱을 조절함으로써 인간 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[1398]

본원은 암 또는 비-암 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 암 또는 비-암 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 암 또는 비-암 질환 또는 질병을 갖는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 암 또는 비-암 질환 또는 질병의 치료, 예방 및/또는 진행 지연을 위한 약물의 제조를 위한 본원에 기재된 SMSM의 용도에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 암 또는 비-암 질환 또는 질병의 치료, 예방 및/또는 진행 지연을 위한 본원에 기재된 입체적 조절제의 용도에 관한 것이다.

[1399]

일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 조성물 또는 약물의 투여와 관련하여 유효량은 치료 효과 및/또는 유리한 효과를 갖는, 환자에게 투여되는 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 지칭한다. 일부 특정 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 조성물 또는 약물을 환자에게 투여하는 것과 관련하여 유효량은 하기 효과들 중 하나 또는 둘 이상의 효과를 야기한다: (i) 질환의 중증도를 감소시키거나 완화시키는 효과; (ii) 질환의 발병을 지연시키는 효과; (iii) 질환의 진행을 억제하는 효과; (iv) 대상체의 입원을 감소시키는 효과; (v) 대상체에 대한 입원 기간을 감소시키는 효과; (vi) 대상체의 생존을 증가시키는 효과; (vii) 대상체의 삶의 질을 개선하는 효과; (viii) 질환과 관련된 증상의 수를 감소시키는 효과; (ix) 질환과 관련된 증상의 중증도를 감소시키거나 완화시키는 효과; (x) 관련된 질환과 관련된 증상의 지속시간을 감소시키는 효과; (xi) 질환과 관련된 증상의 재발을 예방하는 효과; (xii) 질환의 증상의 발생 또는 발병을 억제하는 효과; 및/또는 (xiii) 질환과 관련된 증상의 진행을 억제하는 효과. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 유전자의 RNA 전사체의 양을 건강한 환자 또는 건강한 환자로부터의 세포에서 검출될 수 있는 RNA 전사체의 양까지 회복시키

기에 효과적인 양이다. 다른 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 유전자의 RNA 이소폼 및/또는 단백질 이소폼의 양을 건강한 환자 또는 건강한 환자로부터의 세포에서 검출될 수 있는 RNA 이소폼 및/또는 단백질 이소폼의 양까지 회복시키기에 효과적인 양이다.

[1400] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 질환과 관련된 유전자의 RNA 전사체의 비정상적 양을 감소시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 유전자의 이소폼의 비정상적 발현의 양을 감소시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체), 대안적 스플라이스 변이체 또는 이소폼의 양의 실질적인 변화를 야기하기에 효과적인 양이다.

[1401] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 질환의 예방 및/또는 치료에 유리한 유전자의 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 양을 증가시키거나 감소시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 질환의 예방 및/또는 치료에 유리한 유전자의 RNA 전사체의 대안적 스플라이스 변이체의 양을 증가시키거나 감소시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 질환의 예방 및/또는 치료에 유리한 유전자의 이소폼의 양을 증가시키거나 감소시키기에 효과적인 양이다.

[1402] 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 비-암 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 비-암 질환 또는 질병을 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1403] 일부 실시양태에서, 본 개시는 유효량의 본원에 기재된 SMSM을 대상체, 특히 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 비-암 질환 또는 질병의 치료, 예방 및/또는 진행 지연 방법에 관한 것이다.

[1404] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 조성물 또는 약물의 투여와 관련하여 유효량은 치료 효과 및/또는 유리한 효과를 갖는, 환자에게 투여되는 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 지칭한다. 일부 특정 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 조성물 또는 약물을 환자에게 투여하는 것과 관련하여 유효량은 하기 효과들 중 하나 또는 둘 이상의 효과를 야기한다: (i) 질환의 중증도를 감소시키거나 완화시키는 효과; (ii) 질환의 발병을 지연시키는 효과; (iii) 질환의 진행을 억제하는 효과; (iv) 대상체의 입원을 감소시키는 효과; (v) 대상체에 대한 입원 기간을 감소시키는 효과; (vi) 대상체의 생존을 증가시키는 효과; (vii) 대상체의 삶의 질을 개선하는 효과; (viii) 질환과 관련된 증상의 수를 감소시키는 효과; (ix) 질환과 관련된 증상의 중증도를 감소시키거나 완화시키는 효과; (x) 관련된 질환과 관련된 증상의 지속시간을 감소시키는 효과; (xi) 질환과 관련된 증상의 재발을 예방하는 효과; (xii) 질환의 증상의 발생 또는 발병을 억제하는 효과; 및/또는 (xiii) 질환과 관련된 증상의 진행을 억제하는 효과. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 유전자의 RNA 전사체의 양을 건강한 환자 또는 건강한 환자로부터의 세포에서 검출될 수 있는 RNA 전사체의 양까지 회복시키기에 효과적인 양이다. 다른 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 유전자의 RNA 이소폼 및/또는 단백질 이소폼의 양을 건강한 환자 또는 건강한 환자로부터의 세포에서 검출될 수 있는 RNA 이소폼 및/또는 단백질 이소폼의 양까지 회복시키기에 효과적인 양이다.

[1405] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 질환과 관련된 유전자의 RNA 전사체의 비정상적 양을 감소시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 유전자의 이소폼의 비정상적 발현의 양을 감소시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체), 대안적 스플라이스 변이체 또는 이소폼의 양의 실질적인 변화를 야기하기에 효과적인 양이다.

[1406] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 질환의 예방 및/또는 치료에 유리한 유전자의 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 양을 증가시키거나 감소시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 질환의 예방 및/또는 치료에 유리한 유전자의 RNA 전사체의 대안적 스플라이스 변이체의 양을 증가시키거나 감소시키기에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 질환의 예방 및/또는 치료에 유리한 유전자의 이소폼의 양을 증가시키거나 감소시키기에 효과적인 양이다. SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량의 비한정적 예는 본원에 기재되어 있다. 예를 들면, 유효량은 인간 대상체에서 유전자의 mRNA 전사체의 비정상적 양과 관련된 질환을 예방하고/하거나 치료하기 위해 요구된 양일 수 있다. 일반적으로

로 유효량은 약 1 kg 내지 약 200 kg의 범위 내의 체중을 갖는 환자의 경우 약 0.001 mg/kg/일 내지 500 mg/kg/일의 범위 내에 있을 것이다. 전형적인 성인 대상체는 약 70 내지 약 100 kg의 범위 내의 평균 체중을 가질 것으로 예상된다.

[1407] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 본원에 기재된 질환 또는 질병의 치료를 위한 약물의 제조에 사용될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 질환들 또는 질병들 중 임의의 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 질환 또는 질병을 치료하는 방법은 본원에 기재된 적어도 하나의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 치료 유효량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1408] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여될 수 있다. 일부 치료적 적용에 있어서, 상기 조성물은 질환 또는 질병의 증상들 중 적어도 하나의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 상기 질환 또는 질병을 이미 앓고 있는 환자에게 투여된다. 이 용도에 효과적인 양은 질환 또는 질병의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 의존한다. 치료 유효량은 용량 상승 임상 시험을 포함하나, 이것으로 한정되지 않는 방법에 의해 임의적으로 결정된다. 예방적 적용에 있어서, 본원에 기재된 SMSM을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 질병에 민감하거나 그렇지 않으면 위험에 처해 있는 환자에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 일정 길이의 시간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감소될 수 있거나 일시적으로 중단될 수 있다. 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 하루에 0.01 mg 내지 5000 mg, 또는 하루에 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 원하는 용량은 단위 용량 또는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[1409] 본원에 기재된 조합 요법의 경우, 함께 투여되는 화합물들의 용량은 함께 사용된 약물(들)의 유형, 사용된 구체적인 약물(들), 치료되는 질환 또는 질병 등에 따라 달라질 수 있다. 추가 실시양태에서, 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여될 때, 본원에서 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 투여가 동시적인 경우, 단지 예로써, 다수의 치료제들은 단일 통합된 형태 또는 다수의 형태로 제공될 수 있다.

[1410] **질병 및 질환**

[1411] 본 개시는 질환, 장애 또는 질병의 치료, 예방 및/또는 진행 지연에 사용하기 위한 본원에 기재된 SMSM을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 표 2A, 표 2B, 표 2C 및 표 2D의 질환, 장애 또는 질병의 치료, 예방 및/또는 진행 지연에 사용하기 위한 본원에 기재된 SMSM을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[1412] 비-암 질환 또는 질병을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 표 2A, 표 2B, 표 2C 및 표 2D의 질환, 장애 또는 질병을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1413] 일부 실시양태에서, 본 개시는 암의 치료, 예방 및/또는 진행 지연에 사용하기 위한 본원에 기재된 SMSM을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[1414] 암을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 액형 암을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 암을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 백혈병 또는 림프종을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 암을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 결장암, 위암, 황반 변성, 급성 단핵구성 백혈병, 유방암, 간세포 암종, 추체-간체 이영양증, 포상 연부 육종, 골수종, 피부 흑색종, 전립선염, 췌장염, 췌장암, 망막암, 선암종, 인두편도염, 썬닝 암종, 백내장, 망막 변성, 위장 간질 종양, 베게너 육아종증, 육종, 근병증, 전립선 선암종, 호지킨 림프종, 난소암, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 신장 세포 암종, 이행 세포 암종, 대장암, 만성 림프구성 백혈병, 역형성 대세포 림프종, 신장암, 유방암, 자궁경부암을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1415] 암을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 고형 암 또는 고형 종양을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1416] 일부 실시양태에서, 종양은 선암종, 흑색종(예를 들면, 전이성 흑색종), 간암(예를 들면, 간세포 암종, 간모세포종, 간 암종), 전립선암(예를 들면, 전립선 선암종, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 전립선암,

전립선 암종), 육종(예를 들면, 평활근육종, 횡문근육종), 뇌암(예를 들면, 신경교종, 악성 신경교종, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 뇌실막세포종, 희소돌기아교세포종, 비아교세포 종양, 청신경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체모세포종, 원발성 뇌 림프종, 역형성 성상세포종, 청소년 털모양 성상세포종, 희소돌기아교세포종과 성상세포종 요소들의 혼합물), 유방암(예를 들면, 삼중 음성 유방암, 전이성 유방암, 유방 암종, 유방 육종, 선암종, 소엽(소세포) 암종, 관내 암종, 수질 유방암, 점액 유방암, 관상 유방암, 유두상 유방암, 염증성 유방암), 파게트병, 청소년 파게트병, 폐암(예를 들면, KRAS 돌연변이된 비소세포 폐암, 비소세포 폐암, 편평 세포 암종(표피모양 암종), 선암종, 대세포 암종, 소세포 폐암, 폐 암종), 췌장암(예를 들면, 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 비로마, 소마토스타틴 분비 종양, 카르시노이드 종양, 췌도 세포 종양, 췌장 암종), 피부암(예를 들면, 피부 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 흑색종, 표재 퍼짐성 흑색종, 결절성 흑색종, 흑자 악성 흑색종, 말단흑자성 흑색종, 피부 암종), 자궁경부암(예를 들면, 편평 세포 암종, 선암종, 자궁경부 암종), 난소암(예를 들면, 난소 상피 암종, 경계선 종양, 생식세포 종양, 간질 종양, 난소 암종), 입의 암, 신경계의 암(예를 들면, 중추신경계의 암, CNS 생식세포 종양), 배세포 화생, 신장암(예를 들면, 신장 세포암, 선암종, 부신종, 윌름스 종양, 섬유육종, 이형 세포암(신장 골반 및/또는 요도), 신장 세포암종, 신장 암종), 방광암(예를 들면, 이행 세포 암종, 편평 세포암, 암육종), 위암(예를 들면, 용기형(폴립모양), 케양성, 표재 퍼짐성, 확산 퍼짐성, 지방육종, 섬유육종, 암육종), 자궁암(예를 들면, 자궁내막암, 자궁내막 암종, 자궁 육종), 식도의 암(예를 들면, 편평암, 선암종, 샘낭 암종, 점액표피모양 암종, 선편평 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 사마귀모양 암종, 및 귀리 세포(소세포) 암종, 식도 암종), 결장암(예를 들면, 결장 암종), 직장의 암(예를 들면, 직장암), 대장암(예를 들면, 대장 암종, 전이성 대장암, 유전성 비용종증 대장암, KRAS 돌연변이된 대장암), 담낭암(예를 들면, 선암종, 담관암종, 유두상 담관암종, 결절성 담관암종, 미만성 담관암종), 정소암(예를 들면, 배세포 종양, 정상피종, 역형성 정소암, 고전적(전형적) 정소암, 정모세포 정소암, 비정상피종 정소암), 배아 암종(예를 들면, 기형종 암종, 용모막암종(난황낭 종양)), 위암(예를 들면, 위장 간질 종양, 다른 위장관 장기의 암, 위 암종), 골암(예를 들면, 결합 조직 육종, 골 육종, 진주종-유도된 골 골육종, 골의 파게트병, 골육종, 연골육종, 에빙 육종, 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유육종, 척색종, 골막 육종, 연조직 육종, 혈관육종(맥관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 포상 연부 육종), 지방육종, 림프혈관육종, 신경집종, 횡문근육종, 활막 육종, 림프절의 암(예를 들면, 림프혈관내피육종), 샘낭 암종, 질암(예를 들면, 편평 세포 암종, 선암종, 흑색종), 외음부암(예를 들면, 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 육종, 파게트병), 다른 생식 장기의 암, 갑상선암(예를 들면, 유두상 갑상선암, 여포성 갑상선암, 수질 갑상선암, 역형성 갑상선암, 갑상선 암종), 침샘암(예를 들면, 선암종, 점액표피모양 암종), 안암(예를 들면, 안구 흑색종, 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 모양체 흑색종, 망막모세포종), 음경암, 구강암(예를 들면, 편평 세포 암종, 기저암), 인두암(예를 들면, 편평 세포암, 사마귀모양 인두암), 머리의 암, 목의 암, 인후의 암, 흉부의 암, 비장의 암, 골격근의 암, 피하 조직의 암, 부신암, 크롬친화세포종, 부신피질 암종, 뇌하수체암, 쿠싱병, 프로락틴 분비 종양, 말단비대증, 요붕증, 점액육종, 골형성 육종, 내피육종, 중피종, 활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭선 암종, 기관지원성 암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 뇌실막세포종, 시신경 신경교종, 원시 신경외배엽 종양, 간상 종양, 신장암, 다형성 교모세포종, 신경섬유종, 신경섬유종증, 소아암, 신경모세포종, 악성 흑색종, 표피의 암종, 진성 적혈구증가증, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 의미불명의 단일클론 감마글로불린병증, 양성 단일클론 감마글로불린병증, 중쇄 질환, 소아 고형 종양, 에빙 육종, 윌름스 종양, 표피의 암종, HIV 관련 카포시 육종, 횡문근육종, 협막세포종, 남성배세포종, 자궁내막 암종, 자궁내막 과형성, 자궁내막증, 섬유육종, 용모막암종, 비인두 암종, 후두 암종, 간모세포종, 카포시 육종, 혈관종, 해면 혈관종, 혈관모세포종, 망막모세포종, 교모세포종, 신경초종, 신경모세포종, 횡문근육종, 골형성 육종, 평활근육종, 요로 암종, 모반증과 관련된 비정상적 혈관 증식, 부종(예컨대, 뇌 종양과 관련된 부종), 메이그스 증후군, 뇌하수체 선종, 원시 신경외배엽 종양, 수모세포종 및 청신경종으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[1417] 암을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 기저 세포 암종, 배세포 화생 또는 악성 신경교종을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 암을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 간, 유방, 폐, 전립선, 자궁경부, 자궁, 결장, 췌장, 신장, 위, 방광, 난소 또는 뇌의 암을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1418] 암을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 머리, 목, 눈, 입, 인후, 식도, 흉부, 골, 폐, 신장, 결장, 직장 또는 다른 위장관 장기, 위, 비장, 골격근, 피하 조직, 전립선, 유방, 난소, 정소 또는 다른 생식 장기, 피부, 갑상선, 혈액, 림프절, 신장, 간, 췌장, 및 뇌 또는 중추신경계의 암을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1419] 본 개시에 따라 예방될 수 있고/있거나 치료될 수 있는 암의 구체적인 예로는 하기 암들이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다: 신암, 신장암, 다형성 교모세포종, 전이성 유방암; 유방 암종; 유방 육종; 신경섬유종; 신경섬유종증; 소아 종양; 신경모세포종; 악성 흑색종; 표피의 암종; 백혈병, 예컨대, 한정되지 않으나, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수세포성 백혈병, 예컨대, 골수모세포성, 전구골수세포성, 골수단핵구성, 단핵구성, 적백혈병 백혈병 및 골수이형성 증후군, 만성 백혈병, 예컨대, 한정되지 않으나, 만성 골수세포성(과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발 세포 백혈병; 진성 적혈구증가증; 림프종, 예컨대, 한정되지 않으나, 호지킨병, 비호지킨병; 다발성 골수종, 예컨대, 한정되지 않으나, 무증상 다발성 골수종, 비분비 골수종, 골경화증성 골수종, 형질 세포 백혈병, 고립 형질세포종 및 수질의 형질세포종; 발덴스트롬 거대 글로불린혈증; 의미불명의 단일클론 감마글로불린병증; 양성 단일클론 감마글로불린병증; 중쇄 질환; 골암 및 결합 조직 육종, 예컨대, 한정되지 않으나, 골 육종, 골수종 골 질환, 다발성 골수종, 진주종-유도된 골 골육종, 골의 파게트병, 골육종, 연골육종, 에빙 육종, 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유육종, 척색종, 골막 육종, 연조직 육종, 혈관육종(맥관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프혈관 육종, 신경집종, 횡문근육종 및 활막 육종; 뇌 종양, 예컨대, 한정되지 않으나, 신경교종, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 뇌실막세포종, 희소돌기아교세포종, 비아교세포 종양, 청신경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체모세포종 및 원발성 뇌 림프종; 선암종, 소엽(소세포) 암종, 관내 암종, 수질 유방암, 점액 유방암, 관상 유방암, 유두상 유방암, 파게트병(청소년 파게트병을 포함함) 및 염증성 유방암을 포함하나 이들로 한정되지 않는 유방암; 부신암, 예컨대, 한정되지 않으나, 크롬친화세포종 및 부신피질 암종; 갑상선암, 예컨대, 한정되지 않으나, 유두상 또는 여포성 갑상선암, 수질 갑상선암 및 역형성 갑상선암; 췌장암, 예컨대, 한정되지 않으나, 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴 분비 종양, 및 카르시노이드 또는 체도 세포 종양; 뇌하수체암, 예컨대, 한정되지 않으나, 쿠싱병, 프로락틴 분비 종양, 말단비대증 및 요붕증; 안암, 예컨대, 한정되지 않으나, 안구 흑색종, 예컨대, 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종 및 모양체 흑색종, 및 망막모세포종; 질암, 예컨대, 편평 세포 암종, 선암종 및 흑색종; 외음부암, 예컨대, 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파게트병; 자궁경부암, 예컨대, 한정되지 않으나, 편평 세포 암종 및 선암종; 자궁암, 예컨대, 한정되지 않으나, 자궁내막 암종 및 자궁 육종; 난소암, 예컨대, 한정되지 않으나, 난소 상피 암종, 경계선 종양, 생식세포 종양 및 간질 종양; 자궁경부 암종; 식도암, 예컨대, 한정되지 않으나, 편평암, 선암종, 샘낭 암종, 점액표피모양 암종, 선편평 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 사마귀모양 암종 및 귀리 세포(소세포) 암종; 위암, 예컨대, 한정되지 않으나, 선암종, 융기형(폴립모양), 케양성, 표재 퍼짐성, 확산 퍼짐성, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종 및 암육종; 결장암; KRAS 돌연변이된 대장암; 결장 암종; 직장암; 간암, 예컨대, 한정되지 않으나, 간세포 암종 및 간모세포종, 담낭암, 예컨대, 선암종; 담관암종, 예컨대, 한정되지 않으나, 유두상, 결절성 및 미만성; 폐암, 예컨대, KRAS 돌연변이된 비소세포 폐암, 비소세포 폐암, 편평 세포 암종(표피모양 암종), 선암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암; 폐 암종; 정소암, 예컨대, 한정되지 않으나, 배세포 종양, 정상피종, 역형성, 고전적(전형적), 정모세포, 비정상피종, 배아 암종, 기형종 암종, 융모막암종(난황낭 종양), 전립선암, 예컨대, 한정되지 않으나, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 전립선암, 선암종, 평활근육종 및 횡문근육종; 음경암; 구강암, 예컨대, 한정되지 않으나, 편평 세포 암종; 기저암; 침샘암, 예컨대, 한정되지 않으나, 선암종, 점액표피모양 암종 및 선양낭성 암종; 인두암, 예컨대, 한정되지 않으나, 편평 세포암 및 사마귀모양; 피부암, 예컨대, 한정되지 않으나, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표재 퍼짐성 흑색종, 결절성 흑색종, 흑자 악성 흑색종, 말단흑자성 흑색종; 신장암, 예컨대, 한정되지 않으나, 신장 세포암, 선암종, 부신종, 섬유육종, 이형 세포암(신장 골반 및/또는 요도); 신장 암종; 윌름스 종양; 방광암, 예컨대, 한정되지 않으나, 이행 세포 암종, 편평 세포암, 선암종, 암육종. 추가로, 암은 점액육종, 골형성 육종, 내피육종, 림프혈관내피육종, 중피종, 활막종, 혈관모세포종, 상피 암종, 낭선암종, 기관지원성 암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종 및 유두상 선암종을 포함한다.

[1420] 암을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 소아 고형 종양, 에빙 육종, 윌름스 종양, 신경모세포종, 신경섬유종, 표피의 암종, 악성 흑색종, 자궁경부 암종, 결장 암종, 폐 암종, 신장 암종, 유방 암종, 유방 육종, 전이성 유방암, HIV 관련 카포시 육종, 전립선암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 전립선암, 신경섬유종증, 폐암, 비소세포 폐암, KRAS 돌연변이된 비소세포 폐암, 악성 흑색종, 흑색종, 결장암, KRAS 돌연변이된 대장암, 다형성 교모세포종, 신암, 신장암, 방광암, 난소암, 간세포 암종, 갑상선 암종, 횡문근육종, 급성 골수성 백혈병 또는 다발성 골수종을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1421] 일부 실시양태에서, 본 개시에 따라 예방되고/되거나 치료되는 암 및 이와 관련된 질병은 유방 암종, 폐 암종, 위 암종, 식도 암종, 대장 암종, 간 암종, 난소 암종, 협막세포종, 남성배세포종, 자궁경부 암종, 자궁내막 암

중, 자궁내막 과형성, 자궁내막증, 섬유육종, 용모막암종, 두경부암, 비인두 암종, 후두 암종, 간모세포종, 카포시 육종, 흑색종, 피부 암종, 혈관종, 해면 혈관종, 혈관모세포종, 췌장 암종, 망막모세포종, 성상세포종, 교모세포종, 신경초종, 희소돌기아교세포종, 수모세포종, 신경모세포종, 횡문근육종, 골형성 육종, 평활근육종, 요로 암종, 갑상선 암종, 윌름스 종양, 신장 세포 암종, 전립선 암종, 모반증과 관련된 비정상적 혈관 증식, 부종(예컨대, 뇌 종양과 관련된 부종) 또는 메이그스 증후군이다. 특정 실시양태에서, 암은 성상세포종, 희소돌기아교세포종, 희소돌기아교세포종과 성상세포종 요소들의 혼합물, 뇌실막세포종, 수막종, 뇌하수체 선종, 원시 신경외배엽 종양, 수모세포종, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종 또는 CNS 생식세포 종양이다.

[1422] 일부 실시양태에서, 본 개시에 따라 치료되는 암은 청신경종, 역형성 성상세포종, 다형성 교모세포종 또는 수막종이다. 일부 실시양태에서, 본 개시에 따라 치료되는 암은 뇌간 신경교종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 청소년 털모양 성상세포종, 수모세포종, 시신경 신경교종, 원시 신경외배엽 종양 또는 간상 종양이다.

[1423] 질병 또는 질환을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 급성 골수성 백혈병, ALS, 알츠하이머병, 은친화 과립 질환, 암 대사, 만성 림프구성 백혈병, 대장 암종, 피질기저 변성, 낭성 섬유증, 확장성 심근병증, 뒤센 근이영양증, 엘러스-단로스 증후군, 자궁내막암, 파브리병, 가족성 자율신경기능이상, 가족성 고콜레스테롤혈증, 가족성 지속성 고인슐린혈증성 저혈당증, 전두측두엽 치매, FTDP-17, 고셔병, 신경교종, 구상 아교세포 타우병증, HIV-1, 헌팅턴병, 허친슨-길포드 조로증 증후군, 고콜레스테롤혈증, 레버 신천성 흑암시, 편두통, 다발성 경화증, 골수이형성 증후군, NASH, 니만-픽, 비소세포 폐암, 통증, 파킨슨병, 페닐케톤뇨증, 픽병, 진행성 핵상 마비, 척수 근위축증, 척수 소뇌 실조증 2형 또는 윌슨병을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1424] 비-암 질환 또는 질병을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS), 낭성 섬유증, 근이영양증, 다낭성 상염색체 우성 신장 질환, 암-유도된 악액질, 양성 전립선 과형성, 류마티스성 관절염, 건선, 죽상동맥경화증, 비만, 망막병증(당뇨병성 망막병증 및 미숙아 망막병증을 포함함), 후수정체 섬유증식증, 신생혈관 녹내장, 연령 관련 황반 변성, 삼출성 황반 변성, 갑상선 과형성(그레이브스병을 포함함), 각막 및 다른 조직 이식, 유행성 각결막염, 비타민 A 결핍, 콘택트 렌즈 과다착용, 아토피성 결막염, 상운부 결막염 및 익상편 건성 결막염, 바이러스 감염, 바이러스 감염과 관련된 염증, 만성 염증, 폐 염증, 신증후군, 자간전증, 복수, 심낭 삼출(예컨대, 심낭염과 관련된 삼출), 능막 삼출, 쇼그렌 증후군, 여드름 장미증, 플릭텐결막염, 매독, 지질 변성, 화학적 화상, 세균성 궤양, 진균성 궤양, 헤르페스 심플렉스 감염, 대상포진 감염, 원생동물 감염, 무릎 궤양, 테리엔 변연 변성, 변연 각질용해, 전신 루푸스, 다발동맥염, 외상, 베게너 사르코이드증, 파게트병, 공막염, 스티븐스-존슨 병, 유사천포창, 방사상 각막절개술, 일스병, 베체트병, 겸상 세포 빈혈, 탄력섬유성위황색증, 스타가르트병, 평면부염, 만성 망막 탈착, 정맥 폐쇄, 동맥 폐쇄, 경동맥 폐쇄성 질환, 만성 포도막염/유리체염, 눈 히스토플라스마증, 마이코박테리아 감염, 라임병, 베스트병, 근시, 시신경 유두소와, 과점도 증후군, 특소플라스마증, 사르코이드증, 외상, 레이저 후 합병증, 홍색증과 관련된 질환(홍채 및 각도의 신생혈관형성), 및 모든 형태의 증식성 유리체망막병증을 포함하는, 섬유혈관 또는 섬유 조직의 비정상적 증식에 의해 야기된 질환을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 방법에 따라 예방될 수 있고/있거나 치료될 수 있는 비신생물성 질병의 일부 예로는 플라비비리대에 속하는 바이러스, 플라비바이러스, 페스트바이러스, 헤파시바이러스, 웨스트 나일 바이러스, C형 간염 바이러스(HCV) 또는 인간 유두종 바이러스(HPV)와 관련된 바이러스 감염을 포함하나 이들로 한정되지 않는 바이러스 감염, 추체-간체 이영양증, 전립선염, 췌장염, 망막염, 백내장, 망막 변성, 베게너 육아종증, 근병증, 인두편도염, 생식세포 종양, 조합된 메틸말론산 산성노와 호모시스테인노, cb1C 유형, 알츠하이머병, 고프롤린혈증, 여드름, 결핵, 석신 세미알데하이드 데하이드로게나제 결핍, 식도염, 정신 지체, 글리신 뇌병증, 크론병, 이분척추, 상염색체 열성 질환, 조현병, 신경관 결함, 골수이형성 증후군, 근위축성 측삭 경화증, 신경염, 파킨슨병, 침내반측, 디스트로핀병증, 뇌염, 방광 관련 장애, 구순 파열, 구개열, 자궁경부암, 경직, 지방종, 피부경화증, 지틀만 증후군, 소아마비, 마비, 아게네스 증후군, 동안신경 마비 및 척수 근위축증이 있다.

[1425] 비-암 질환 또는 질병을 치료하거나, 예방하거나 지연시키는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS), 허친슨-길포드 조로증 증후군(HGPS), 지대 근이영양증 1B형, 가족성 부분적 지방이영양증 2형, 파킨슨증 17번 염색체를 갖는 전두측두엽 치매, 리처드슨 증후군, PSP-파킨슨증, 은친화 과립 질환, 피질기저 변성, 픽병, 구상 아교세포 타우병증, 과달루프 파킨슨증, 근긴장성 이영양증, 다운증후군, 신생아 저산소-허혈, 가족성 자율신경기능이상, 척수 근위축증, 하이포잔틴 포스포리보실트랜스퍼라제 결핍, 엘러스-단로스 증후군, 후두각 증후군, 판코니 빈혈, 마르판 증후군, 혈전

성 혈소판감소성 자반, 글리코겐 저장 질환 III형, 낭성 섬유증, 신경섬유종증, 티로신혈증(I형), 멩케병, 무알부민혈증, 선천성 아세틸콜린에스터라제 결핍, 혈우병 B 결핍(응고 인자 IX 결핍), 열성 이영양성 수포성 표피박리증, 우성 이영양성 수포성 표피박리증, 신세뇨관 상피 세포 내의 체세포 돌연변이, 신경섬유종증 II형, X-연관 부신백질이영양증(X-ALD), FVII 결핍, 동형접합 저베타지단백혈증, 모세혈관확장성운동실조증, 안드로겐 민감성, 일반 선천성 무피브리노겐혈증, 폐기중에 대한 위험, 점액다당류증 II형(헌터 증후군), 중증 III형 불완전 골형성, 엘리스-단로스 증후군 IV, 글란즈만 혈소판무력증, 경증 베들레헴 근병증, 단순 다올링-메아라 수포성 표피박리증, 중증 MTHFR 결핍, 급성 간혈성 포르피린증, 데이-삭스 증후군, 미오포스포릴라제 결핍(맥아들병), 만성 티로신혈증 1형, 태반 내의 돌연변이, 백혈구 부착 결핍, 유전성 C3 결핍, 신경섬유종증 I형, 태반 아로마타제 결핍, 뇌건황색종증, 뒤센 및 백커 근이영양증, 중증 인자 V 결핍, 알파-지중해빈혈, 베타-지중해빈혈, 유전성 HL 결핍, 레쉬-니한 증후군, 가족성 고콜레스테롤혈증, 포스포글리세레이트 키나제 결핍, 코우텐 증후군, X-연관 색소성 망막염(RP3), 크리글러-나자르 증후군 1형, 만성 티로신혈증 I형, 샌드호프병, 청년의 성숙기 발병 당뇨병(MODY), 가족성 결절성 경화증, 다낭성 신장 질환 1 또는 원발성 갑상선기능항진증을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[1426] 일부 실시양태에서, 비-암 질환은 국제 특허출원 공보 제W02016/196386A1호, 국제 특허출원 공보 제 W02016/128343A1호, 국제 특허출원 공보 제W02015/024876A2호 및 유럽 특허출원 공보 제3053577A1호의 개시에 따라 예방될 수 있고/있거나 치료될 수 있는 비-암 질환. 일부 실시양태에서, 예방될 수 있고/있거나 치료될 수 있는 비-암 질환은 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS), 허친슨-길포드 조로증 증후군(HGPS), 지대 근이영양증 1B형, 가족성 부분적 지방이영양증 2형, 파킨슨증 17번 염색체를 갖는 전두측두엽 치매, 리처드슨 증후군, PSP-파킨슨증, 은친화 과립 질환, 피질기저 변성, 픽병, 구상 아교세포 타우병증, 과들루프 파킨슨증, 근긴장성 이영양증, 다운증후군, 신생아 저산소-허혈, 가족성 자율신경기능이상, 척수 근위축증, 하이포잔틴 포스포리보실트 랜스퍼라제 결핍, 엘리스-단로스 증후군, 후두각 증후군, 판코니 빈혈, 마르판 증후군, 혈전성 혈소판감소성 자반, 글리코겐 저장 질환 III형, 낭성 섬유증, 신경섬유종증, 티로신혈증(I형), 멩케병, 무알부민혈증, 선천성 아세틸콜린에스터라제 결핍, 혈우병 B 결핍(응고 인자 IX 결핍), 열성 이영양성 수포성 표피박리증, 우성 이영양성 수포성 표피박리증, 신세뇨관 상피 세포 내의 체세포 돌연변이, 신경섬유종증 II형, X-연관 부신백질이영양증(X-ALD), FVII 결핍, 동형접합 저베타지단백혈증, 모세혈관확장성운동실조증, 안드로겐 민감성, 일반 선천성 무피브리노겐혈증, 폐기중에 대한 위험, 점액다당류증 II형(헌터 증후군), 중증 III형 불완전 골형성, 엘리스-단로스 증후군 IV, 글란즈만 혈소판무력증, 경증 베들레헴 근병증, 단순 다올링-메아라 수포성 표피박리증, 중증 MTHFR 결핍, 급성 간혈성 포르피린증, 데이-삭스 증후군, 미오포스포릴라제 결핍(맥아들병), 만성 티로신혈증 1형, 태반 내의 돌연변이, 백혈구 부착 결핍, 유전성 C3 결핍, 신경섬유종증 I형, 태반 아로마타제 결핍, 뇌건황색종증, 뒤센 및 백커 근이영양증, 중증 인자 V 결핍, 알파-지중해빈혈, 베타-지중해빈혈, 유전성 HL 결핍, 레쉬-니한 증후군, 가족성 고콜레스테롤혈증, 포스포글리세레이트 키나제 결핍, 코우텐 증후군, X-연관 색소성 망막염(RP3), 크리글러-나자르 증후군 1형, 만성 티로신혈증 I형, 샌드호프병, 청년의 성숙기 발병 당뇨병(MODY), 가족성 결절성 경화증, 또는 다낭성 신장 질환 1을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[1427] **투여 방법**

[1428] 본원에 기재된 조성물은 비경구, 정맥내, 피내, 근육내, 결장, 직장 또는 복강내를 포함하는 다양한 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 소분자 스플라이싱 조절제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 대상체의 복강내 주사, 근육내 주사, 피하 주사 또는 정맥내 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 비경구, 정맥내, 근육내 또는 경구 투여될 수 있다. 소분자 스플라이싱 조절제를 포함하는 경구 약제는 경구 투여를 위한 임의의 적합한 형태, 예컨대, 액체, 정제, 캡슐제 등으로 존재할 수 있다. 경구 제제는 위에서의 용해를 방지하거나 감소시키도록 더 코팅될 수 있거나 처리될 수 있다. 본 발명의 조성물은 당분야에서 공지되어 있는 임의의 적합한 방법을 이용함으로써 대상체에게 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 제제 및 전달 방법은 일반적으로 당분야에서 잘 공지되어 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 소분자 스플라이싱 조절제는 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 부형제와 함께 약학 조성물로서 제제화될 수 있다. 상기 조성물은 pH 조절제 및 완충제, 장성 조절제, 습윤화제 등을 포함하는, 생리학적 조건에 근접하기 위해 요구된 약학적으로 허용가능한 보조 물질, 예를 들면, 아세트산나트륨, 젯산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 등을 함유할 수 있다.

[1429] 본원에 기재된 약학 제제는 경구, 비경구(예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내, 척수내 주사, 척추강내, 직접적인 심실내, 복강내, 림프내, 비내 주사), 비내, 협측, 국소 또는 경피 투여 경로를 포함하나, 이들로 한정되지 않는 다수의 투여 경로들에 의해 다양한 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. 본원에 기재된 약학 제제는 수성

액체 분산제, 자가-유화 분산제, 고용제, 리포솜 분산제, 에어로졸제, 고체 제형, 산제, 즉시 방출형 제제, 제어 방출형 제제, 급속 용융 제제, 정제, 캡셀제, 환제, 지연 방출형 제제, 연장 방출형 제제, 박동 방출형 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합된 즉시 방출형과 제어 방출형 제제를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[1430] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 국소 투여된다. 이러한 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 다양한 국소 투여가능한 조성물들, 예컨대, 액제, 현탁제, 로션제, 겔제, 페이스트제, 샴푸제, 스크럽제(scrub), 러브제(rub), 도스미어제(smear), 약물처리된 스틱제, 약물처리된 밴디지제, 밤제, 크림제 또는 연고제로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 피부에 국소 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 흡입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 비내 투여용으로 제제화된다. 이러한 제제는 비강 스프레이제, 비강 미스트제 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 점안제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 (a) 포유동물에게 전신 투여되고/되거나; (b) 포유동물에게 경구 투여되고/되거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/되거나; (d) 포유동물에게 흡입에 의해 투여되고/되거나; (e) 포유동물에게 코 투여에 의해 투여되고/되거나; (f) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/되거나; (g) 포유동물에게 국소 투여되고/되거나; (h) 안 투여에 의해 투여되고/되거나; (i) 포유동물에게 직장 투여되고/되거나; (j) 포유동물에게 비전신 또는 국소 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 포유동물에게 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 전신 방식보다는 국소 방식으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 국소 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 전신 투여된다.

[1431] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 이 조성물은 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 도입될 수 있고 정제, 스프레이제 또는 캡슐제의 형태로 사용될 수 있다. 약학적으로 상용가능한 결합제 및/또는 보조제 물질은 상기 조성물의 부분으로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡셀제, 스프레이제 등은 하기 성분들 중 임의의 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미세결정성 셀룰로스, 검 트라가칸스 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스; 붕해제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 활택제, 예컨대, 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 유통화제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 풍미제.

[1432] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예컨대, 이산화탄소와 같은 기체를 함유하는 가압된 용기 또는 분배기로부터의 에어로졸 스프레이제, 또는 분사제의 형태로 전달된다.

[1433] 전신 투여는 경점막 또는 경피 수단에 의한 투여일 수도 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당분야에서 공지되어 있고, 예를 들면, 경점막 투여의 경우 세제, 담즙산염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이제 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 당분야에서 일반적으로 공지되어 있는 바와 같이 연고제, 살브제(salve), 겔제 또는 크림제로 제제화된다.

[1434] 주사 용도에 적합한 SMSM은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리학적 식염수, 정균수, 크레모포르(Cremophor) EL™(BASF, 뉴욕주 파시파니 소재) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우, 조성물은 멸균되어야 하고, 용이한 주사가능성이 존재할 정도로 유체이어야 한다. 상기 조성물은 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하고 미생물, 예컨대, 세균 및 진균으로부터의 오염으로부터 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유통성은 예를 들면, 코팅제, 예컨대, 레시틴의 사용, 분산액의 경우 요구된 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제들, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 등장화제, 예를 들면, 당, 폴리알코올, 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다.

[1435] **투약 및 일정**

[1436] 본 발명의 방법에서 사용된 SMSM은 예를 들면, 대상체의 요구, 치료되고/되거나 영상화되는 질병의 중증도, 및/또는 사용되는 SMSM에 따라 변경될 수 있는 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 용량은 특정 대상체에서 진단된 질환의 유형 및 병기, 및/또는 SMSM과 함께 사용되는 영상화 방식의 유형을 고려함으로써 실험적으로 결정될

수 있다. 본 발명과 관련하여, 대상체에게 투여되는 용량은 대상체에서 유리한 진단 또는 치료 반응을 달성하기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 특정 대상체에서 SMSM의 투여에 동반된 임의의 불리한 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 수도 있다.

[1437] 용이한 투여 및 용량의 균일성을 위해 조성물을 유닛 제형으로 제제화하는 것이 유리하다. 본원에서 사용된 유닛 제형은 치료되는 대상체를 위한 단위 용량으로서 맞추어진 물리적으로 구분된 유닛을 지칭하고, 각각의 유닛은 요구된 약학 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 유닛 제형에 대한 세부요건은 활성 화합물의 특유의 특성 및 달성될 구체적인 치료 효과, 및 개체의 치료를 위해 이러한 활성 화합물을 배합하는 분야에 내재한 한계에 의해 좌우되고 이들에 직접적으로 의존한다. 이러한 화합물의 독성 및 치료 효능은 예를 들면, LD<sub>50</sub>(집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED<sub>50</sub>(집단의 50%에 치료적으로 효과적인 용량)을 측정하기 위한 세포 배양 또는 실험 동물에서 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고 비 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>으로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있지만, 감염되지 않은 세포에 대한 잠재적 손상을 최소화함으로써 부작용을 감소시키기 위해 이러한 화합물을 영향받은 조직의 부위로 표적화하는 전달 시스템을 디자인하도록 주의해야 한다.

[1438] 세포 배양 어세이 및/또는 동물 연구로부터 수득된 치료 지수 데이터는 생체내 치료 지수를 예측하고 대상체, 예컨대, 인간 대상체에서 사용될 용량의 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 세포 배양 어세이 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용될 용량의 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 용량은 바람직하게는 독성을 거의 또는 전혀 갖지 않으면서 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 용량은 사용된 제형 및 이용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용되는 임의의 화합물에 대한 치료 유효 용량은 먼저 세포 배양 어세이로부터 추정될 수 있다. 용량은 세포 배양에서 확인된 증상의 최대 절반 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도를 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하도록 동물 모델에서 공식화될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 더 정확히 결정하는 데 사용될 수 있다. 혈장 중의 수준은 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 질환 또는 질병을 예방하거나 감소시키는 데 있어서 특정 SMSM의 효과를 평가하기 위한 다양한 동물 모델들 및 임상 어세이들은 당분야에서 공지되어 있고 본 발명에서 사용될 수 있다. 용량은 사용된 제형 및 이용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 정확한 제제, 투여 경로 및 용량은 환자의 상태를 고려함으로써 개별 의사에 의해 선택될 수 있다(예를 들면, 문헌(Fingl et al, 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ch. 1 pi) 참조).

[1439] 일부 양태에서, 제공된 SMSM은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000 또는 100000 이상의 치료 지수(LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)를 갖는다. 일부 양태에서, 제공된 SMSM은 세포 배양에서 측정될 때 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000 또는 100000 이상의 치료 지수(LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)를 갖는다.

[1440] 일부 양태에서, 제공된 SMSM은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000 또는 100000 이상의 IC<sub>50</sub> 생존율/EC<sub>50</sub> 스플라이싱 값을 갖는다. 일부 양태에서, 제공된 SMSM은 세포 배양에서 측정될 때 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000 또는 100000 이상의 IC<sub>50</sub> 생존율/EC<sub>50</sub> 스플라이싱 값을 갖는다.

[1441] 투여될 때 SMSM의 사용 용량은 인간에서 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 그램/m<sup>2</sup>, 또는 또 다른 대상체에서 인간의 용량에 필적할만한 용량일 수 있다. 용량("용량 X")으로 SMSM을 투여한 후 대상체에서의 스케빈저의 혈청 농도가 용량("용량 Y")으로 상기 화합물을 투여한 후 인간에서의 SMSM의 혈청 농도와 동등한 경우, 인간 이외의 대상체에서의 SMSM의 용량 X는 인간에서의 SMSM의 용량 Y에 필적할만하다.

[1442] 본 설명의 범위 내에서, 약물의 제조, 약학 키트의 제조, 또는 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 질환을 예방하고/하거나 치료하는 방법에 사용할 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 μg 내지 약 50 그램의 범위 내의 양을 포함하기 위한 것이다.

- [1443] 본 발명의 조성물은 매시간, 매일, 매주 또는 매월을 포함하는, 필요할 때 빈번히 투여될 수 있다.
- [1444] 상기 언급된 양태들 중 임의의 양태에서, (i) 화합물이 한 번 투여되거나; (ii) 화합물이 1일의 시간에 걸쳐 포유동물에게 다회 투여되거나; (iii) 계속 투여되거나; (iv) 연속적으로 투여되는 추가 실시양태를 포함하는, 유효량의 본원에 기재된 SMSM의 단회 투여를 포함하는 추가 실시양태가 제공된다.
- [1445] 상기 언급된 양태들 중 임의의 양태에서, (i) 화합물이 단회 용량으로서 연속적으로 또는 간헐적으로 투여되거나; (ii) 다회 투여 사이의 시간이 6시간이거나; (iii) 화합물이 8시간마다 포유동물에게 투여되거나; (iv) 화합물이 12시간마다 포유동물에게 투여되거나; (v) 화합물이 24시간마다 포유동물에게 투여되는 추가 실시양태를 포함하는, 유효량의 본원에 기재된 SMSM의 다회 투여를 포함하는 추가 실시양태가 제공된다. 추가 또는 대안적 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 SMSM의 투여가 일시적으로 중단되거나 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되는 휴약기를 포함하고; 휴약기의 말기에 화합물의 투약이 재개된다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2일 내지 1년이다.
- [1446] **조합 요법**
- [1447] 일부 경우, 또 다른 치료제와 함께 본원에 기재된 적어도 하나의 SMSM을 투여하는 것이 적절하다. 예를 들면, 본원에 기재된 화합물 SMSM은 제2 치료제와 함께 투여될 수 있고, 여기서 SMSM 및 제2 치료제는 치료되는 질환, 장애 또는 질병의 상이한 양태를 조절함으로써, 어느 한 치료제 단독의 투여보다 더 큰 전체 이익을 제공한다.
- [1448] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 항암 요법과 함께 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입체적 조절제는 통상적인 화학요법, 방사선요법, 호르몬 요법 및/또는 면역요법과 함께 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 SMSM은 알킬화제(예를 들면, 테모졸로마이드, 사이클로포스포아미드, 이포스포아미드, 클로람부실, 부설판, 벨팔란, 메클로레타딘, 우라무스틴, 티오테파, 니트로소우레아 등), 항대사물질(예를 들면, 5-플루오로우라실, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 류코보린, 카페시타빈, 사이타라빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 겐시타빈, 페메트렉세드, 알티트렉세드 등), 식물 알칼로이드(예를 들면, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신, 포도필로톡신, 파클리탁셀, 도세탁셀 등), 토포이소머라제 억제제(예를 들면, 이리노테칸, 토포테칸, 암사크린, 에토포사이드(VP16), 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드 등), 항종양 항생제(예를 들면, 독소루비신, 아드리아마이신, 다우노루비신, 에피루비신, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신, 미톡산트론, 플리카마이신 등), 백금 기체 화합물(예를 들면, 시스플라틴, 옥살로플라틴, 카보플라틴 등), EGFR 억제제(예를 들면, 제피티닙, 에를로티닙 등) 등을 포함하는 통상적인 화학요법제와 함께 사용될 수 있다.
- [1449] 일부 실시양태에서, SMSM은 하나 이상의 다른 SMSM과 함께 투여될 수 있다.
- [1450] SMSM은 화학요법제의 투여 전에, 동시에 또는 후에 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들면, SMSM은 화학요법제(들)의 투여 시작 시간 전 적어도 8시간, 7시간, 6시간, 5시간, 4시간, 3시간, 2시간, 1.5시간, 1시간 또는 30분에 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, SMSM은 화학요법제(들)의 투여와 동시에 투여될 수 있다. 다시 말해, 이 실시양태에서, SMSM은 화학요법제(들)의 투여가 시작될 때 동시에 투여된다. 다른 실시양태에서, SMSM은 화학요법제(들)의 투여 시작 시간 후(예를 들면, 화학요법제의 투여 시작 시간 후 적어도 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간 또는 8시간에) 투여될 수 있다. 대안적으로, SMSM은 화학요법제의 투여의 완결 후 적어도 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간 또는 8시간에 투여될 수 있다. 일반적으로, 이 SMSM은 질환 또는 질병이 예방되거나 감소되도록 충분한 기간 동안 투여된다. 이러한 충분한 기간은 화학요법제(들)가 투여되는 기간과 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 특정 실시양태에서, 다회 용량의 SMSM이 화학요법제 또는 다수의 화학요법제들의 조합의 각각의 투여를 위해 투여된다.
- [1451] 특정 실시양태에서, 적절한 용량의 SMSM은 질환 또는 질병의 예방 또는 감소에 있어서 최적 효과를 달성하기 위해 특정 시기 및/또는 특정 경로와 조합된다. 예를 들면, SMSM은 화학요법제 또는 화학요법제들의 조합의 투여를 시작하거나 완료하기 전 또는 후 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간 또는 12시간; 또는 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일 또는 12일; 또는 적어도 1주, 2주, 3주 또는 4주; 또는 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월에 인간에게 경구 투여될 수 있다.
- [1452] **대상체**
- [1453] 본원에 기재된 SMSM 및 방법에 의해 치료될 수 있는 대상체는 대안적 스플라이싱을 받는 mRNA를 생성하는 임의의 대상체일 수 있고, 예를 들면, 상기 대상체는 진핵생물 대상체, 예컨대, 식물 또는 동물일 수 있다. 일부 실

시양태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들면, 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비인간 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 태아, 배아 또는 소아이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비인간 영장류, 예컨대, 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예컨대, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 동물, 예컨대, 토끼, 개 및 고양이; 설치류, 예컨대, 래트, 마우스 및 기니 피그를 포함하는 실험 동물 등이다.

[1454] 일부 실시양태에서, 대상체는 출생전(예를 들면, 태아), 소아(예를 들면, 신생아, 유아, 영아, 사춘기이전), 청소년, 사춘기 또는 성인(예를 들면, 초년 성인, 중년 성인, 노인)일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 0개월 내지 약 120세, 또는 더 많을 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 0개월 내지 약 12개월, 예를 들면, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 0세 내지 12세, 예를 들면, 약 0일 내지 30일; 약 1개월 내지 12개월; 약 1세 내지 3세; 약 4세 내지 5세; 약 4세 내지 12세; 약 1세, 2세, 3세, 4세, 5세, 6세, 7세, 8세, 9세, 10세, 11세 또는 12세일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 13세 내지 19세, 예를 들면, 약 13세, 14세, 15세, 16세, 17세, 18세 또는 19세일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 20세 내지 약 39세, 예를 들면, 약 20세, 21세, 22세, 23세, 24세, 25세, 26세, 27세, 28세, 29세, 30세, 31세, 32세, 33세, 34세, 35세, 36세, 37세, 38세 또는 39세일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 40세 내지 약 59세, 예를 들면, 약 40세, 41세, 42세, 43세, 44세, 45세, 46세, 47세, 48세, 49세, 50세, 51세, 52세, 53세, 54세, 55세, 56세, 57세, 58세 또는 59세일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 59세 초과인 연령, 예를 들면, 약 60세, 61세, 62세, 63세, 64세, 65세, 66세, 67세, 68세, 69세, 70세, 71세, 72세, 73세, 74세, 75세, 76세, 77세, 78세, 79세, 80세, 81세, 82세, 83세, 84세, 85세, 86세, 87세, 88세, 89세, 90세, 91세, 92세, 93세, 94세, 95세, 96세, 97세, 98세, 99세, 100세, 101세, 102세, 103세, 104세, 105세, 106세, 107세, 108세, 109세, 110세, 111세, 112세, 113세, 114세, 115세, 116세, 117세, 118세, 119세 또는 120세일 수 있다. 인간 대상체는 살아있는 대상체 또는 사망한 대상체를 포함할 수 있다. 인간 대상체는 남성 대상체 및/또는 여성 대상체를 포함할 수 있다.

[1455] **어세이**

[1456] 유전자 발현 실험은 2개 이상의 실험 조건에서 발현된 유전자 발현 생성물, 예컨대, mRNA의 상대적 양을 측정하는 단계를 종종 포함한다. 이것은 유전자 발현 생성물의 특정 서열의 변경된 수준이 아마도 항상성 반응 또는 병리학적 상태를 시사하는, 상기 유전자 발현 생성물에 의해 코딩된 단백질에 대한 변화된 요구를 암시할 수 있기 때문이다.

[1457] 일부 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 측정하거나, 어세이하거나 수득하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 경우, 방법은 다수의 또는 광범위한 수의 유전자들을 제공하고, 이 유전자들의 발현 수준은 생물학적 샘플을 진단하거나, 특징구명하거나 범주화하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 발현 데이터는 질환 또는 질병과 관련된 하나 이상의 바이오마커의 발현 수준의 데이터에 상응한다. 사용되는 유전자의 수는 약 1개 내지 약 500개, 예를 들면, 약 1개 내지 500개, 1개 내지 400개, 1개 내지 300개, 1개 내지 200개, 1개 내지 100개, 1개 내지 50개, 1개 내지 25개, 1개 내지 10개, 10개 내지 500개, 10개 내지 400개, 10개 내지 300개, 10개 내지 200개, 10개 내지 100개, 10개 내지 50개, 10개 내지 25개, 25개 내지 500개, 25개 내지 400개, 25개 내지 300개, 25개 내지 200개, 25개 내지 100개, 25개 내지 50개, 50개 내지 500개, 50개 내지 400개, 50개 내지 300개, 50개 내지 200개, 50개 내지 100개, 100개 내지 500개, 100개 내지 400개, 100개 내지 300개, 100개 내지 200개, 200개 내지 500개, 200개 내지 400개, 200개 내지 300개, 300개 내지 500개, 300개 내지 400개, 400개 내지 500개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 55개, 60개, 65개, 70개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 260개, 270개, 280개, 290개, 300개, 310개, 320개, 330개, 340개, 350개, 360개, 370개, 380개, 390개, 400개, 410개, 420개, 430개, 440개, 450개, 460개, 470개, 480개, 490개, 500개, 또는 임의의 포함된 범위 또는 정수일 수 있다. 예를 들면, 총 적어도 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 33개, 35개, 38개, 40개, 43개, 45개, 48개, 50개, 53개, 58개, 63개, 65개, 68개, 100개, 120개, 140개, 142개, 145개, 147개, 150개, 152개, 157개, 160개, 162개, 167개, 175개, 180개, 185개, 190개, 195개, 200개, 300개, 400개 또는 500개 이상의 유전자가 사용될 수 있다. 사용되는 유전자의 수는 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 33개, 35개, 38개, 40개, 43개, 45

개, 48개, 50개, 53개, 58개, 63개, 65개, 68개, 100개, 120개, 140개, 142개, 145개, 147개, 150개, 152개, 157개, 160개, 162개, 167개, 175개, 180개, 185개, 190개, 195개, 200개, 300개, 400개 또는 500개 이하일 수 있다

[1458] 일부 실시양태에서, 동일한 장기의 정상 세포 및/또는 조직과 비교될 때, 상대적 유전자 발현은 예컨대, 상응하는 cDNA의 생성에 의한 RNA의 상대적 전사율을 측정된 후, 유전적 마커에 상응하는 유전자 서열로부터 발생된 프로브를 사용하여 생성된 DNA를 분석함으로써 확인될 수 있다. 따라서, 암 세포로 의심되는 세포의 전체 RNA 상보체와 함께 역전사효소를 사용함으로써 생성된 cDNA의 수준은 생성된 cDNA의 상대적 수준을 측정함으로써 유전자 발현의 상대적 수준을 측정하기 위해 중합효소 연쇄 반응 또는 일부 다른 수단들, 예컨대, 선형 증폭, 등온 증폭, NASB 또는 롤링 서클 증폭을 이용함으로써 증폭될 수 있는 상응하는 양의 cDNA를 생성한다. 유전자 발현 생성물 수준을 측정하는 일반적인 방법은 당분야에서 공지되어 있고, 하기 방법들 중 하나 이상의 방법을 포함할 수 있으나, 이들로 한정되지 않는다: 추가 세포학적 어세이, 특정 단백질 또는 효소 활성에 대한 어세이, 단백질 또는 RNA 또는 특정 RNA 스플라이스 변이체를 포함하는 특정 발현 생성물에 대한 어세이, 제자리 하이브리드화, 전체적 또는 부분적 게놈 발현 분석, 마이크로어레이 하이브리드화 어세이, SAGE, 효소 연결된 면역흡착 어세이, 질량 분광측정, 면역조직화학, 블롯팅, 마이크로어레이, RT-PCR, 정량 PCR, 시퀀싱, RNA 시퀀싱, DNA 시퀀싱(예를 들면, RNA로부터 수득된 cDNA의 시퀀싱); 차세대 시퀀싱, 나노공극 시퀀싱, 피로시퀀싱 또는 나노스트링(Nanostring) 시퀀싱. 유전자 발현 생성물 수준은 내부 표준물, 예컨대, 총 mRNA; 또는 글리세르알데하이드 3-포스페이트 데하이드로게나제 또는 튜불린을 포함하나 이들로 한정되지 않는 특정 유전자의 발현 수준으로 표준화될 수 있다.

[1459] 유전자 발현 데이터는 일반적으로 세포 기능의 사진(picture)을 생성하기 위한 복수의 유전자들의 활성(또는 발현)의 측정을 포함한다. 유전자 발현 데이터는 예를 들면, 능동적으로 분열하는 세포들을 식별하거나, 세포가 특정 치료에 어떻게 반응하는지를 보여주는 데 사용될 수 있다. 마이크로어레이 기술은 이미 확인된 표적 유전자 및 다른 발현된 서열의 상대적 활성을 측정하는 데 이용될 수 있다. 유전자 발현의 순차적 분석(SAGE, SuperSAGE)과 같은 서열 기반 기법도 유전자 발현 데이터를 어세이하거나, 측정하거나 수득하는 데 이용된다. SuperSAGE는 특히 정확하고 소정의 세트뿐만 아니라 임의의 활성 유전자도 측정할 수 있다. RNA, mRNA 또는 유전자 발현 프로파일링 마이크로어레이에서, 수천 개의 유전자들의 발현 수준을 동시에 모니터링하여, 유전자 발현에 대한 특정 치료, 질환 및 발생 단계의 효과를 연구할 수 있다.

[1460] 상기 설명에 따라, 노던 블롯팅을 이용하고 본원에서 확인된 서열을 사용하여 이 목적을 위한 프로브를 개발함으로써 유전자, 마커, 유전자 발현 생성물, mRNA, pre-mRNA 또는 이들의 조합의 발현 수준을 측정할 수 있다. 이러한 프로브는 DNA 또는 RNA 또는 합성 뉴클레오타이드 또는 이들의 조합으로 구성될 수 있고, 유리하게는 도 4에서 확인된 유전적 마커에 상응하는 서열에 일치하거나 상보적인 뉴클레오타이드 잔기들의 연속 스트레치로 구성될 수 있다. 이러한 프로브는 가장 유용하게는 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 51개, 52개, 53개, 54개, 55개, 56개, 57개, 58개, 59개, 60개, 61개, 62개, 63개, 64개, 65개, 66개, 67개, 68개, 69개, 70개, 71개, 72개, 73개, 74개, 75개, 80개, 85개, 90개, 95개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 175개 또는 200개 이상의 뉴클레오타이드들을 포함하는, 적어도 15개 내지 200개 이상의 잔기들의 연속 스트레치를 포함할 것이다. 따라서, 단일 프로브가 실험 세포의 전사체에 다회 결합하는 경우, 동일한 프로브와, 동일한 장기 또는 조직의 대조군 세포의 게놈으로부터 유래한 유사한 양의 전사체의 결합은 관찰가능한 약간의 결합을 야기하는 반면, 이것은 프로브 서열의 기원인 유전적 마커에 상응하는 서열을 포함하거나 이 서열에 상응하는 유전자, 마커, 유전자 발현 생성물, mRNA 또는 pre-mRNA의 상이한 발현을 시사한다.

[1461] 본 발명의 일부 실시양태에서, 유전자 발현은 예를 들면, Affymetrix 어레이, cDNA 마이크로어레이, 올리고뉴클레오타이드 마이크로어레이, 스폿팅된 마이크로어레이, 또는 바이오라드(Biorad), 아질런트(Agilent) 또는 에펜도르프(Eppendorf)로부터의 다른 마이크로어레이 제품을 이용하는 마이크로어레이 분석에 의해 확인될 수 있다. 마이크로어레이는 단일 실험에서 어세이될 수 있는 다수의 유전자들 또는 대안적 스플라이스 변이체들을 함유할 수 있기 때문에 특정 장점을 제공한다. 일부 경우, 마이크로어레이 디바이스는 전체 인간 게놈 또는 전사체, 또는 이의 실질적 분획을 함유함으로써, 유전자 발현 패턴, 게놈 서열 또는 대안적 스플라이싱의 포괄적 평가를 허용할 수 있다. 마커는 문헌(Sambrook Molecular Cloning a Laboratory Manual 2001) 및 문헌(Baldi, P., and Hatfield, W.G., DNA Microarrays and Gene Expression 2002)에 기재된 표준 분자생물학 및 마이크로어레이 분석 기법을 이용함으로써 확인될 수 있다.

- [1462] 마이크로어레이 분석은 일반적으로 당분야에서 공지되어 있는 방법을 이용하여 생물학적 샘플(예를 들면, 생검 또는 미세 바늘 흡인물)로부터 핵산을 추출하고 정제하는 단계로 시작한다. 발현 및 대안적 스플라이싱 분석을 위해, DNA로부터 RNA를 추출하고/하거나 정제하는 것이 유리할 수 있다. 다른 형태의 RNA, 예컨대, tRNA 및 rRNA로부터 mRNA를 추출하고/하거나 정제하는 것도 유리할 수 있다. 일부 실시양태에서, RIN이 5.0 이하인 RNA 샘플은 전형적으로 다중유전자 마이크로어레이 분석을 위해 사용되지 않고, 대신에 단일 유전자 RT-PCR 및/또는 TaqMan 어세이를 위해서만 사용될 수 있다. 마이크로어레이, RT-PCR 및 TaqMan 어세이는 관련 분야에서 잘 공지되어 있는 표준 분자 기법이다. 유전자 발현 어세이, DNA 정량 및 SNP 유전형분석을 포함하는 TaqMan 프로브 기반 어세이는 실시간 PCR에서 널리 이용된다.
- [1463] 다양한 키트들이 본 방법의 핵산 증폭 및 프로브 생성을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, Ambion WT 발현 키트가 사용될 수 있다. Ambion WT 발현 키트는 별도의 리보솜 RNA(rRNA) 고갈 단계 없이 총 RNA를 직접적으로 증폭할 수 있게 한다. Ambion® WT 발현 키트를 사용하는 경우, Affymetrix® GeneChip® 인간, 마우스 및 래트 엑손 및 유전자 1.0 ST 어레이에서 50 ng만큼 적은 총 RNA의 샘플을 분석할 수 있다. Ambion® WT 발현 키트는 Affymetrix® 방법과 TaqMan® 실시간 PCR 데이터 사이의 보다 낮은 투입 RNA 요구 및 높은 일치 이외에 민감성의 유의미한 증가를 제공한다. 예를 들면, Ambion® WT 발현 키트를 사용하여 배경 위에서 검출된 더 큰 수의 프로브 세트를 증가된 신호-대-노이즈 비의 결과로서 엑손 수준에서 수득할 수 있다. Ambion WT 발현 키트는 추가 Affymetrix 표지화 키트와 함께 사용될 수 있다.
- [1464] 일부 실시양태에서, AmpTec 트리뉴클레오타이드 나노 mRNA 증폭 키트(6299-A15)가 본 방법에서 사용될 수 있다. ExpressArt® 트리뉴클레오타이드 mRNA 증폭 나노 키트는 1 ng 내지 700 ng의 광범위한 투입 총 RNA에 적합하다. 투입 총 RNA의 양 및 RNA의 요구된 수율에 따라, 상기 키트는 10 µg 초과 RNA 수율로 1 라운드(투입 >300 ng 총 RNA) 또는 2 라운드(최소 투입 양 1 ng 총 RNA)를 위해 사용될 수 있다. 앰프텍(AmpTec)의 전매 특허 트리뉴클레오타이드 프라이밍 기술은 rRNA에 대한 선택과 조합된, (보편적인 진핵생물 3'-폴리(A) 서열과 무관한) mRNA의 우선적 증폭을 야기한다. 이 키트는 cDNA 전환 키트 및 Affymetrix 표지화 키트와 함께 사용될 수 있다.
- [1465] 일부 실시양태에서, 먼저 샘플을 수득하지 않으면서 개체에서 유전자 발현 수준을 수득할 수 있거나 측정할 수 있다. 예를 들면, 생체내에서, 즉 개체에서 유전자 발현 수준을 측정할 수 있다. 생체내에서 유전자 발현 수준을 측정하는 방법은 당분야에서 공지되어 있고, 영상화 기법, 예컨대, CAT, MRI; NMR; PET; 및 항체 또는 분자 비콘을 사용하는 단백질 또는 RNA 수준의 광학적, 형광 또는 생물광자 영상화를 포함한다. 이러한 방법들은 본원에 참고 인용된 미국 특허출원 공보 제2008/0044824호 및 제2008/0131892호에 기재되어 있다. 추가 생체내 분자 프로파일링 방법은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 생각된다.
- [1466] 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 1개, 2개 또는 3개 이상의 유전자의 1개, 2개 또는 3개 이상의 RNA 전사체(예를 들면, pre-mRNA 또는 mRNA 전사체, 또는 이의 이소폼)의 양을 조절하는지를 확인하는 방법을 제공한다.
- [1467] 한 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계, 및 (b) 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계로서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 부재 하에서 또는 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양에 비해 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 양을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 제1 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계; (b) 제2 세포를 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)과 접촉시키는 단계; (c) 제1 세포 및 제2 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계; 및 (d) 제1 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 제2 세포에 의해 발현된 RNA 전사체의 양과 비교하는 단계로서, 제2 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양에 비해 제1 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포와 화합물의 접촉은 세포 배양물에서 일어난다. 다른 실시양태에서, 세포와 화합물의 접촉은 대상체, 예컨대, 비인간 동물 대상체에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 스플라이싱을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 존재 하

에서 배양하는 단계; 및 (b) 세포에 의해 생성된 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양을 측정하는 단계로서, 화합물의 부재 하에서 또는 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서의 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양에 비해 화합물의 존재 하에서의 상기 2개 이상의 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 스플라이싱을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1468] 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 스플라이싱을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 존재 하에서 배양하는 단계; (b) 일정 시간 후 세포로부터 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체를 분리하는 단계; 및 (c) 세포에 의해 생성된 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양을 측정하는 단계로서, 화합물의 부재 하에서 또는 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서의 상기 2개 이상의 RNA 전사체의 양에 비해 화합물의 존재 하에서의 상기 2개 이상의 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 스플라이싱을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 스플라이싱을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 제1 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 존재 하에서 배양하는 단계; (b) 제2 세포를 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서 배양하는 단계; (c) 제1 세포에 의해 생성된 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체를 분리하고 제2 세포에 의해 생성된 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체를 분리하는 단계; (d) 제1 세포 및 제2 세포에 의해 생성된 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양을 측정하는 단계; 및 (e) 제1 세포에 의해 생성된 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양을 제2 세포에 의해 생성된 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양과 비교하는 단계로서, 제2 세포에 의해 생성된 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양에 비해 제1 세포에 의해 생성된 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 스플라이싱을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1469] 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 양을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 세포 무함유 시스템을 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계; 및 (b) 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계로서, 화합물의 부재 하에서 또는 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양에 비해 화합물의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 양을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 제1 세포 무함유 시스템을 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계; (b) 제2 세포 무함유 시스템을 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)과 접촉시키는 단계; (c) 제1 세포 무함유 시스템 및 제2 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계; 및 (d) 제1 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 제2 세포 무함유 시스템에 의해 발현된 RNA 전사체의 양과 비교하는 단계로서, 제2 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 RNA 전사체의 양에 비해 제1 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 순수한 합성 RNA, 합성 또는 재조합(정제된) 효소, 및 단백질 인자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 합성 DNA 주형으로부터 전사된 RNA, 합성 또는 재조합(정제된) 효소, 및 단백질 인자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 순수한 합성 RNA 및 핵 추출물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 합성 DNA 주형으로부터 전사된 RNA 및 전체 세포 추출물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 합성 DNA 주형으로부터 전사된 RNA 및 전체 세포 추출물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 조절 RNA(예를 들면, 마이크로RNA)를 추가로 포함한다.

[1470] 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 스플라이싱을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 세포 무함유 시스템을 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계; 및 (b) 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양을 측정하는 단계로서, 화합물의 부재 하에서 또는 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서의 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양에 비해 화합물의 존재 하에서의 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약

학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 스플라이싱을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 스플라이싱을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 제1 세포 무함유 시스템을 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계; (b) 제2 세포 무함유 시스템을 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)과 접촉시키는 단계; (c) 제1 세포 무함유 시스템 및 제2 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양을 측정하는 단계; 및 (d) 제1 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양을 제2 세포 무함유 시스템에 의해 발현된 RNA 전사체의 양과 비교하는 단계로서, 제2 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양에 비해 제1 세포 무함유 시스템에 의해 생성된 상기 2개 이상의 RNA 전사체 스플라이스 변이체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 스플라이싱을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 순수한 합성 RNA, 합성 또는 재조합(정제된) 효소, 및 단백질 인자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 합성 DNA 주형으로부터 전사된 RNA, 합성 또는 재조합(정제된) 효소, 및 단백질 인자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 순수한 합성 RNA 및 핵 추출물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 합성 DNA 주형으로부터 전사된 RNA 및 핵 추출물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 순수한 합성 RNA 및 전체 세포 추출물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 합성 DNA 주형으로부터 전사된 RNA 및 전체 세포 추출물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포 무함유 시스템은 조절 RNA(예를 들면, 마이크로RNA)를 추가로 포함한다.

[1471] 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 양을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 존재 하에서 배양하는 단계; (b) 일정 시간 후 상기 세포로부터 RNA 전사체를 단리하는 단계; 및 (c) 상기 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계로서, 화합물의 부재 하에서 또는 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양에 비해 화합물의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체(예를 들면, mRNA 전사체)의 양을 조절하는지를 확인하는 방법으로서, (a) 제1 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 존재 하에서 배양하는 단계; (b) 제2 세포를 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서 배양하는 단계; (c) 제1 세포에 의해 생성된 RNA 전사체를 단리하고 제2 세포에 의해 생성된 RNA 전사체를 단리하는 단계; (d) 제1 세포 및 제2 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계; 및 (e) 제1 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 제2 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양과 비교하는 단계로서, 제2 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양에 비해 제1 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[1472] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 대상체로부터의 일차 세포이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 질환을 갖는 대상체로부터의 일차 세포이다. 특정 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 특정 유전자에 대한 RNA 전사체의 비정상적 양과 관련된 질환을 갖는 대상체로부터의 일차 세포이다. 일부 특정 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 특정 유전자의 이소폼의 비정상적 양과 관련된 질환을 갖는 대상체로부터의 일차 세포이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 섬유모세포, 면역 세포 또는 근육 세포이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 병든 세포이다.

[1473] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 세포주로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 질환을 갖는 대상체로부터 유래한 세포주이다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 특정 유전자에 대한 비정상적 RNA 전사체 수준을 갖는 것으로 공지된 세포주로부터 유래한다. 특정 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 특정 유전자에 대한 비정상적 RNA 전사체 수준을 갖는 것으로 공지된 질환을 갖는 대상체로부터 유래한 세포주로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양된 세포는 병든 세포주이다. 일부 특정 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과

접촉하거나 배양된 세포는 특정 유전자의 RNA 이소폼 및/또는 단백질 이소폼의 비정상적 양을 갖는 것으로 공지된 질환을 갖는 대상체로부터 유래한 세포주로부터 유래한다. 세포주의 비한정적 예로는 293, 3T3, 4T1, 721, 9L, A2780, A172, A20, A253, A431, A-549, A-673, ALC, B 16, B35, BCP-1, BEAS-2B, bEnd.3, BHK, BR 293, BT20, BT483, BxPC3, C2C12, C<sub>3</sub> h-10T1/2, C6/36, C6, Cal-27, CHO, COR-L23, COS, COV-434, CML T1, CMT, CRL7030, CT26, D17, DH82, DU145, DuCaP, EL4, EM2, EM3, EMT6, FM3, H1299, H69, HB54, HB55, HCA2, HEK-293, HeLa, Hepalclc7, HL-60, HMEC, Hs578T, Hs578Bst, HT-29, HTB2, HUVEC, Jurkat, J558L, JY, K562, Ku812, KCL22, KG1, KY01, LNCap, Ma-Me1, MC-38, MCF-7, MCF-IOA, MDA-MB-231, MDA-MB-468, MDA-MB-435, MDCK, MG63, MOR/O.2R, MONO-MAC 6, MRC5, MTD-1A, NCI-H69, NIH-3T3, NALM-1, NSO, NW-145, OPCN, OPCT, PNT-1A, PNT-2, Raji, RBL, RenCa, RIN-5F, RMA, Saos-2, Sf21, Sf9, SiHa, SKBR3, SKOV-3, T2, T-47D, T84, THP1, U373, U87, U937, VCaP, Vero, VERY, W138, WM39, WT-49, X63, YAC-1 및 YAR 세포가 포함된다. 한 실시양태에서, 세포는 환자로부터 유래한다.

[1474] 일부 실시양태에서, 용량 반응 어세이를 수행한다. 한 실시양태에서, 용량 반응 어세이는 (a) 세포를 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계; (b) 상기 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계로서, 화합물의 부재 하에서 또는 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양에 비해 화합물의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계; (c) 단계 (a) 및 (b)를 반복하는 단계로서, 변화된 유일한 실험 변수가 화합물 또는 이의 한 형태의 농도인 단계; 및 (d) 화합물 또는 이의 한 형태의 상이한 농도에서 생성된 RNA 전사체의 양을 비교하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용량 반응 어세이는 (a) 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 존재 하에서 배양하는 단계, (b) 일정 시간 후 상기 세포로부터 RNA 전사체를 단리하는 단계; (c) 상기 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계로서, 화합물의 부재 하에서 또는 음성 대조군(예를 들면, 비히클 대조군, 예컨대, PBS 또는 DMSO)의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양에 비해 화합물의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양의 변경이, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 조절한다는 것을 표시하는 것인 단계; (d) 단계 (a), (b) 및 (c)를 반복하는 단계로서, 변화된 유일한 실험 변수가 화합물 또는 이의 한 형태의 농도인 단계; 및 (e) 화합물 또는 이의 한 형태의 상이한 농도에서 생성된 RNA 전사체의 양을 비교하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용량 반응 어세이는 (a) 세포를 함유하는 마이크로타이터 플레이트의 각각의 웰을 상이한 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계; (b) 각각의 웰에서 세포에 의해 생성된 RNA 전사체의 양을 측정하는 단계; 및 (c) 화합물 또는 이의 한 형태의 상이한 농도에서 RNA 전사체의 양의 변화를 평가하는 단계를 포함한다.

[1475] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 8시간, 12시간, 18시간, 24시간, 48시간 또는 72시간 이상의 시간 동안 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 음성 대조군과 접촉시키거나 배양하거나, 조직 샘플을 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 음성 대조군과 접촉시킨다. 본원에 기재된 다른 실시양태에서, 15분 내지 1시간, 1시간 내지 2시간, 2시간 내지 4시간, 6시간 내지 12시간, 12시간 내지 18시간, 12시간 내지 24시간, 28시간 내지 24시간, 24시간 내지 48시간, 또는 48시간 내지 72시간의 시간 동안 세포를 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 음성 대조군과 접촉시키거나 배양하거나, 조직 샘플을 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 음성 대조군과 접촉시킨다.

[1476] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 세포를 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키거나 배양하거나, 조직 샘플을 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키고, 여기서 상기 농도는 0.01 μM, 0.05 μM, 1 μM, 2 μM, 5 μM, 10 μM, 15 μM, 20 μM, 25 μM, 50 μM, 75 μM, 100 μM 또는 150 μM이다. 본원에 기재된 다른 실시양태에서, 세포를 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키거나 배양하거나, 조직 샘플을 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키고, 여기서 상기 농도는 175 μM, 200 μM, 250 μM, 275 μM, 300 μM, 350 μM, 400 μM, 450 μM, 500 μM, 550 μM, 600 μM, 650 μM, 700 μM, 750 μM, 800 μM, 850 μM, 900 μM, 950 μM 또는 1 mM이다. 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 세포를 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키거나 배양하거나, 조직 샘플을 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키고, 여기서 상기 농도는 5 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 100 nM, 150 nM, 200 nM, 250 nM, 300 nM, 350 nM, 400 nM, 450 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM, 750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM 또는 950 nM이다. 본원에

기재된 일부 실시양태에서, 세포를 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키거나 배양하거나, 조직 샘플을 일정 농도의 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉시키고, 여기서 상기 농도는 0.01  $\mu\text{M}$  내지 0.1  $\mu\text{M}$ , 0.1  $\mu\text{M}$  내지 1  $\mu\text{M}$ , 1  $\mu\text{M}$  내지 50  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$  내지 100  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$  내지 500  $\mu\text{M}$ , 500  $\mu\text{M}$  내지 1 nM, 1 nM 내지 10 nM, 10 nM 내지 50 nM, 50 nM 내지 100 nM, 100 nM 내지 500 nM, 500 nM 내지 1000 nM이다.

[1477] 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 기법을 이용하여 RNA 전사체의 양을 측정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 딥(deep) 시퀀싱, 예컨대, ILLUMINA® RNASeq, ILLUMINA® 차세대 시퀀싱(NGS), ION TORRENT™ RNA 차세대 시퀀싱, 454™ 피로시퀀싱, 또는 올리고 라이게이션 검출에 의한 시퀀싱(SOLID™)을 이용하여 1개, 2개 또는 3개 이상의 RNA 전사체의 양을 측정한다. 다른 실시양태에서, 엑손 어레이, 예컨대, GENECHIP® 인간 엑손 어레이를 이용하여 다수의 RNA 전사체들의 양을 측정한다. 일부 실시양태에서, RT-PCR로 1개, 2개 또는 3개 이상의 RNA 전사체의 양을 측정한다. 다른 실시양태에서, RT-qPCR로 1개, 2개 또는 3개 이상의 RNA 전사체의 양을 측정한다. 이 어레이들을 수행하는 기법은 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있다.

[1478] 일부 실시양태에서, RNA 전사체를 측정하는 데 이용된 어세이로부터의 데이터에 대해 통계학적 분석 또는 다른 분석을 수행한다. 일부 실시양태에서, 화합물의 부재 하에서 또는 음성 대조군의 존재 하에서의 양에 비해 화합물의 존재 하에서의 양이 변경된 RNA 전사체를 확인하기 위해 RNA 전사체를 측정하는 데 이용된 어세이로부터의 데이터에 대해 스튜던트 t-검정 통계학적 분석을 수행한다. 특정 실시양태에서, 변경된 RNA 전사체의 스튜던트 t-검정 값은 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%이다. 일부 특정 실시양태에서, 변경된 RNA 전사체의 p 값은 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%이다. 일부 특정 실시양태에서, 변경된 RNA 전사체의 스튜던트 t-검정 및 p 값은 각각 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%, 및 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%이다

[1479] 일부 실시양태에서, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 RNA 전사체의 양을 어떻게 변화시키는지를 확인하기 위해 추가 분석을 수행한다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 이의 한 형태의 부재 하에서, 또는 음성 대조군의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양에 비해 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 존재 하에서의 RNA 전사체의 양의 변경이 RNA 전사체의 전사, 스플라이싱 및/또는 안정성의 변화에 기인하는지를 확인하기 위해 추가 분석을 수행한다. 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 기법을 이용하여, SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 예를 들면, RNA 전사체의 전사, 스플라이싱 및/또는 안정성을 변화시키는지를 확인할 수 있다.

[1480] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RNA 전사체의 안정성은 유전자 발현의 순차적 분석(SAGE), 차등 디스플레이 분석(DD), RNA 임의 프라이머(RAP)-PCR, 차등적으로 발현된 서열의 제한 엔도뉴클레아제 용해 분석(READS), 증폭된 제한 단편 길이 다형성(ALFP), 총 유전자 발현 분석(TOGA), RT-PCR, RT-qPCR, 고밀도 cDNA 필터 하이브리드화 분석(HDFCA), 억제 차감 하이브리드화(SSH), 차등 스크리닝(DS), cDNA 어레이, 올리고뉴클레오타이드 칩 또는 조직 마이크로어레이에 의해 확인된다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 RNA 전사체의 안정성은 노던 블롯, RNase 보호 또는 슬롯 블롯에 의해 확인된다.

[1481] 일부 실시양태에서, 세포 또는 조직 샘플에서의 전사는 세포 또는 조직 샘플이 전사의 억제제, 예컨대,  $\alpha$ -아마니틴, DRB, 플라보피리돌, 트립톨라이드 또는 악티노마이신-D와 접촉하거나 배양되기 전(예를 들면, 5분, 10분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간 또는 72시간 전) 또는 후(예를 들면, 5분, 10분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간 또는 72시간 후) 억제된다. 다른 실시양태에서, 세포 또는 조직 샘플이 SMSM 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉하거나 배양되는 동안 상기 세포 또는 조직 샘플에서의 전사는 전사의 억제제, 예컨대,  $\alpha$ -아마니틴, DRB, 플라보피리돌, 트립톨라이드 또는 악티노마이신-D에 의해 억제된다.

[1482] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 RNA 전사체의 전사 수준은 런-온(run-on) 어세이 또는 시험관내 전사 시작 및 연장 어세이에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 전사의 검출은 방사성 또는 형광의 측정에 기반을 둔다. 일부 실시양태에서, PCR 기반 증폭 단계가 이용된다.

[1483] 일부 실시양태에서, 특정 유전자의 RNA 전사체의 대안적으로 스플라이싱된 형태의 양을 측정하여, 상기 유전자의 RNA 전사체의 1개 또는 2개 이상의 대안적으로 스플라이싱된 형태의 양의 변경이 있는지를 확인한다. 일부 실시양태에서, 특정 유전자에 의해 코딩된 이소폼의 양을 측정하여, 상기 이소폼의 양의 변경이 있는지를 확인한다. 일부 실시양태에서, RNA의 스플라이싱된 형태의 수준은 RT-PCR, RT-qPCR 또는 노던 블롯팅에 의해 정량된다. 다른 실시양태에서, 서열 특이적 기법을 이용하여 개별 스플라이스 형태의 수준을 검출할 수 있다. 일부 실

시양태에서, 핵 추출물을 사용하여 시험관내에서 스플라이싱을 측정한다. 일부 실시양태에서, 검출은 방사성 또는 형광의 측정에 기반을 둔다. 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 기법을 이용하여, 유전자의 RNA 전사체의 대안적으로 스플라이싱된 형태의 양의 변경, 및 유전자에 의해 코딩된 이소폼의 양의 변경을 측정할 수 있다.

[1484] **생물학적 샘플**

[1485] 대상체가 대안적 스플라이싱을 받는 mRNA를 생성하는지를 확인하기 위해 상기 대상체로부터 샘플, 예를 들면, 생물학적 샘플을 채취하여 조사할 수 있다. 생물학적 샘플은 복수의 생물학적 샘플들을 포함할 수 있다. 복수의 생물학적 샘플들은 2개 이상의 생물학적 샘플들, 예를 들면, 약 2개 내지 1000개, 2개 내지 500개, 2개 내지 250개, 2개 내지 100개, 2개 내지 75개, 2개 내지 50개, 2개 내지 25개, 2개 내지 10개, 10개 내지 1000개, 10개 내지 500개, 10개 내지 250개, 10개 내지 100개, 10개 내지 75개, 10개 내지 50개, 10개 내지 25개, 25개 내지 1000개, 25개 내지 500개, 25개 내지 250개, 25개 내지 100개, 25개 내지 75개, 25개 내지 50개, 50개 내지 1000개, 50개 내지 500개, 50개 내지 250개, 50개 내지 100개, 50개 내지 75개, 60개 내지 70개, 100개 내지 1000개, 100개 내지 500개, 100개 내지 250개, 250개 내지 1000개, 250개 내지 500개, 500개 내지 1000개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 51개, 52개, 53개, 54개, 55개, 56개, 57개, 58개, 59개, 60개, 61개, 62개, 63개, 64개, 65개, 66개, 67개, 68개, 69개, 70개, 71개, 72개, 73개, 74개, 75개, 76개, 77개, 78개, 79개, 80개, 81개, 82개, 83개, 84개, 85개, 90개, 95개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 275개, 300개, 325개, 350개, 375개, 400개, 425개, 450개, 475개, 500개, 550개, 600개, 650개, 700개, 750개, 800개, 850개, 900개, 950개 또는 1000개 이상의 생물학적 샘플들을 함유할 수 있다. 복수의 대상체들로부터 생물학적 샘플을 획득하여, 복수의 세트들의 복수의 샘플들을 제공할 수 있다. 생물학적 샘플은 약 2명 내지 약 1000명 이상의 대상체들, 예를 들면, 약 2명 내지 1000명, 2명 내지 500명, 2명 내지 250명, 2명 내지 100명, 2명 내지 50명, 2명 내지 25명, 2명 내지 20명, 2명 내지 10명, 10명 내지 1000명, 10명 내지 500명, 10명 내지 250명, 10명 내지 100명, 10명 내지 50명, 10명 내지 25명, 10명 내지 20명, 15명 내지 20명, 25명 내지 1000명, 25명 내지 500명, 25명 내지 250명, 25명 내지 100명, 25명 내지 50명, 50명 내지 1000명, 50명 내지 500명, 50명 내지 250명, 50명 내지 100명, 100명 내지 1000명, 100명 내지 500명, 100명 내지 250명, 250명 내지 1000명, 250명 내지 500명, 500명 내지 1000명, 또는 적어도 2명, 3명, 4명, 5명, 6명, 7명, 8명, 9명, 10명, 11명, 12명, 13명, 14명, 15명, 16명, 17명, 18명, 19명, 20명, 21명, 22명, 23명, 24명, 25명, 30명, 35명, 40명, 45명, 50명, 55명, 60명, 65명, 68명, 70명, 75명, 80명, 85명, 90명, 95명, 100명, 110명, 120명, 130명, 140명, 150명, 160명, 170명, 180명, 190명, 200명, 210명, 220명, 230명, 240명, 250명, 275명, 300명, 325명, 350명, 375명, 400명, 425명, 450명, 475명, 500명, 550명, 600명, 650명, 700명, 750명, 800명, 850명, 900명, 950명 또는 1000명 이상의 대상체들로부터 획득될 수 있다.

[1486] 생물학적 샘플은 인간 대상체로부터 획득될 수 있다. 생물학적 샘플은 상이한 연령의 인간 대상체로부터 획득될 수 있다. 인간 대상체는 출생전(예를 들면, 태아), 소아(예를 들면, 신생아, 유아, 영아, 사춘기이전), 청소년, 사춘기 또는 성인(예를 들면, 초년 성인, 중년 성인, 노인)일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 0개월 내지 약 120세, 또는 더 많을 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 0개월 내지 약 12개월, 예를 들면, 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 0세 내지 12세, 예를 들면, 약 0일 내지 30일; 약 1개월 내지 12개월; 약 1세 내지 3세; 약 4세 내지 5세; 약 4세 내지 12세; 약 1세, 2세, 3세, 4세, 5세, 6세, 7세, 8세, 9세, 10세, 11세 또는 12세일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 13세 내지 19세, 예를 들면, 약 13세, 14세, 15세, 16세, 17세, 18세 또는 19세일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 20세 내지 약 39세, 예를 들면, 약 20세, 21세, 22세, 23세, 24세, 25세, 26세, 27세, 28세, 29세, 30세, 31세, 32세, 33세, 34세, 35세, 36세, 37세, 38세 또는 39세일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 약 40세 내지 약 59세, 예를 들면, 약 40세, 41세, 42세, 43세, 44세, 45세, 46세, 47세, 48세, 49세, 50세, 51세, 52세, 53세, 54세, 55세, 56세, 57세, 58세 또는 59세일 수 있다. 인간 대상체는 연령이 59세 초과인 연령, 예를 들면, 약 60세, 61세, 62세, 63세, 64세, 65세, 66세, 67세, 68세, 69세, 70세, 71세, 72세, 73세, 74세, 75세, 76세, 77세, 78세, 79세, 80세, 81세, 82세, 83세, 84세, 85세, 86세, 87세, 88세, 89세, 90세, 91세, 92세, 93세, 94세, 95세, 96세, 97세, 98세, 99세, 100세, 101세, 102세, 103세, 104세, 105세, 106세, 107세, 108세, 109세, 110세, 111세, 112세, 113세, 114세, 115세, 116세, 117세, 118세, 119세 또는 120세일 수 있다. 인간 대상체는 살아있는 대상체 또는 사망한 대상체를 포함할 수 있다. 인

간 대상체는 남성 대상체 및/또는 여성 대상체를 포함할 수 있다.

- [1487] 생물학적 샘플은 예를 들면, 세포, 조직, 체액 또는 분비물로부터의 유전자, 또는 이로부터 유래한 유전자 발현 생성물(예를 들면, 핵산, 예컨대, DNA 또는 RNA; 폴리펩타이드, 예컨대, 단백질 또는 단백질 단편)의 발현 수준의 측정을 가능하게 하는 임의의 적합한 공급원으로부터 취득될 수 있다. 생물학적 샘플의 성질은 대상체의 성질에 의존할 수 있다. 생물학적 샘플이 미분화된 조직을 갖는 단세포 유기체 또는 다세포 유기체인 대상체로부터 유래한 경우, 생물학적 샘플은 세포, 예컨대, 세포 배양물의 샘플, 유기체의 절제물, 또는 전체 유기체를 포함할 수 있다. 생물학적 샘플이 다세포 유기체로부터 유래한 경우, 생물학적 샘플은 조직 샘플, 유체 샘플 또는 분비물일 수 있다.
- [1488] 생물학적 샘플은 상이한 조직으로부터 취득될 수 있다. 용어 조직은 공통된 발생학적 기원을 갖고 유사한 또는 동일한 기능을 갖는 세포의 앙상블을 포함하기 위한 것이다. 용어 조직은 상이한 기원을 가질 수 있는 세포의 기능적 집단 및 조직체일 수 있는 장기도 포괄하기 위한 것이다. 생물학적 샘플은 임의의 조직으로부터 취득될 수 있다. 식물로부터의 적합한 조직은 표피 조직, 예컨대, 잎의 외면; 유관속 조직, 예컨대, 물관부 및 체관부, 및 기저 조직을 포함할 수 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 적합한 식물 조직은 잎, 뿌리, 뿌리 끝, 줄기, 꽃, 종자, 지맥, 싹, 구과, 꽃가루, 또는 이들의 부분 또는 조합도 포함할 수 있다.
- [1489] 생물학적 샘플은 하나 이상의 인간 또는 비인간 동물로부터의 상이한 조직 샘플로부터 취득될 수 있다. 적합한 조직은 결합 조직, 근육 조직, 신경 조직, 상피 조직, 또는 이들의 부분 또는 조합을 포함할 수 있다. 적합한 조직은 폐, 심장, 혈관(예를 들면, 동맥, 정맥, 모세혈관), 침샘, 식도, 위, 간, 담낭, 췌장, 결장, 직장, 항문, 시상하부, 뇌하수체, 송과샘, 갑상선, 부갑상선, 부신, 신장, 요관, 방광, 요도, 림프절, 편도, 아데노이드, 흉선, 비장, 피부, 근육, 뇌, 척수, 신경, 난소, 나팔관, 자궁, 질 조직, 유선, 정소, 정관, 정낭, 전립선, 음경 조직, 인두, 후두, 기관, 기관지, 횡격막, 골수, 모낭, 또는 이들의 조합의 전부 또는 부분도 포함할 수 있다. 인간 또는 비인간 동물로부터의 생물학적 샘플은 체액, 분비물 또는 배출물도 포함할 수 있고; 예를 들면, 생물학적 샘플은 수양액, 유리체액, 담즙, 혈액, 혈액 혈청, 모유, 뇌척수액, 내림프, 외림프, 여성 사정액, 양수, 위액, 생리액, 점액, 복막액, 흉수, 침, 피지, 정액, 땀, 눈물, 질 분비물, 토사물, 소변, 대변 또는 이들의 조합의 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 건강한 조직, 병든 조직, 병든 것으로 의심된 조직 또는 이들의 조합으로부터 유래할 수 있다.
- [1490] 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 유체 샘플, 예를 들면, 혈액, 혈청, 객담, 소변, 정액 또는 다른 생물학적 유체의 샘플이다. 특정 실시양태에서, 상기 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 조직 샘플, 예컨대, 조직에서 질환의 존재 또는 부재를 확인하기 위해 채취된 조직 샘플이다. 특정 실시양태에서, 샘플은 갑상선 조직의 샘플이다.
- [1491] 생물학적 샘플은 질환 진행의 상이한 단계 또는 상이한 조건에서 대상체로부터 취득될 수 있다. 질환 진행의 상이한 단계 또는 상이한 조건은 건강한 상태, 일차 증상의 발병기, 이차 증상의 발병기, 삼차 증상의 발병기, 일차 증상의 경과 동안, 이차 증상의 경과 동안, 삼차 증상의 경과 동안, 일차 증상의 말기, 이차 증상의 말기, 삼차 증상의 말기, 일차 증상의 말기 후, 이차 증상의 말기 후, 삼차 증상의 말기 후, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 질환 진행의 상이한 단계는 질환을 갖는 것으로 진단되거나 의심된 후 일정 시간, 예를 들면, 질환을 갖는 것으로 진단되거나 의심된 후 적어도 약 또는 적어도 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간 또는 24시간; 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일, 21일, 22일, 23일, 24일, 25일, 26일, 27일 또는 28일; 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 17주, 18주, 19주 또는 20주; 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월; 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 12년, 13년, 14년, 15년, 16년, 17년, 18년, 19년, 20년, 21년, 22년, 23년, 24년, 25년, 26년, 27년, 28년, 29년, 30년, 31년, 32년, 33년, 34년, 35년, 36년, 37년, 38년, 39년, 40년, 41년, 42년, 43년, 44년, 45년, 46년, 47년, 48년, 49년 또는 50년일 수 있다. 질환 진행의 상이한 단계 또는 상이한 조건은 작용 또는 상태, 예를 들면, 약물을 사용한 치료, 수술을 이용한 치료, 처치를 이용한 치료, 표준 관리 처치의 수행, 휴식, 수면, 식사, 단식, 걷기, 달리기, 인지 과제의 수행, 성적 행동, 사고, 뛰기, 배뇨, 이완, 고정된 상태, 감정적으로 외상을 입은 상태, 충격을 받은 상태 등 전, 동안 또는 후를 포함할 수 있다.
- [1492] 본 개시의 방법은 대상체 또는 대상체 세트로부터의 생물학적 샘플의 분석을 제공한다. 상기 대상체(들)는 예를

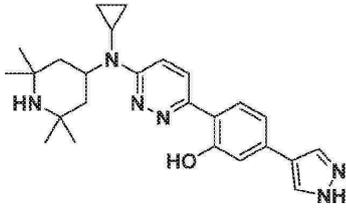
들면, 인간, 비인간 영장류, 설치류, 개, 고양이, 돼지, 어류 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는 임의의 동물(예를 들면, 포유동물)일 수 있다. 본 방법 및 조성물은 본원에 기재된 바와 같이 인간으로부터의 생물학적 샘플에 적용될 수 있다.

[1493] 생물학적 샘플은 당분야에서 공지되어 있는 방법, 예컨대, 본원에서 제공된 생검 방법, 스와빙(swabbing), 스크래핑(scraping), 채혈, 또는 임의의 다른 적합한 방법에 의해 취득될 수 있다. 본 개시의 키트의 성분을 사용하여 생물학적 샘플을 취득할 수 있거나, 저장할 수 있거나 수송할 수 있다. 일부 경우, 본 개시의 방법에 따른 분석, 특징규명 또는 진단을 위해 다수의 생물학적 샘플들, 예컨대, 다수의 갑상선 샘플들을 취득할 수 있다. 일부 경우, 본 개시의 방법에 의한 진단 또는 특징규명을 위해 다수의 생물학적 샘플들, 예컨대, 한 유형의 조직(예를 들면, 갑상선)으로부터의 하나 이상의 샘플 및 또 다른 유형의 조직(예를 들면, 협측)으로부터의 하나 이상의 샘플을 취득할 수 있다. 일부 경우, 동일한 또는 상이한 시간에 다수의 샘플들, 예컨대, 한 유형의 조직(예를 들면, 갑상선)으로부터의 하나 이상의 샘플 및 또 다른 조직(예를 들면, 협측)으로부터의 하나 이상의 샘플을 취득할 수 있다. 일부 경우, 상이한 시간에서 취득된 샘플을 상이한 방법으로 저장하고/하거나 분석한다. 예를 들면, 샘플을 취득할 수 있고 (예를 들면, 정기적인 염색을 이용한) 세포학적 분석으로 분석할 수 있다. 일부 경우, 세포학적 분석의 결과를 기반으로 대상체로부터 추가 샘플을 취득할 수 있다. 암 또는 다른 질병의 진단은 의사, 간호사 또는 다른 의료 전문가에 의한 대상체의 검사를 포함할 수 있다. 검사는 정기적인 검사의 부분일 수 있거나, 검사는 통증, 병, 병의 예측, 의심스러운 혹 또는 덩어리의 존재, 질환, 또는 질병 중 하나를 포함하나 이들로 한정되지 않는 특정 불편호소에 기인할 수 있다. 대상체는 질환 또는 질병을 인식할 수 있거나 인식하지 않을 수 있다. 의료 전문가는 시험을 위해 생물학적 샘플을 취득할 수 있다. 일부 경우, 의료 전문가는 생물학적 샘플의 제출을 위해 대상체에게 시험 센터 또는 실험실에 문의하라고 할 수 있다. 본원에서 제공된 취득 방법은 미세 바늘 흡인, 코어 바늘 생검, 진공 보조 생검, 절개 생검, 절제 생검, 펀치 생검, 면도 생검 또는 피부 생검을 포함하는 생검 방법을 포함한다. 일부 경우, 본원에서 제공된 방법 및 조성물은 FNA에 의해 취득된 생물학적 샘플로부터의 데이터에만 적용된다. 일부 경우, 본원에서 제공된 방법 및 조성물은 수술 생검에 의해 취득된 생물학적 샘플로부터의 데이터에만 적용된다. 일부 경우, 본원에서 제공된 방법 및 조성물은 수술 생검에 의해 취득된 생물학적 샘플로부터의 데이터에만 적용된다. 비침습 방법, 예컨대, 피부 또는 자궁경부의 스크래핑, 뺨의 스와빙, 칩 채취, 소변 채취, 대변 채취, 생리액, 눈물 또는 정액의 채취를 포함하나 이들로 한정되지 않는 방법으로 생물학적 샘플을 취득할 수 있다. 침습 처치, 예컨대, 생검, 폐포 또는 폐 세척액, 바늘 흡인 또는 채혈을 포함하나 이들로 한정되지 않는 처치로 생물학적 샘플을 취득할 수 있다. 생검 방법은 절개 생검, 절제 생검, 펀치 생검, 면도 생검 또는 피부 생검을 추가로 포함할 수 있다. 바늘 흡인 방법은 미세 바늘 흡인, 코어 바늘 생검, 진공 보조 생검 또는 큰 코어 생검도 포함할 수 있다. 충분한 양의 생물학적 물질을 확보하기 위해 다수의 생물학적 샘플들을 본원의 방법으로 취득할 수 있다. 갑상선의 적합한 샘플을 취득하는 방법은 당분야에서 공지되어 있고, 전체로서 본원에 참고 인용된 갑상선 결절 관리에 대한 ATA 가이드라인(Cooper et al. Thyroid Vol. 16 No. 2 2006)에도 기재되어 있다. 생물학적 샘플을 취득하는 일반적인 방법도 당분야에서 공지되어 있고, 예를 들면, 전체로서 본원에 참고 인용된 문헌(Ramzy, Ibrahim Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy 2001)에도 기재되어 있다. 생물학적 샘플은 갑상선 결절 또는 의심된 갑상선 종양의 미세 바늘 흡인물일 수 있다. 미세 바늘 흡인물 샘플링 절차는 초음파, X-선 또는 다른 영상화 디바이스의 이용에 의해 안내될 수 있다.

[1494] 일부 경우, 대상체는 추가 진단을 위해 종양학자, 외과의사 또는 내분비학자와 같은 전문가에게 문의할 수 있다. 마찬가지로, 전문가는 시험을 위해 생물학적 샘플을 취득할 수 있거나, 생물학적 샘플의 제출을 위해 개체에게 시험 센터 또는 실험실에 문의하라고 할 수 있다. 임의의 경우, 생물학적 샘플은 의사, 간호사 또는 다른 의료 전문가, 예컨대, 의료 기술자, 내분비학자, 세포학자, 채혈사, 방사선사 또는 호흡기내과학자에 의해 취득될 수 있다. 의료 전문가는 샘플에 대해 수행할 적절한 시험 또는 어세이를 표시할 수 있거나, 본 개시의 분자 프로파일링 사업은 어느 어세이 또는 시험이 가장 적절하게 표시되는지에 대해 상담할 수 있다. 분자 프로파일링 사업은 상담 업무에 대해, 샘플 획득 및/또는 저장에 대해, 재료에 대해, 또는 제공된 모든 제품 및 서비스에 대해 개체, 또는 그의 의료 또는 보험 제공자에게 지불할 수 있다.

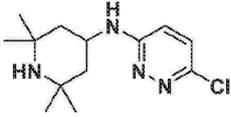
[1495] 의료 전문가는 초기 진단 또는 샘플 획득에 관여할 필요가 없다. 개체는 처방전 없이 구입할 수 있는 키트의 사용을 통해 샘플을 대안적으로 취득할 수 있다. 상기 키트는 본원에 기재된 바와 같이 상기 샘플을 취득하기 위한 수단, 검사를 위해 샘플을 저장하기 위한 수단, 및 키트의 적절한 사용을 위한 설명서를 함유할 수 있다. 일부 경우, 분자 프로파일링 서비스는 키트의 구입을 위한 가격에 포함된다. 다른 경우, 분자 프로파일링 서비스는 별도로 지불된다.

- [1496] 분자 프로파일링 사업에 의한 사용에 적합한 생물학적 샘플은 시험될 개체의 조직, 세포, 핵산, 유전자, 유전자 단편, 발현 생성물, 유전자 발현 생성물 및/또는 유전자 발현 생성물 단편을 함유하는 임의의 물질일 수 있다. 샘플 적합성 및/또는 정확성을 측정하는 방법이 제공된다. 생물학적 샘플은 개체의 조직, 세포, 및/또는 세포로부터의 또는 세포로부터 유래한 생물학적 물질을 포함할 수 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 샘플은 세포 또는 조직의 불균질한 또는 균질한 집단일 수 있다. 본원에 기재된 분석 방법에 적합한 샘플을 제공할 수 있는, 당분야에서 공지되어 있는 임의의 방법을 이용하여 생물학적 샘플을 획득할 수 있다.
- [1497] 생물학적 샘플의 획득은 키트의 사용에 의해 도움을 받을 수 있다. 생물학적 샘플을 획득하고/하거나, 저장하고/하거나 운반하기 위한 물질을 함유하는 키트를 제공할 수 있다. 키트는 예를 들면, 생물학적 샘플의 채취를 위한 물질 및/또는 설명서(예를 들면, 멸균 면봉, 멸균 탈지면, 소독제, 바늘, 주사기, 메스, 마취 면봉, 칼, 큐렛 날, 액체 질소 등)를 함유할 수 있다. 키트는 예를 들면, 생물학적 샘플의 저장 및/또는 보존을 위한 물질 및/또는 설명서(예를 들면, 용기; 온도 제어를 위한 물질, 예컨대, 얼음, 얼음 팩, 냉각 팩, 드라이 아이스, 액체 질소; 화학적 보존제 또는 완충제, 예컨대, 포름알데하이드, 포르말린, 파라포름알데하이드, 글루타르알데하이드, 알코올, 예컨대, 에탄올 또는 메탄올, 아세트, 아세트산, HOPE 고정제(헤페스-글루탐산 완충제 매개 유기 용매 보호 효과), 헤파린, 식염수, 포스페이트 완충 식염수, TAPS, 비신(bicine), 트리스(Tris), 트리신(tricine), TAPSO, HEPES, TES, MOPS, PIPES, 카도딜레이트, SSC, MES, 포스페이트 완충제; 프로테아제 억제제, 예컨대, 아프로티닌, 베스타틴, 칼파인 억제제 I 및 II, 키모스타틴, E-64, 류펩틴, 알파-2-마크로글로불린, 페파블록(pefabloc) SC, 펩스타틴, 불화페닐메탄설폰닐, 트립신 억제제; DNase 억제제, 예컨대, 2-머캡토에탄올, 2-니트로-5-티아시아노벤조산, 칼슘, EGTA, EDTA, 황산도데실나트륨, 요오도아세테이트 등; RNase 억제제, 예컨대, 리보뉴클레아제 억제제 단백질; 이중 증류수; DEPC(디에틸프로카보네이트) 처리된 물 등)를 함유할 수 있다. 키트는 사용을 위한 설명서를 함유할 수 있다. 키트는 운반에 적합한 용기로서 제공될 수 있거나 이 용기를 함유할 수 있다. 운반 용기는 절연된 용기일 수 있다. 운반 용기는 채취 기관(예를 들면, 실험실, 의료 센터, 유전적 시험 회사 등)으로 반송될 수 있다. 키트는 자택 사용 또는 의료 전문가에 의한 사용을 위해 대상체에게 제공될 수 있다. 대안적으로, 키트는 의료 전문가에게 직접 제공될 수 있다.
- [1498] 하나 이상의 생물학적 샘플이 소정의 대상체로부터 획득될 수 있다. 일부 경우, 약 1개 내지 약 50개의 생물학적 샘플, 예를 들면, 약 1개 내지 50개, 1개 내지 40개, 1개 내지 30개, 1개 내지 25개, 1개 내지 20개, 1개 내지 15개, 1개 내지 10개, 1개 내지 7개, 1개 내지 5개, 5개 내지 50개, 5개 내지 40개, 5개 내지 30개, 5개 내지 25개, 5개 내지 15개, 5개 내지 10개, 10개 내지 50개, 10개 내지 40개, 10개 내지 25개, 10개 내지 20개, 25개 내지 50개, 25개 내지 40개의 생물학적 샘플이 소정의 대상체로부터 획득될 수 있거나, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개 또는 50개의 생물학적 샘플이 소정의 대상체로부터 획득될 수 있다. 소정의 대상체로부터의 다수의 생물학적 샘플들은 동일한 공급원(예를 들면, 동일한 조직), 예를 들면, 다수의 혈액 샘플들, 또는 다수의 조직 샘플들, 또는 다수의 공급원들(예를 들면, 다수의 조직들)로부터 획득될 수 있다. 소정의 대상체로부터의 다수의 생물학적 샘플들은 동일한 시간 또는 상이한 시간에 획득될 수 있다. 소정의 대상체로부터의 다수의 생물학적 샘플들은 동일한 조건 또는 상이한 조건에서 획득될 수 있다. 소정의 대상체로부터의 다수의 생물학적 샘플들은 상기 대상체의 동일한 질환 진행 또는 상이한 질환 진행에서 획득될 수 있다. 다수의 생물학적 샘플들이 특정 대상체로부터의 동일한 공급원(예를 들면, 동일한 조직)으로부터 채취되는 경우, 상기 샘플들은 단일 샘플로 조합될 수 있다. 이 방식으로 샘플을 조합하는 것은 시험 및/또는 분석을 위해 충분한 물질이 획득되도록 보장할 수 있다.
- [1499] **실시예**
- [1500] 이 실시예들은 예시 목적으로만 제공되고 본원에서 제공된 청구범위를 한정하기 위한 것이 아니다. 본원에 기재된 화합물의 합성을 위해 사용된 출발 물질 및 시약은 합성될 수 있거나, 상업적 공급원, 예컨대, 한정되지 않으나, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 아크로스 오가닉스(Acros Organics), 플루카(Fluka) 및 피셔 사이언티픽(Fischer Scientific)으로부터 획득될 수 있다.
- [1501] **실시예 1: 2-(6-(사이클로프로필(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀**



[1502]

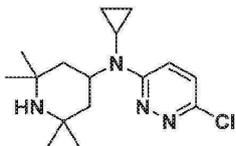
[1503] 단계 1: 6-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민의 합성



[1504]

[1505] 50 ml의 n-부틸 알코올 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-아민(2.1 g, 14.1 mmol), 3,6-디클로로피리다진(2 g, 12.8 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(3.6 g, 28.2 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 에틸 아세테이트(60 ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10 ml의 H<sub>2</sub>O로 세척하고 농축하고 에틸 아세테이트/석유 에테르로 분쇄하여, 백색 고체(67% 수율)로서 2.3 g의 6-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.46분.

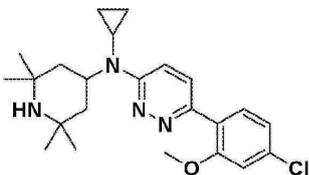
[1506] 단계 2: 6-클로로-N-사이클로프로필-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민의 합성



[1507]

[1508] 10 ml의 1,2-디클로로에탄 중의 6-클로로-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민(400 mg, 1.5 mmol), 사이클로프로필보론산(387 mg, 4.5 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub>(273 mg, 1.5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(318 mg, 3 mmol) 및 트리에틸아민(303 mg, 3 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(메탄올/디클로로메탄 = 0% 내지 20%)으로 정제하여, 흑색 고체(34% 수율)로서 210 mg의 6-클로로-N-사이클로프로필-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 309.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.77분.

[1509] 단계 3: 6-(4-클로로-2-메톡시페닐)-N-사이클로프로필-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민의 합성

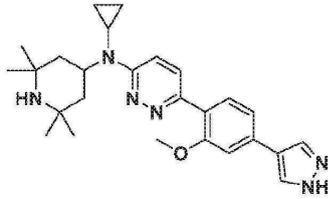


[1510]

[1511] 3 ml의 1,4-디옥산 및 0.3 ml의 물 중의 6-클로로-N-사이클로프로필-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민(160 mg, 0.52 mmol), 4-클로로-2-메톡시페닐보론산(106 mg, 0.57 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(42 mg, 0.05 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(144 mg, 1.04 mmol)의 혼합물을 탈기하고 질소 대기 하에서 8시간 동안 105°C에서 교반하였다. 그 후, 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 20% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여, 흑색 고체(53% 수율)로서 150 mg의 6-(4-클로로-2-메톡시페닐)-N-사이클로프로필-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 415.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.51분.

[1512] 단계 4: N-사이클로프로필-6-(2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진

-3-아민의 합성



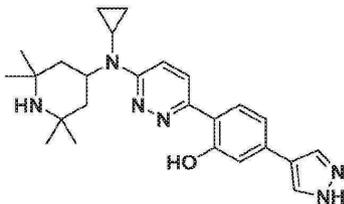
[1513]

[1514]

4 ml의 1,4-디옥산 및 0.4 ml의 물 중의 6-(4-클로로-2-메톡시페닐)-N-사이클로프로필-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민(110 mg, 0.27 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)-1H-피라졸(78 mg, 0.4 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(22 mg, 0.03 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(73 mg, 0.53 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고 밀봉하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 마이크로파 조사 하에서 130°C에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 백색 고체(25% 수율)로서 100 mg의 N-사이클로프로필-6-(2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 447.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.78분.

[1515]

단계 5: 표제 화합물, 2-(6-(사이클로프로필(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



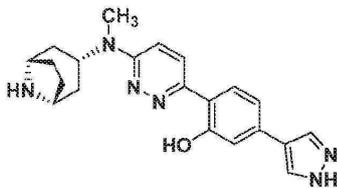
[1516]

[1517]

N-사이클로프로필-6-(2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)피리다진-3-아민(80 mg, 0.18 mmol)과 나트륨 에탄 티올레이트(30 mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 N-메틸-2-피롤리돈(2 ml)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 8시간 동안 185°C에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여, 황색 고체(34% 수율)로서 33 mg의 2-(6-(사이클로프로필(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀을 생성하였다.

[1518]

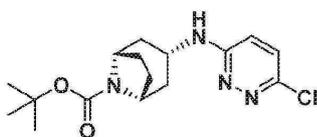
**실시예 2: 2-(6-(((1R,3S,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성**



[1519]

[1520]

단계 1: tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



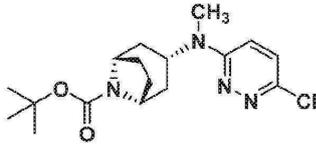
[1521]

[1522]

4 ml의 DMSO 중의 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-아미노-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(400 mg, 1.77 mmol), 3,6-디클로로피리다진(489 mg, 3.28 mmol) 및 DIPEA(652 mg, 5.1 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 120°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후 10 ml의 물로 켄칭하고, EtOAc(20 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 물(10 ml)로 세척하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(5% 내지 80% EtOAc/헥산)에

르)으로 정제하여, 백색 고체(53% 수율)로서 320 mg의 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 339.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.41분.

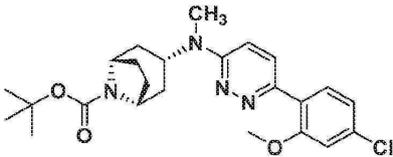
[1523] 단계 2: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1524]

[1525] 수산화나트륨(89 mg, 2.23 mmol, 광유 중의 60%)을 0℃에서 4 ml의 DMF 중의 교반된 용액 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(300 mg, 0.89 mmol)에 첨가하였다. 40분 동안 0℃에서 교반한 후, 요오드화메틸(253 mg, 1.78 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 실온까지 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물(10 ml)로 켄칭하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(5% 내지 60% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(96% 수율)로서 300 mg tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 353.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.43분.

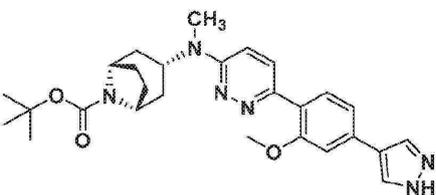
[1526] 단계 3: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1527]

[1528] 4 ml의 1,4-디옥산 및 0.4 ml의 물 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(300 mg, 0.85 mmol), 4-클로로-2-메톡시페닐보론산(158 mg, 0.85 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(78 mg, 0.1 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(265 mg, 1.92 mmol)의 혼합물을 탈기하고 질소 대기 하에서 6시간 동안 105℃에서 교반하였다. 그 다음, 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(5% 내지 60% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(34% 수율)로서 130 mg의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 459.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.64분.

[1529] 단계 4: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성

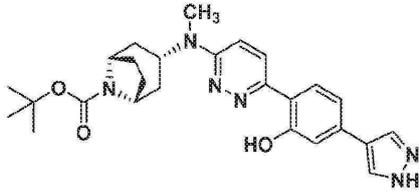


[1530]

[1531] 2 ml의 1,4-디옥산 및 0.4 ml의 물 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-메톡시페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(130 mg, 0.28 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(66 mg, 0.34 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(20 mg, 0.028 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(77 mg, 0.56 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고 밀봉하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 MW 하에서 130℃에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 50% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 백색 고체(87% 수율)로서 120 mg의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로

로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS:  $m/z$  491.3  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 1.98$ 분.

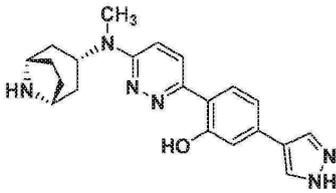
[1532] 단계 5: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1533]

[1534] tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-메톡시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(120 mg, 0.24 mmol)와 EtSNa(41 mg, 0.48 mmol)의 혼합물을 NMP(2 ml)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 6시간 동안 180°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후 역상 HPLC( $(NH_4)_2CO_3$ )로 정제하여, 황색 고체(61% 수율)로서 70 mg의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS:  $m/z$  477.2  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 1.58$ 분.

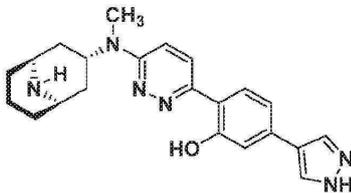
[1535] 단계 6: 표제 화합물: 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1536]

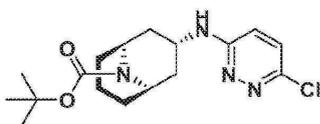
[1537] 디옥산 중의 4 N 염화수소의 2 ml 용액을 실온에서 1 ml의  $CH_2Cl_2$  중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-하이드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(70 mg, 0.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후 농축하고 수산화암모늄으로 중화시키고 분취-HPLC( $NH_4HCO_3$ )로 정제하여, 황색 고체(45% 수율)로서 36 mg의 2-(6-(((1R,3s,5S)-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀을 생성하였다.

[1538] **실시예 3: 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성**



[1539]

[1540] 단계 1: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트의 합성

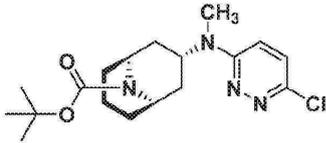


[1541]

[1542] 50 ml의 DMSO 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(2.5 g, 10.42 mmol), 3,6-디클로로피리다진(2.02 g, 13.55 mmol) 및 DIPEA(2.96 g, 22.92 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 120

℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 에틸 아세테이트(160 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 용매의 제거 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(수율: 63%)로서 2.3 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 353.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.93분.

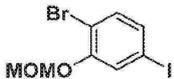
[1543] 단계 2: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트의 합성



[1544]

[1545] 수소화나트륨(784 mg, 19.60 mmol, 광유 중의 60%)을 0℃에서 40 ml의 DMF 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(2.3 g, 6.54 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, CH<sub>3</sub>I(1.9 g, 13.08 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(80 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(84% 수율)로서 2.0 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 367.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.11분.

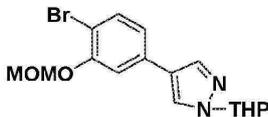
[1546] 단계 3: 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1547]

[1548] 브로모메틸 메틸 에테르(1.25 g, 10 mmol)를 0℃에서 20 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-요오도페놀(1.5 g, 5 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.38 g, 10 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고 20 ml의 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(20 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(0% 내지 5% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 무색 액체(79% 수율)로서 1.45 g의 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. LCMS: t<sub>R</sub> = 1.50분.

[1549] 단계 4: 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸의 합성

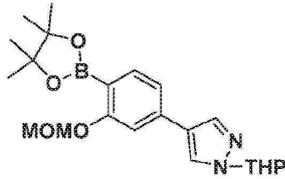


[1550]

[1551] 40 ml의 디옥산 및 4 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(3.3 g, 9.6 mmol), 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(2.67 g, 9.6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(866 mg, 1 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.66 g, 19.3 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 105℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 무색 오일(69% 수율)로서 2.5 g의 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸을 생성하였다. LCMS: m/z 367.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.03분.

[1552] 단계 5: 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피

란-2-일)-1H-피라졸의 합성



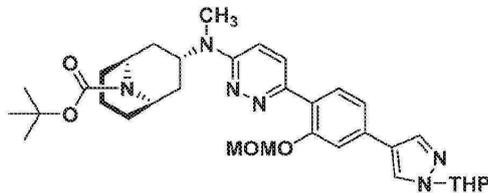
[1553]

[1554]

20 ml의 디옥산 중의 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(1.5 g, 4.1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(2.1 g, 8.2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(369 mg, 0.41 mmol) 및 KOAc(804 mg, 8.2 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 105°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축하고 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 무색 오일(48% 수율)로서 0.81 g의 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸을 생성하였다. LCMS: m/z 415.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.10분.

[1555]

단계 6: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트의 합성



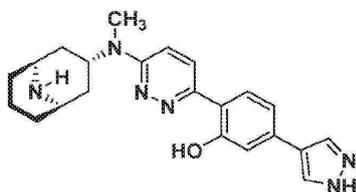
[1556]

[1557]

40 ml의 1,4-디옥산 및 8 ml의 물 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(1.7 g, 4.64 mmol), 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(2.5 g, 6.04 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(339 mg, 0.46 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.28 g, 9.28 mmol)의 혼합물을 탈기하고 질소 대기 하에서 2시간 동안 105°C에서 교반하였다. 그 다음, 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(5% 내지 60% EtOAc/석유에테르)로 정제하여, 옅은 황색 고체(77% 수율)로서 2.2 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트를 생성하였다. LCMS(A039): m/z 619.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.17분.

[1558]

단계 7: 표제 화합물: 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1559]

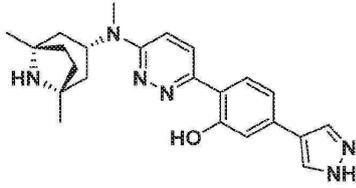
[1560]

디옥산 중의 4 N HCl의 10 ml 용액을 4 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-9-카복실레이트(2.2 g, 3.56 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하고 NH<sub>3</sub>/MeOH로 중화시키고 분취-HPLC로 정제하여, 황색 고체(65% 수율)로서 900 mg의 2-(6-(((1R,3s,5S)-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀을 생성하였다.

[1561]

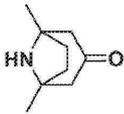
실시예 4: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-

(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1562]

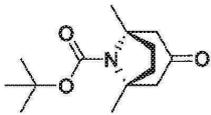
[1563] 단계 1: 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온의 합성



[1564]

[1565] 70 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 수산화칼륨(108 g, 1.93 mol)의 용액을 0℃에서 350 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 3-옥소펜탄이산(120 g, 822 mmol) 및 헥산-2,5-디온(49.2 g, 432 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 그 후, 667 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 염화암모늄(70.1 g, 1.32 mol) 및 NaOAc 삼수화물(70.1 g, 515 mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 1 N NaOH 수용액을 사용하여 생성된 용액의 pH를 약 9로 조절하였다. 혼합물을 약 72시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시간 동안 추가 1 N NaOH를 사용하여 pH를 대략 9로 유지하였다. 상기 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 l X 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 25% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 흑색 오일(25% 수율)로서 16.7 g의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온을 생성하였다. LCMS(039): m/z 154.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.20분; 순도: 85%.

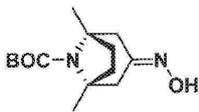
[1566] 단계 2: tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1567]

[1568] 500 ml의 1,4-디옥산 중의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온(24 g, 163 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(35.6 g, 326 mmol) 및 DIPEA(31.5 g, 244 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 70℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(수율: 42%)로서 16.7 g의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS(042): m/z 198.1 [M-55]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.40분; 순도: 100%.

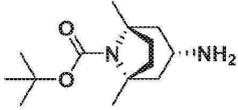
[1569] 단계 3: tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1570]

[1571] 250 ml의 에탄올 중의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(16.7 g, 66 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(18.2 g, 26.4 mmol) 및 아세트산나트륨(10.8 g, 132 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 70℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하였다. 200 ml의 EtOAc 및 60 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 염수(50 ml)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 고체(93% 수율)로서 16.7 g의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS (039): m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.92분; 순도: 100%.

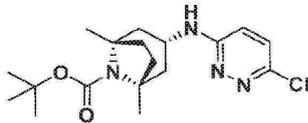
[1572] 단계 4: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1573]

[1574] 나트륨 금속(40.2 g, 1.75 mol)을 1000 ml의 n-PrOH 중의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(26.8 g, 0.1 mol)의 혼합물에 적가하고 1시간에 걸쳐 110°C까지 가열하였다. 첨가 후, 혼합물을 추가 1시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(500 ml)로 조심스럽게 킨칭하였다. 유기 층을 분리하고 농축하였다. DCM(500 ml)을 잔사에 첨가하였다. 고체를 여과하여 제거하였고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 오일(수율: 79%)로서 20 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS(A038): m/z 255.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.37분; 순도: 99%.

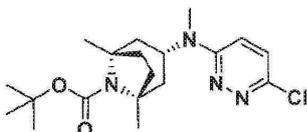
[1575] 단계 5: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1576]

[1577] 500 ml의 DMSO 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(20 g, 78.7 mmol), 3,6-디클로로피리다진(23.3 g, 157.5 mmol) 및 DIPEA(20.48 g, 157.5 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 120°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 킨칭하고 에틸 아세테이트(500 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 용매의 제거 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(수율: 61%)로서 17.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS(O38): m/z 367.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.88분; 순도: 99%.

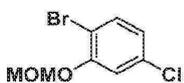
[1578] 단계 6: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1579]

[1580] 수소화나트륨(2.87 g, 71.7 mmol)을 0°C에서 400 ml의 DMF 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(17.5 g, 47.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0°C에서 20분 동안 교반한 후, CH<sub>3</sub>I(13.58 g, 95.6 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 H<sub>2</sub>O로 킨칭하고 EtOAc(300 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(30% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(80% 수율)로서 14.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS(O39): m/z 381.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.17분; 순도: 99%.

[1581] 단계 7: 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성

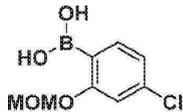


[1582]

[1583] 수소화나트륨(1.85 g, 46.3 mmol, 팜유 중의 60%)을 0°C에서 150 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-클로로페놀(8 g,

38.6 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 30분 동안 0℃에서 교반한 후, 브롬화메톡시메틸(7.25 g, 58 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(15 ml)으로 퀀칭하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일(84% 수율)로서 8.1 g의 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H). LCMS: t<sub>R</sub> = 1.51분.

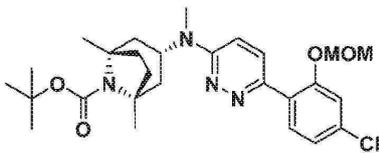
[1584] 단계 8: 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산의 합성



[1585]

[1586] n-BuLi의 THF 용액(5.76 ml, 14.4 mmol)을 -78℃에서 질소 하에서 40 ml의 THF 중의 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠(3 g, 12 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 40분 동안 -78℃에서 교반한 후, B(OMe)<sub>3</sub>(2 g, 19.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반하였다. NH<sub>4</sub>Cl 수용액(10 ml)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(20 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 염수(10 ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 3% EtOAc/석유 에테르로부터 재결정화하여, 희백색 고체(62% 수율)로서 1.6 g의 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산을 생성하였다. LCMS: m/z 199.1 [M-OH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.65분.

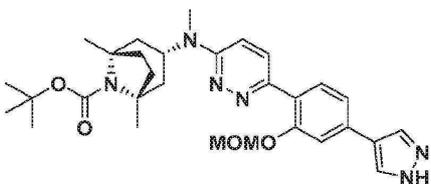
[1587] 단계 9: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1588]

[1589] 80 ml의 디옥산 및 8 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(6 g, 16.4 mmol), 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산(5.3 g, 24.6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.6 mg, 2 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.53 mg, 32.8 mmol)의 혼합물을 탈기하고 7시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 60% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(57% 수율)로서 4.52 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 517.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.86분.

[1590] 단계 10: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성

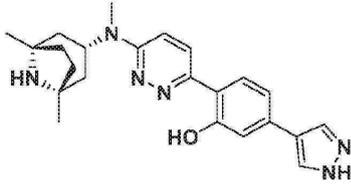


[1591]

[1592] 100 ml의 디옥산 및 50 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(14.5 g, 28.1 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(10.9 g, 56.2 mmol), 촉매(2.21 g, 2.82 mmol) 및

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(11.9 g, 56.2 mmol)의 혼합물을 탈기하고 5시간 동안 100℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 80% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(72% 수율)로서 11.1 g의 tert-부틸(1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 549.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.09분.

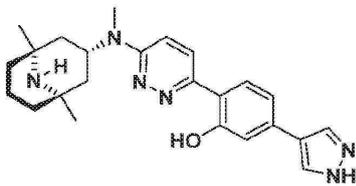
[1593] 단계 10: 표제 화합물: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1594]

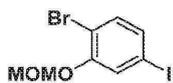
[1595] 디옥산 중의 4 N HCl 용액(80 ml)을 실온에서 80 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 tert-부틸(1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(16 g, 29.2 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 농축하였다. 잔사를 물에 용해시켰다. pH 값을 9로 조절하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(4/1, v/v)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 60% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 황색 고체(84% 수율)로서 11.2 g의 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀을 생성하였다.

[1596] **실시예 5: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성**



[1597]

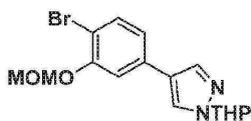
[1598] 단계 1: 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1599]

[1600] 브롬화메톡시메틸(1.25 g, 10 mmol)을 0℃에서 20 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-요오도페놀(1.5 g, 5 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.38 g, 10 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고 20 ml의 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(20 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(0% 내지 5% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 무색 액체(79% 수율)로서 1.45 g의 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. LCMS: t<sub>R</sub> = 1.50분.

[1601] 단계 2: 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸의 합성

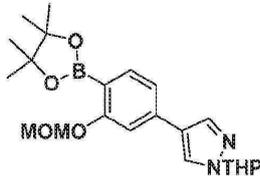


[1602]

[1603] 40 ml의 디옥산 및 4 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(3.3 g, 9.6 mmol), 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(2.67 g, 9.6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(866 mg, 1 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.66 g, 19.3 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 105℃에서 교반하

였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 무색 오일(69% 수율)로서 2.5 g의 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸을 생성하였다. LCMS: m/z 367.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.03분.

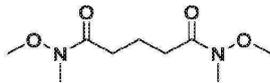
[1604] 단계 3: 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸의 합성



[1605]

[1606] 20 ml의 디옥산 중의 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(1.5 g, 4.1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(2.1 g, 8.2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(369 mg, 0.41 mmol) 및 KOAc(804 mg, 8.2 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 105°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하고 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 무색 오일(48% 수율)로서 0.81 g의 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸을 생성하였다. LCMS: m/z 415.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.10분.

[1607] 단계 4: N1,N5-디메톡시-N1,N5-디메틸글루타르아미드의 합성



[1608]

[1609] 이염화글루타로일(50 g, 0.299 mol)을 30분에 걸쳐 0°C에서 1000 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(64 g, 0.658 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(121.2 g, 1.2 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 500 ml의 물을 상기 혼합물에 첨가하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1000 ml X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 1% HCl 용액 및 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하여, 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용된 갈색 오일(85% 수율)로서 55 g의 N1,N5-디메톡시-N1,N5-디메틸글루타르아미드를 생성하였다. LCMS: m/z 219.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.26분.

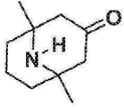
[1610] 단계 5: 헵탄-2,6-디온의 합성



[1611]

[1612] 브롬화메틸마그네슘(250 ml, 0.756 mol)을 30분에 걸쳐 0°C에서 800 ml의 무수 THF 중의 N1,N5-디메톡시-N1,N5-디메틸글루타르아미드(55 g, 0.252 mol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 모든 그리그나드 시약을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 물 50 ml를 상기 혼합물에 첨가한 후, 1% HCl 수용액 300 ml를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(1000 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 1% HCl 수용액 및 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 중의 10% 내지 50% 에틸 아세테이트)으로 정제하여, 갈색을 띤 고체(40% 수율)로서 13 g의 헵탄-2,6-디온을 생성하였다. LCMS: m/z 129.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.24분.

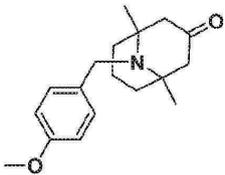
[1613] 단계 6: 1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온의 합성



[1614]

[1615] 아세트산암모늄(18.3 g, 0.238 mol) 및 아세톤 디카복실산(34.7 g, 0.238 mol)을 실온에서 AcOH(49 ml) 중의 헵탄-2,6-디온(5.07 g, 39.6 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 물로 희석하였다. 수성 층을 분리하고 10% HCl 수용액 (pH = 1)으로 산성화한 후 EtOAc로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물로 추출하였다. 조합된 수성 층을 20% NaOH(pH =11)으로 염기성화하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3회)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 50% 에틸 아세테이트 내지 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 10% MeOH)로 정제하여, 어두운 적색 오일로서 1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온(2.0 g, 30% 수율)을 생성하였다. LCMS: m/z 168.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.24분.

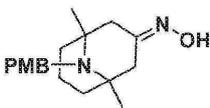
[1616] 단계 7: 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온의 합성



[1617]

[1618] 50 ml의 아세톤 중의 1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온(2.0 g, 11.98 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.3 g, 24 mmol) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(2.2 g, 14.4 mmol)의 용액을 질소 보호 하에서 16시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰고, 50 ml의 물을 이 혼합물에 첨가하였고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색을 띤 고체(2.4 g, 70% 수율)로서 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온을 생성하였다. LCMS: m/z 288.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.22분.

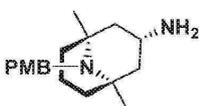
[1619] 단계 8: 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온 옥심의 합성



[1620]

[1621] 150 ml의 에탄올 중의 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온(8.5 g, 29.62 mmol) 및 NH<sub>2</sub>OH HCl(4.1 g, 60 mmol)의 용액을 3시간 동안 85℃까지 가열하였다. 그 후, 혼합물을 농축하여 잔사를 수득하였고, 이 잔사를 물에 용해시키고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 수용액으로 pH를 8로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 백색 고체(8.1 g, 90% 수율)로서 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온 옥심을 생성하였다. LCMS: m/z 303.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.19분.

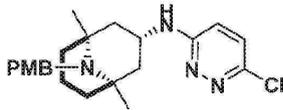
[1622] 단계 9: (1R,3S,5S)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성



[1623]

[1624] 나트륨(6.72 g, 280 mmol)을 105℃에서 100 ml의 프로판올 중의 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로 [3.3.1]노난-3-온 옥심(8.1 g, 26.82 mmol)의 교반된 용액에 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 1시간 동안 105℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 100 ml의 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(150 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 무색 오일(6.3 g, 82% 수율)로서 (1R,3s,5S)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 289.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.18분.

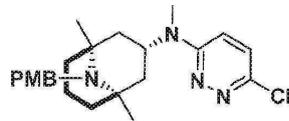
[1625] 단계 10: (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성



[1626]

[1627] 100 ml의 DMSO 중의 (1R,3s,5S)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(6.3 g, 21.88 mmol), 3,6-디클로로피리다진(3.9 g, 26.26 mmol) 및 DIPEA(5.4 g, 42 mmol)의 용액을 질소 보호 하에서 6시간 동안 140℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 100 ml의 물을 이 혼합물에 첨가하고 에틸 아세테이트(105 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 및 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 고체(4.2 g, 50% 수율)로서 (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 401.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.39분.

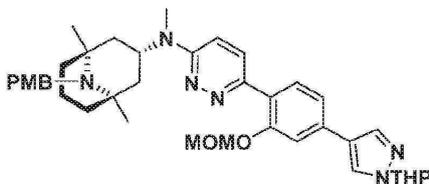
[1628] 단계 11: (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성



[1629]

[1630] 수소화나트륨(768 mg, 16 mmol, 광유 중의 60%)을 실온에서 100 ml의 THF 중의 (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(4.2 g, 10.5 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후, 요오드화메틸(1.78 g, 12.6 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 50℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 50 ml의 물로 킨칭하고 에틸 아세테이트(100 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 고체(2.7 g, 60% 수율)로서 (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 415.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.42분.

[1631] 단계 12: (1R,3s,5S)-9-(4-메톡시벤질)-N-(6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성

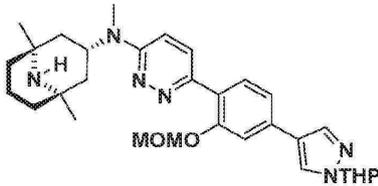


[1632]

[1633] 5 ml의 디옥산 및 1 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(120 mg, 0.3 mmol), 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(120 mg, 0.3 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(22 mg,

0.03 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(81 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 탈기하고 6시간 동안 85℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색을 띤 고체(50% 수율)로서 100 mg의 (1R,3s,5S)-9-(4-메톡시벤질)-N-(6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 667.5 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.51분.

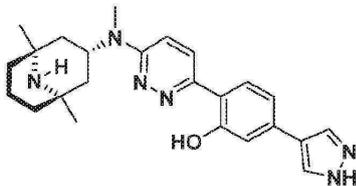
[1634] 단계 13: (1R,3s,5S)-N-(6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성



[1635]

[1636] MeOH(5 ml) 중의 (1R,3s,5S)-9-(4-메톡시벤질)-N-(6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(100 mg, 0.15 mmol) 및 Pd(OH)<sub>2</sub>(100 mg)의 용액을 6시간 동안 수소 풍선 하에서 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 농축하여, 황색을 띤 고체(52 mg, 78% 수율)로서 (1R,3s,5S)-N-(6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 547.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.54분.

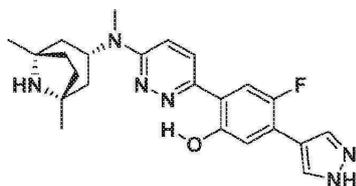
[1637] 단계 13: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1638]

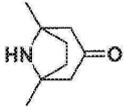
[1639] 디옥산 중의 10 ml HCl(4 N) 중의 (1R,3s,5S)-N-(6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(52 mg, 0.095 mmol)의 용액을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 메탄올 중의 암모니아 용액(7 N)을 첨가하여 pH를 9로 조절하였다. 혼합물을 농축하고 실리카 겔 컬럼(80% MeOH/EtOAc)으로 정제하여, 황색 고체(60% 수율)로서 25 mg의 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.15 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.21-7.20 (m, 2H), 6.08-6.03 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.15-1.76 (m, 9H), 1.48 (s, 6H). LCMS: m/z 419.20 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.34분.

[1640] 실시예 6: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1641]

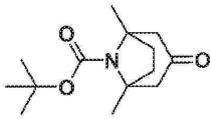
[1642] 단계 1: 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온의 합성



[1643]

[1644] 70 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 수산화칼륨(108 g, 1.93 mol)을 0°C에서 350 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 3-옥소펜탄이산(120 g, 822 mmol) 및 핵산-2,5-디온(49.2 g, 432 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 667 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 NH<sub>4</sub>Cl(70.1 g, 1.32 mol) 및 NaOAc 삼수화물(70.1 g, 515 mmol)을 첨가하였다. 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시간 동안 추가 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 ℓ X 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 25% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 흑색 오일(25% 수율)로서 16.7 g의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온을 생성하였다. LCMS: m/z 154.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.20분.

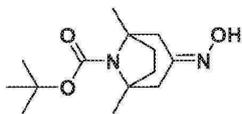
[1645] 단계 2: tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1646]

[1647] 500 ml의 1,4-디옥산 중의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온(24 g, 163 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(35.6 g, 326 mmol) 및 DIPEA(31.5 g, 244 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(수율: 42%)로서 16.7g의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 198.1 [M-55]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.40분.

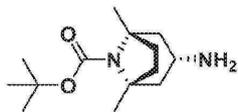
[1648] 단계 3: tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1649]

[1650] 250 ml의 EtOH 중의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(16.7 g, 66 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(18.2 g, 26.4 mmol) 및 NaOAc(10.8 g, 132 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하였다. 200 ml의 EtOAc 및 60 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 염수(50 ml)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 고체(93% 수율)로서 16.7 g의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.92분.

[1651] 단계 4: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성

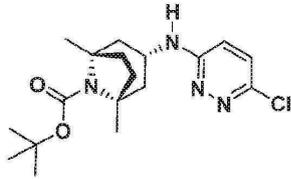


[1652]

[1653] 나트륨(40.2 g, 1.75 mol)을 1000 ml의 n-PrOH 중의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(26.8 g, 0.1 mol)의 혼합물에 나누어 첨가하고 1시간에 걸쳐 110°C까지 가열하였다. 첨가 후, 혼합물을 추가 1시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(500 ml)로 쉐킷하였다. 유기 층을 분리하고 농축하였다. DCM(500 ml)을 잔사에 첨가하였다. 고체를 여과하여 제거하였고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 오일(수율: 79%)로서 20 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS:

$m/z$  255.3  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 1.37$ 분.

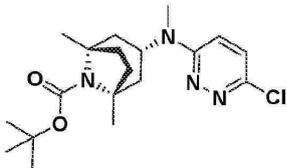
[1654] 단계 5: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1655]

[1656] 500 ml의 DMSO 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (20 g, 78.7 mmol), 3,6-디클로로피리다진(23.3 g, 157.5 mmol) 및 DIPEA(20.48 g, 157.5 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 120°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 에틸 아세테이트(500 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 용매의 제거 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(수율: 61%)로서 17.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS:  $m/z$  367.2  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 1.88$ 분.

[1657] 단계 6: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1658]

[1659] 수소화나트륨(2.87 g, 71.7 mmol, 광유 중의 60%)을 0°C에서 400 ml의 DMF 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(17.5 g, 47.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0°C에서 20분 동안 교반한 후, CH<sub>3</sub>I(13.58 g, 95.6 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(300 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(30% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(80% 수율)로서 14.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS:  $m/z$  381.2  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 2.17$ 분.

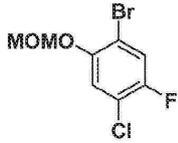
[1660] 단계 7: 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀의 합성



[1661]

[1662] 브롬(3.52 g, 22 mmol)을 실온에서 80 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 3-클로로-4-플루오로페놀(4.02 g, 20 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고 10 ml의 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하였다. 유기 층을 모으고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(44% 수율)로서 2.5 g의 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H). LCMS:  $t_R = 1.44$ 분.

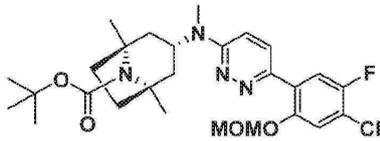
[1663] 단계 8: 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1664]

[1665] 수소화나트륨(215 mg, 5.4 mmol)을 0°C에서 14 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀(1 g, 4.48 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 브로모(메톡시)메탄(428 mg, 8 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 10 ml의 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 켄칭하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 컬럼(0% 내지 8% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(70% 수율)로서 1.01 g의 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

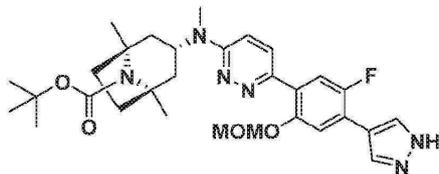
[1666] 단계 9: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1667]

[1668] 200 ml의 디옥산 중의 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠(8.5 g, 31.7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(12.1 g, 47.5 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.86 g, 2.54 mmol) 및 아세트산칼륨(6.2 g, 63.4 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 100°C에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(8 g, 21.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.8 g, 42.3 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(30 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 100°C에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 25% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 밝은 황색 고체(53% 수율)로서 6 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 535.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.40분.

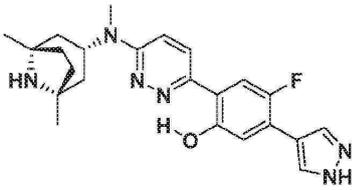
[1669] 단계 10: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1670]

[1671] 2 ml의 1,4-디옥산 및 0.4 ml의 물 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(120 mg, 0.22 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(66 mg, 0.34 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(20 mg, 0.028 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(77 mg, 0.56 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고 밀봉하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 MW 하에서 130°C에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 백색 고체(72% 수율)로서 90 mg의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 567.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.59분.

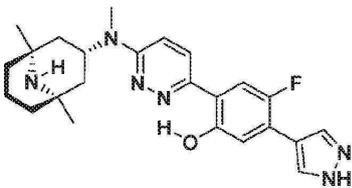
[1672] 단계 11: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1673]

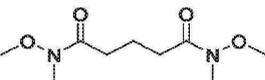
[1674] 디옥산 중의 HCl 용액(4 N, 4 ml)을 2 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(90 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하고 NH<sub>3</sub>/MeOH로 중화시키고 분취-HPLC로 정제하여, 황색 고체(54% 수율)로서 32 mg의 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.56 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 6H), 1.17 (s, 6H). LCMS(A038): m/z 423.3[M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.36분.

[1675] **실시예 7: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성**



[1676]

[1677] 단계 1: N1,N5-디메톡시-N1,N5-디메틸글루타르아미드의 합성



[1678]

[1679] 이염화글루타로일(50 g, 0.299 mol)을 30분에 걸쳐 0°C에서 1000 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(64 g, 0.658 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(121.2 g, 1.2 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 500 ml의 물을 혼합물에 첨가하였고, 이 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1000 ml X 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 1% HCl 용액 및 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하여, 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용된 갈색 오일(85% 수율)로서 55 g의 N1,N5-디메톡시-N1,N5-디메틸글루타르아미드를 생성하였다. LCMS: m/z 219.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.26분.

[1680]

단계 2: 헵탄-2,6-디온의 합성

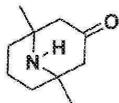


[1681]

[1682] 브롬화메틸마그네슘(250 ml, 0.756 mol)을 30분에 걸쳐 0°C에서 800 ml의 THF 중의 N1,N5-디메톡시-N1,N5-디메틸글루타르아미드(55 g, 0.252 mol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 50 ml의 물을 혼합물에 첨가한 후, 1% HCl 수용액 300 ml를 첨가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(1000 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 1% HCl 수용액 및 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(석유 에테르 중의 10% 내지 50% 에틸 아세테이트)으로

정제하여, 갈색을 띤 고체(40% 수율)로서 13 g의 헵탄-2,6-디온을 생성하였다. LCMS:  $m/z$  129.1  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 1.24$ 분.

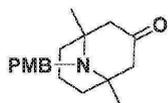
[1683] 단계 3: 1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온의 합성



[1684]

[1685] 아세트산암모늄(18.3 g, 0.238 mol) 및 아세톤 디카복실산(34.7 g, 0.238 mol)을 실온에서 AcOH(49 ml) 중의 헵탄-2,6-디온(5.07 g, 39.6 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 0°C까지 냉각시키고  $CH_2Cl_2$  및 물로 희석하였다. 수성 층을 분리하고 10% HCl 수용액 (pH = 1)으로 산성화한 후, AcOEt로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물로 추출하였다. 조합된 수성 층을 20% NaOH(pH = 11)으로 염기성화하고  $CH_2Cl_2$ (3회)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을  $K_2CO_3$  위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중의 50% 에틸 아세테이트 내지  $CH_2Cl_2$  중의 10% MeOH)로 정제하여, 어두운 적색 오일로서 1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온(2.0 g, 30% 수율)을 생성하였다. LCMS:  $m/z$  168.2  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 1.24$ 분.

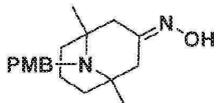
[1686] 단계 4: 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온의 합성



[1687]

[1688] 50 ml의 아세톤 중의 1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온(2.0 g, 11.98 mmol),  $K_2CO_3$ (3.3 g, 24 mmol) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(2.2 g, 14.4 mmol)의 용액을 질소 보호 하에서 16시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰고, 50 ml의 물을 이 혼합물에 첨가한 후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수  $Na_2SO_4$  위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 황색을 띤 고체(2.4 g, 70% 수율)로서 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온을 생성하였다. LCMS:  $m/z$  288.2  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 1.22$ 분.

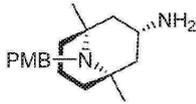
[1689] 단계 5: 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온 옥심의 합성



[1690]

[1691] 150 ml의 에탄올 중의 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온(8.5 g, 29.62 mmol) 및  $NH_2OH \cdot HCl$ (4.1 g, 60 mmol)의 용액을 3시간 동안 85°C까지 가열하였다. 그 후, 혼합물을 농축하여 잔사를 수득하였고, 이 잔사를 물에 용해시켰고  $Na_2CO_3$ 의 수용액을 사용하여 pH를 8로 조절하였다. 혼합물 에틸 아세테이트 (200 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수  $Na_2SO_4$  위에서 건조하고 농축하여, 백색 고체(8.1 g, 90% 수율)로서 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온 옥심을 생성하였다. LCMS:  $m/z$  303.1  $[M+H]^+$ ;  $t_R = 1.19$ 분.

[1692] 단계 6: (1R,3s,5S)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성



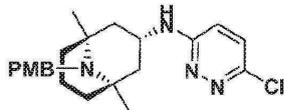
[1693]

[1694]

나트륨(6.72 g, 280 mmol)을 105°C에서 100 ml의 프로판올 중의 9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-온 옥심(8.1 g, 26.82 mmol)의 교반된 용액에 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 1시간 동안 105°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였고 100 ml의 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(150 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 무색 오일(6.3 g, 82% 수율)로서 (1R,3S,5S)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 289.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.18분.

[1695]

단계 7: (1R,3S,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성



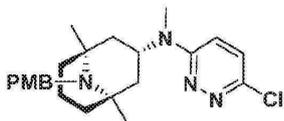
[1696]

[1697]

100 ml의 DMSO 중의 (1R,3S,5S)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(6.3 g, 21.88 mmol), 3,6-디클로로피리다진(3.9 g, 26.26 mmol) 및 DIPEA(5.4 g, 42 mmol)의 용액을 질소 보호 하에서 140°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 100 ml의 물을 이 혼합물에 첨가하고 에틸 아세테이트(105 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 고체(4.2 g, 50% 수율)로서 (1R,3S,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 401.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.39분.

[1698]

단계 8: (1R,3S,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성



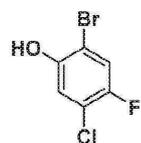
[1699]

[1700]

수소화나트륨(768 mg, 16 mmol, 광유 중의 60%)을 실온에서 100 ml의 THF 중의 (1S,3R)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(4.2 g, 10.5 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후, 요오드화메틸(1.78 g, 12.6 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 50°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 50 ml의 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트(100 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르 중의 10% 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 갈색 고체(2.7 g, 60% 수율)로서 (1S,3R)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 415.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.42분.

[1701]

단계 9: 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀의 합성



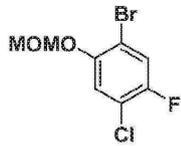
[1702]

[1703]

브롬(3.52 g, 22 mmol)을 실온에서 80 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 3-클로로-4-플루오로페놀(4.02 g, 20 mmol)의 교반된

용액에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고 10 ml의 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 킬링하였다. 유기층을 모으고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(44% 수율)로서 2.5 g의 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H). LCMS: t<sub>R</sub> = 1.44분.

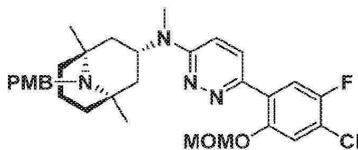
[1704] 단계 10: 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1705]

[1706] 수소화나트륨(215 mg, 5.4 mmol, 광유 중의 60%)을 0°C에서 14 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀(1 g, 4.48 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 브로모(메톡시)메탄(428 mg, 8 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 10 ml의 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 킬링하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 컬럼(0% 내지 8% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(70% 수율)로서 1.01 g의 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

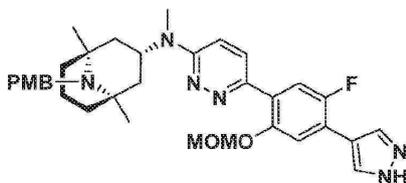
[1707] 단계 11: (1R,3s,5S)-N-(6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성



[1708]

[1709] 8 ml의 디옥산 중의 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠(600 mg, 2.22 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(677 mg, 2.66 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(325 mg, 0.44 mmol) 및 KOAc(435 mg, 4.44 mmol)의 혼합물을 탈기하고 6시간 동안 100°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰고, (1R,3s,5S)-N-(6-클로로피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(735 mg, 1.78 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(325 mg, 0.44 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(613 mg, 4.44 mmol) 및 1 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 2시간 동안 100°C에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(40% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 갈색 고체(49% 수율)로서 615 mg의 (1R,3s,5S)-N-(6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 569.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.54분.

[1710] 단계 12: (1R,3s,5S)-N-(6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민의 합성

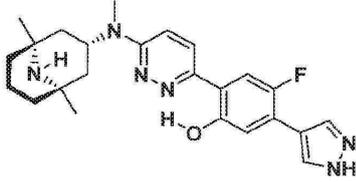


[1711]

[1712] 2 ml의 디옥산 및 0.3 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 (1R,3s,5S)-N-(6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(188 mg, 0.33 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(65 mg, 0.33 mmol), 촉매(52 mg, 0.07 mmol) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(141 mg, 0.66 mmol)의 혼합물을 탈기하고 16시간 동안 100°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하

고 실리카 겔 컬럼(40% 내지 100% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(57% 수율)로서 113 mg의 (1R,3s,5S)-N-(6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민을 생성하였다. LCMS: m/z 601.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.27분.

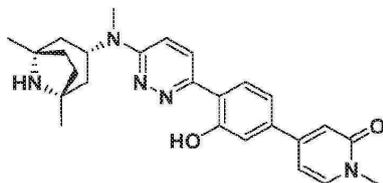
[1713] 단계 13: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1714]

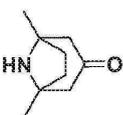
[1715] 10 ml의 TFA 중의 (1R,3s,5S)-N-(6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)-9-(4-메톡시벤질)-N,1,5-트리메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-아민(113 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 72시간 동안 70°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였고, NH<sub>3</sub>/MeOH(7 N)을 첨가하여 pH를 9로 만들고 농축하고 실리카 겔 컬럼(80% MeOH/EtOAc)으로 정제하여, 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-9-아자비사이클로[3.3.1]노난-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-4-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)페놀(13 mg, 16% 수율)을 생성하였다. H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.52 (s, 1H), 13.13 (s, 1H), 8.22 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.18-7.91 (m, 2H), 7.80 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 2H), 5.74 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.63 (m, 5H), 1.56-1.24 (m, 4H), 1.05 (s, 6H). LCMS: m/z 437.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.77분.

[1716] 실시예 8: 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성



[1717]

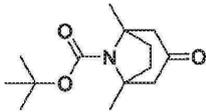
[1718] 단계 1: 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온의 합성



[1719]

[1720] 70 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 수소화칼륨(108 g, 1.93 mol)을 0°C에서 350 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 3-옥소펜탄이산(120 g, 822 mmol) 및 hexan-2,5-디온(49.2 g, 432 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 667 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 NH<sub>4</sub>Cl(70.1 g, 1.32 mol) 및 NaOAc 삼수화물(70.1 g, 515 mmol)을 첨가하였다. 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시간 동안 추가 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 ℓ X 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 25% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 흑색 오일(25% 수율)로서 16.7 g의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온을 생성하였다. LCMS: m/z 154.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.20분; 순도: 85%.

[1721] 단계 2: tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



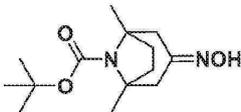
[1722]

[1723]

500 ml의 1,4-디옥산 중의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온(24 g, 163 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(35.6 g, 326 mmol) 및 DIPEA(31.5 g, 244 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 70℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(수율: 42%)로서 16.7g의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 198.1 [M-55]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.40분; 순도: 100%.

[1724]

단계 3: tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



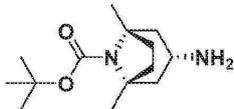
[1725]

[1726]

250 ml의 EtOH 중의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(16.7 g, 66 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(18.2 g, 26.4 mmol) 및 NaOAc(10.8 g, 132 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 70℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하였다. 200 ml의 EtOAc 및 60 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 염수(50 ml)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 고체(93% 수율)로서 16.7 g의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.92분; 순도: 100%.

[1727]

단계 4: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



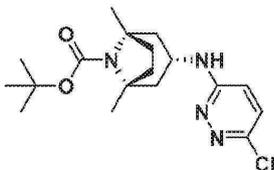
[1728]

[1729]

나트륨(40.2 g, 1.75 mol)을 1000 ml의 n-PrOH 중의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(26.8 g, 0.1 mol)의 혼합물에 나누어 첨가하고 1시간에 걸쳐 110℃까지 가열하였다. 첨가 후, 혼합물을 추가 1시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(500 ml)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고 농축하였다. DCM(500 ml)을 잔사에 첨가하였다. 고체를 여과하여 제거하였고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 오일(수율: 79%)로서 20 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 255.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.37분; 순도: 99%.

[1730]

단계 5: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



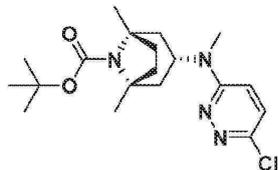
[1731]

[1732]

500 ml의 DMSO 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(20 g, 78.7 mmol), 3,6-디클로로피리다진(23.3 g, 157.5 mmol) 및 DIPEA(20.48 g, 157.5 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 120℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 에틸 아세테이트(500 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 용매의 제거 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(수율: 61

%)로서 17.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로 [3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 367.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.88분; 순도: 99%.

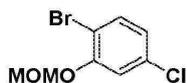
[1733] 단계 6: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1734]

[1735] 수산화나트륨(2.87 g, 71.7 mmol)을 0℃에서 400 ml의 DMF 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(17.5 g, 47.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 요오도메탄(13.58 g, 95.6 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(300 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(30% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(80% 수율)로서 14.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 381.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.17분; 순도: 99%.

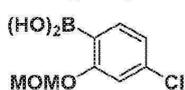
[1736] 단계 7: 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1737]

[1738] 수산화나트륨(185 g, 46.3 mmol, 광유 중의 60%)을 0℃에서 150 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-클로로페놀(8 g, 38.6 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, MOMBr(7.25 g, 58 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(15 ml)으로 켄칭하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일(84% 수율)로서 8.1 g의 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H). LCMS: t<sub>R</sub> = 1.51분.

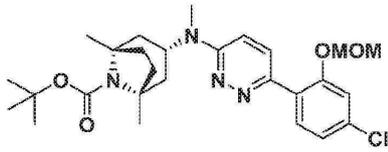
[1739] 단계 8: 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산의 합성



[1740]

[1741] hexan 중의 n-BuLi 용액(5.76 ml, 14.4 mmol)을 -78℃에서 질소 하에서 40 ml의 THF 중의 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠(3 g, 12 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 40분 동안 -78℃에서 교반한 후, B(OMe)<sub>3</sub>(2 g, 19.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반하였다. NH<sub>4</sub>Cl 수용액(10 ml)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(20 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 염수(10 ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 3% EtOAc/석유 에테르로부터 재결정화하여, 회백색 고체(62% 수율)로서 1.6 g의 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산을 생성하였다. LCMS: m/z 199.1 [M-OH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.65분.

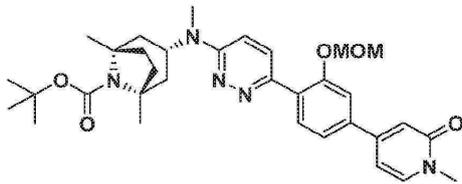
[1742] 단계 9: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1743]

[1744] 80 ml의 디옥산 및 8 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(6 g, 16.4 mmol), 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산(5.3 g, 24.6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.6 mg, 2 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.53 mg, 32.8 mmol)의 혼합물을 탈기하고 7시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 60% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(57% 수율)로서 4.52 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 517.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.86분.

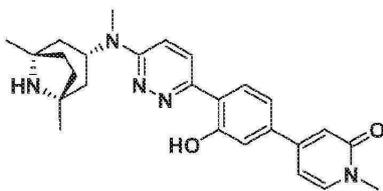
[1745] 단계 10: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1746]

[1747] 30 ml의 디옥산 및 10 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(4 g, 7.75 mmol), 1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일보론산(1.77 g, 11.6 mmol), 촉매(610 mg mg, 0.78 mmol) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.29 g, 15.5 mmol)의 혼합물을 탈기하고 6시간 동안 100℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(0% 내지 15% MeOH/EtOAc)으로 정제하여, 백색 고체(77% 수율)로서 4.2 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 590.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.09분.

[1748] 단계 11: 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성



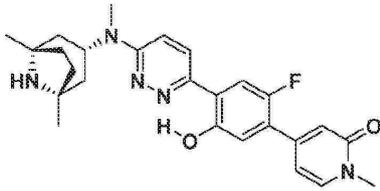
[1749]

[1750] 디옥산 중의 4 N HCl 용액 30 ml를 20 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 20 ml의 MeOH 중의 (1R,3s,5S)-tert-부틸 3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(3 g, 5.1 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 물에 용해시켰다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액을 첨가하여 pH를 9로 조절하였다. 고체를 모아 진공에서 건조하여, 황색 고체(80% 수율)로서 2.15 g의 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-3-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온을 생성하였다.

[1751] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.75 (s, 1H), 8.25 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 6H), 1.23 (s, 6H).

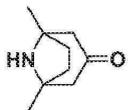
LCMS: m/z 446.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.72분.

[1752] 실시예 9: 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성



[1753]

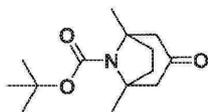
[1754] 단계 1: 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온의 합성



[1755]

[1756] 70 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 수산화칼륨(108 g, 1.93 mol)을 0°C에서 350 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 3-옥소펜탄이산(120 g, 822 mmol) 및 핵산-2,5-디온(49.2 g, 432 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 667 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 NH<sub>4</sub>Cl(70.1 g, 1.32 mol) 및 NaOAc 삼수화물(70.1 g, 515 mmol)을 첨가하였다. 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시간 동안 추가 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 ℓ X 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 25% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 흑색 오일(25% 수율)로서 16.7 g의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온을 생성하였다. LCMS: m/z 154.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.20분.

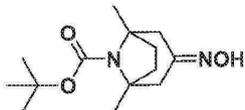
[1757] 단계 2: tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1758]

[1759] 500 ml의 1,4-디옥산 중의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온(24 g, 163 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(35.6 g, 326 mmol) 및 DIPEA(31.5 g, 244 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(수율: 42%)로서 16.7g의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 198.1 [M-55]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.40분.

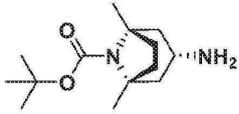
[1760] 단계 3: tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1761]

[1762] 250 ml의 EtOH 중의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(16.7 g, 66 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(18.2 g, 26.4 mmol) 및 NaOAc(10.8 g, 132 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하였다. 200 ml의 EtOAc 및 60 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 염수(50 ml)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 고체(93% 수율)로서 16.7 g의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.92분.

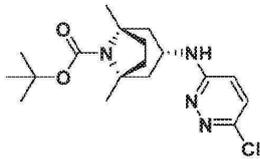
[1763] 단계 4: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1764]

[1765] 나트륨(40.2 g, 1.75 mol)을 1000 ml의 n-PrOH 중의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(26.8 g, 0.1 mol)의 혼합물에 나누어 첨가하고 1시간에 걸쳐 110°C까지 가열하였다. 첨가 후, 혼합물을 추가 1시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(500 ml)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고 농축하였다. DCM(500 ml)을 잔사에 첨가하였다. 고체를 여과하여 제거하였고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 오일(수율: 79%)로서 20 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 255.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.37분.

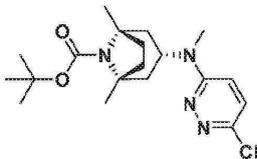
[1766] 단계 5: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1767]

[1768] 500 ml의 DMSO 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (20 g, 78.7 mmol), 3,6-디클로로피리다진(23.3 g, 157.5 mmol) 및 DIPEA(20.48 g, 157.5 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 120°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 에틸 아세테이트(500 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 용매의 제거 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(수율: 61%)로서 17.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 367.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.88분.

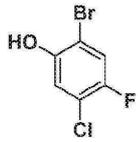
[1769] 단계 6: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1770]

[1771] 수소화나트륨(2.87 g, 71.7 mmol, 광유 중의 60%)을 0°C에서 400 ml의 DMF 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(17.5 g, 47.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0°C에서 20분 동안 교반한 후, CH<sub>3</sub>I(13.58 g, 95.6 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(300 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(30% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(80% 수율)로서 14.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 381.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.17분.

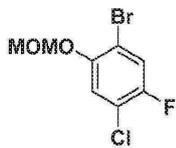
[1772] 단계 7: 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀의 합성



[1773]

[1774] 브롬(3.52 g, 22 mmol)을 실온에서 80 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 3-클로로-4-플루오로페놀(4.02 g, 20 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고 10 ml의 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하였다. 유기층을 모아 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(44% 수율)로서 2.5 g의 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H). LCMS: t<sub>R</sub> = 1.44분.

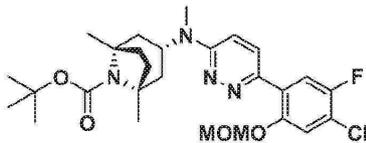
[1775] 단계 8: 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1776]

[1777] 수소화나트륨(215 mg, 5.4 mmol)을 0°C에서 14 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀(1 g, 4.48 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 브로모(메톡시)메탄(428 mg, 8 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 10 ml의 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 켄칭하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 컬럼(0% 내지 8% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(70% 수율)로서 1.01 g의 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

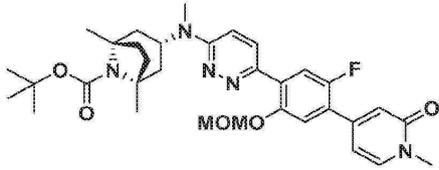
[1778] 단계 9: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1779]

[1780] 200 ml의 디옥산 중의 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠(8.5 g, 31.7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(12.1 g, 47.5 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.86 g, 2.54 mmol) 및 KOAc(6.2 g, 63.4 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 100°C에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(8 g, 21.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.8 g, 42.3 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(30 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 100°C에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 25% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 밝은 황색 고체(53% 수율)로서 6 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 535.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.40분.

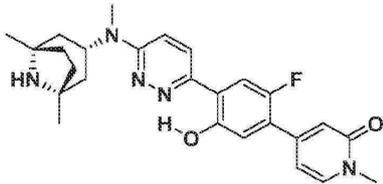
[1781] 단계 10: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1782]

[1783] 2 ml의 1,4-디옥산 및 0.4 ml의 물 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(120 mg, 0.22 mmol), 1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일보론산(63 mg, 0.27 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(20 mg, 0.028 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(77 mg, 0.56 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고 밀봉하였다. 혼합물을 2시간 동안 MW 하에서 130°C에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 백색 고체(82% 수율)로서 110 mg의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 608.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.59분.

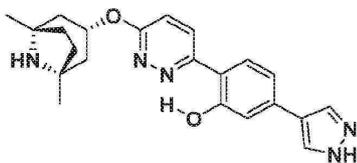
[1784] 단계 11: 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성



[1785]

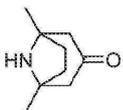
[1786] 디옥산 중의 4 N HCl 용액 4 ml를 2 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-2-(메톡시메톡시)-4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(100 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하고 NH<sub>3</sub>/MeOH로 중화시키고 분취-HPLC로 정제하여, 황색 고체(50% 수율)로서 37 mg의 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온을 생성하였다.

[1787] **실시예 10: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성**



[1788]

[1789] 단계 1: 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온의 합성

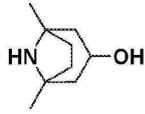


[1790]

[1791] 70 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 수산화칼륨(108 g, 1.93 mol)을 0°C에서 350 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 3-옥소펜탄이산(120 g, 822 mmol) 및 hexan-2,5-dione(49.2 g, 432 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 667 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 NH<sub>4</sub>Cl(70.1 g, 1.32 mol) 및 NaOAc 삼수화물(70.1 g, 515 mmol)을 첨가하였다. 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시간 동안 추가 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 ℓ X 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건

조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 25% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 흑색 오일(25% 수율)로서 16.7 g의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온을 생성하였다. LCMS: m/z 154.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.20분.

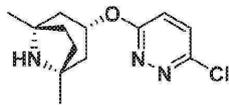
[1792] 단계 2: 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-올의 합성



[1793]

[1794] 수산화붕소나트륨(224 mg, 5.88 mmol)을 0℃에서 10 ml의 메탄올 중의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온(600 mg, 3.92 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 농축하였다. 100 ml의 EtOAc 및 60 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 염수(50 ml)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 백색 고체(수율: 99%)로서 600 mg의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-올의 이성질체 혼합물을 생성하였다. LCMS: m/z 156.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 0.28분.

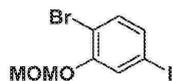
[1795] 단계 3: (1R,3s,5S)-3-(6-클로로피리다진-3-일옥시)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄의 합성



[1796]

[1797] 수산화나트륨(129 mg, 3.23 mmol, 광유 중의 60%)을 실온에서 THF(10 ml) 중의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-올(200 mg, 1.29 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 다음, 3,6-디클로로피리다진(210 mg, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 50℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 혼합물을 20 ml의 물로 켄칭하고 EtOAc(20 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 물(10 ml)로 세척하고 농축하였고, 이성질체를 실리카 겔 컬럼(0% 내지 10% MeOH/DCM)으로 정제하여, 백색 고체(13% 수율)로서 45 mg의 (1R,3s,5S)-3-(6-클로로피리다진-3-일옥시)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄을 생성하였다. LCMS: m/z 268.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.56분.

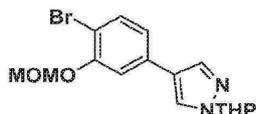
[1798] 단계 4: 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1799]

[1800] 브롬화메톡시메틸(1.25 g, 10 mmol)을 0℃에서 20 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-요오도페놀(1.5 g, 5 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.38 g, 10 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고 20 ml의 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(20 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(0% 내지 5% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 무색 액체(79% 수율)로서 1.45 g의 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. LCMS: t<sub>R</sub> = 1.50분.

[1801] 단계 5: 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸의 합성

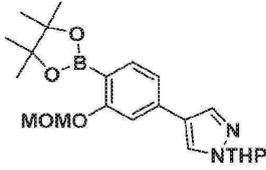


[1802]

[1803] 40 ml의 디옥산 및 4 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(3.3 g, 9.6 mmol), 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(2.67 g, 9.6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(866 mg, 1 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.66 g, 19.3 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 105℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 무색 오일(69% 수율)로서 2.5 g의 4-(4-브로모-

3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸을 생성하였다. LCMS:  $m/z$  367.1  $[M+H]^+$ ;  $t_R$  = 2.03분.

[1804] 단계 6: 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸의 합성



[1805]

[1806] 20 ml의 디옥산 중의 4-(4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(1.5 g, 4.1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(2.1 g, 8.2 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(369 mg, 0.41 mmol) 및 KOAc(804 mg, 8.2 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 105°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축하고 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 무색 오일(48% 수율)로서 0.81 g의 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸을 생성하였다. LCMS:  $m/z$  415.3  $[M+H]^+$ ;  $t_R$  = 2.10분.

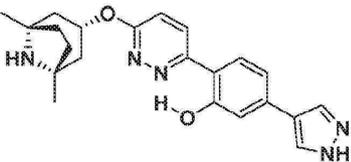
[1807] 단계 7: (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄의 합성



[1808]

[1809] 1.5 ml의 1,4-디옥산 및 0.5 ml의 물 중의 (1R,3s,5S)-3-(6-클로로피리다진-3-일옥시)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄(40 mg, 0.15 mmol), 4-(3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(81 mg, 0.20 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(15 mg, 0.021 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(42 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 탈기하고 질소 대기 하에서 2시간 동안 105°C에서 교반하였다. 그 다음, 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(1% 내지 15% MeOH/DCM)로 정제하여, 백색 고체(78% 수율)로서 60 mg의 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄을 생성하였다. LCMS:  $m/z$  520.3  $[M+H]^+$ ;  $t_R$  = 1.89분.

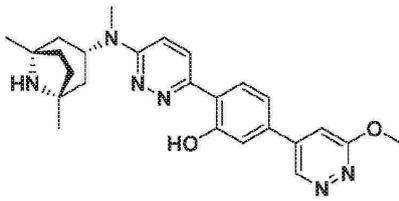
[1810] 단계 8: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀의 합성



[1811]

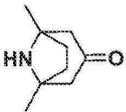
[1812] 디옥산 중의 4 N HCl 용액 1 ml를 실온에서 1 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)페닐)피리다진-3-일)옥시)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄(60 mg, 0.12 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 농축하고 수산화암모늄으로 중화시키고 분취-HPLC(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)로 정제하여, 황색 고체(67% 수율)로서 30 mg의 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)피리다진-3-일)-5-(1H-피라졸-4-일)페놀을 생성하였다.

[1813] 실시예 11: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀의 합성



[1814]

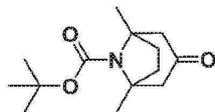
[1815] 단계 1: 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온의 합성



[1816]

[1817] 70 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 수산화칼륨(108 g, 1.93 mol)을 0°C에서 350 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 3-옥소펜탄이산(120 g, 822 mmol) 및 hexan-2,5-디온(49.2 g, 432 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 667 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 NH<sub>4</sub>Cl(70.1 g, 1.32 mol) 및 NaOAc 삼수화물(70.1 g, 515 mmol)을 첨가하였다. 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시간 동안 추가 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 ℓ X 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 25% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 흑색 오일(25% 수율)로서 16.7 g의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온을 생성하였다. LCMS: m/z 154.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.20분; 순도: 85%.

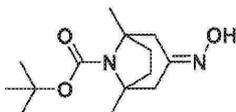
[1818] 단계 2: tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1819]

[1820] 500 ml의 1,4-디옥산 중의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온(24 g, 163 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(35.6 g, 326 mmol) 및 DIPEA(31.5 g, 244 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(수율: 42%)로서 16.7g의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 198.1 [M-55]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.40분; 순도: 100%.

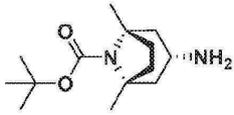
[1821] 단계 3: tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1822]

[1823] 250 ml의 EtOH 중의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(16.7 g, 66 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(18.2 g, 26.4 mmol) 및 NaOAc(10.8 g, 132 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하였다. 200 ml의 EtOAc 및 60 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 염수(50 ml)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 고체(93% 수율)로서 16.7 g의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.92분; 순도: 100%.

[1824] 단계 4: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



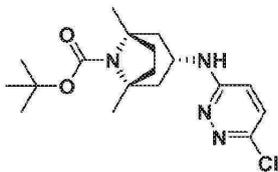
[1825]

[1826]

나트륨(40.2 g, 1.75 mol)을 1000 ml의 n-PrOH 중의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(26.8 g, 0.1 mol)의 혼합물에 나누어 첨가하고 1시간에 걸쳐 110℃까지 가열하였다. 첨가 후, 혼합물을 추가 1시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(500 ml)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고 농축하였다. DCM(500 ml)을 잔사에 첨가하였다. 고체를 분쇄하고 여과하여 제거하였고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 오일(수율: 79%)로서 20 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 255.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.37분; 순도: 99%.

[1827]

단계 5: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



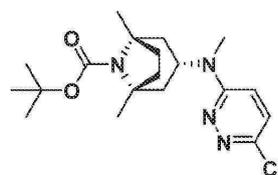
[1828]

[1829]

500 ml의 DMSO 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(20 g, 78.7 mmol), 3,6-디클로로피리다진(23.3 g, 157.5 mmol) 및 DIPEA(20.48 g, 157.5 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 120℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 에틸 아세테이트(500 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 용매의 제거 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(수율: 61%)로서 17.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 367.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.88분; 순도: 99%.

[1830]

단계 6: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



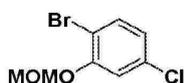
[1831]

[1832]

수소화나트륨(2.87 g, 71.7 mmol)을 0℃에서 400 ml의 DMF 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(17.5 g, 47.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, CH<sub>3</sub>I(13.58 g, 95.6 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(300 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(30% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(80% 수율)로서 14.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 381.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.17분; 순도: 99%.

[1833]

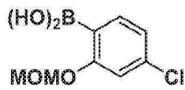
단계 7: 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1834]

[1835] 수소화나트륨(185 g, 46.3 mmol, 광유 중의 60%)을 0°C에서 150 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-클로로페놀(8 g, 38.6 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후, MOMBr(7.25 g, 58 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(15 ml)으로 켄칭하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 무색 오일(84% 수율)로서 8.1 g의 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H). LCMS: t<sub>R</sub> = 1.51분.

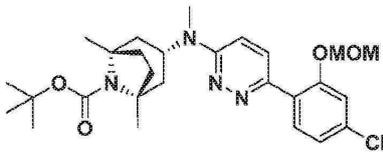
[1836] 단계 8: 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산의 합성



[1837]

[1838] n-BuLi(5.76 ml, 14.4 mmol)을 -78°C에서 질소 하에서 40 ml의 THF 중의 1-브로모-4-클로로-2-(메톡시메톡시)벤젠(3 g, 12 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 40분 동안 -78°C에서 교반한 후, B(OMe)<sub>3</sub>(2 g, 19.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반하였다. NH<sub>4</sub>Cl 수용액(10 ml)을 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(20 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 염수(10 ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 3% EtOAc/석유 에테르로부터 재결정화하여, 희백색 고체(62% 수율)로서 1.6 g의 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산을 생성하였다. LCMS: m/z 199.1 [M-OH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.65분.

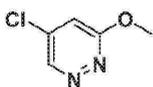
[1839] 단계 9: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1840]

[1841] 80 ml의 디옥산 및 8 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(6 g, 16.4 mmol), 4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐보론산(5.3 g, 24.6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.6 mg, 2 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.53 mg, 32.8 mmol)의 혼합물을 탈기하고 7시간 동안 100°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시킨 후, 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 60% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(57% 수율)로서 4.52 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 517.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.86분.

[1842] 단계 10: 5-클로로-3-메톡시피리다진의 합성

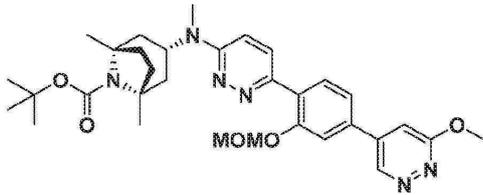


[1843]

[1844] 나트륨 메톡사이드(5.84 g, 0.108 mol)를 0°C에서 350 ml의 THF 중의 3,5-디클로로피리다진(8 g, 0.054 mol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 물(100 ml)로 켄칭하고 EA(300 ml X 2)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 40% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 황색 고체(17% 수율)로서 1.5 g의 5-클로로-3-메톡시피리다진을 생성하였다. LCMS: m/z 145.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.42분.

[1845] 단계 11: tert-부틸

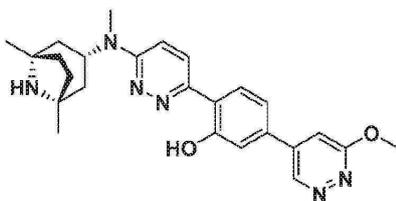
(1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(6-메톡시피리다진-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1846]

[1847] 4 ml의 1,4-디옥산 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(200 mg, 0.39 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(197 mg, 0.77 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(32 mg, 0.04 mmol), X-Phos(20 mg, 0.04 mmol) 및 KOAc(115 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 탈기하고 2시간 동안 90°C에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(61 mg, 0.08), 5-클로로-3-메톡시피리다진(113 mg, 0.78 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(163 mg, 1.2 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(0.3 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 110°C에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 80% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 밝은 황색 고체(78% 수율)로서 230 mg의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(6-메톡시피리다진-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 591.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.20분.

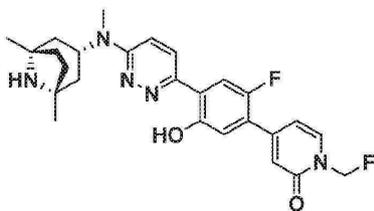
[1848] 단계 12: 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀의 합성



[1849]

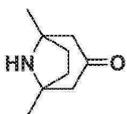
[1850] 디옥산 중의 4 N HCl 용액 4 ml를 4 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(2-(메톡시메톡시)-4-(6-메톡시피리다진-4-일)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(180 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하고 NH<sub>3</sub>/MeOH로 중화시키고 분취-HPLC로 정제하여, 황색 고체(43% 수율)로서 58 mg의 2-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-5-(6-메톡시피리다진-4-일)페놀을 생성하였다.

[1851] 실시예 12: 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1852]

[1853] 단계 1: 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온의 합성

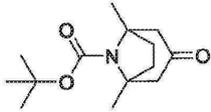


[1854]

[1855] 70 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 수산화칼륨(108 g, 1.93 mol)을 0°C에서 350 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 3-옥소펜탄이산(120 g, 822 mmol)

및 핵산-2,5-디온(49.2 g, 432 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 첨가 후, 667 ml의 H<sub>2</sub>O 중의 NH<sub>4</sub>Cl(70.1 g, 1.32 mol) 및 NaOAc 삼수화물(70.1 g, 515 mmol)을 첨가하였다. 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하였고, 이 시간 동안 추가 1 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 값을 약 9로 조절하였다. 상기 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 ℓ X 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 25% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하여, 흑색 오일(25% 수율)로서 16.7 g의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온을 생성하였다. LCMS: m/z 154.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.20분.

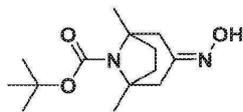
[1856] 단계 2: tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1857]

[1858] 500 ml의 1,4-디옥산 중의 1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-온(24 g, 163 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(35.6 g, 326 mmol) 및 DIPEA(31.5 g, 244 mmol)의 혼합물을 6시간 동안 70℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 30% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(수율: 42%)로서 16.7g의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 198.1 [M-55]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.40분.

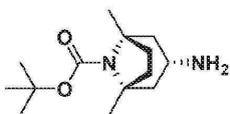
[1859] 단계 3: tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1860]

[1861] 250 ml의 EtOH 중의 tert-부틸 1,5-디메틸-3-옥소-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(16.7 g, 66 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(18.2 g, 26.4 mmol) 및 NaOAc(10.8 g, 132 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 70℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하였다. 200 ml의 EtOAc 및 60 ml의 H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 염수(50 ml)로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 고체(93% 수율)로서 16.7 g의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 269.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.92분.

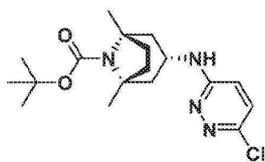
[1862] 단계 4: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1863]

[1864] 나트륨(40.2 g, 1.75 mol)을 1000 ml의 n-PrOH 중의 tert-부틸 3-(하이드록시이미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(26.8 g, 0.1 mol)의 혼합물에 나누어 첨가하고 1시간에 걸쳐 110℃까지 가열하였다. 첨가 후, 혼합물을 추가 1시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O(500 ml)로 킨칭하였다. 유기 층을 분리하고 농축하였다. DCM(500 ml)을 잔사에 첨가하였다. 고체를 여과하여 제거하였고, 여과액을 감압 하에서 농축하여, 다음 단계에서 직접 사용된 황색 오일(수율: 79%)로서 20 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 255.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.37분.

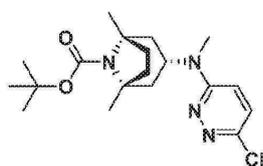
[1865] 단계 5: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1866]

[1867] 500 ml의 DMSO 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-아미노-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (20 g, 78.7 mmol), 3,6-디클로로피리다진(23.3 g, 157.5 mmol) 및 DIPEA(20.48 g, 157.5 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 120℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 에틸 아세테이트(500 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 용매의 제거 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(수율: 61%)로서 17.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 367.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.88분.

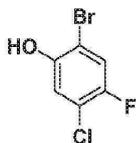
[1868] 단계 6: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1869]

[1870] 수산화나트륨(2.87 g, 71.7 mmol, 광유 중의 60%)을 0℃에서 400 ml의 DMF 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(17.5 g, 47.8 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, CH<sub>3</sub>I(13.58 g, 95.6 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(300 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(30% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 황색 고체(80% 수율)로서 14.5 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 381.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.17분.

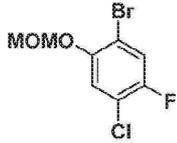
[1871] 단계 7: 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀의 합성



[1872]

[1873] 브롬(3.52 g, 22 mmol)을 실온에서 80 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 3-클로로-4-플루오로페놀(4.02 g, 20 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고 10 ml의 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하였다. 유기 층을 모아 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(0% 내지 10% EtOAc/석유 에테르)로 정제하여, 백색 고체(44% 수율)로서 2.5 g의 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H). LCMS: t<sub>R</sub> = 1.44분.

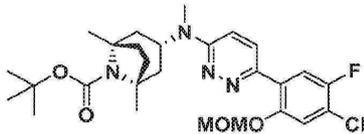
[1874] 단계 8: 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠의 합성



[1875]

[1876] 수산화나트륨(215 mg, 5.4 mmol, 광유 중의 60%)을 0℃에서 14 ml의 DMF 중의 2-브로모-5-클로로-4-플루오로페놀(1 g, 4.48 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 브로모(메톡시)메탄(428 mg, 8 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 10 ml의 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 켄칭하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 용매를 농축하고 실리카 겔 컬럼(0% 내지 8% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(70% 수율)로서 1.01 g의 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠을 생성하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

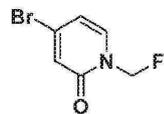
[1877] 단계 9: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



[1878]

[1879] 200 ml의 디옥산 중의 1-브로모-4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)벤젠(8.5 g, 31.7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(12.1 g, 47.5 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.86 g, 2.54 mmol) 및 KOAc(6.2 g, 63.4 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 100℃에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-클로로피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(8 g, 21.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.8 g, 42.3 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(30 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 100℃에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 25% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 밝은 황색 고체(53% 수율)로서 6 g의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 535.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.40분.

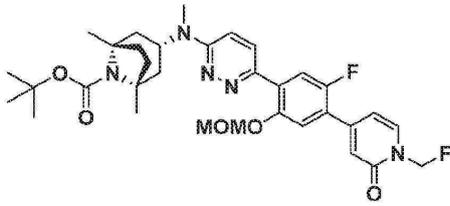
[1880] 단계 10: 4-브로모-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1881]

[1882] 수산화나트륨(111 mg, 4.62 mmol, 광유 중의 60%)을 0℃에서 15 ml의 THF 중의 4-브로모피리딘-2(1H)-온(400 mg, 2.31 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 0℃에서 20분 동안 교반한 후, 브로모플루오로메탄(517 mg, 4.62 mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 교반하고 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고 EtOAc(30 ml X 3)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼(50% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 백색 고체(84% 수율)로서 400 mg의 4-브로모-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온을 생성하였다. LCMS: m/z 207.9 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1.46분.

[1883] 단계 11: tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-4-(1-(플루오로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트의 합성



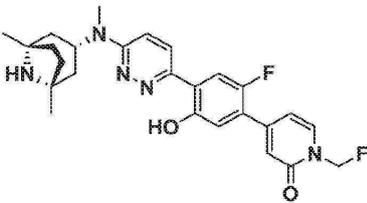
[1884]

[1885]

4 ml의 1,4-디옥산 중의 4-브로모-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온(65 mg, 0.32 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(97 mg, 0.38 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(27 mg, 0.03 mmol), X-Phos(29 mg, 0.06 mmol) 및 KOAc(63 mg, 0.64 mmol)의 혼합물을 탈기하고 8시간 동안 90°C에서 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(100 mg, 0.19 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(52 mg, 0.38 mmol) 및 H<sub>2</sub>O(0.8 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 110°C에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 컬럼(10% 내지 80% EtOAc/석유 에테르)으로 정제하여, 밝은 황색 오일(77% 수율)로서 90 mg의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(5-플루오로-4-(1-(플루오로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-4-일)-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트를 생성하였다. LCMS: m/z 626.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 2.19분.

[1886]

단계 12: 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온의 합성



[1887]

[1888]

디옥산 중의 4 N HCl 용액(4 ml)을 4 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((6-(4-클로로-5-플루오로-2-(메톡시메톡시)페닐)피리다진-3-일)(메틸)아미노)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트(90 mg, 0.14 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축하고 NH<sub>3</sub>/MeOH로 중화시키고 분취-HPLC로 정제하여, 황색 고체(46% 수율)로서 32 mg의 4-(4-(6-(((1R,3s,5S)-1,5-디메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)(메틸)아미노)피리다진-3-일)-2-플루오로-5-하이드록시페닐)-1-(플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온을 생성하였다.

[1889]

**실시예 13: 스플라이싱 어세이(MAPTau, MADD, FOXM1)**

[1890]

다양한 세포주들을 본원에 기재된 SMSM으로 처리하였다. 그 다음, RNA를 단리하였고, cDNA를 합성하였고, qPCR을 수행하였고, SMSM의 다양한 mRNA 표적들의 수준을 측정하였다. 일부 경우, RNA를 단리하였고, cDNA를 합성하였고, qPCR을 수행하였고, 다양한 세포 샘플들에서 mRNA 이소폼의 수준을 측정하였다.

[1891]

**재료**

[1892]

Cells to Ct 키트: 씨모피셔, AM1728. TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물: 씨모피셔, 4369542. PPIA 프로브/프라이머: 씨모피셔, Hs03045993\_gH, VIC-MGB\_PL.

[1893]

**프로브/프라이머 서열:**

[1894]

**FoxM1**

[1895]

FOX M1 A2 프로브/프라이머: IDT DNA

[1896]

프라이머 1: ACA GGT GGT GTT TGG TTA CA

[1897]

프라이머 2: AAA TTA AAC AAG CTG GTG ATG GG

- [1898] 프로브: /56-FAM/AG TTC TTT A/Zen/G TGG CGA TCT GCG AGA/3IABkFQ/
- [1899] FOXM1 BC 프로브/프라이머: IDT DNA
- [1900] 프라이머 1: GAG CTT GCC CGC CAT AG
- [1901] 프라이머 2: CTG GTC CTG CAG AAG AAA GAG
- [1902] 프로브: /5HEX/CC AAG GTG C/ZEN/T GCT AGC TGA GGA/3IABkFQ/
- [1903] **MADD**
- [1904] 이소폼 4(WT)
- [1905] 프라이머 1: GGC TAA ATA CTC TAA TGG AGA TTG TTA C
- [1906] 프라이머 2: GGC TGT GTT TAA TGA CAG ATG AC
- [1907] 프로브: /5HEX/AG TGG TGA A/ZEN/G GAA ACA GGA GGG CGT TAG/3IABkFQ/
- [1908] 이소폼 3(Ex16)
- [1909] 프라이머 1: CAC TGT TGG GCT GTG TTT AAT G
- [1910] 프라이머 2: ACA GTA CCA GCT TCA GTC TTT C
- [1911] 프로브: /56-FAM/TC TGA AAG G/ZEN/A AAC AGG AGG GCG TT/3IABkFQ/
- [1912] **MAPTau**
- [1913] MAPT 전체 길이(4R) 프로브/프라이머: IDT DNA
- [1914] 프라이머 1: CCA TGC CAG ACC TGA AGA AT
- [1915] 프라이머 2: TTG GAC TGG ACG TTG CTA AG
- [1916] 프로브: /5HEX/AA TTA TCT G/ZEN/C ACC TTC CCG CCT CC/3IABkFQ/
- [1917] MAPT 절두(3R) 프로브/프라이머: IDT DNA
- [1918] 프라이머 1: AGA TCG GCT CCA CTG AGA A
- [1919] 프라이머 2: GGT TTA TGA TGG ATG TTG CCT AAT G
- [1920] 프로브: /56-FAM/CA ACT GGT T/ZEN/T GTA GAC TAT TTG CAC CTT CCC/3IABkFQ/
- [1921] **세포:**
- [1922] 사용된 세포는 93-T449, A-375, A-673, ASPC-1, BxPC-3, CCL-136, Daoy, DU-145, G-401, Hep-3B, IMR-32, K-562, LP-LoVo, MDA-MB-157, MDA-MB-231-luc, MDA-MB-468, MG-63, Ms751, NCI-H358, PACA-2, PANC-1, PC-3, RGX-MPC-11, RGX-PACA-2, SH-SY5Y, SJSA, SKOV3, SNU-16, SW872(HTB-92), TOLEDO, T.T, U-118, U-251MG, U-87MG 및 Z-138 세포를 포함하였다.
- [1923] 실험 당일, 96웰 플레이트를 관심 있는 세포주로 시딩하였다. 상기 세포를  $2.0 \times 10^5$  개 세포/ml의 농도까지 완전 성장 배지로 희석하였고, 100  $\mu$ l의 세포를 각각의 웰에 첨가하였다(웰당 20,000개의 세포). 상기 세포를 플레이트팅 직후에 화합물로 처리하였다.
- [1924] 그 다음, HP 화합물 분배기를 이용하여 화합물을 세포 플레이트에 첨가하였다. 초기 실험에서, 10  $\mu$ M의 최고 농도 및 8점 4배 희석 방식을 이용하였다. 스톱 화합물을 5 mM의 농도로 제조하였고, DMSO 농도를 0.2%로 설정하였다. DMSO를 사용하여 모든 화합물 함유 웰들 및 비처리된 세포들을 표준화하였다.
- [1925] 처리된 세포를 원하는 양의 시간 동안 5% CO<sub>2</sub> 항온처리기 내의 37°C에서 항온처리하였다. 플레이트를 젖은 종이 수건과 함께 플라스틱 백에 넣어 증발을 방지하였다.
- [1926] Cells to C<sub>T</sub> 키트(썬코피셔, AM1728)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 세포를 100  $\mu$ l의 냉각된 PBS로 한 번 세척하였다. 50  $\mu$ l의 용해 완충제를 각각의 웰/튜브에 첨가하였다(웰/튜브당 49.5  $\mu$ l 용해 완충제 + 0.5  $\mu$ l DNase

I). 용해 반응물을 혼합하고 5분 동안 실온에서 항온처리하였다. 5  $\mu\text{l}$ 의 중단 용액을 각각의 세포 용해 반응물에 직접 첨가하였고 5회 위아래로 피펫팅함으로써 혼합하였다. 플레이트/튜브를 2분 동안 실온에서 항온처리한 후, cDNA 합성이 즉시 수행되어야 한다면 얼음 위에 놓았다. 그렇지 않다면, 플레이트/튜브를  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. 그 후, cDNA 합성 반응을 수행하였다. 역전사(RT) 마스터 혼합물을 하기 표에 따라 제조하였다.

성분	각각의 반응
2x RT 완충제	25 $\mu\text{l}$
20x RT 효소 혼합물	2.5 $\mu\text{l}$
뉴클레아제 무함유 물	12.5 $\mu\text{l}$

[1927]

[1928]

40  $\mu\text{l}$ 의 RT 마스터 혼합물을 PCR 튜브 또는 플레이트 웰에 첨가하였다. 10  $\mu\text{l}$ 의 RNA를 각각의 튜브/웰에 첨가하였다. 그 다음, RT 열순환기 프로그램을 실행하였고 튜브 또는 플레이트 웰을 1시간 동안  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 항온처리한 후, 5분 동안  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 항온처리하여 효소를 불활성화시켰다.

[1929]

퀀트스튜디오(QuantStudio) 6 기계(ThermoFisher) 및 하기 순환 조건을 이용하여 하기 표에 따라 qPCR을 수행하였다. 모든 샘플들 및 표준물들을 삼중으로 분석하였다. 주기 1:  $50^{\circ}\text{C}$ 에서 2분. 주기 2:  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 10분. 주기 3(40회 반복):  $95^{\circ}\text{C}$ 에서 15초,  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 1분.

이소폼 1 또는 이소폼 2 표준 샘플

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu\text{l}$
40x 이소폼 1 또는 이소폼 2 프로브/프라이머	0.5 $\mu\text{l}$
뉴클레아제 무함유 물	4.5 $\mu\text{l}$
표준 DNA	5 $\mu\text{l}$

공지되어 있지 않은 샘플(FOXMI 이소폼 A2/ FOXMI 이소폼 BC 정량)

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu\text{l}$
40x 이소폼 1 프로브/프라이머	0.5 $\mu\text{l}$
40x 이소폼 2 프로브/프라이머	0.5 $\mu\text{l}$
뉴클레아제 무함유 물	5 $\mu\text{l}$
샘플 DNA	4 $\mu\text{l}$

[1930]

PPIA 표준 샘플

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu\text{l}$
60x PPIA 프로브/프라이머	0.33 $\mu\text{l}$
뉴클레아제 무함유 물	4.67 $\mu\text{l}$
표준 DNA	5 $\mu\text{l}$

[1931]

공지되어 있지 않은 샘플(PPIA 정량)

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
60x PPIA 프로브/프라이머	0.33 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	5.67 $\mu$ l
샘플 DNA	4 $\mu$ l

[1932]

[1933]

그 다음, 측정된 이소폼 2 및 이소폼 1 양을 사용하여 다양한 화합물 농도에서 이소폼 1:이소폼 2 비를 측정하였다. 화합물의 세포 증식 효과 때문에 PPIA 양을 표준화에 사용하였다.

[1934]

표준물 구축

PPIA 표준물(5834 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTCGGCCAGGCTCGTGCCGTTTTGCAGACGCCACCGCCGAGGAAAACCGTGTACTATT  
AGCCATGGTCAACCCACCGTGTCTTCGACATTGCCGTCGACGGCGAGCCCTTGGGCCGCG  
TCTCCTTTGAGCTGTTTGCAGACAAGGTCCCAAAGACAGCAGAAAATTTTCGTGCTCTGAGC  
ACTGGAGAGAAAGGATTTGGTTATAAGGGTTCCTGCTTTCACAGAATTATTCCAGGGTTTAT  
GTGTCAGGGTGGTGACTTCACACGCCATAATGGCACTGGTGGCAAGTCCATCTATGGGGAG  
AAATTTGAAGATGAGAACTTCATCCTAAAGCATACGGGTCCTGGCATCTTGTCCATGGCAAA  
TGCTGGACCCAACACAAATGGTTCCCGCGGCCGC.**

[1935]

FoxM1 A2(5558 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTCGTTTTTGGGGAACAGGTGGTGTGGTTACATGAGTAAGTTCTTTAGTGCGATCT  
GCGAGATTTTGGTACACCCATCACCAGCTTGTTAATTTTATCTTTCTTTGTTTATCAGCGGC  
CGC**

[1936]

FoxM2 BC(6439 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTCGGCGGAAGATGAAGCCACTGCTACCACGGGTCAGCTCATACCTGGTACCTATCCA  
GTTCCCGGTGAACAGTCACTGGTGTGCAGCCCTCGGTGAAGGTGCCATTGCCCTGGCGG  
CTTCCCTCATGAGCTCAGAGCTTGCCCGCCATAGCAAGCGAGTCCGCATTGCCCCAAGGTG  
CTGCTAGCTGAGGAGGGATAGCTCCTCTTCTTCTGCAGGACCAGGGAAAGAGGAGAAAC  
TCCTGTTTGGAGAAGGGTTTTCTCCTTTGCTTCCAGTTCAGACTATCAAGGAGGAAGAAATC  
CAGCCTGGGGAGGAAATGCCACACTTAGCGAGACCCATCAAAGTGGAGAGCCCTCCCTTGG  
AAGAGTGGCCCTCCCGGCCCATCTTCAAAGAGGAATCATCTCACTCCTGGGAGGATTCG  
TCCAATCTCCACCCAAGACCCAAGAAGTCTACAGTGGGCTTAGGTCCCAACCCGGTG  
TGTCTCGAAATGCTTGTGATTCAACACAGGGAGAGGAGGGAGAGGACCGGTCTCGGAGG  
AAACAGCATCTACTGCCTCCCTGTGTGGATGAGCCGGAGCTGCTTCTCAGAGGGGCCAG  
TACTTCCCGCTGGGCCGAGAGCTCCCGTTCCAGCAGACTCCTCTGACCCTGCCTCCAGC  
TCAGCTACTCCAGGAAGTGGGAGGACCTTTAAGACACCCATTAAGGAAACGCTGCCCAT  
CTCCTCCACCCGAGCAAATCTGTCTCCCGAGAACCCTGAATCCTGGAGGCTCACGCCCC  
CAGCCAAAGTAGGGGGACTGGATTTAGCCAGTACAAACCTCCAGGGTGCCTCTGACCC  
CTTGCTGACCCCTGGGGCTGATGGATCTCAGCACCCTCCCTTGCAAAGTGTCTCCCCCC  
TTGAATCACCGCAAAGGCTCCTCAGTTCAGAACCCTTAGACCTCATCTCCGTCCCTTTGGC  
AACTCTTCTCCCTCAGCGGCCGC**

[1937]

MADD 이소폼 4(WT)(5668 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTC**AAAGGTGCCCGAGAGAAGGCCACGCCCTTCCCAGTCTGAAAGTATTTGGGCTAA  
ATACTCTAATGGAGATTGTTACTGAAGCCGGCCCCGGGAGTGGTGAAGGAAACAGGAGGGC  
GTTAGTGGATCAGAAGTCATCTGTCATTAACACAGCCCAACAGTGAAAAGAGAACCCTCCA  
TCACCCAGGGTCGATCCAGCAATTCTAGTGAGAACCAGCAGTTCCT**GCGGCCGC**

[1938]

MADD 이소폼 3(Ex16)(5689 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTC**ACCGAGGGCTTCGGGGGCATCATGTCTTTTCCAGCAGCCTCTATCGGAACCACA  
GTACCAGCTTCAGTCTTTCAAACCTCACACTGCCACCAAAGGTGCCCGAGAGAAGGCCAC  
GCCCTTCCCAGTCTGAAAGGAAACAGGAGGGCGTTAGTGGATCAGAAGTCATCTGTCATT  
AAACACAGCCCAACAGTGAAAAGAGAACCCTCCATCACCCAGGGTCGATCCAGCAATTCTA  
GTGAGAAG**GCGGCCGC**

[1939]

MAPTau 전체 길이(4R)(5654 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTCT**CCGCCAAGAGCCGCTGCAGACAGCCCCCGTGCCCATGCCAGACCTGAAGAATG  
TCAAGTCCAAGATCGGCTCCACTGAGAACCTGAAGCACCAGCCGGGAGGCGGGAAGGTGCA  
GATAATTAATAAGAAGCTGGATCTTAGCAACGTCCAGTCCAAGTGTGGCTCAAAGGATAAT  
ATCAAACACGTCCCGGGAGGCGGCAGTGTGCAAG**GCGGCCGC**

[1940]

MAPTau 절두(3R)(5644 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTCT**CAAGTCCAAGATCGGCTCCACTGAGAACCTGAAGCACCAGCCGGGAGGCGGGA  
AGGTGCAAATAGTCTACAAACCAGTTGACCTGAGCAAGGTGACCTCCAAGTGTGGCTCATT  
AGGCAACATCCATCATAAACCAGGAGGTGGCCAGGTGGAAGTAAAATCTGAGAAGCTTGAC  
TTCAAGGACAGAGTCCAGTCAAG**GCGGCCGC**

[1941]

[1942] 인퓨전 클로닝 기술(Clontech)을 이용하여 EcoRI 및 NotI 제한 부위(굵은 글자체)에서 G 블록을 pCI-neo 포유동물 발현 벡터(Promega) 내로 삽입하였다. 그 다음, 표준 미니프랩(miniprep) 또는 맥시프랩(maxiprep) 키트(Macherey Nagel)를 사용하여 플라스미드를 정제하였다.

[1943]

**표준물 곡선 작도**

[1944]

최고 표준물을 만들기 위해 필요한 희석을 계산하였다. 최고 농도 200,000,000개 카피/ $\mu$ l의 스톡 플라스미드를 TE 완충제로 제조하였다. 그 다음, 마찬가지로 TE로 일련의 10배 희석물들을 만들었다. 총 5  $\mu$ l의 각각의 표준물을 qPCR 웰에서 사용하여,  $10^9$ 개의 카피,  $10^8$ 개의 카피,  $10^7$ 개의 카피,  $10^6$ 개의 카피,  $10^5$ 개의 카피,  $10^4$ 개의 카피,  $10^3$ 개의 카피,  $10^2$ 개의 카피,  $10^1$ 개의 카피 및 0개의 카피를 함유하는 샘플을 생성하였다.

[1945]

세포 웰에서 동시에 FOXM1<sup>A2</sup> mRNA 및 FOXM1<sup>BC</sup> mRNA, 또는 MADD<sup>WT(이소폼 4)</sup> mRNA 및 MADD<sup>Ex16(이소폼 3)</sup> mRNA, 또는 MAPTau<sup>4R</sup> mRNA 및 MAPTau<sup>3R</sup> mRNA를 측정하기 위한 어세이를 수행하였다. DMSO 대조군에 비해 RNA 값을 측정하였고, 데이터가 일관되도록 하우스킵핑 유전자인 PPIA도 포함시켰다. SMSM 화합물과 함께 24시간 동안 항온처리한 후 mRNA 값을 측정하였다. SMSM은 나노몰 범위 내의 EC<sub>50</sub> 및 IC<sub>50</sub> 값으로 FOXM1<sup>BC</sup> 수준을 동시에 감소시키면서 FOXM1<sup>A2</sup> 수준을 용량 의존적으로 증가시켰다. 이 어세이를 표 3A에 표시된 세포주에서 수행하였다. 예시적 FOXM1 결과는 표 3A에 표시되어 있다.

[1946] [표 3A]

**FOXMI**

세포주	SMSM-129	SMSM-138	SMSM-223	SMSM-167	SMSM-151	SMSM-191	SMSM-168	SMSM-160
A-375	<1	1-10	11-100	<1	1-10	1-10	1-10	<1
A-673	<1	11-100	-	<1	1-10	<1	1-10	1-10
BxPC-3	-	101-200	200-500	-	-	-	-	11-100
Daoy	-	11-100	101-200	-	-	-	-	-
DU-145	-	11-100	200-500	-	-	-	-	-
G-401	-	101-200	11-100	-	-	-	-	-
Hep-3B	-	-	-	11-100	101-200	-	101-200	-
K-562	-	-	-	1-10	11-100	1-10	11-100	-
LP-LoVo	1-10	-	-	-	-	-	-	-
MDA-MB-157	<1	-	-	-	-	-	-	-
MDA-MB-231-luc	<1	11-100	-	-	-	-	-	11-100
MDA-MB-468	-	-	-	1-10	11-100	1-10	11-100	-
NCI-H358	-	-	-	<1	1-10	1-10	1-10	-
PANC-1	-	-	-	11-100	101-200	101-200	101-200	-
PC-3	-	-	-	11-100	11-100	11-100	11-100	-
SH-SY5Y	-	11-100	11-100	-	-	-	-	-
SKOV3	1-10							-
T.T		11-100	101-200	-	-	-	-	-
U-118		11-100	-	-	-	-	-	1-10
U-87MG	-			11-100	11-100	11-100	11-100	-
Z-138	<1	11-100	-	-	-	-	-	1-10

[1947]

[1948] **실시예 14: SMN2 스플라이싱 어세이 - 실시간 정량 PCR을 이용한 SMN2 스플라이스 변이체의 발현 수준의 모니터링**

[1949] 다양한 세포주들을 본원에 기재된 SMSM으로 처리하였다. 그 다음, RNA를 단리하였고, cDNA를 합성하였고, qPCR을 수행하였고, SMSM의 다양한 mRNA 표적들의 수준을 측정하였다. 일부 경우, RNA를 단리하였고, cDNA를 합성하였고, qPCR을 수행하였고, 다양한 세포 샘플들에서 mRNA 이소폼의 수준을 측정하였다.

[1950] **재료**

[1952] Cells to Ct 키트: 씨모피서, AM1728. TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물: 씨모피서, 4369542. PPIA 프로브/프라이머: 씨모피서, Hs03045993\_gH, VIC-MGB\_PL.

[1953] **프로브/프라이머 서열:**

[1954] 하기 표는 사용된 프라이머를 요약한다.

서열(5'-3')	프라이머	프라이머	5'-변형	3'-변형	종
GCT CAC ATT CCT TAA ATT AAG GAG AAA	FL 정방향 프라이머	0.04 $\mu$ mol	없음	없음	인간
TGG CTA TCA TAC TGG CTA TTA TAT GGA A	$\Delta$ 7 정방향 프라이머	0.04 $\mu$ mol	없음	없음	인간
TCC AGA TCT GTC TGA TCG TTT CTT	역방향 프라이머	0.04 $\mu$ mol	없음	없음	인간
CTG GCA TAG AGC AGC ACT AAA TGA CAC CAC	프로브	0.2 $\mu$ mol	FAM (플루오레세인)	BHQ-1	인간

[1955]

[1956] 세포:

[1957] SMA I형 환자 세포(GM03813(Corie11))

[1958] 프로토콜

[1959] 실험 당일, 96웰 플레이트를 관심 있는 세포주로 시딩하였다. 상기 세포를  $2.0 \times 10^5$  개 세포/ml의 농도까지 완전 성장 배지로 희석하였고, 100  $\mu$ l의 세포를 각각의 웰에 첨가하였다(웰당 20,000개의 세포). 상기 세포를 플레이트링 직후에 화합물로 처리하였다.

[1960] 그 다음, HP 화합물 분배기를 이용하여 화합물을 세포 플레이트에 첨가하였다. 초기 실험에서, 10  $\mu$ M의 최고 농도 및 8점 4배 희석 방식을 이용하였다. 스톱 화합물을 5 mM의 농도로 제조하였고, DMSO 농도를 0.2%로 설정하였다. DMSO를 사용하여 모든 화합물 함유 웰들 및 비처리된 세포들을 표준화하였다.

[1961] 처리된 세포를 원하는 양의 시간 동안 5% CO<sub>2</sub> 항온처리기 내의 37°C에서 항온처리하였다. 플레이트를 젖은 종이 수건과 함께 플라스틱 백에 넣어 증발을 방지하였다.

[1962] Cells to c<sub>T</sub> 키트(썬모피셔, AM1728)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 세포를 100  $\mu$ l의 냉각된 PBS로 한 번 세척하였다. 50  $\mu$ l의 용해 완충제를 각각의 웰/튜브에 첨가하였다(웰/튜브당 49.5  $\mu$ l 용해 완충제 + 0.5  $\mu$ l DNase I). 용해 반응물을 혼합하고 5분 동안 실온에서 항온처리하였다. 5  $\mu$ l의 중단 용액을 각각의 세포 용해 반응물에 직접 첨가하였고 5회 위아래로 피펫팅함으로써 혼합하였다. 플레이트/튜브를 2분 동안 실온에서 항온처리한 후, cDNA 합성이 즉시 수행되어야 한다면 얼음 위에 놓았다. 그렇지 않다면, 플레이트/튜브를 -80°C에서 저장하였다.

[1963] 그 후, cDNA 합성 반응을 수행하였다. 40  $\mu$ l RT 마스터 혼합물을 PCR 튜브 또는 플레이트 웰에 첨가하였다. 10  $\mu$ l의 RNA를 각각의 튜브/웰에 첨가하였다. 그 후, RT 열순환기 프로그램을 실행하였고, 튜브 또는 플레이트 웰을 1시간 동안 37°C에서 항온처리한 후, 5분 동안 95°C에서 항온처리하여 효소를 불활성화시켰다.

[1964] 콰트스튜디오 6 기계(ThermoFisher) 및 하기 순환 조건을 이용하여 하기 표에 따라 qPCR을 수행하였다. 모든 샘플들 및 표준물들을 삼중으로 분석하였다. 주기 1: 50°C에서 2분. 주기 2: 95°C에서 10분. 주기 3(40회 반복): 95°C에서 15초, 60°C에서 1분.

SMN2<sup>FL</sup> 또는 SMN2 <sup>$\Delta$ 7</sup> 표준 샘플

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
40x SMN2 <sup>FL</sup> 또는 SMN2 <sup><math>\Delta</math>7</sup> 프로브/프라이머	0.5 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	4.5 $\mu$ l
표준 DNA	5 $\mu$ l

[1965]

공지되어 있지 않은 샘플(FOXMI 이소폼 A2/ FOXMI 이소폼 BC 정량)

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
40x SMN2 <sup>FL</sup> 프로브/프라이머	0.5 $\mu$ l
40x SMN2 <sup><math>\Delta</math>7</sup> 프로브/프라이머	0.5 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	5 $\mu$ l
샘플 DNA	4 $\mu$ l

[1966]

PPIA 표준 샘플

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
60x PPIA 프로브/프라이머	0.33 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	4.67 $\mu$ l
표준 DNA	5 $\mu$ l

[1967]

공지되어 있지 않은 샘플(PPIA 정량)

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
60x PPIA 프로브/프라이머	0.33 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	5.67 $\mu$ l
샘플 DNA	4 $\mu$ l

[1968]

[1969] 그 다음, 측정된 SMN2 <sup>$\Delta$ 7</sup> 및 SMN2<sup>FL</sup> 양을 사용하여 다양한 화합물 농도에서 SMN2 <sup>$\Delta$ 7</sup>:SMN2<sup>FL</sup> 비를 측정하였다. 화합물의 세포 증식 효과 때문에 PPIA 양을 표준화에 사용하였다.

[1970] **표준물 구축**

PPIA 표준물(5834 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTCGGCCAGGCTCGTGCCGTTTTGCAGACGCCACCGCCGAGGAAAACCGTGTACTATT  
AGCCATGGTCAACCCACCGTGTCTTCGACATTGCCGTCGACGCGCAGCCCTTGGGCCGCG  
TCTCCTTTGAGCTGTTTGCAGACAAGGTCCCAAAGACAGCAGAAAATTTTCGTGCTCTGAGC  
ACTGGAGAGAAAGGATTTGGTTATAAGGGTCTCTGCTTTCACAGAATTATTCCAGGGTTTAT  
GTGTCAGGGTGGTGACTTCACACGCCATAATGGCACTGGTGGCAAGTCCATCTATGGGGAG  
AAATTTGAAGATGAGAACTTCATCCTAAAGCATAACGGGTCCTGGCATCTTGTCCATGGCAAA  
TGCTGGACCCAACACAAATGGTTCCCGCGGCCGC**

[1971]

[1972] SMN2<sup>FL</sup> 표준물 G 블록 서열(IDT DNA)을 사용하였다.

[1973] SMN2 <sup>$\Delta$ 7</sup> 표준물 G 블록 서열(IDT DNA)을 사용하였다.

[1974] 인퓨전 클로닝 기술(Clontech)을 이용하여 EcoRI 및 NotI 제한 부위(굵은 글자체)에서 G 블록을 pCI-neo 포유동물 발현 벡터(Promega) 내로 삽입하였다. 그 다음, 표준 미니프랩 또는 맥시프랩 키트(Macherey Nage1)를 사용하여 플라스미드를 정제하였다.

[1975] **표준물 곡선 작도**

[1976] 최고 표준물을 만들기 위한 필요한 희석을 계산하였다. 최고 농도 200,000,000개 카피/ $\mu$ l의 스톡 플라스미드를

TE 완충제로 제조하였다. 그 다음, 마찬가지로 TE로 일련의 10배 희석물들을 만들었다. 총 5  $\mu$ l의 각각의 표준물을 qPCR 웰에서 사용하여,  $10^9$ 개의 카피,  $10^8$ 개의 카피,  $10^7$ 개의 카피,  $10^6$ 개의 카피,  $10^5$ 개의 카피,  $10^4$ 개의 카피,  $10^3$ 개의 카피,  $10^2$ 개의 카피,  $10^1$ 개의 카피 및 0개의 카피를 함유하는 샘플을 생성하였다.

[1977] 세포 웰에서 동시에 SMN2<sup>FL</sup> mRNA 및 SMN2 <sup>$\Delta$ 7</sup> mRNA를 측정하기 위한 어세이를 수행하였다. DMSO 대조군에 비해 RNA 값을 측정하였고, 데이터가 일관되도록 하우스킵핑 유전자인 PPIA도 포함시켰다. SMSM 화합물과 함께 24시간 동안 항온처리한 후 mRNA 값을 측정하였다. SMSM은 나노몰 범위 내의 EC<sub>50</sub> 및 IC<sub>50</sub> 값으로 SMN2 <sup>$\Delta$ 7</sup> 값을 동시에 감소시키면서 SMN2<sup>FL</sup> 값을 용량 의존적으로 증가시켰다.

[1978] 추가로, 실시간 정량 PCR을 이용하여 SMN2 스플라이스 변이체의 발현 수준을 모니터링하기 위해, SMA I형 환자 세포(GM03813(Coriell))를, 96웰 플레이트 내에서 GlutaMAX 및 10% 태아 소 혈청(FBS)(Life Technologies, Inc.)을 갖는 200  $\mu$ l의 둘베코 변형 이글 배지(DMEM)에 5,000개 세포/웰로 플레이팅하고, 세포 배양 항온처리기에서 6시간 동안 항온처리하였다. 그 후, 세포를 24시간 동안 이중으로 상이한 농도(0.5% DMSO)의 SMSM으로 처리하였다. 상청액의 제거 후, 세포를 제조자의 권고에 따라 Cells-to-Ct 용해 완충제(Life Technologies, Inc.)에 용해시켰다. Taqman 기반 RT-qPCR, 및 SMN2 특이적 프라이머 및 프로브를 사용하여 SMN2 FL 및 SMN2  $\Delta$  7의 mRNA 수준을 정량하였다. SMN2 정방향 프라이머 및 역방향 프라이머를 각각 0.4  $\mu$ M의 최종 농도로 사용하였다. SMN2 프로브를 0.15  $\mu$ M의 최종 농도로 사용하였다. 표시된 시간 동안 하기 온도에서 RT-qPCR을 수행하였다: 단계 1: 48°C(15분); 단계 2: 95°C(10분); 단계 3: 95°C(15초); 단계 4: 60°C(1분); 단계 3 및 4를 40 주기 동안 반복하였다. 실제 PCR 효율을 이용하여 각각의 mRNA에 대한 Ct 값을 mRNA 존재도로 전환시켰다.

[1979] 상기 실시예에 기재된 어세이의 예시적 결과는 표 3B에 표시되어 있다.

[1980] [표 3B]

SMSM#	GM03813 <sup>FL</sup> EC <sub>50</sub> (nM)	GM03813 <sup><math>\Delta</math>7</sup> IC <sub>50</sub> (nM)
138	1	1
160	0.6	0.7
151	0.7	0.9
289	4	4

[1981]

[1982] **실시예 15: IKBKAP 스플라이싱 어세이**

[1983] 다양한 세포주들을 본원에 기재된 SMSM으로 처리하였다. 그 다음, RNA를 단리하였고, cDNA를 합성하였고, qPCR을 수행하였고, SMSM의 IKBKAP 표적의 수준을 측정하였다.

[1984] **재료**

[1985] Cells to Ct 키트: 씨모피서, AM1728. TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물: 씨모피서, 4369542. PPIA 프로브/프라이머: 씨모피서, Hs03045993\_gH, VIC-MGB\_PL.

[1986] **프로브/프라이머 서열:**

[1987] **IKBKAP**

[1988] IKBKAP WT 프로브/프라이머: IDT DNA

[1989] 프라이머 1: ACC AGG GCT CGA TGA TGA A

[1990] 프라이머 2: GCA GCA ATC ATG TGT CCC A

[1991] 프로브: /56-FAM/GT TCA CGG A/ZEN/T TGT CAC TGT TGT GCC/3IABkFQ/

[1992] IKBKAP MU 프로브/프라이머: IDT DNA

[1993] 프라이머 1: GAA GGT TTC CAC ATT TCC AAG

- [1994] 프라이머 2: CAC AAA GCT TGT ATT ACA GAC T
- [1995] 프로브: /5HEX/CT CAA TCT G/ZEN/A TTT ATG ATC ATA ACC CTA AGG TG/3IABkFQ/
- [1996] **프로토콜**
- [1997] 실험 당일, 96웰 플레이트를 관심 있는 세포주로 시딩하였다. 상기 세포를  $2.0 \times 10^5$  개 세포/ml의 농도까지 완전 성장 배지로 희석하였고, 100  $\mu$ l의 세포를 각각의 웰에 첨가하였다(웰당 20,000개의 세포). 상기 세포를 플레이트링 직후에 화학물로 처리하였다.
- [1998] 그 다음, HP 화학물 분배기를 이용하여 화학물을 세포 플레이트에 첨가하였다. 초기 실험에서, 10  $\mu$ M의 최고 농도 및 8점 4배 희석 방식을 이용하였다. 스톱 화학물을 5 mM의 농도로 제조하였고, DMSO 농도를 0.2%로 설정하였다. DMSO를 사용하여 모든 화학물 함유 웰들 및 비처리된 세포들을 표준화하였다.
- [1999] 처리된 세포를 원하는 양의 시간 동안 5% CO<sub>2</sub> 항온처리기 내의 37°C에서 항온처리하였다. 플레이트를 젖은 종이 수건과 함께 플라스틱 백에 넣어 증발을 방지하였다.
- [2000] Cells to cDNA 키트(쓰모피서, AM1728)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 세포를 100  $\mu$ l의 냉각된 PBS로 한 번 세척하였다. 50  $\mu$ l의 용해 완충제를 각각의 웰/튜브에 첨가하였다(웰/튜브당 49.5  $\mu$ l 용해 완충제 + 0.5  $\mu$ l DNase I). 용해 반응물을 혼합하고 5분 동안 실온에서 항온처리하였다. 5  $\mu$ l의 중단 용액을 각각의 세포 용해 반응물에 직접 첨가하였고 5회 위아래로 피펫팅함으로써 혼합하였다. 플레이트/튜브를 2분 동안 실온에서 항온처리한 후, cDNA 합성이 즉시 수행되어야 한다면 얼음 위에 놓았다. 그렇지 않다면, 플레이트/튜브를 -80°C에서 저장하였다.
- [2001] 그 후, cDNA 합성 반응을 수행하였다. 40  $\mu$ l RT 마스터 혼합물을 PCR 튜브 또는 플레이트 웰에 첨가하였다. 10  $\mu$ l의 RNA를 각각의 튜브/웰에 첨가하였다. 그 후, RT 열순환기 프로그램을 실행하였고, 튜브 또는 플레이트 웰을 1시간 동안 37°C에서 항온처리한 후, 5분 동안 95°C에서 항온처리하여 효소를 불활성화시켰다.
- [2002] 콰트스튜디오 6 기계(ThermoFisher) 및 하기 순환 조건을 이용하여 하기 표에 따라 qPCR을 수행하였다. 모든 샘플들 및 표준물들을 삼중으로 분석하였다. 주기 1: 50°C에서 2분. 주기 2: 95°C에서 10분. 주기 3(40회 반복): 95°C에서 15초, 60°C에서 1분.

IKBKAP<sup>FL</sup> 또는 IKBKAP <sup>$\Delta$ 20</sup> 표준 샘플

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
40x IKBKAP <sup>FL</sup> 또는 IKBKAP <sup><math>\Delta</math>20</sup> 프로브/프라이머	0.5 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	4.5 $\mu$ l
표준 DNA	5 $\mu$ l

[2003]

공지되어 있지 않은 샘플(IKBKAP<sup>FL</sup>/IKBKAP <sup>$\Delta$ 20</sup> 정량)

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
40x IKBKAP <sup>FL</sup> 프로브/프라이머	0.5 $\mu$ l
40x IKBKAP <sup><math>\Delta</math>20</sup> 프로브/프라이머	0.5 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	5 $\mu$ l
샘플 DNA	4 $\mu$ l

[2004]

PPIA 표준 샘플

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
60x PPIA 프로브/프라이머	0.33 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	4.67 $\mu$ l
표준 DNA	5 $\mu$ l

[2005]

공지되어 있지 않은 샘플(PPIA 정량)

성분	qPCR 웰당
2x TaqMan 유전자 발현 마스터 혼합물	10 $\mu$ l
60x PPIA 프로브/프라이머	0.33 $\mu$ l
뉴클레아제 무함유 물	5.67 $\mu$ l
샘플 DNA	4 $\mu$ l

[2006]

[2007] 그 다음, 측정된 KBKAP<sup>FL</sup> 및 IKBKAP<sup>Δ20</sup> 이소폼 양을 사용하여 증가하는 SMSM 화합물 농도에서 IKBKAP<sup>FL</sup>:IKBKAP<sup>Δ20</sup> 비를 측정하였다. 화합물의 세포 증식 효과 때문에 PPIA 양을 표준화에 사용하였다.

[2008]

**표준물 구축**

PPIA 표준물(5834 bps)

G 블록 서열(IDT DNA)

**GAATTC**GGCCAGGCTCGTGCCGTTTTGCAGACGCCACCGCCGAGGAAAACCGTGTACTATT  
AGCCATGGTCAACCCACCGTGTCTTCGACATTGCCGTCGACGGCGAGCCCTTGGGCCGCG  
TCTCCTTTGAGCTGTTTGACACAAGGTCCCAAAGACAGCAGAAAATTTTCGTGCTCTGAGC  
ACTGGAGAGAAAGGATTTGGTTATAAGGGTTCCTGCTTTCACAGAATTATCCAGGGTTTAT  
GTGTCAGGGTGGTACTTCACACGCCATAATGGCACTGGTGGCAAGTCCATCTATGGGGAG  
AAATTTGAAGATGAGAAGTTCATCCTAAAGCATACGGGTCCTGGCATCTGTCCATGGCAAAA  
TGCTGGACCCAACACAAATGGTTC**CCGCGGCCGC**

[2009]

IKBKAP WT(5639 bps)

**GAATTC**CTTCAATTAACATTACAGGCCGGCCTGAGCAGCAATCATGTGTCCCATGGGGA  
AGTTCTGCGGAAAGTGGAGAGGGGTTACGGATTGTCAGTGTGTGCCCCAGGACACAAAG  
CTTGATTACAGATGCCAAGGGGAACTTAGAAGTTGTTTCATCATCGAGCCCTGGTTTTAGC  
TCAGATTCGGAAGTGGT**GCGGCCGC**

[2010]

IKBKAP MU(5645 bps)

**GAATTC**CGGATTGTCAGTGTGTGCCCCAGGACACAAAGCTTGTATTACAGACTTATGTTTA  
AAGAGGCATTTGAATGCATGAGAAAGCTGAGAATCAATCTCAATCTGATTTATGATCATAA  
CCCTAAGGTGTTTCTTGAAATGTGGAAACCTTCATTAACAGATAGATTCTGTGAATCATA  
TTAACTTGTTTTTACAGAATT**GCGGCCGC**

[2011]

[2012] 인퓨전 클로닝 기술(Clontech)을 이용하여 EcoRI 및 NotI 제한 부위(굵은 글자체)에서 G 블록을 pCI-neo 포유동물 발현 벡터(Promega) 내로 삽입하였다. 그 다음, 표준 미니프랩 또는 맥시프랩 키트(Macherey Nagel)를 사용하여 플라스미드를 정제하였다.

[2013]

**표준물 곡선 작도**

[2014] 최고 표준물을 만들기 위해 필요한 희석을 계산하였다. 최고 농도 200,000,000개 카피/ $\mu$ l의 스톡 플라스미드를 TE 완충제로 제조하였다. 그 다음, 마찬가지로 TE로 일련의 10배 희석물들을 만들었다. 총 5  $\mu$ l의 각각의 표준물을 qPCR 웰에서 사용하여,  $10^9$ 개의 카피,  $10^8$ 개의 카피,  $10^7$ 개의 카피,  $10^6$ 개의 카피,  $10^5$ 개의 카피,  $10^4$ 개의 카피,  $10^3$ 개의 카피,  $10^2$ 개의 카피,  $10^1$ 개의 카피 및 0개의 카피를 함유하는 샘플을 생성하였다.

[2015] 세포 웰에서 동시에 IKBKAP<sup>FL</sup> mRNA 및 IKBKAP <sup>$\Delta$ 20</sup> mRNA를 측정하기 위한 어세이를 수행하였다. DMSO 대조군에 비해 RNA 값을 측정하였고, 데이터가 일관되도록 하우스킵핑 유전자인 PPIA도 포함시켰다. SMSM 화합물과 함께 24 시간 동안 항온처리한 후 mRNA 값을 측정하였다. SMSM은 나노몰 범위 내의 EC<sub>50</sub> 및 IC<sub>50</sub> 값으로 IKBKAP <sup>$\Delta$ 20</sup> 값을 동시에 감소시키면서 IKBKAP<sup>FL</sup> 값을 용량 의존적으로 증가시켰다.

[2016] 상기 어세이의 예시적 결과는 표 3C에 표시되어 있다:

[2017] [표 3C]

SMSM#	IKBKAP <sup>FL</sup> EC <sub>50</sub> (nM)	IKBKAP <sup><math>\Delta</math>20</sup> IC <sub>50</sub> (nM)
266	<100	<200
162	-	201-1000
138	101-350	201-1000
152	351-1000	>1000
217	351-1000	201-1000
315	>1000	>1000
160	<100	<200
161	<100	<200
223	101-350	>1000
238	101-350	201-1000
154	351-1000	-
278	101-350	<200
282	101-350	201-1000
218	351-1000	>1000
228	351-1000	>1000
240	101-350	201-1000

[2018]

[2019] **실시예 16: 세포 생존율 및 증식**

[2020] 상이한 암 세포주들을 사용하여 용량-반응 어세이에서 소분자 스플라이싱 조절제를 시험하였다. 먼저 세포를 96 웰 플라스틱 조직 배양 플레이트에 플레이팅하였다(웰당 10,000개의 세포). 세포를 48시간 동안 500 nM의 SMSM 또는 비히클 단독(DMSO)으로 처리하였다. 처리 후, 세포를 PBS로 세척하고 크리스탈 바이올렛 염색 용액으로 염색하고 48시간 내지 72시간 동안 건조하였다. 건조 후, 구연산나트륨 완충제를 각각의 웰에 첨가하고 실온에서 5분 동안 항온처리하였다. 마이크로플레이트 판독기(Biorad; 캘리포니아주 허큘리스 소재)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 암 세포주 각각에 대한 상대적 세포 증식을 측정하였다.

[2021] 세포 생존율을 측정하기 위해, 세포를  $5 \times 10^3$  개 세포/웰의 밀도로 96웰 플라스틱 조직 배양 플레이트에 플레이팅하였다. 플레이팅한지 24시간 후, 세포를 다양한 SMSM으로 처리하였다. 72시간 후, 세포 배양 배지를 제거하였고, 0.5% 크리스탈 바이올렛 및 25% 메탄올을 함유하는 100 ml/웰의 용액을 사용하여 플레이트를 염색하고 탈이온수로 린싱하고 하룻밤 동안 건조하고 100 ml의 구연산염 완충제(50% 에탄올 중의 0.1 M 구연산나트륨)에 재현탁하여 플레이팅 효율을 평가하였다. Vmax 동력학 마이크로플레이트 판독기 및 Softmax 소프트웨어(Molecular Devices Corp., 캘리포니아주 멘로 파크 소재)를 이용함으로써 570 nm에서 평가되고 정량된 크리스탈 바이올렛 염색의 강도는 세포 수에 정비례하였다. 데이터를 비히클로 처리된 세포로 표준화하고 대표적 실험들로부터의 평균  $\pm$  SE로서 제시하였다. 다양한 세포주들에 대한 효과적인 SMSM을 확인하였다.

[2022] A673 세포 및 NHDF 세포를 사용하여 용량-반응 어세이에서 소분자 스플라이싱 조절체를 시험하였다.

[2023] 먼저, A673 세포 또는 NHDF 세포를 96웰 플라스틱 조직 배양 플레이트에 플레이팅하였다(웰당 10,000개의 세포). 세포를 72시간 동안 비히클 단독(DMSO) 또는 증가하는 농도의 SMSM 화합물로 처리하였다. 처리 후, 크리스탈 바이올렛 어세이를 이용하여 세포 증식을 측정하였다. 각각의 농도에서 상대적 세포 증식을 측정하였다.

[2024] 예시적 결과는 하기 표 및 도 9a 내지 9h에 표시되어 있다.

SMSM#/약물	비 NHDF/A673 IC <sub>50</sub>
160	> 225
151	> 350
167	> 2,500
168	> 500
파노비노스타트	≤ 10
벨리노스타트	≤ 10
보리노스타트	≤ 10
모세티노스타트	≤ 10
트리코스타틴 A	≤ 10

[2025]

[2026] **실시예 17: 실시간 정량 PCR을 이용한 FOXM1 스플라이스 변이체의 발현 수준의 모니터링**

[2027] 인간 섬유모세포를, 세포 배양 항온처리기(37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 100% 상대습도) 내의 96웰 플레이트에서 GlutaMAX 및 10% FBS를 갖는 200 μl DMEM에 10,000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 그 다음, 세포를 24시간 동안 삼중으로 상이한 농도(각각 0.5% DMSO 중의 0.1 내지 1000 nM)에서 표 1B의 SMSM으로 처리하였다. Cells-to-CT™ 키트(Ambion®, Applied Biosystems)의 설명서에 따라 RNA 추출을 수행하였다. RNA 샘플을 추가 분석까지 -20°C에서 냉동하였다. 1-단계 다중체 역전사-중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 이용하여, 내부 대조군용 GAPDH와 함께 전체 길이 FOXM1(FOXM1<sup>FL</sup>) 또는 엑손 VIIa를 결여하는 FOXM1(FOXM1<sup>ΔVIIa</sup>)의 상대적 발현 수준을 측정하였다. FOXM1<sup>FL</sup> 또는 FOXM1<sup>ΔVIIa</sup> 발현 수준의 상대적 정량을 위해 TaqMan® FAM 프로브를 사용하였고, 인간 GAPDH 수준의 상대적 정량을 위해 TaqMan® VIC 프로브를 사용하였다. 정량 PCR을 위한 ΔΔCt 상대적 정량 방법을 이용하여 증폭 방법의 신뢰도를 측정하였다. 데이터는 화합물이 전체 길이 FOXM1에 대한 FOXM1의 대안적 스플라이싱을 유도하였다는 것을 보여준다. SMSM은 FOXM1<sup>FL</sup> mRNA의 발현을 증가시켰다. 상응하게, FOXM1<sup>ΔVIIa</sup>에 대한 mRNA는 감소되었다. 데이터는 본 개시의 SMSM을 사용한 처리에 의한 FOXM1<sup>FL</sup>의 상향조절과 FOXM1<sup>ΔVIIa</sup>의 하향조절이 직접적인 상관관계를 가졌다는 것을 입증하는데, 이는 FOXM1의 대안적 스플라이싱에 대한 SMSM의 효과를 시사한다. FOXM1<sup>ΔVIIa</sup> 스플라이스 변이체의 생성된 농도 의존 곡선을 힐(Hill) 결합 방정식에 피팅하여 IC<sub>50</sub> 값을 제공한다. 종합 하건대, 데이터는 FOXM1 유전자의 스플라이싱 변형 활성을 강조한다. 이것은 세포 주기의 정지 및 아포토시스의 유도를 야기할 수 있는데, 이는 SMSM 처리에 의해 생성된 FOXM1<sup>FL</sup> 변이체가 기능적 불활성 상태이고 기능적 FOXM1의 전구-증식 효과를 길항하기 때문이다. 예시적 결과는 도 7 및 도 12에 표시되어 있다.

[2028] **실시예 18: 최대 내약 용량 연구**

[2029] 10일 또는 11일 후, SMSM의 투여 후 마우스의 생존을 평가하였다.

[2030] 약물 투여의 기간 동안 마우스의 체중을 측정함으로써 약물 치료의 내약성을 확인하였다. 종양 접종 전 및 치료 투여 전에 체중을 측정할 후, 매일 체중을 측정하였다. SMSM 치료에 대한 마우스의 최종 체중의 변화를 확인하였다. 결과는 하기 표에 요약되어 있다.

군 치료 (군당 3 마리)	군 #	결과	투여 경로	용량(mg/kg)	투약 일정
비히클	1	모두 생존	IP	NA	QDx11
SMSM-151	2	모두 생존	IP	1	QDx11
비히클	3	모두 생존	PO	NA	QDx11
SMSM-151	4	모두 생존	PO	10	QDx11
SMSM-151	5	모두 생존	PO	10	BIDx11
비히클	1	모두 생존	IP	NA	QDx12
SMSM-167	2	모두 생존	IP	1	QDx12
SMSM-167	3	모두 생존	IP	0.1	BIDx12
SMSM-167	4	모두 생존	IP	0.3	BIDx12
비히클	5	모두 생존	PO	NA	QDx12
SMSM-167	6	모두 생존	PO	5	QDx12
SMSM-167	7	한 마리의 동물에서 체중 손실	PO	5	BIDx12

[2031]

[2032]

**실시예 19: 용량 범위 및 시간 경과 연구**

[2033]

SMSM-167 및 SMSM-151의 항신생물 효과를 비히클과 비교하는 용량 범위 및 시간 경과 연구를 수행하였다.

[2034]

이 연구를 위해 사용된 실험군은 하기 표 및 도 14a 내지 14c에 표시되어 있다.

군	군 치료	용량(mg/kg)	투약 일정	투여 경로	# 마우스
1	비히클	NA	QDx14	PO	10
2	SMSM-151	3 mg/kg	BIDx14	IP	10
3	SMSM-167	5 mg/kg	BIDx14	PO	10
4	SMSM-167	7.5 mg/kg	BIDx14	PO	10
5	SMSM-167	10 mg/kg	QDx14	PO	10

[2035]

[2036]

암컷 NCrNu 마우스를 사용하였다. 등록의 연령 범위는 7주 내지 10주이었다. 연구를 위해 총 75마리의 동물들을 사용하였다.

[2037]

A673 종양 세포주를 단층 배양물로서 시험관내에서 유지하였다. TrypLE로 종양 세포를 매주 2회 정기적으로 서브배양하였고, 상기 종양 세포는 4회 또는 5회 계대배양을 초과하지 않았다. 지수 생장기에서 성장하는 세포를 회수하였고 종양 접종을 위해 카운팅하였다.

[2038]

종양 발생을 위해 무혈청 RPMI 1640 배지 중의 95% 생존 종양 세포( $5 \times 10^6$  개 세포/마우스)의 단일 세포 현탁액을 각각의 마우스의 우측 옆구리에 접종하였다. 평균 종양 크기가 대략  $75 \text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때 치료를 투여하였다.

[2039]

동물들이 실험실 환경에 익숙해지도록 동물 수령과 종양 접종 사이에 최소 72시간의 순화 기간을 허용하였다. 면역결핍 NCrNu 마우스를 병원체 부재 환경에서 유지하였다. 방사선조사된 마우스 펠렛 사료인 푸리나(Purina) 설치류 규정식 #5053(Fisher Feeds, 뉴욕주 바운드 브룩 소재) 및 역삼투(RO) 시스템으로부터의 염소처리된 물(4 내지 6 ppm)을 주식으로 동물에게 공급하였다.

[2040]

치료의 시작 전, 모든 동물들의 체중을 측정하였고 무작위배정 절차를 이용하여 모든 동물들을 치료군으로 배정하였다. 각각의 군이 대략 동일한 평균 종양 크기 및 종양 크기 범위를 갖도록, 마우스의 종양 크기를 기준으로 마우스들을 군으로 무작위배정하였다.

[2041]

접종 후, 이환율 및 사망률에 대해 동물을 매일 체크하였다. 정기적인 모니터링을 할 때, 정상적인 행동, 예컨

대, 이동, 음식 및 물 소비, 체중 획득/손실, 눈/모발 윤기소실(matting)에 대한 종양 성장의 임의의 효과 및 임의의 다른 비정상적 효과에 대해 동물을 체크하였다. 사망 및 관찰된 임상적 징후를 기록하였다. 지속적인 악화 상태에 있는 것으로 관찰된 동물, 또는 크기가 2,000 mm<sup>3</sup>를 초과하는 종양을 갖는 동물을 안락사시켰다.

[2042] 종양 접종 전 및 치료 투여 전에 체중을 측정 후, 매일 체중을 측정하였다. 칼리퍼를 이용하여 종양 크기를 주마다 2회 또는 3회 측정하였고, 식  $V = 0.5 \times a \times b^2$ 를 이용하여 mm<sup>3</sup>로 부피를 표현하였고, 여기서 a 및 b는 각각 종양의 긴 직경 및 짧은 직경이다.

[2043] 비히클 치료군의 종양 크기가 2,000 mm<sup>3</sup>에 도달하였을 때 연구를 종결하였다. 마지막 용량을 투여한지 2시간 후 각각의 마우스를 채혈하였고, 각각의 마우스로부터 적어도 50 µl의 혈장을 채취하였다. 생체분석적 측정을 위해 각각의 용량 수준에 대한 모든 채취된 혈장 샘플들 및 보유기 투약 용액들을 사용하였다. 모든 종양들도 채취하고 중량을 측정하였다. 각각의 종양으로부터 대략 50 mg의 1개의 피사 부재 종양 단편을 채취하였고 RNA 단리를 위해 급속 냉동하였다. PK 분석을 위해 남은 종양을 급속 냉동하였다.

[2044] **실시예 20: Ncr 누드 마우스의 피하 U87-Luc 뇌 종양 모델**

[2045] C.B-17 SCID 마우스의 피하 U87-Luc 뇌 종양 모델에서 SMSM-167, SMSM-160 및 SMSM-151의 효능을 평가하였다.

[2046] 이 연구를 위해 사용될 실험군은 하기 표, 및 도 15a 및 15b에 표시되어 있다.

군	군 치료	용량(mg/kg)	투약 일정	투여 경로	# 마우스/군
1	비히클	-	BIDx14	PO	10
2	SMSM-160	1.5 mg/kg	BIDx14	IP	10
3	SMSM-151	10 mg/kg	BIDx14	PO	10
4	SMSM-167	5 mg/kg	BIDx14	PO	10

[2047] 0일째 날에 종양 접종을 시작하였다. 평균 종양 크기가 대략 100 mm<sup>3</sup>에 도달하였을 때 치료를 투여하였다. 이 연구를 위해 100마리의 마우스들을 사용하였다.

[2049] 동물들이 실험실 환경에 익숙해지도록 동물 수령과 종양 접종 사이에 최소 72시간의 순화 기간을 허용하였다. 방사선조사된 마우스 펠렛 사료인 푸리나 설치류 규정식 #5053(Fisher Feeds, 뉴욕주 바운드 브룩 소재) 및 역삼투(RO) 시스템으로부터의 염소처리된 물(4 내지 6 ppm)을 주식으로 동물에게 공급하였다.

[2050] 치료 시작 전, 모든 동물들의 체중을 측정하였고 무작위배정 절차를 이용하여 모든 동물들을 치료군으로 배정하였다. 각각의 군이 대략 동일한 평균 종양 크기 및 종양 크기 범위를 갖도록, 칼리퍼에 의해 측정된 마우스의 종양 크기를 기준으로 마우스들을 군으로 무작위배정하였다.

[2051] 접종 후, 이환율 및 사망률에 대해 동물을 매일 체크하였다. 정기적인 모니터링을 할 때, 정상적인 행동, 예컨대, 이동, 음식 및 물 소비, 체중 획득/손실, 눈/모발 윤기소실에 대한 종양 성장의 임의의 효과 및 임의의 다른 비정상적 효과에 대해 동물을 체크하였다. 사망 및 관찰된 임상적 징후를 기록하였다. 지속적인 악화 상태에 있는 것으로 관찰된 동물, 또는 크기가 2,000 mm<sup>3</sup>를 초과하는 종양을 갖는 동물을 안락사시켰다.

[2052] 종양 접종 전 및 치료 투여 전에 체중을 측정 후, 매일 체중을 측정하였다. 칼리퍼를 이용하여 종양 크기를 2차원에서 주마다 2회 측정하였다. 비히클 치료군의 종양 크기가 2,000 mm<sup>3</sup>에 도달하였을 때 연구를 종결하였다. 마지막 용량을 투여한지 2시간 후 각각의 마우스를 채혈하였고, 각각의 마우스로부터 적어도 50 µl의 혈장을 채취하였다. 생체분석적 측정을 위해 각각의 용량 수준에 대한 모든 채취된 혈장 샘플들 및 보유기 투약 용액들을 사용하였다. 모든 종양들도 채취하였고 중량을 측정하였다. 각각의 종양으로부터 대략 50 mg의 1개의 피사 부재 종양 단편을 채취하였고 RNA 단리를 위해 급속 냉동하였다. PK 분석을 위해 남은 종양을 급속 냉동하였다.

[2053] **실시예 21: 생체내 SMSM 치료는 종양 성장을 억제한다.**

[2054] 교모세포종, 유방, 췌장, 전립선, 흑색종, 림프종 및 에빙 육종 종양에 대한 생체내 SMSM 치료의 효과를 평가하기 위한 연구를 수행하였다. mRNA 수준에 대한 생체내 SMSM 치료의 효과를 평가하기 위한 연구도 수행하였다. 기존 교모세포종, 유방, 췌장, 전립선, 흑색종, 림프종 및 에빙 육종 이종이식편을 갖는 면역손상된 누드 마우스

스를 비히클 또는 SMSM으로 치료하였다. 바이오풀버라이저(BioPulverizer)(Biospec Products, Inc.)를 이용하여 피하 이중이식편으로부터의 종양 조직을 분말로 분쇄하였다. SMSM 치료 후, 상기 이중이식편으로부터 mRNA를 단리하였고 qRT-PCR로 분석하였다.

[2055] 칼리퍼를 이용하여 종양 크기를 2차원에서 주마다 2회 측정하였다. 비히클 치료군의 종양 크기가 2,000 mm<sup>3</sup>에 도달하였을 때 연구를 종결하였다. 마지막 용량을 투여한지 2시간 후 각각의 마우스를 채혈하였고, 각각의 마우스로부터 적어도 50 μl의 혈장을 채취하였다. 생체분석적 측정을 위해 각각의 용량 수준에 대한 모든 채취된 혈장 샘플들 및 보유기 투약 용액들을 사용하였다. 모든 종양들도 채취하였고 중량을 측정하였다. 각각의 종양으로부터 대략 50 mg의 1개의 피사 부재 종양 단편을 채취하였고 RNA 단리를 위해 급속 냉동하였다. PK 분석을 위해 남은 종양을 급속 냉동하였다.

[2056] 기존 피하 교모세포종, 유방, 췌장, 전립선, 흑색종, 림프종 및 에빙 육종 이중이식편에 대한 생체내 SMSM 치료의 효과를 평가하였다. 이 생체내 실험을 위해, 100 μl PBS에 재현탁된 1 X 10<sup>6</sup>개의 Raji, A375, A673, MDA-MB-231, BxPC-3, PC-3 또는 U87 세포들을 누드 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양이 대략 100 mm<sup>3</sup>(부피=(¼)(π)(길이/2)(폭/2)<sup>2</sup>)에 도달하였을 때, 하기 표에 표시된 치료를 시작하였다.

[2057] 하기 표, 및 도 14a, 14b 및 14c에 표시된 바와 같이, 기존 A673 이중이식편을 갖는 면역손상된 누드 마우스의 SMSM-160 치료는 종양 성장 억제(TGI)를 유발하였다. (TGI(%) = (1 - (TV<sub>치료/Dx</sub> - TV<sub>치료/D1</sub>)/(TV<sub>대조군/Dx</sub> - TV<sub>대조군/D1</sub>)) X 100).

군		TGI(%)			
		7 일째 날	11 일째 날	14 일째 날	18 일째 날
SMSM-167 5 mg/kg BID PO	1	65.56%	56.92%	55.14%	59.68%
SMSM-167 7.5 mg/kg BID PO	2	59.45%	64.75%	64.43%	72.80%
SMSM-167 10 mg/kg QD PO	3	-32.72%	3.85%	-2.13%	41.77%

[2058]

[2059] 하기 표, 및 도 16a, 16b 및 16c에 표시된 바와 같이, 기존 A673 이중이식편을 갖는 면역손상된 누드 마우스의 SMSM-160 치료는 종양 성장 억제(TGI)를 유발하였다. (TGI(%) = (1 - (TV<sub>치료/Dx</sub> - TV<sub>치료/D1</sub>)/(TV<sub>대조군/Dx</sub> - TV<sub>대조군/D1</sub>)) X 100).

군		종양 성장 억제(TGI)(%)			
		3 일째 날	6 일째 날	10 일째 날	13 일째 날
SMSM-160; 1 mg/kg; BID	2	-0.94%	25.67%	25.67%	42.90%

[2060]

[2061] 하기 표, 및 도 17a 및 17b에 표시된 바와 같이, 기존 A375 이중이식편을 갖는 면역손상된 누드 마우스의 SMSM-160 치료는 종양 성장 억제(TGI)를 유발하였다.

군	종양 성장 억제(TGI)(%)					
	4 일째 날	6 일째 날	10 일째 날	13 일째 날	17 일째 날	21 일째 날
베무라페닙; 50mg/kg; p.o.; BID	9.47%	9.98%	24.32%	50.53%	69.66%	82.03%
SMSM-160; 3mg/kg; ip.; QD	3.40%	47.56%	44.13%	40.08%	45.12%	53.98%
SMSM-160; 3mg/kg; ip.; BID	33.09%	92.99%	109.59%	105.98%	99.59%	94.68%
SMSM-160; 10mg/kg; ip.; QD*5 일	72.84%	118.42%	112.78%	103.12%	97.84%	95.59%

[2062]

[2063]

하기 표, 및 도 20a 및 20b에 표시된 바와 같이, 기존 A673 이종이식편을 갖는 면역손상된 누드 마우스의 SMSM-151 치료는 종양 성장 억제(TGI)를 유발하였다.

군	종양 성장 억제(TGI)(%)			
	3 일째 날	6 일째 날	10 일째 날	13 일째 날
SMSM-151 10 mg/kg BID p.o.	28.03%	34.29%	22.09%	30.12%
SMSM-151 20 mg/kg BID p.o.	37.61%	45.97%	55.24%	71.29%
SMSM-151 30 mg/kg QD p.o.	23.90%	34.28%	17.11%	23.52%

[2064]

[2065]

하기 표, 및 도 21a 및 21b에 표시된 바와 같이, 기존 A-375 이종이식편을 갖는 면역손상된 누드 마우스의 SMSM-160 또는 SMSM-151 치료는 종양 성장 억제(TGI)를 유발하였다.

군	종양 성장 억제(TGI)(%)					
	4 일째 날	7 일째 날	11 일째 날	14 일째 날	18 일째 날	21 일째 날
베무라페닙, 50mg/kg, p.o., BID *21 일	111.22%	112.77%	114.44%	109.55%	107.72%	106.56%
SMSM-160 1.5mg/kg, i.p., BID *21 일	3.60%	18.11%	30.05%	30.28%	42.80%	37.88%
SMSM-160 3mg/kg, i.p., BID *21 일	38.68%	46.64%	94.46%	89.78%	81.80%	71.33%
SMSM-151 1.5mg/kg, i.p., BID *21 일	21.81%	13.08%	24.17%	34.70%	39.27%	36.89%
SMSM-151 3mg/kg, i.p., QD *21 일	15.21%	18.86%	27.48%	41.30%	62.06%	55.77%
SMSM-151 10mg/kg, p.o., BID *21 일	22.49%	28.98%	48.28%	49.06%	58.41%	50.32%

[2066]

[2067] **실시예 22: 약력학**

[2068] A-673 세포 생존율(IC<sub>50</sub>), 스플라이싱(IC<sub>50</sub>) 및 SMSM의 뇌 AUC/혈장 AUC를 측정하였다. 하기 표에 표시된 바와 같이, SMSM은 높은 CNS 노출을 가졌다.

화합물	A-673 세포 생존율(IC <sub>50</sub> )	스플라이싱(IC <sub>50</sub> )	뇌/혈장 AUC
SMSM-151	≤ 5 nM	< 1 nM	1.4(PO, 래트)
SMSM-160	≤ 5 nM	< 1 nM	0
SMSM-167	< 0.5 nM	< 1 nM	0.5(PO, 래트); 0.27(PO, 마우스)
SMSM-168	≤ 5 nM	< 1 nM	3.7(PO, 래트); 0.46(PO, 마우스)
SMSM-169	≤ 5 nM	< 1 nM	0.6(PO, 래트); 0.17(PO, 마우스)
SMSM-191	< 1 nM		0.43(IP, 마우스)
SMSM-193	< 3 nM		
SMSM-306	< 3 nM		
SMSM-259	< 1 nM		0.05(IP, 마우스)
SMSM-245		30	
SMSM-251		150	
SMSM-257		121	
SMSM-258		149	
SMSM-182			0.1(IP, 마우스)
SMSM-187			0.1(IP, 마우스)
SMSM-265			0.08(IP, 마우스)
SMSM-205			0.34(IP, 마우스)

[2069]

[2070] **실시예 23: 피하 U87-Luc 뇌 종양 모델에서 방사선요법과 병용된 SMSM의 효능**

[2071] 연구 목적

[2072] 피하 U87-Luc 뇌 종양 모델에서 방사선요법과 병용된 SMSM의 효능을 평가하는 것이다.

[2073] 실험 디자인

[2074] Ncr 누드 마우스에서 피하 U87-Luc 뇌 종양 모델: 0일째 날 종양 접종; 100 mm<sup>3</sup>에서 화합물 치료 시작(0일째 날), 경구 위관영양법으로 매일 2회; 3일째 날 방사선요법 치료. 영상 안내된 작은 동물 방사선 연구 플랫폼 (SARRP) 방사선조사기(Xstrahl Limited, GU15 3YL)를 이용하여 방사선요법 치료(10 Gy)를 수행하였다.

[2075] 실험군

[2076] 이 연구에서 사용된 실험군은 하기 표에 표시되어 있다. 결과는 도 24a 및 24b에 표시되어 있다.

군	# 마우스	치료 1	치료 1 일정	치료 2	치료 2 일정
군 1	5	없음	NA	비히클	연구의 지속을 위해 0 일째 날부터 BID
군 2	5	없음	NA	SMSM-167, 5 mg/kg	연구의 지속을 위해 0 일째 날부터 BID
군 3	5	10 Gy	3 일째 날	비히클	연구의 지속을 위해 0 일째 날부터 BID
군 4	5	10 Gy	3 일째 날	SMSM-167, 5 mg/kg	연구의 지속을 위해 0 일째 날부터 BID

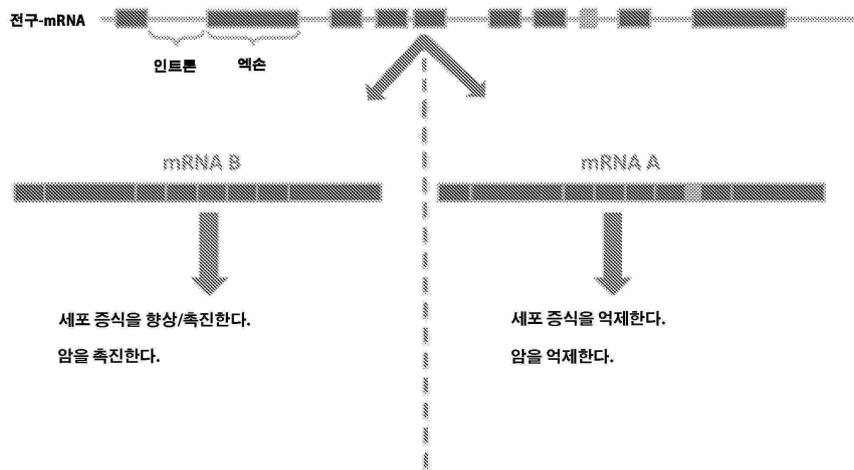
[2077]

[2078]

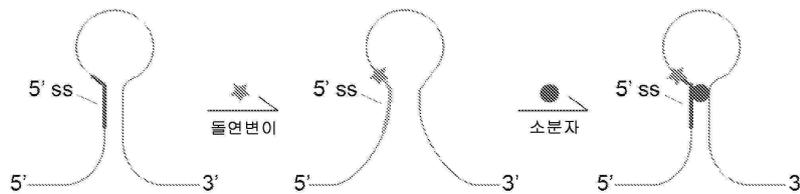
본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시 목적을 위한 것이고, 당분야에서 숙련된 자에게 암시된 다양한 변형 또는 변화는 본원의 사상 및 범주, 및 첨부된 청구범위 내에 포함되어야 한다.

**도면**

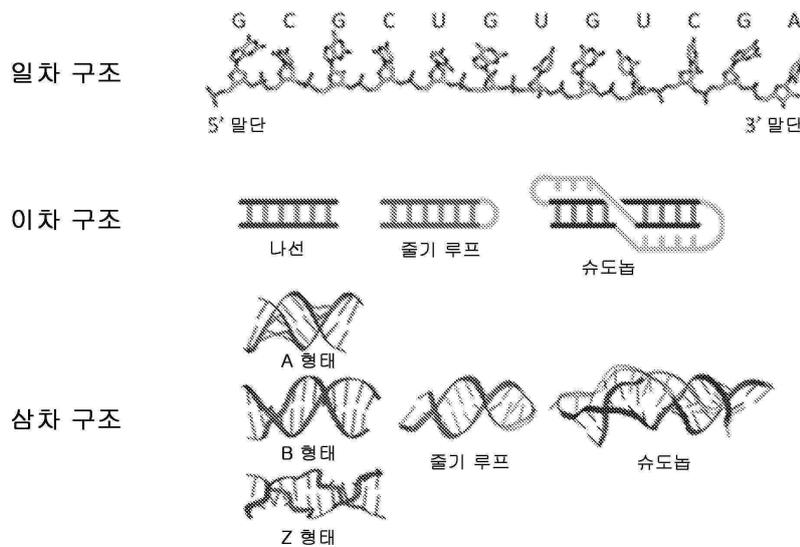
**도면1**



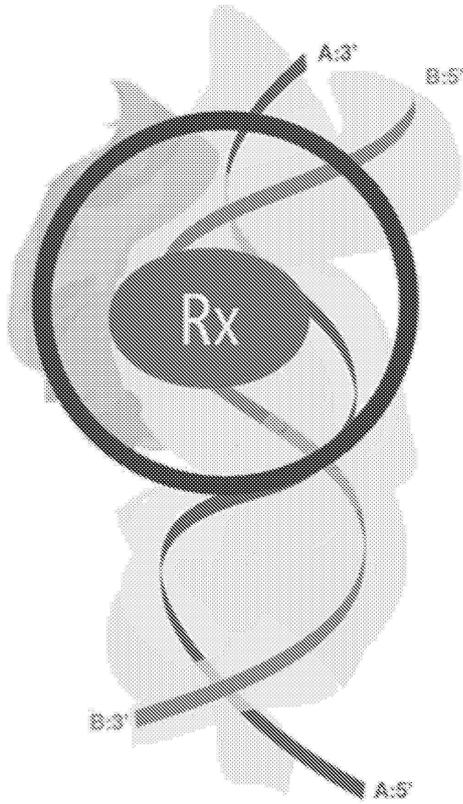
**도면2**



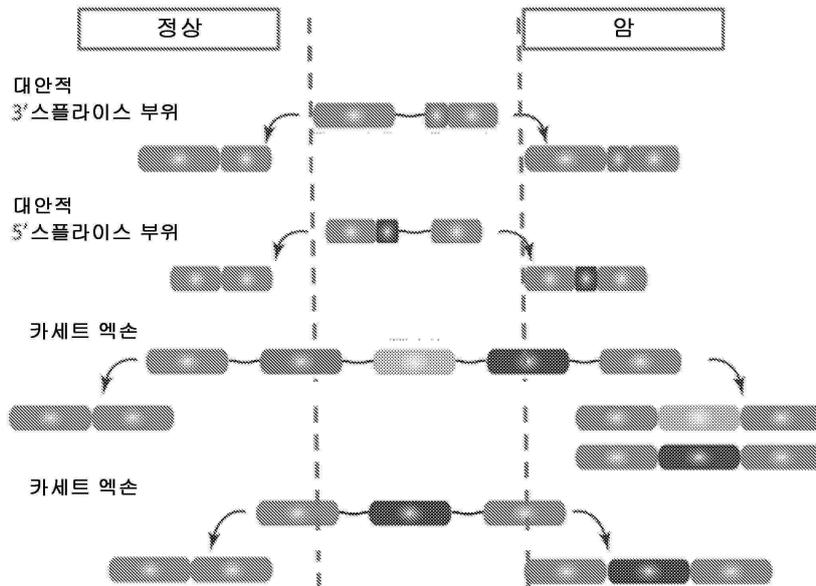
**도면3**



도면4

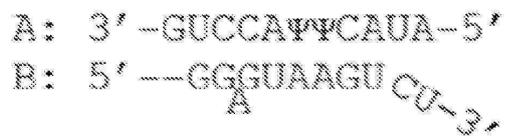


도면5



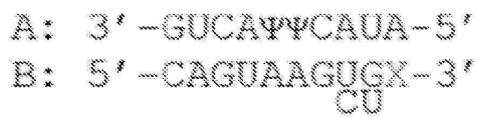
도면6a

SMN2



도면6b

FOXMI



도면6c

IKBKAP



도면6d

MADD1

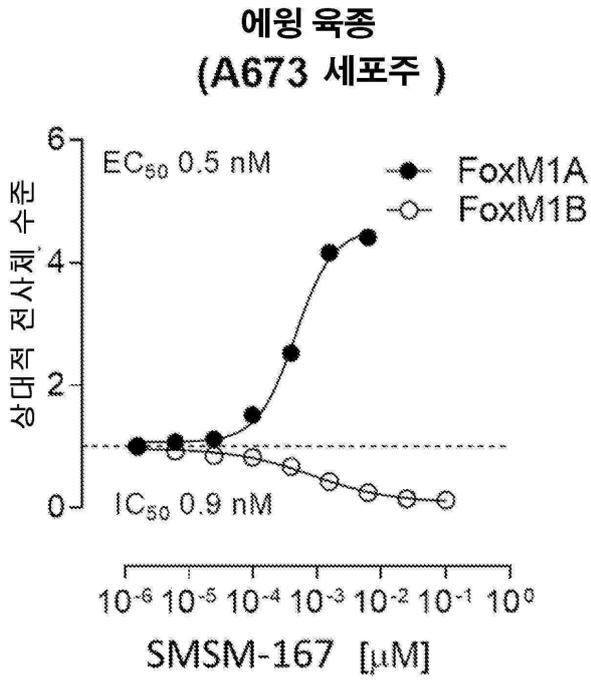


도면6e

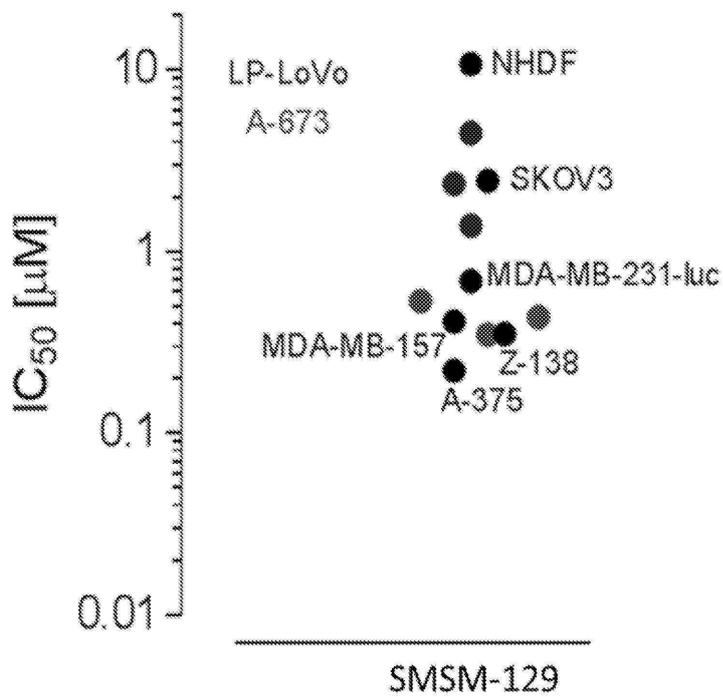
KRAS



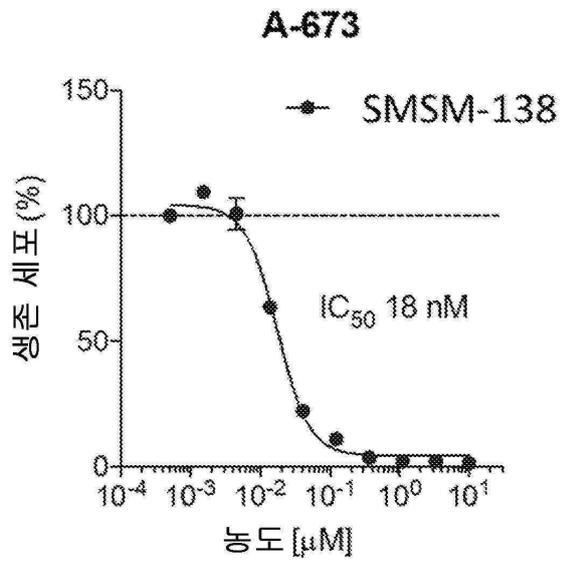
도면7



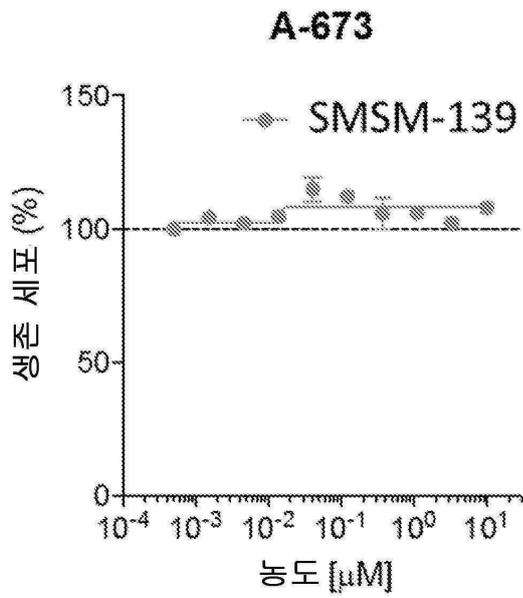
도면8



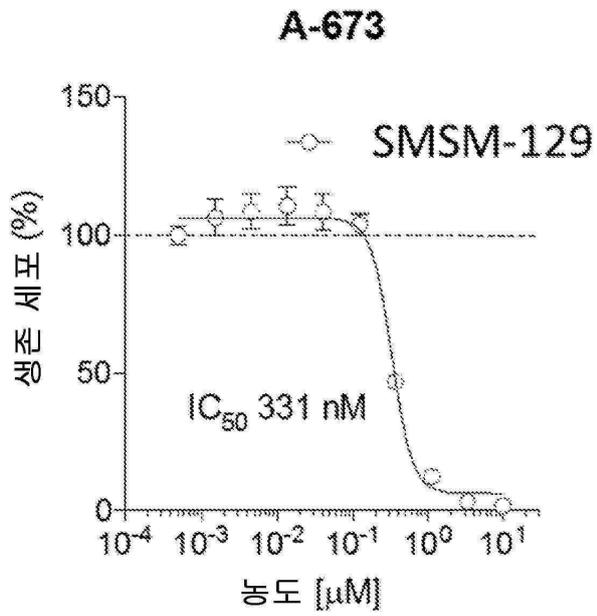
도면9a



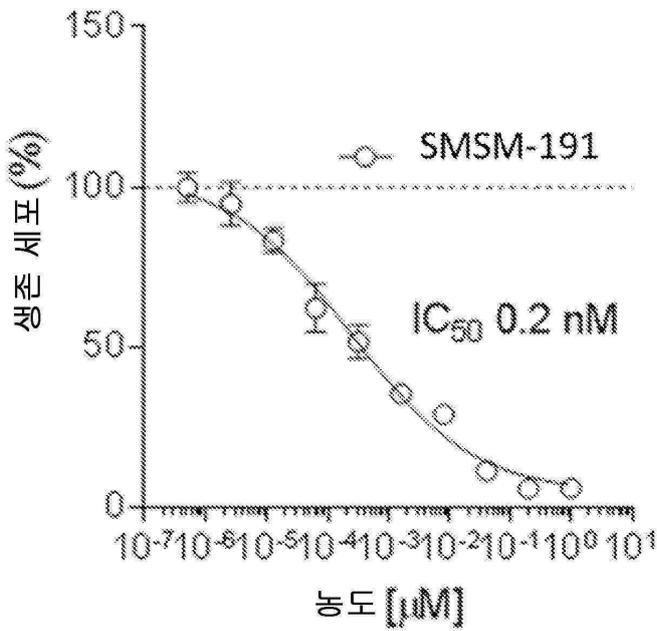
도면9b



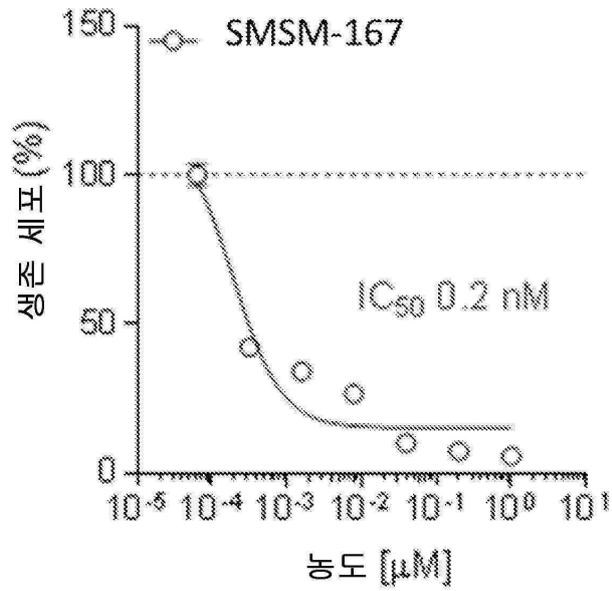
도면9c



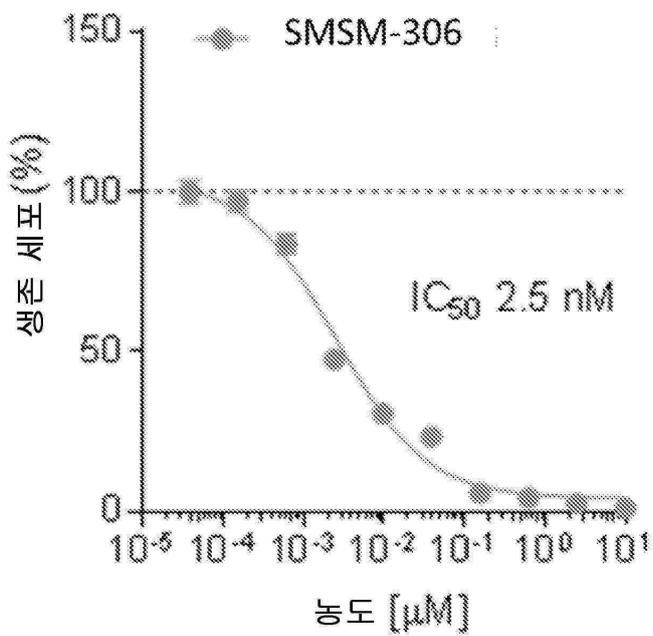
도면9d



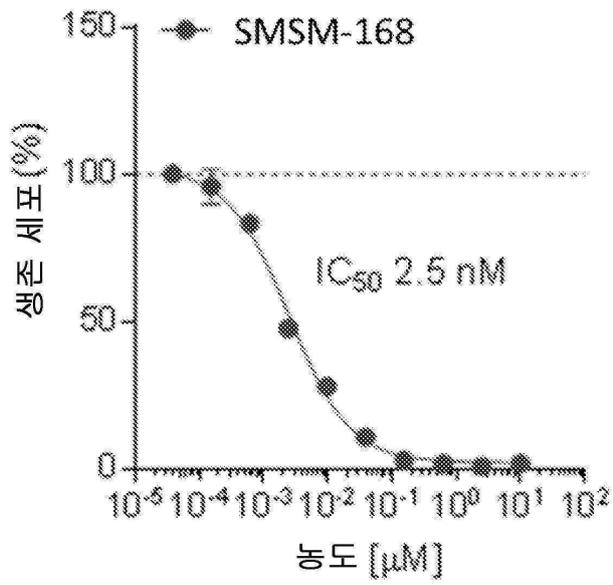
도면9e



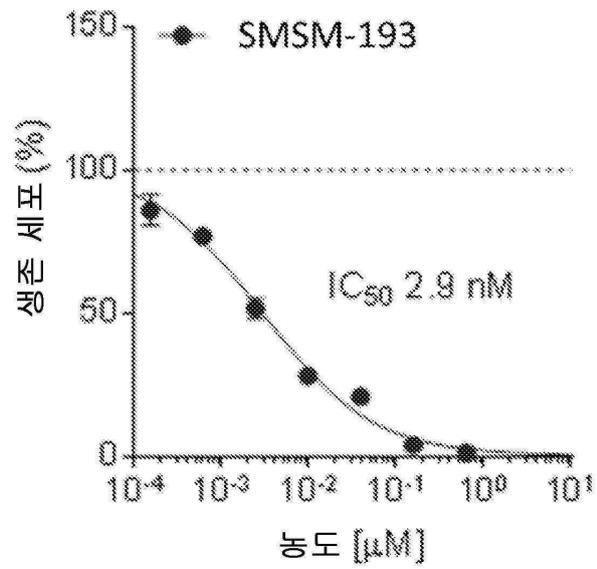
도면9f



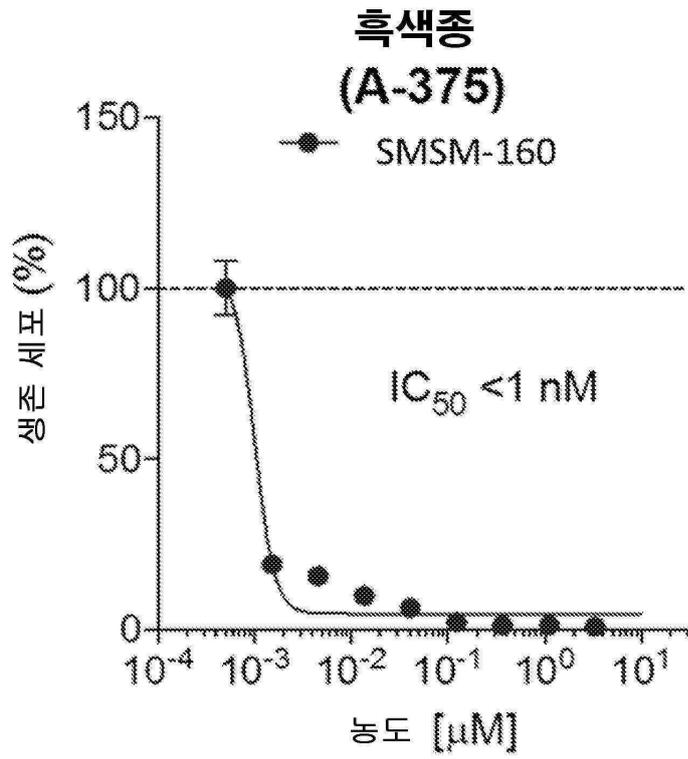
도면9g



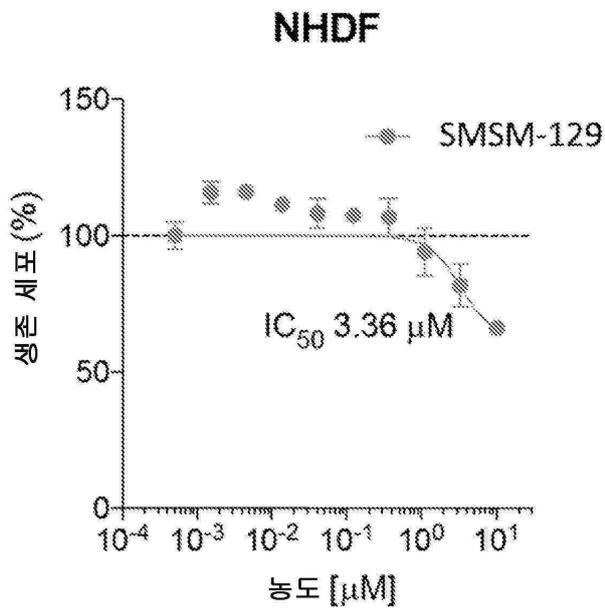
도면9h



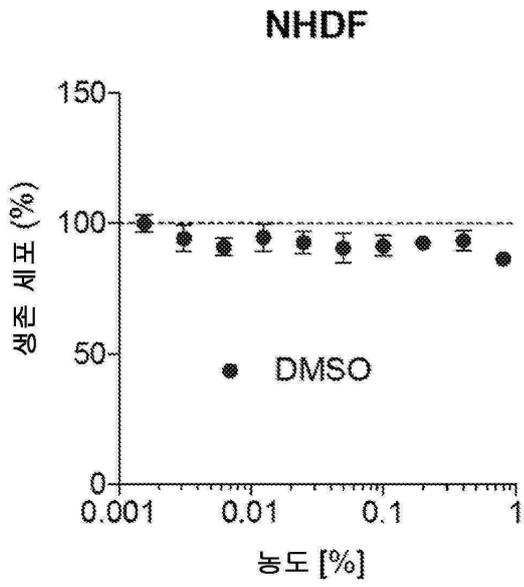
도면10



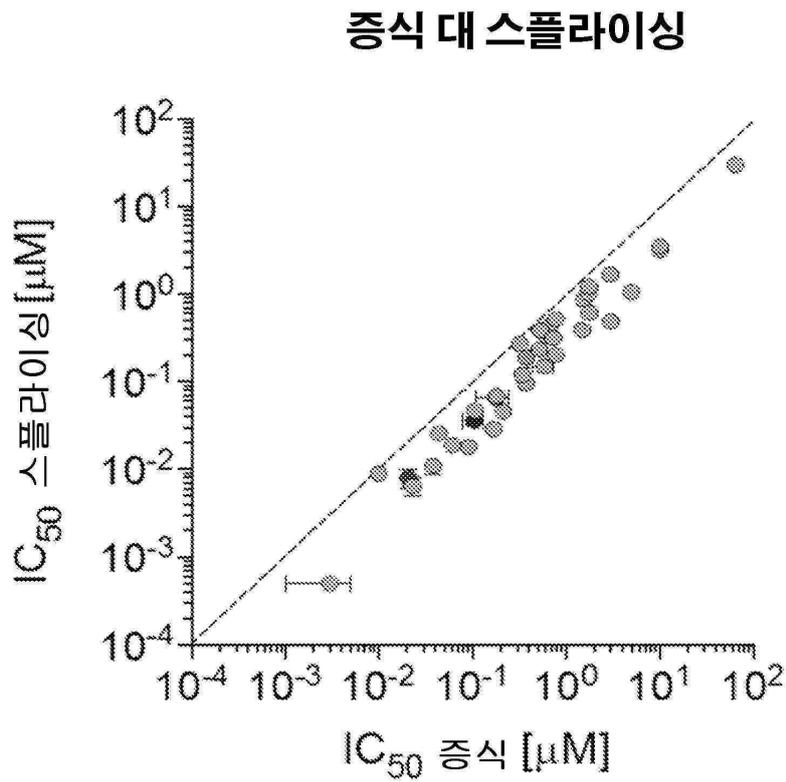
도면11a



도면11b

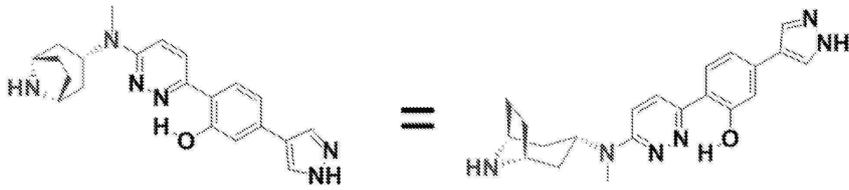


도면12



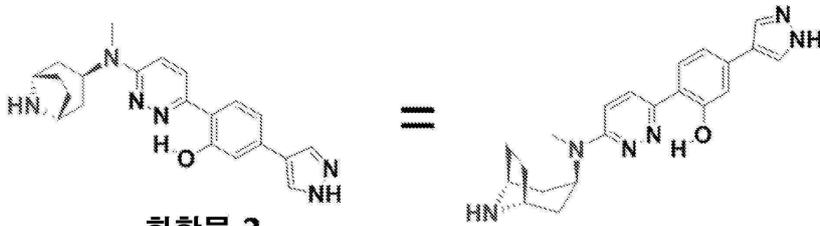
도면13

세포 활성에 대한 입체화학의 영향



화합물 1

세포<sub>A-673</sub> = 18 nM

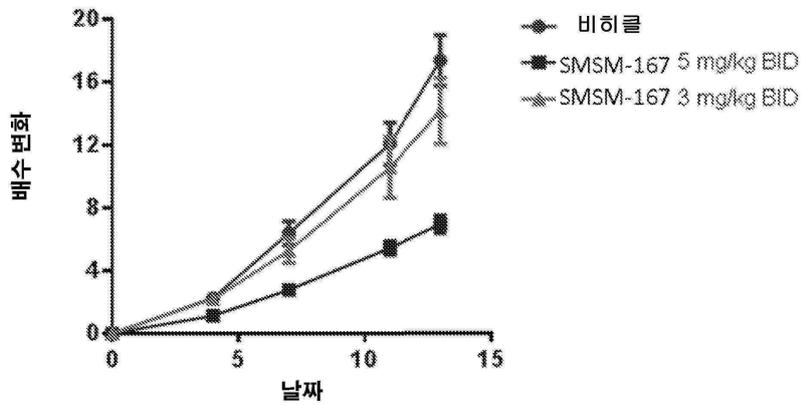


화합물 2

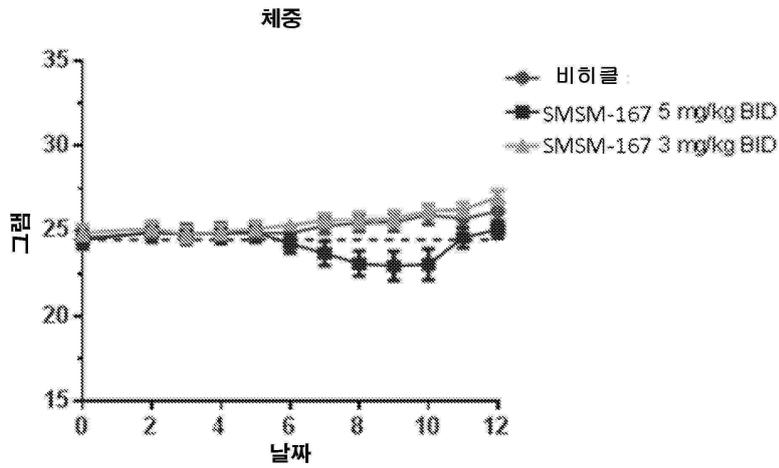
세포<sub>A-673</sub> > 100 mM

도면14a

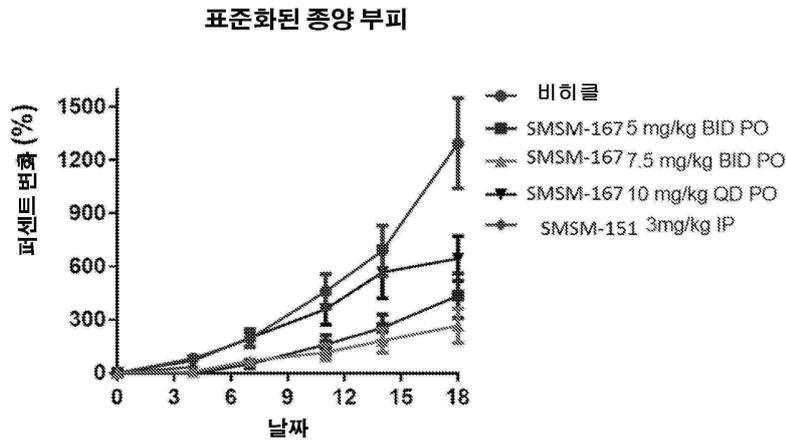
표준화된 종양 부피



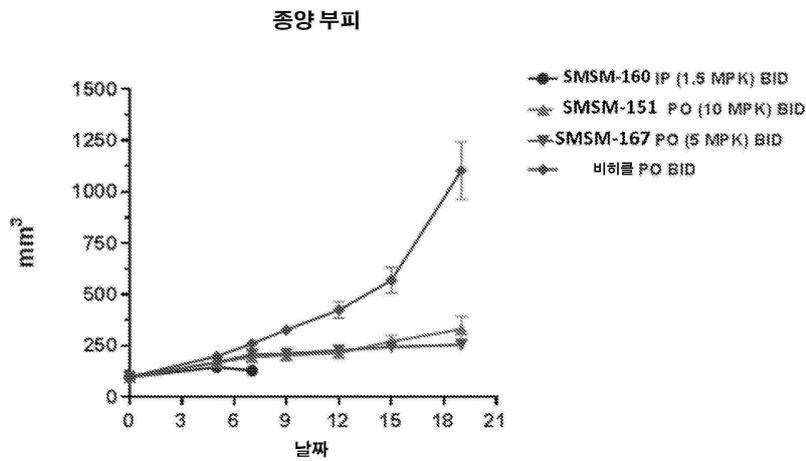
도면14b



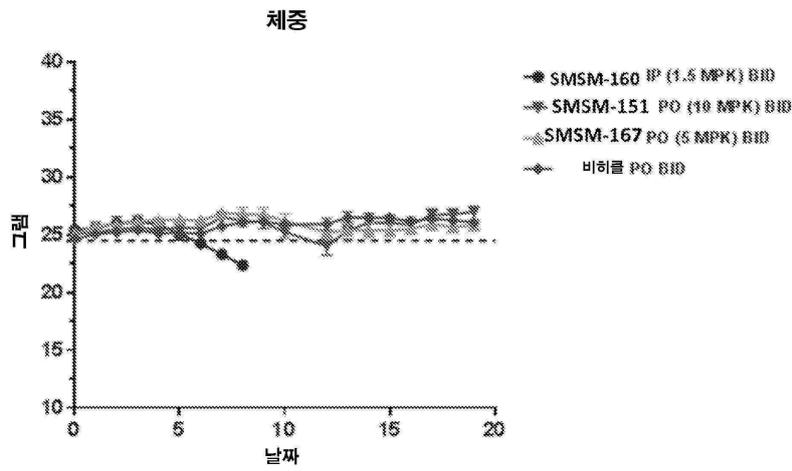
도면14c



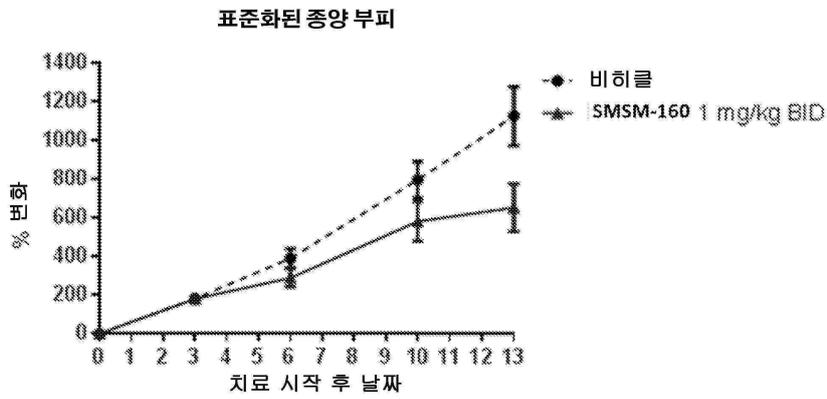
도면15a



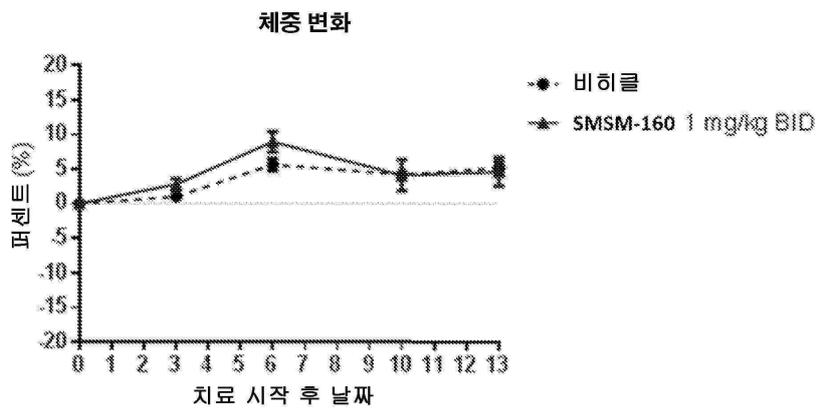
도면15b



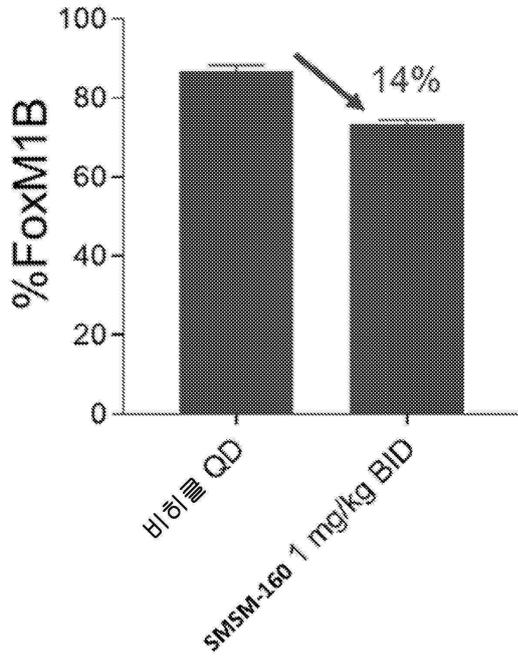
도면16a



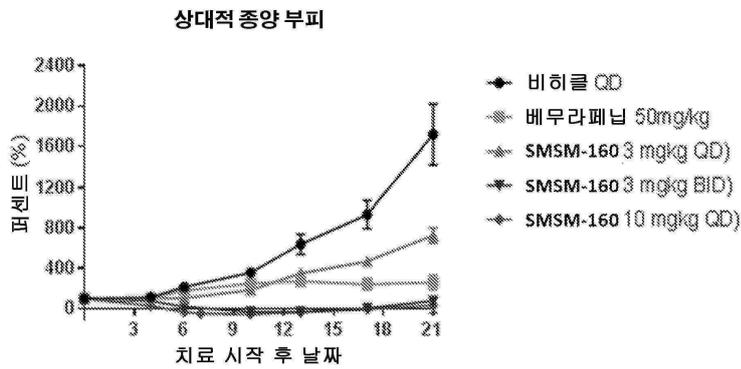
도면16b



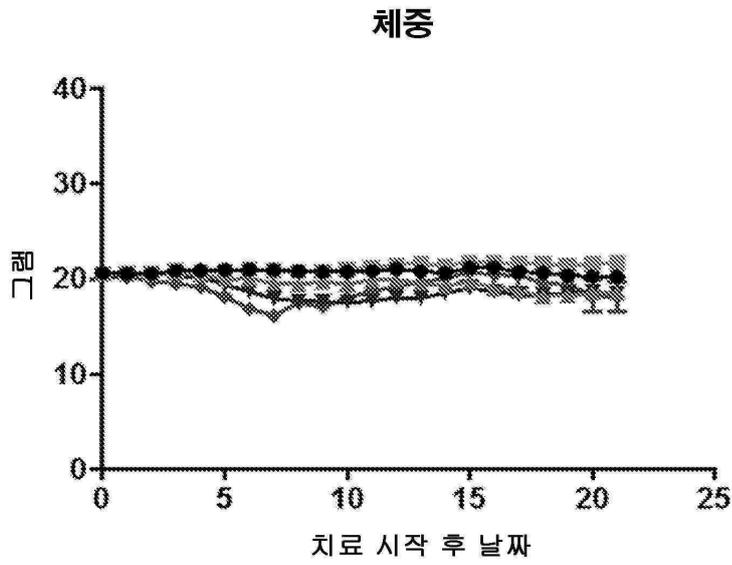
도면16c



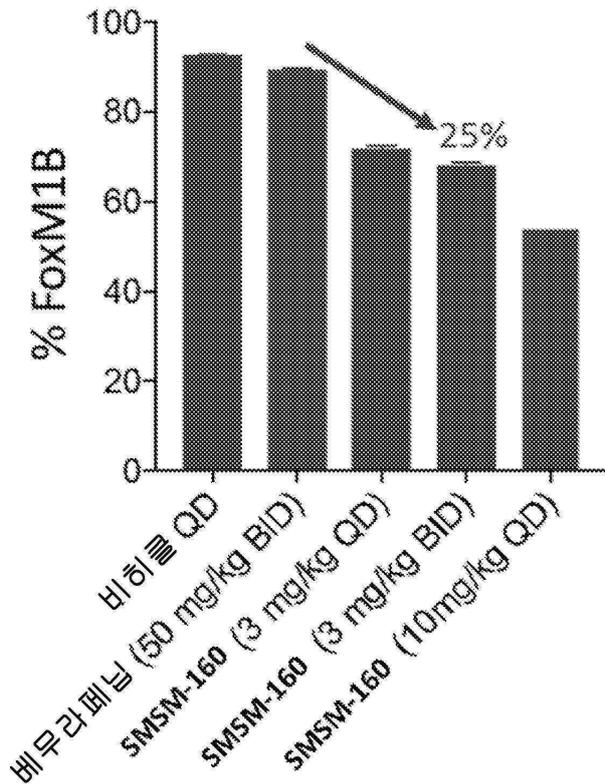
도면17a



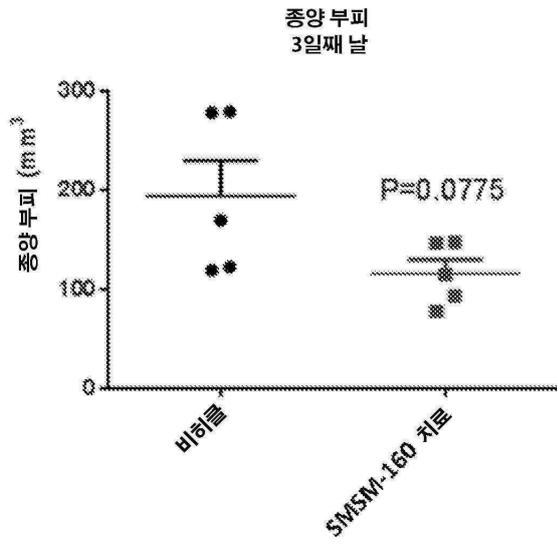
도면17b



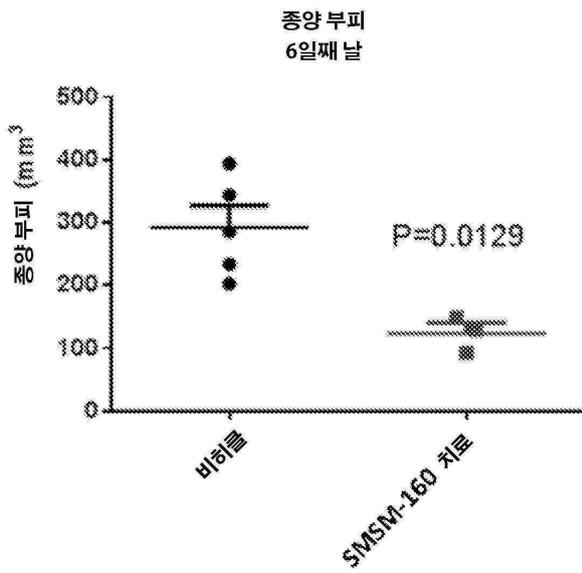
도면17c



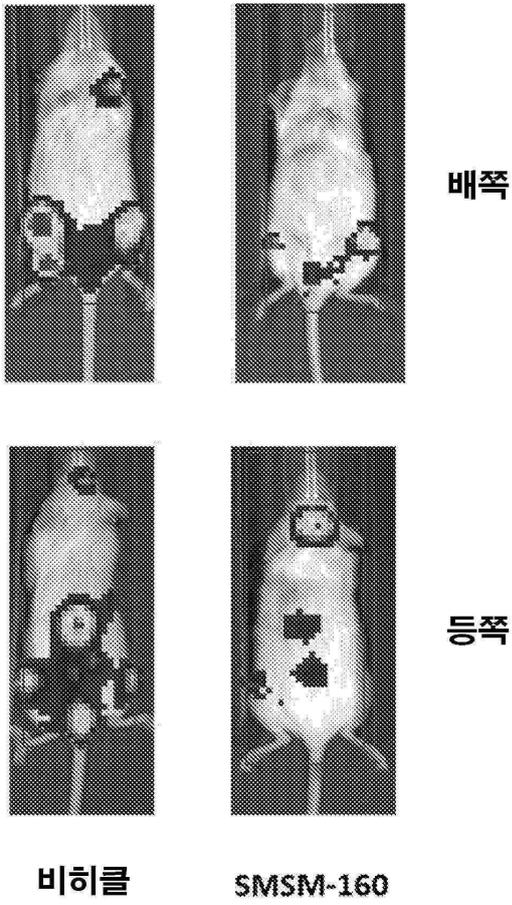
도면18a



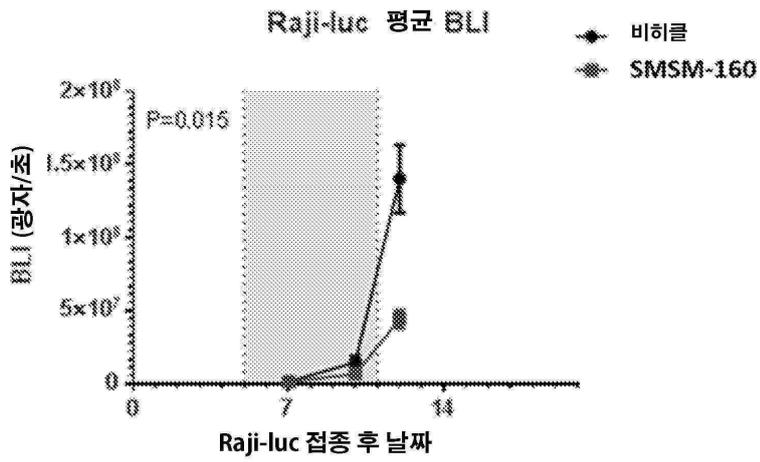
도면18b



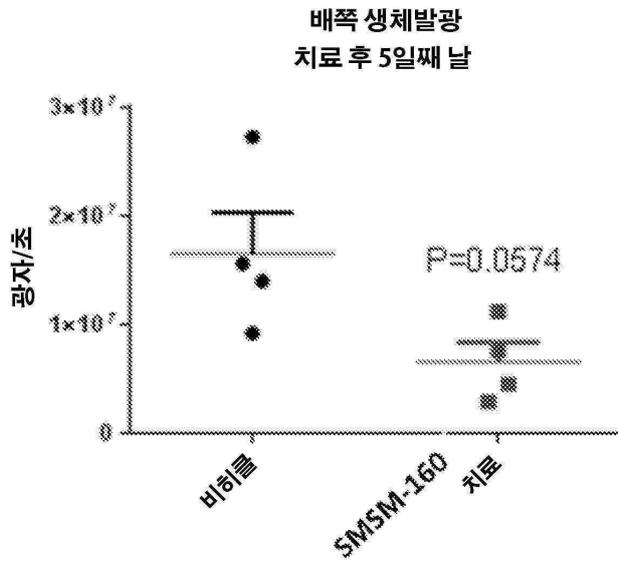
도면19a



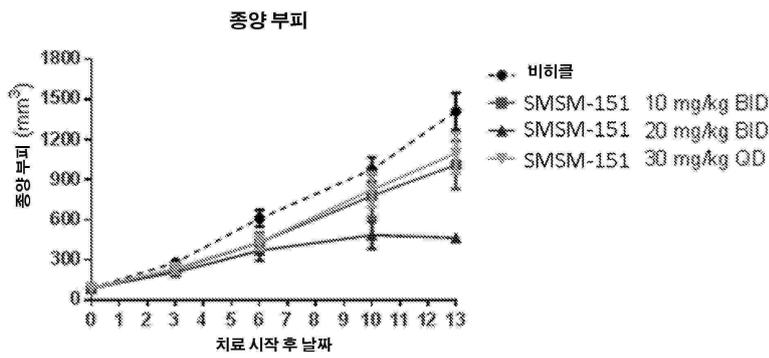
도면19b



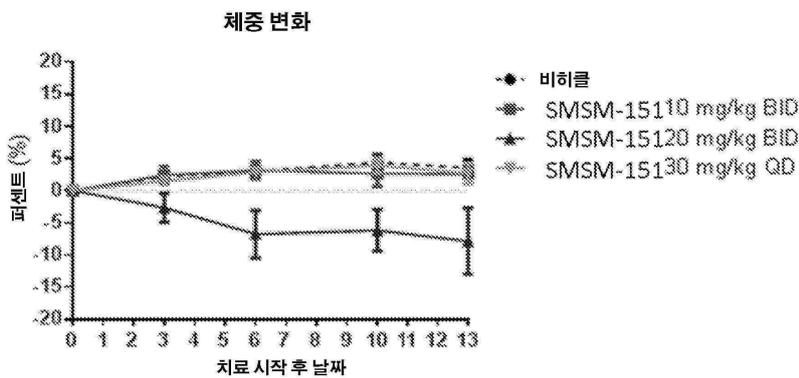
도면19c



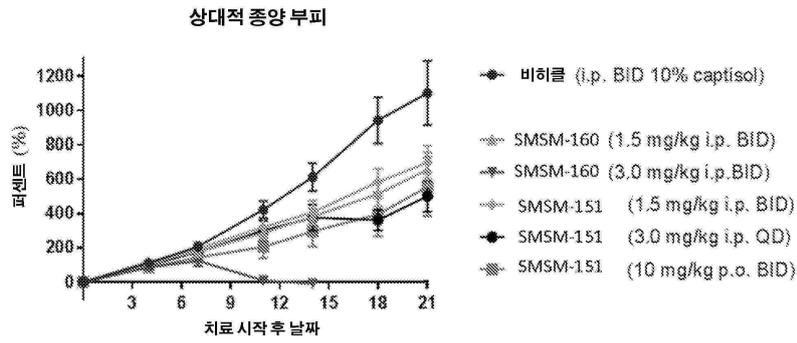
도면20a



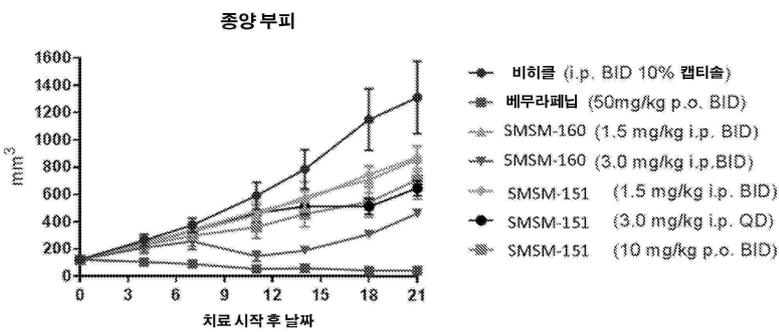
도면20b



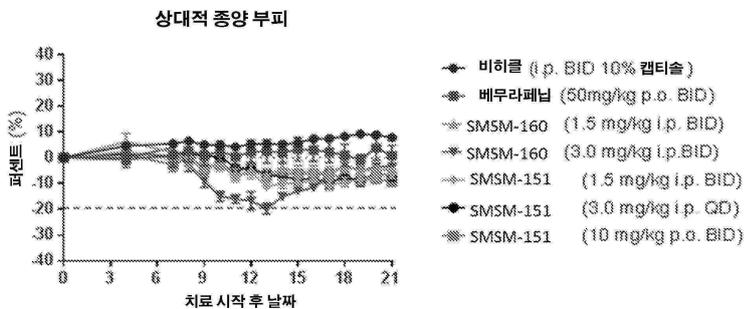
도면21a



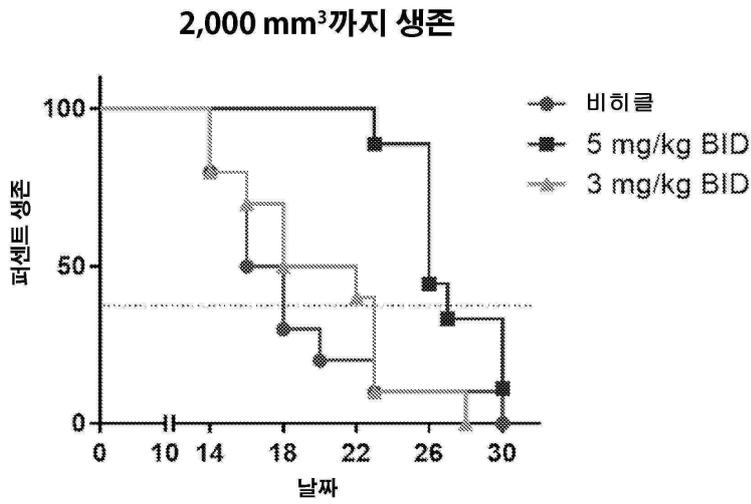
도면21b



도면21c



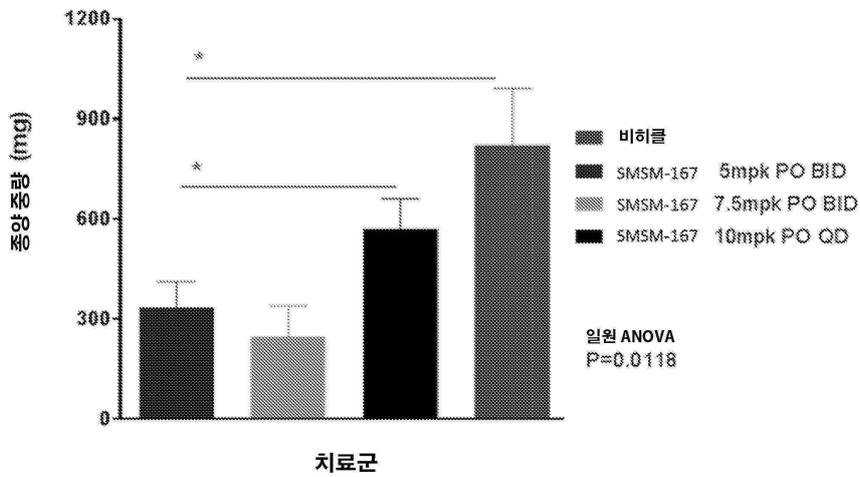
도면22



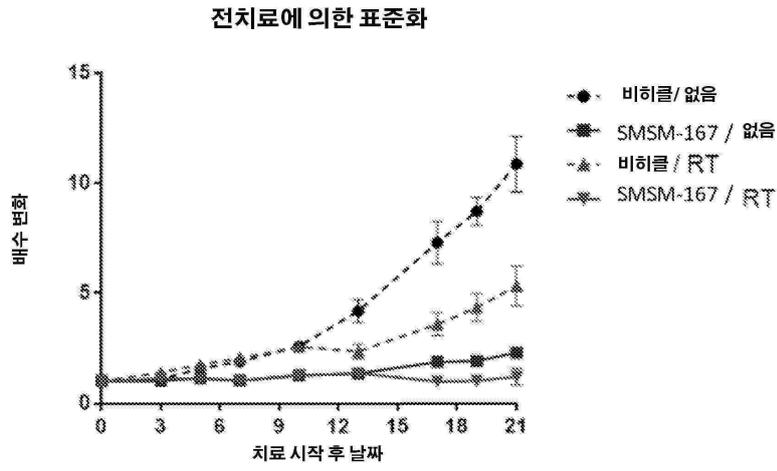
2,000 mm<sup>3</sup> 종양까지 평균 생존

비히클	16일
SMSM-167 3 mg/kg	18일
SMSM-167 5 mg/kg	26일

도면23



도면24a



도면24b

