(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0158237
(43) 공개일자 2022년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01) *C07D 491/044* (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7033657
(22) 출원일자(국제) 2021년02월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/020157
(87) 국제공개번호 WO 2021/174167
국제공개일자 2021년09월02일
(30) 우선권주장
62/983,539 2020년02월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
레믹스 테라퓨틱스 인크.
미국, 매사추세츠 02139, 캠브리지, 원 켄달 스퀘어, 빌딩 600, 4쓰 플로어
(72) 발명자
레이놀즈 도미닉
미국, 매사추세츠 02139, 캠브리지, 원 켄달 스퀘어, 빌딩 600, 4쓰 플로어
실러 마이클 워커
미국, 매사추세츠 02139, 캠브리지, 원 켄달 스퀘어, 빌딩 600, 4쓰 플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 **스플라이싱을 조절하기 위한 화합물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 특히 핵산 스플라이싱, 예를 들어 프리(pre)-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 화합물 및 관련 조성물과, 이의 사용 방법을 특징으로 한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/08 (2013.01)
C07D 491/044 (2013.01)
C07D 491/052 (2013.01)

(72) 발명자
아그라왈 아난트 에이.
미국, 매사추세츠 02139, 캠브리지, 원 켄달 스퀘어, 빌딩 600, 4쓰 플로어
베일란코트 프레데릭
미국, 매사추세츠 02139, 캠브리지, 원 켄달 스퀘어, 빌딩 600, 4쓰 플로어
스미스 피터
미국, 매사추세츠 02139, 캠브리지, 원 켄달 스퀘어, 빌딩 600, 4쓰 플로어
호퍼 앨런 티.
미국, 매사추세츠 02139, 캠브리지, 원 켄달 스퀘어, 빌딩 600, 4쓰 플로어

(30) 우선권주장
63/007,145 2020년04월08일 미국(US)
63/040,477 2020년06월17일 미국(US)
63/072,919 2020년08월31일 미국(US)
63/126,324 2020년12월16일 미국(US)

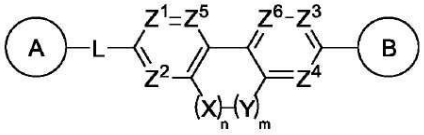
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체:

[화학식 I]



[여기서,

A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며;

L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6) 또는 N이며;

X 및 Y는 각각 독립적으로 O, C(R^{7a})(R^{7b}), 또는 N(R^{7c})(여기서, X 및 Y 둘 다가 O인 것은 아님)이며;

각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐렌-헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며;

각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴(여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{12}로 선택적으로 치환됨)이며;

각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이며;

R^6은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이며;

R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 할로이거나; 또는

R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며;

각각의 R^{8}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^{A}$, $-NR^{B}R^{C}$, $-NR^{B}C(O)R^{D}$, $-NO_2$, $-C(O)NR^{B}R^{C}$, $-C(O)R^{D}$, $-C(O)OR^{D}$, $-SR^{E}$, 또는 $-S(O)_xR^{D}$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며;

각각의 R^{A}는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^{D}$, 또는 $-S(O)_xR^{D}$이며;

각각의 R^{B} 및 R^{C}는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 또는 $-OR^{A}$이거나; 또는

R^{B} 및 R^{C}는 이들이 부착된 원자와 함께 3~7원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리(하나 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환됨)를 형성하며;

각각의 R^{D} 및 R^{E}는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며;

각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며;

각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A}$이며;

각각의 R^{12}는 독립적으로 중수소, 할로, 시아노, $-OR^{A}$, $-NR^{B}R^{C}$, $-NR^{B}C(O)R^{D}$, $-C(O)NR^{B}R^{C}$, $-C(O)R^{D}$, $-C(O)OR^{D}$, 또는 $-C(O)R^{D}$이며;

각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며;

각각의 m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이며;

x는 0, 1, 또는 2임].

청구항 2

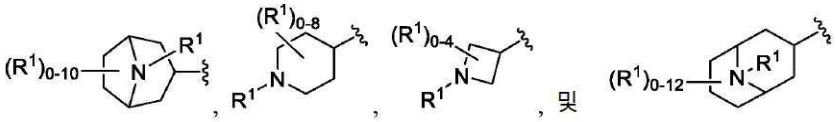
제1항에 있어서, A는 단환식 또는 이환식 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, A는 질소-함유 헤테로시클릴인 화합물.

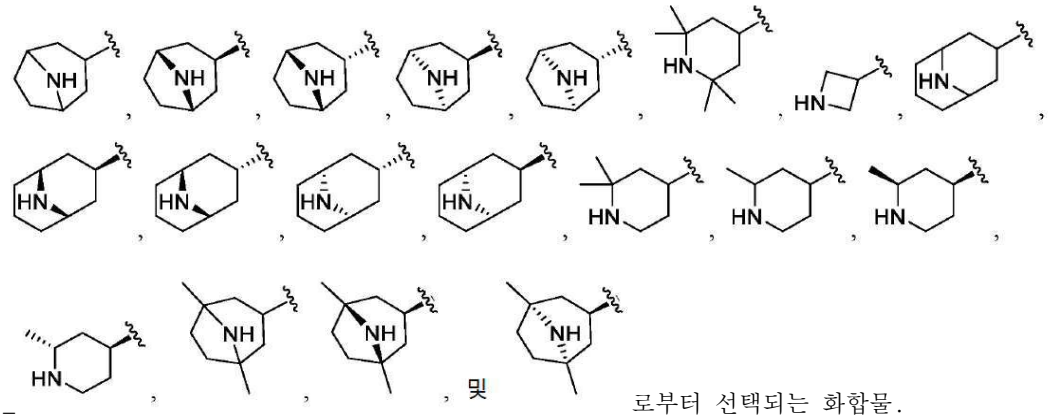
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A는


, 및 (여기서, R^1은 제1항에 기술된 바와 같음)로부터 선택되는 화합물.

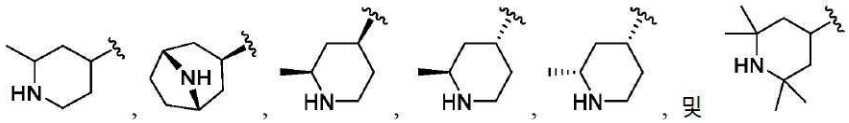
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A는


로부터 선택되는 화합물.

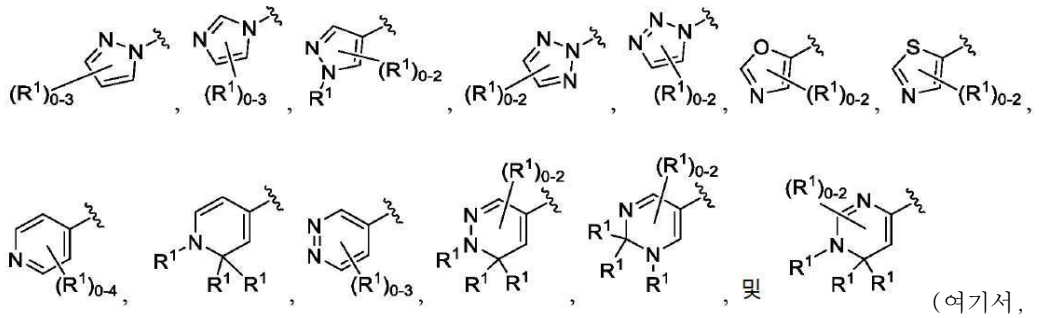
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A는

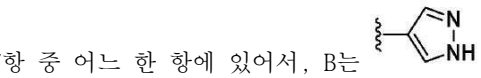

로부터 선택되는 화합물.

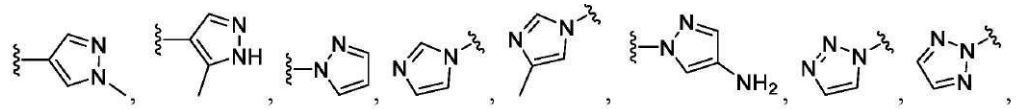
청구항 7

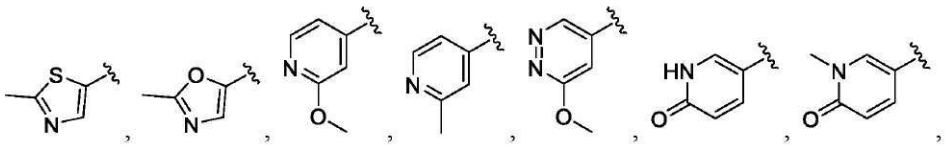
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, B는

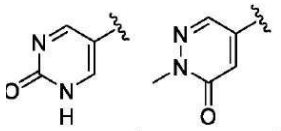
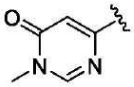

(여기서, R^1은 제1항에 기술된 바와 같음)로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

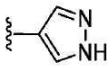
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, B는  ,





 , 및  로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, B는 및  로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, L은 $-N(R^4)-$이며, R^4는 수소, C_1-C_6 알킬, 및 시클로알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L은 $-N(CH_3)-$인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6 중 4개는 독립적으로 $C(R^6)$(예를 들어, CH)인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 $C(R^6)$(예를 들어, CH)인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6 중 하나는 독립적으로 $C(R^6)$인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2 및 Z^5 중 하나는 각각 독립적으로 N인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2 및 Z^5는 각각 독립적으로 N인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, X 및 Y 중 하나는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이며, X 및 Y 중 다른 하나는 O인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, X는 O이며, Y는 CH_2인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, X는 CH_2이며, Y는 O인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, n 및 m은 둘 모두 1인 화합물.

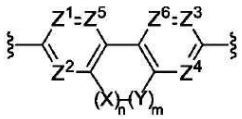
청구항 21

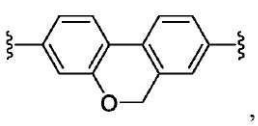
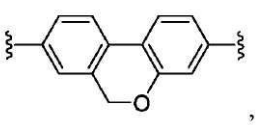
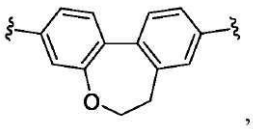
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1이며, m은 2인 화합물.

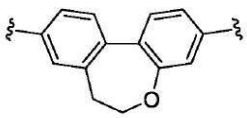
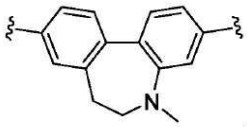
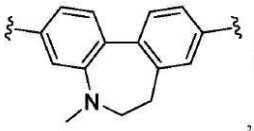
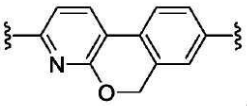
청구항 22

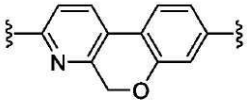
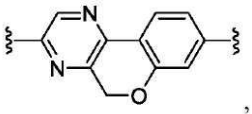
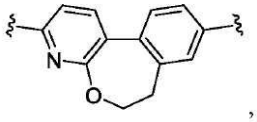
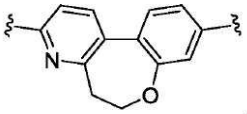
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2이며, m은 1인 화합물.

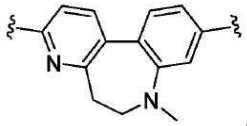
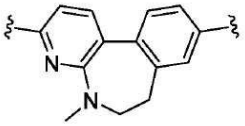
청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  는

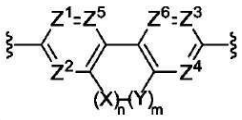
 ,  ,  ,

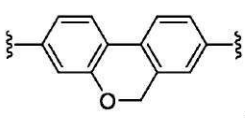
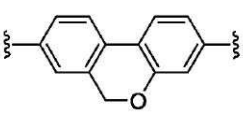
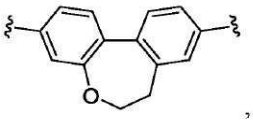
 ,  ,  ,  ,

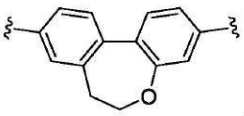
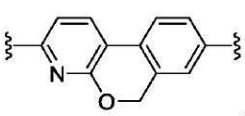
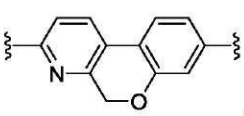
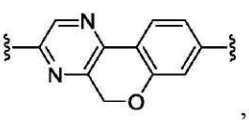
 ,  ,  ,  ,

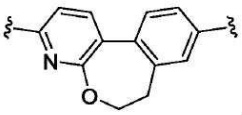
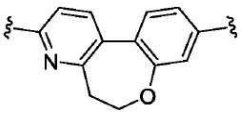
 , 및  로부터 선택되는 화합물.

청구항 24

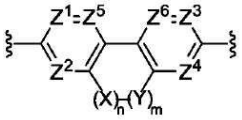
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  는

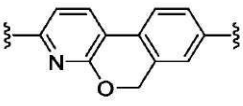
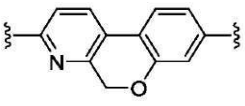
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 , 및  로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

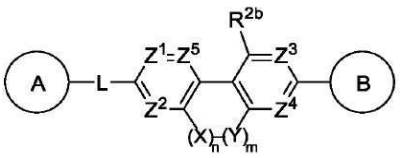
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  는

 및  로부터 선택되는 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-a의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체인 화합물:

[화학식 I-a]

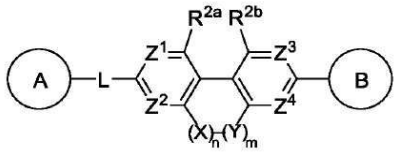


(여기서, A, B, L, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, X, Y, R^{2b}, m, n, 및 이의 하위변수는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-b의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체인 화합물:

[화학식 I-b]

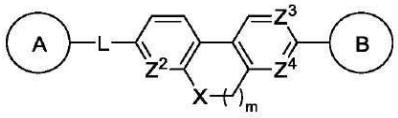


(여기서, A, B, L, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, X, Y, R^{2a}, R^{2b}, m, n, 및 이의 하위변수는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-c의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체인 화합물:

[화학식 I-c]

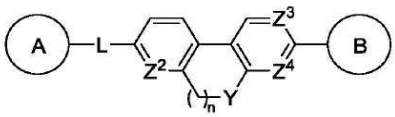


(여기서, A, B, L, Z^2, Z^3, Z^4, X, m, 및 이의 하위변수는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-d의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체인 화합물:

[화학식 I-d]

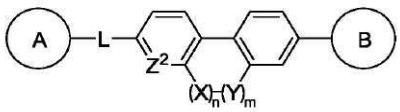


(여기서, A, B, L, Z^2, Z^3, Z^4, Y, m, 및 이의 하위변수는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-e의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체인 화합물:

[화학식 I-e]

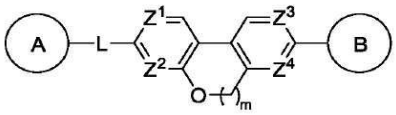


(여기서, A, B, L, Z^2, X, Y, m, n, 및 이의 하위변수는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-f의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체인 화합물:

[화학식 I-f]

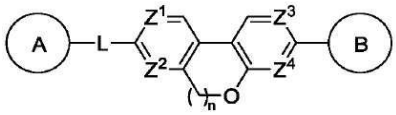


(여기서, A, B, L, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, m, 및 이의 하위변수는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-g의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체인 화합물:

[화학식 I-g]

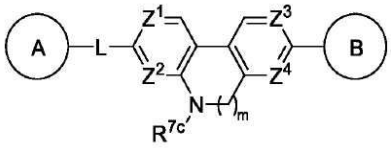


(여기서, A, B, L, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, n, 및 이의 하위변수는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-h의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체인 화합물:

[화학식 I-h]



(여기서, A, B, L, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^{7c}, m, 및 이의 하위변수는 제1항에 정의된 바와 같음).

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1에 예시된 화합물 중 어느 하나, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체로부터 선택되는 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 36

화합물이 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리(pre)-mRNA)을 변경하는, 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제36항의 제약 조성물.

청구항 37

화합물이 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)에 결합하는, 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제36항의 제약 조성물.

청구항 38

화합물이 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)을 안정화시키는, 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제36항의 제약 조성물.

청구항 39

화합물이 예를 들어 qPCR로 결정되는 바와 같이, 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA) 상의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱을 약 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상 증가시키는, 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제36항의 제약 조성물.

청구항 40

화합물이 예를 들어 qPCR %로 결정되는 바와 같이, 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA) 상의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱을 약 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상 감소시키는, 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제36항의 제약 조성물.

청구항 41

핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)의 스플라이싱을 조절하는 방법으로서, 핵산을 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 기술된 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 화합물은 예를 들어 qPCR로 결정되는 바와 같이, 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA) 상의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱을 약 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상 증가시키는 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 화합물은 예를 들어 qPCR로 결정되는 바와 같이, 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA) 상의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱을 약 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상 감소시키는 방법.

청구항 44

스플라이세오솜의 구성요소(예를 들어, 주요 스플라이세오솜 구성요소 또는 부 스플라이세오솜 구성요소), 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 복합체를 형성하는 방법으로서, 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)을 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 기술된 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 스플라이세오솜의 구성요소는 화학식 I의 화합물의 존재 하에 핵산에 모집되는 방법.

청구항 46

핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)의 배좌를 변경하는 방법으로서, 핵산을 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 기술된 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 변경은 핵산에서 벌지(bulge)를 형성하는 것을 포함하는 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 변경은 핵산에서 벌지를 안정화시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 변경은 핵산에서 벌지를 감소시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산은 스플라이스 부위를 포함하는 방법.

청구항 51

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 제36항의 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 52

제51항에 있어서, 질환 또는 장애는 증식성 질환(예를 들어, 암, 양성 신생물, 또는 혈관신생)을 포함하는 조성물.

청구항 53

제51항에 있어서, 질환 또는 장애는 신경계 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 대사 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환을 포함하는 조성물.

청구항 54

제51항에 있어서, 질환 또는 장애는 신경계 질환 또는 장애를 포함하는 조성물.

청구항 55

제51항에 있어서, 질환 또는 장애는 헌팅턴병(Huntington's disease)을 포함하는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] **우선권 주장**

[0002] 본 출원은 2020년 2월 28일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/983,539호; 2020년 4월 8일자로 출원된 미국 특허 출원 제63/007,145호; 2020년 6월 17일자로 출원된 미국 특허 출원 제63/040,477호; 2020년 8월 31일자로 출원된 미국 특허 출원 제63/072,919호; 및 2020년 12월 16일자로 출원된 미국 특허 출원 제63/126,324호에 대한 우선권을 주장한다. 각각의 전술한 출원의 개시 내용은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0003] **배경기술**

[0004] 대체 스플라이싱은 고등 진핵생물에서 단백질 다양성의 주요 원천이며, 조직-특이적 또는 발달 단계-특이적 방식으로 빈번하게 조절된다. 프리(pre)-mRNA에서의 질환 관련 대체 스플라이싱 패턴은 종종 스플라이스 부위 신호 또는 서열 모티프 및 조절 스플라이싱 인자의 변화에 대해 매핑된다(문헌[Faustino and Cooper (2003), *Genes Dev* 17(4):419-37]). RNA 발현을 조절하기 위한 현재 치료법에는 올리고뉴클레오티드 표적화 및 유전자 치료법이 포함되지만; 이러한 양식 각각은 현재 제시된 바와 같은 고유한 난제를 나타낸다. 따라서 스플라이싱을 표적화하는 소분자 화합물의 개발을 포함하여 RNA 발현을 조절하는 새로운 기술이 필요하다.

발명의 내용

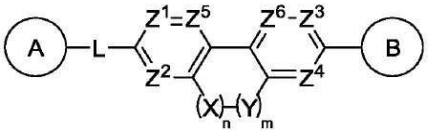
[0005] 본 발명은 특히 핵산 스플라이싱, 예를 들어 프리-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 화합물 및 관련 조성물과, 이의 사용 방법을 특징으로 한다. 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 화합물은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i)의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 본 발명은 추가로, 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-

a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체) 및 이의 조성물의 사용 방법으로서, 예를 들어, 핵산(예를 들어, 프리-mRNA 또는 작은 핵 리보핵단백질(snRNP) 또는 스플라이세오솜의 핵산 성분), 단백질(예를 들어, snRNP 또는 스플라이세오솜의 단백질 성분, 예를 들어, 스플라이싱 기구의 구성원, 예를 들어, U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac snRNP 중 하나 이상), 또는 이들의 조합을 표적화하고, 실시 형태들에서, 이에 결합하거나 이와 복합체를 형성하기 위한, 사용 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 화합물은, 예를 들어 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 증가시키거나 감소시킴으로써, 핵산(예를 들어, 프리-mRNA 또는 mRNA(예를 들어, 프리-mRNA 및 프리-mRNA로부터 생기는 mRNA)의 조성 또는 구조를 변경하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스플라이싱의 증가 또는 감소는 생성된 유전자 생성물(예를 들어, RNA 또는 단백질)의 수준의 조절을 초래한다.

[0006] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 화합물은 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어, 스플라이싱, 예를 들어 대체 스플라이싱과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체) 및 이의 조성물은 대상체에서 증식성 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 원치 않는 세포 증식을 특징으로 하는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 암 또는 양성 신생물)을 예방 및/또는 치료하는 데 사용된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체) 및 이의 조성물은 비증식성 질환, 장애 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 사용된다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물, 및 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체) 및 이의 조성물은 대상체에서 신경계 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 대사 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환을 예방 및/또는 치료하는 데 사용된다.

[0007] 일 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I:

[0008] [화학식 I]



[0009] 의 화합물,

[0010] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 제공하며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -S-, -C(O)-, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^4)-$(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 $C(R^6)$ 또는 N이며; X 및 Y는 각각 독립적으로 O, $C(R^{7a})(R^{7b})$, 또는 $N(R^{7c})$(여기서, X 및 Y 둘 다가 O인 것은 아님)이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐렌-헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴(여기서 각각의 알킬,

헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{12}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이며; R^6은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이며; R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 할로이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 또는 $-OR^A$이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~7원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리(하나 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^{12}는 독립적으로 중수소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-C(O)R^D$이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 각각의 m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물), 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체, 및 선택적으로, 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 유효량(예를 들어, 치료적 유효량)의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물), 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 포함한다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 이용하여 스플라이싱, 예를 들어 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)의 스플라이싱을 조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 이용하여 스플라이싱, 예를 들어 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)의 스플라이싱을 조절하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 스플라이싱의 조절은 스플라이싱에 관련된 임의의 단계에 영향을 미치는 것을 포함할 수 있고, 스플라이싱 이벤트의 상류 또는 하류 이벤트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 표적, 예를 들어, 표적 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 표적 단백질, 또는 이들의 조합(예를 들어, snRNP 및 pre-mRNA)에 결합한다. 표적은 프리-mRNA의 스플라이스 부위 또는 스플라이싱 기구의 구성요소, 예컨대 U1 snRNP를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 표적 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를

들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 표적 단백질, 또는 이들의 조합을 변경한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA) 상의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱을 기준(예를 들어, 화학식 I의 화합물의 부재(예를 들어, 건강하거나 질환에 걸린 세포 또는 조직에서))에 대해 약 0.5% 이상(예를 들어, 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% 이상) 증가시키거나 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물의 존재는 표적 핵산(예를 들어, RNA)의 전사를 기준(예를 들어, 화학식 I의 화합물의 부재(예를 들어, 건강하거나 질환에 걸린 세포 또는 조직에서))에 대해 약 0.5% 이상(예를 들어, 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% 이상) 증가시키거나 감소시킨다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체, 또는 관련 조성물을 투여함으로써 대상체에서 질환, 장애, 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 질환 또는 장애는 원치 않거나 비정상적인 스플라이싱을 수반한다. 일부 실시 형태에서, 질환 또는 장애는 증식성 질환, 장애, 또는 병태이다. 예시적인 증식성 질환은 암, 양성 신생물, 또는 혈관신생을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 비증식성 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 신경계 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 대사 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 이용하여 표적 단백질의 발현(예를 들어, 표적 단백질의 수준 또는 생성 속도)을 하향-조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 이용하여 표적 단백질의 발현(예를 들어, 표적 단백질의 수준 또는 생성 속도)을 상향-조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물)) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 이용하여 표적 단백질의 이소형을 변경하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태는 생물학적 샘플 또는 대상체에서 표적 단백질의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물을 생물학적 샘플, 세포, 또는 대상체에게 투여하는 것은 세포 성장의 억제 또는 세포 사멸의 유도를 포함한다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체, 또는 관련 조성물을 투여함으로써 대상체에서 질환, 장애, 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 질환 또는 장애는 원치 않거나 비정상적인 스플라이싱을 수반한다. 일부 실시 형태에서, 질환 또는 장애는 증식성 질환, 장애, 또는 병태이다. 예시적인 증식성 질환은 암, 양성 신생물, 또는 혈관신생을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 비증식성 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 신경계 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 대사 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다.

[0016] 또 다른 양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 이용하여 표적 단백질의 발현(예를 들어, 표적 단백질의 수준 또는 생성 속도)을 하향-조절하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 이용하여 표적 단백질의 발현(예를 들어, 표적 단백질의 수준 또는 생성 속도)을 상향-조절하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물)) 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 이용하여 표적 단백질의 이소형을 변경하는 데 사용하기 위한 조성

물을 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태는 생물학적 샘플 또는 대상체에서 표적 단백질의 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물을 생물학적 샘플, 세포, 또는 대상체에게 투여하는 것은 세포 성장의 억제 또는 세포 사멸의 유도를 포함한다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 또는 I-i의 화합물), 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 이의 제약 조성물을 포함하는 용기를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 특정 실시 형태에서, 본원에 개시된 키트는 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 이의 제약 조성물을 투여하는 것에 대한 사용 설명서를 추가로 포함한다.

[0018] 본 발명의 임의의 및 모든 양태에서, 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 화합물, 표적 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 또는 표적 단백질은 미국 특허 제8,729,263호, 미국 특허 공개 공보 제2015/0005289호, WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917, 및 WO 2019/199972 중 하나에 기술된 화합물, 표적 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 또는 표적 단백질 이외의 화합물, 표적 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 또는 표적 단백질이다. 일부 실시 형태에서, 본원에 개시된 화합물, 표적 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 또는 표적 단백질은 미국 특허 제8,729,263호, 미국 특허 공개 공보 제2015/0005289호, WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917, 및 WO 2019/199972(이들 각각은 본원에 그 전체가 참고로 포함됨) 중 하나에 기술된 화합물, 표적 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 또는 표적 단백질이다.

[0019] 본 발명의 하나 이상의 실시 형태의 세부사항이 본원에 기재되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**, **실시예** 및 **청구범위**로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] *선택된 화학물질의 정의*

[0021] 특정 작용기의 정의 및 화학 용어는 아래에서 더 상세하게 설명된다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., 내부 표지에 따라 식별되며, 특정 작용기는 일반적으로 본원에 기술된 바와 같이 정의된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리와, 특정 작용성 모이어티 및 반응성은 문헌[Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999]; 문헌[Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; 문헌[Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 문헌[Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기술되어 있다.

[0022] 본원에 사용된 약어는 화학 및 생물학 분야 내의 통상적인 의미를 갖는다. 본원에 기재된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에 공지된 화학 원자가의 표준 규칙에 따라 구축된다.

[0023] 값 범위가 나열되는 경우, 이것은 범위 내의 각 값과 하위 범위를 포함하고자 한다. 예를 들어 "C_1-C_6 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, 및 C_5-C_6 알킬을 포함하고자 한다.

[0024] 하기 용어는 아래에 제시되는 의미를 갖는 것으로 의도되며, 본 발명의 설명 및 의도된 범주를 이해하는 데 유용하다.

[0025] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알킬"은 1 내지 24개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼("C_1-C_{24} 알킬")을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_{12} 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_8 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_1-C_6 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_6 알킬"). 일부 실시 형태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C_1 알킬"). C_1-C_6알킬 기의 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 이소프로필(C_3), n-부틸(C_4), tert-부틸(C_4), sec-부틸(C_4), 이소-

부틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜타닐(C_5), 아밀(C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-부타닐(C_5), 3차 아밀(C_5), 및 n-헥실(C_6)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸(C_7), n-옥틸(C_8) 등을 포함한다. 알킬 기의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 알킬") 또는 하나 이상의 치환체; 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 알킬"). 특정 실시 형태에서, 알킬 기는 비치환 C_1-C_{10} 알킬(예를 들어, $-CH_3$)이다. 특정 실시 형태에서, 알킬 기는 치환 C_1-C_6 알킬이다.

[0026] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐"은 2 내지 24개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 삼중 결합이 없는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다("C_2-C_{24} 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_{10} 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_8 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_6 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알케닐"). 상기 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에 있을 수 있거나(예컨대 2-부테닐에서) 또는 말단에 있을 수 있다(예컨대 1-부테닐에서). C_2-C_4 알케닐 기의 예는 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4) 등을 포함한다. C_2-C_6 알케닐 기의 예는 전술한 C_{2-4} 알케닐 기와, 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 헥세닐(C_6) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐(C_7), 옥테닐(C_8), 옥타트리에닐 (C_8) 등을 포함한다. 알케닐 기의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 알케닐") 또는 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 알케닐"). 특정 실시 형태에서, 알케닐 기는 비치환 C_1-C_{10} 알케닐이다. 특정 실시 형태에서, 알케닐 기는 치환 C_2-C_6 알케닐이다.

[0027] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알키닐"은 2 내지 24개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다("C_2-C_{24} 알케닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_{10} 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_8 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_2-C_6 알키닐"). 일부 실시 형태에서, 알키닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알키닐"). 상기 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에 있을 수 있거나(예컨대 2-부티닐에서) 또는 말단에 있을 수 있다(예컨대 1-부티닐에서). C_2-C_4 알키닐 기의 예는 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4) 등을 포함한다. 알키닐 기의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 알키닐") 또는 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 알키닐"). 특정 실시 형태에서, 알키닐 기는 비치환 C_{2-10} 알키닐이다. 특정 실시 형태에서, 알키닐 기는 치환 C_{2-6} 알키닐이다.

[0028] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자 및 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로겐을 포함하는 안정한 비환형 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이들의 조합을 지칭한다. 할로겐(들) F, Cl, Br 및 I는 할로알킬 기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 예시적인 할로알킬 기는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CI_3$, $-CH_2-CH_2-CH(CF_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH(Br)-CH_3$, 및 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CF_3$. 할로알킬 기의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 할로알킬") 또는 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 할로알킬").

[0029] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자 및 O, N, P, Si, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 안정한 비환형 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이들의 조합을 지칭하며, 여기서, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S, 및 Si는 헤테로알킬 기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 예시적인 헤테로알킬 기는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-$

$N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, 및 $-O-CH_2-CH_3$. 예를 들어 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$과 같이 최대 2개 또는 3개의 헤테로원자가 연속적일 수 있다. "헤테로알킬"이 언급된 후 $-CH_2O$, $-NR^CR^D$ 등과 같은 특정 헤테로알킬 기가 언급되는 경우, 헤테로알킬 및 $-CH_2O$ 또는 $-NR^CR^D$라는 용어는 중복되지 않거나 상호 배타적이지 않은 것으로 이해될 것이다. 오히려, 명확성을 추가하기 위해 특정 헤테로알킬 기가 언급된다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 $-CH_2O$, $-NR^CR^D$ 등과 같은 특정 헤테로알킬 기를 배제하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 헤테로알킬 기의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 헤테로알킬") 또는 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 헤테로알킬").

[0030] 본원에서 사용되는 바와 같이, "아릴"은 6~14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자가 방향족 고리 시스템에 제공된 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식 또는 삼환식) 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 6, 10, 또는 14개의 π 전자가 환형 어레이에서 공유됨)의 라디칼("C_6-C_{14} 아릴")을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{10} 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시 형태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실). 아릴 기는 예를 들어 C_6-C_{10}-원 아릴로서 기술될 수 있으며, 여기서, 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 아릴 기는 페닐, 나프틸, 인데닐, 및 테트라히드로나프틸을 포함한다. 아릴 기의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 아릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 아릴"). 특정 실시 형태에서, 아릴 기는 비치환 C_6-C_{14} 아릴이다. 특정 실시 형태에서, 아릴 기는 치환 C_6-C_{14} 아릴이다.

[0031] 본원에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴"은 고리 탄소 원자들 및 1~4개의 고리 헤테로원자가 방향족 고리 시스템에 제공된 5~10원 단환식 또는 이환식 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 6 또는 10개의 π 전자가 환형 어레이에서 공유됨)의 라디칼을 지칭하며, 여기서, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5~10원 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴 기에서, 부착점은 원자가가 허용하는 한 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환식 고리 시스템은 하나의 고리 또는 둘 다의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴 기와 융합된 고리 시스템을 포함하며, 여기서, 부착점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우에 고리 구성원의 수는 융합 (아릴/헤테로아릴) 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 나타낸다. 이환식 헤테로아릴 기는, 하나의 고리가 헤테로원자를 포함하지 않으며(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등), 부착점은 두 고리 중 하나, 즉, 헤테로원자를 포함하는 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 포함하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴)에 있을 수 있다. 헤테로아릴 기는 예를 들어 6~10원 헤테로아릴로서 기술될 수 있으며, 여기서, 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 헤테로아릴 기의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 헤테로아릴") 또는 하나 이상의 치환체, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 헤테로아릴").

[0032] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 피롤릴, 푸라닐 및 티오페닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로아릴 기는 제한 없이, 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-이환식 헤테로아릴 기는 제한 없이, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오페닐, 이소벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-이환식 헤테로아릴 기는 제한 없이, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈

라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다. 다른 예시적인 헤테로아릴 기는 헴 및 헴 유도체를 포함한다.

[0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, "시클로알킬"은 비-방향족 고리 시스템에서 3 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_3-C_{10} 시클로알킬") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 환형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_3-C_8 시클로알킬"). 일부 실시 형태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_3-C_6 시클로알킬"). 일부 실시 형태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_3-C_6 시클로알킬"). 일부 실시 형태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_5-C_{10} 시클로알킬"). 시클로알킬 기는 예를 들어 C_4-C_7-원 시클로알킬로서 기술될 수 있으며, 여기서, 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자를 지칭한다. 예시적인 C_3-C_6 시클로알킬 기는 제한 없이, 시클로프로필(C_3), 시클로프로페닐(C_3), 시클로부틸(C_4), 시클로부테닐(C_4), 시클로펜틸(C_5), 시클로펜테닐(C_5), 시클로헥실(C_6), 시클로헥세닐(C_6), 시클로헥사디에닐(C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_3-C_8 시클로알킬 기는 제한 없이, 전술한 C_3-C_6 시클로알킬 기와, 시클로헵틸(C_7), 시클로헵테닐(C_7), 시클로헵타디에닐(C_7), 시클로헵타트리에닐(C_7), 시클로옥틸(C_8), 시클로옥테닐(C_8), 쿠바닐(C_8), 바이시클로[1.1.1]펜타닐(C_5), 바이시클로[2.2.2]옥타닐(C_8), 바이시클로[2.1.1]헥사닐(C_6), 바이시클로[3.1.1]헵타닐(C_7) 등을 포함한다. 예시적인 C_3-C_{10} 시클로알킬 기는 제한 없이, 전술한 C_3-C_8 시클로알킬 기와, 시클로노닐(C_9), 시클로노네닐(C_9), 시클로데실(C_{10}), 시클로데세닐(C_{10}), 옥타히드로-1*H*-인데닐(C_9), 데카히드로나프탈레닐(C_{10}), 스피로[4.5]데카닐(C_{10}) 등을 포함한다. 전술한 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시 형태에서, 시클로알킬 기는 단환식("단환식 시클로알킬")이거나 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대 이환식 시스템("이환식 시클로알킬")을 함유하고, 포화될 수 있거나 부분 불포화될 수 있다. "시클로알킬"은 또한 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 고리가 하나 이상의 아릴 기와 융합된 고리 시스템을 포함하며, 여기서,부착점은 시클로알킬 고리 상에 있고, 이러한 경우에 탄소의 수는 계속해서 시클로알킬 고리 시스템의 탄소의 수를 나타낸다. 시클로알킬 기의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 시클로알킬") 또는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 시클로알킬"). 특정 실시 형태에서,시클로알킬 기는 비치환 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 특정 실시 형태에서, 시클로알킬 기는 치환 C_3-C_{10} 시클로알킬이다.

[0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, "헤테로시클릴"은 고리 탄소 원자들 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3~10원 비-방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기서, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소로부터 독립적으로 선택된다("3~10원 헤테로시클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴 기에서, 부착점은 원자가가 허용하는 한 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 단환식("단환식 헤테로시클릴") 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대 이환식 시스템("이환식 헤테로시클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 부분 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 이환식 고리 시스템은 하나의 고리 또는 둘 다의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 시클로알킬 기와 융합된 고리 시스템(여기서, 부착점은 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있음), 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 고리 시스템(여기서, 부착점은 헤테로시클릴 고리 상에 있음)(그리고 이러한 경우에 고리 구성원의 수는 계속해서 헤테로시클릴 고리 시스템의 고리 구성원의 수를 표시함)을 포함한다. 헤테로시클릴 기는 예를 들어 3~7원 헤테로시클릴로서 기술될 수 있으며, 여기서, 용어 "원"은 모이어티 내의 비-수소 고리 원자, 즉 탄소, 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소를 지칭한다. 헤테로시클릴의 각 경우는 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고, 즉, 비치환될 수 있거나("비치환된 헤테로시클릴") 또는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시 형태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환 3~10원 헤테로시클릴이다. 특정 실시 형태에서, 헤테로시클릴 기는 치환 3~10원 헤테로시클릴이다.

[0035] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3원 헤테로시클릴 기는 제한 없이, 아지르디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4원 헤테로시클릴 기는 제한 없이, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴 기는 제한 없이, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐, 디히드로티오페닐, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴 기는 제한 없이, 디옥솔라닐, 옥사술푸라닐, 디술푸라닐, 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로

시클릴 기는 제한 없이, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴 기는 제한 없이, 피페리디닐(예를 들어, 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐), 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐, 피리디노닐(예를 들어, 1-메틸피리딘2-오닐), 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴 기는 제한 없이, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피리다지노닐(2-메틸피리다진-3-오닐), 피리미디노닐(예를 들어, 1-메틸피리미딘-2-오닐, 3-메틸피리미딘-4-오닐), 디티아닐, 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴 기는 제한 없이 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로시클릴 기는 제한 없이, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8원 헤테로시클릴 기는 제한 없이, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C_6 아릴 고리에 융합된 예시적인 5원 헤테로시클릴 기(본원에서 5,6-이환식 헤테로시클릴 고리로도 지칭됨)는 제한 없이, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤족사졸리노닐 등을 포함한다. 헤테로시클릴 고리에 융합된 예시적인 5원 헤테로시클릴 기(본원에서 5,5-이환식 헤테로시클릴 고리로도 지칭됨)는 제한 없이, 옥타히드로피롤로피롤릴(예를 들어, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴) 등을 포함한다. 헤테로시클릴 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로시클릴 기(4,6-원 헤테로시클릴 고리로도 지칭됨)는 제한 없이, 디아자스피로노나닐(예를 들어, 2,7-디아자스피로[3.5]노나닐)을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로시클릴 기(본원에서 6,6-이환식 헤테로시클릴 고리로도 지칭됨)은 제한 없이, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다. 시클로알킬 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로시클릴 기(본원에서 6,7-이환식 헤테로시클릴 고리로도 지칭됨)는 제한 없이, 아자바이시클로옥타닐(예를 들어, (1,5)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥타닐)을 포함한다. 시클로알킬 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로시클릴 기(본원에서 6,8-이환식 헤테로시클릴 고리로도 지칭됨)는 제한 없이, 아자바이시클로노나닐(예를 들어, 9-아자바이시클로[3.3.1]노나닐)을 포함한다.

[0036] 단독의 또는 다른 치환체의 일부로서의 "알킬렌," "알케닐렌," "알키닐렌," "할로알킬렌," "헤테로알킬렌," "시클로알킬렌," 또는 "헤테로시클릴렌"이라는 용어는, 달리 언급되지 않는 한, 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬렌, 헤테로알킬렌, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 그 자체로서의 또는 또 다른 치환체의 일부로서의 "알케닐렌"이라는 용어는 , 달리 언급되지 않는 한, 알켄으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 할로알킬렌, 헤테로알킬렌, 시클로알킬렌, 또는 헤테로시클릴렌 기는 예를 들어, C_1-C_6-원 알킬렌, C_2-C_6-원 알케닐렌, C_2-C_6-원 알키닐렌, C_1-C_6-원 할로알킬렌, C_1-C_6-원 헤테로알킬렌, C_3-C_8-원 시클로알킬렌, 또는 C_3-C_8-원 헤테로시클릴렌으로 기술될 수 있으며, 여기서, "원"이라는 용어는 모이어티 내의 비-수소 원자를 지칭한다. 헤테로알킬렌 및 헤테로시클릴렌 기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬의 어느 한 한 말단 또는 양 말단을 차지할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한, 연결기의 배향은 연결기의 화학식이 표기되는 방향에 의해 암시되지 않는다. 예를 들어, 화학식 $-C(O)_2R'-$는 $-C(O)_2R'-$ 및 $-R'C(O)_2-$ 둘 다를 나타낼 수 있다.

[0037] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시아노" 또는 "-CN"은 탄소 원자가 삼중 결합에 의해 질소 원자에 결합된 치환체, 예를 들어 C≡N을 지칭한다.

[0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0039] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "히드록시"는 -OH를 지칭한다.

[0040] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "니트로"는 2개의 산소 원자가 질소 원자에 결합된 치환체, 예를 들어 $-NO_2$를 지칭한다.

[0041] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵염기"는 데옥시리보핵산(DNA) 및 리보핵산(RNA)의 기본 빌딩 블록인 뉴클레오시드 내의 당에 연결된 것으로 확인되는 질소-함유 생물학적 화합물이다. 1차 또는 자연 발생 핵염기는 시토신(DNA 및 RNA), 구아닌(DNA 및 RNA), 아데닌(DNA 및 RNA), 티민(DNA) 및 우라실(RNA)이며, 약이는 각각 C, G, A, T, 및 U로 약칭된다. A, G, C 및 T가 DNA에서 나타나기 때문에 이러한 분자를 DNA 염기라고 하며; A, G, C 및 U를 RNA 염기라고 한다. 아데닌 및 구아닌은 퓨린(R로 약칭)으로 칭해지는 분자의 이중 고리 클래스에 속한다. 시토신, 티민 및 우라실은 모두 피리미딘이다. 유전자 코드의 정상적인 일부로서 기능하지 않는 다른 핵염기는 천연 비발생이라고 한다. 일 실시 형태에서, 핵염기는 예를 들어 알킬(예를 들어, 메틸), 할로, -O-알킬, 또는 다른 변형으로 화학적으로 변형될 수 있다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵산"은 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 및 이들의 중합체를 지칭한다. 용어 "핵산"은 유전자, cDNA, 프리-mRNA, 또는 mRNA를 포함한다. 일

실시 형태에서, 핵산 분자는 합성(예를 들어, 화학적 합성) 분자 또는 재조합체이다. 특별히 제한되지 않는 한, 이 용어는 기준 핵산과 유사한 결합 특성을 갖고 자연 발생 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오티드의 유사체 또는 유도체를 함유하는 핵산을 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 명시적으로 지시된 서열 뿐만 아니라 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴 코돈 치환), 대립유전자, 오르토로그, SNP, 및 상보성 서열을 함축적으로 포함한다.

[0043] 본원에서 사용되는 바와 같이, "옥소"는 카르보닐, 즉 -C(O)-를 지칭한다.

[0044] 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 사용된 기호 "〰"는 화합물 내의 또 다른 모이어티 또는 작용기에 대한 부착점을 지칭한다.

[0045] 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 선택적으로 치환된다. 일반적으로, "선택적으로"라는 용어가 앞에 있든 없든, 용어 "치환된"은 기(예를 들어 탄소 또는 질소 원자)에 존재하는 하나 이상의 수소가 허용가능한 치환체, 예를 들어, 치환 시 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 환화, 제거 또는 기타 반응에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로는 겪지 않는 화합물을 초래하는 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환가능한 위치에 치환체를 가지며, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 치환되는 경우, 치환체는 각 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 안정한 화합물의 형성을 초래하는 본원에 기술된 임의의 치환체와 같은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환체로의 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족하고 안정한 모이어티의 형성을 초래하는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 적합한 치환체를 가질 수 있다.

[0046] 2개 이상의 치환체는 선택적으로 연결되어 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있다. 이러한 소위 고리-형성 치환체는 반드시는 아니지만 전형적으로 환형 베이스 구조에 부착되는 것으로 발견된다. 일 실시 형태에서, 고리-형성 치환체는 베이스 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들어, 2개의 고리-형성 치환체가 환형 베이스 구조의 인접한 구성원들에 부착된 것은 융합 고리 구조를 생성한다. 또 다른 실시 형태에서, 상기 고리-형성 치환체들은 베이스 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 2개의 고리-형성 치환체들이 환형 베이스 구조의 단일 구성원에 부착된 것은 스피로환형 구조를 생성한다. 또 다른 실시 형태에서, 상기 고리-형성 치환체들은 베이스 구조의 비-인접 구성원들에 부착된다.

[0047] 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 특정 기하학적 형태, 광학적 형태, 거울상 이성질체 형태, 부분입체 이성질체 형태, 에피머 형태, 입체이성질체 형태, 호변이성질체 형태, 배좌 형태 또는 아노머 형태로 존재할 수 있으며, 이는 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S- 및 메조-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태; 신(syn)- 및 안티(anti)-형태; 향사(synclinal)- 및 배사(anticlinal) 형태; α- 및 β-형태; 축 및 적도 형태; 보트-, 체어(chair)-, 트위스트-, 엔벨로프(envelope)- 및 하프 체어-형태; 및 이들의 조합(이하, "이성질체"(또는 "이성질체 형태")로 총칭됨)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0048] 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물은 개별 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 비롯한 입체이성질체들의 혼합물의 형태일 수 있다. 일 실시 형태에서, 화합물에 묘사된 입체화학은 절대적이라기보다는 상대적이다. 이성질체들은 당업자에게 공지된 방법(키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화 포함)에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)]; 문헌[Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)]; 문헌[Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 문헌[Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서의, 및 대안적으로 다양한 이성질체들의 혼합물로서의 본원에 기술된 화합물을 추가로 포함한다.

[0049] 본원에서 사용되는 바와 같이, 순수한 거울상 이성질체 화합물에는 화합물의 다른 거울상 이성질체 또는 입체이성질체(즉, 거울상 이성질체 과잉)가 실질적으로 없다. 다시 말해서, 화합물의 "S" 형태에는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 없고, 따라서 이는 "R" 형태의 거울상 이성질체 과잉이다. 용어 "거울상 이성질체적으로 순수한"

또는 "순수한 거울상 이성질체"는 화합물이 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초과, 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 또는 99.9 중량% 초과의 그 거울상 이성질체를 포함함을 나타낸다. 특정 실시 형태에서, 중량은 화합물의 모든 거울상 이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0050] 본원에 제공된 조성물에서, 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 불활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 부형제 약 90% 및 거울상 이성질체적으로 순수한 R-화합물 약 10%를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 이러한 조성물 중 거울상 이성질체적으로 순수한 R-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 약 95 중량% 이상의 R-화합물 및 약 5 중량% 이하의 S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 부형제 약 90% 및 거울상 이성질체적으로 순수한 S-화합물 약 10%를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 이러한 조성물 중 거울상 이성질체적으로 순수한 S-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 약 95 중량% 이상의 S-화합물 및 약 5 중량% 이하의 R-화합물을 포함할 수 있다.

[0051] 일부 실시 형태에서, 부분입체 이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 불활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 부분입체 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 부형제 약 90% 및 부분입체 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물 약 10%를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 이러한 조성물 중 부분입체 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 약 95 중량% 이상의 엑소 화합물 및 약 5 중량% 이하의 엔도 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 부분입체 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 부형제 약 90% 및 부분입체 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물 약 10%를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 이러한 조성물 중 부분입체 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 약 95 중량% 이상의 엔도 화합물 및 약 5 중량% 이하의 엑소 화합물을 포함할 수 있다.

[0052] 일부 실시 형태에서, 이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 불활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 부형제 약 90% 및 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물 약 10%를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 이러한 조성물 중 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 약 95 중량% 이상의 엑소 화합물 및 약 5 중량% 이하의 엔도 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 부형제 약 90% 및 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물 약 10%를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 이러한 조성물 중 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 약 95 중량% 이상의 엔도 화합물 및 약 5 중량% 이하의 엑소 화합물을 포함할 수 있다.

[0053] 특정 실시 형태에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 없이 또는 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0054] 본원에 기술된 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^{1}H, ^{2}H(D 또는 중수소) 및 ^{3}H(T 또는 삼중수소)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있으며; C는 ^{12}C, ^{13}C, 및 ^{14}C를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있으며; O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있으며; N은 ^{14}N 및 ^{15}N을 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있으며; F는 ^{18}F, ^{19}F 등을 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있다.

[0055] 용어 "제약상 허용가능한 염"은 본원에 기술된 화합물에서 발견되는 특정 치환체에 따라 상대적으로 비독성인 산 또는 염기를 이용하여 제조된 활성 화합물의 염을 포함함을 의미한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성인 작용체를 함유하는 경우, 염기 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기(순 염기 또는 적합한 불활성 용매 중)와 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 제약상 허용가능한 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성인 작용체를 함유하는 경우, 산 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 산(순 산 또는 적합한 불활성 용매 중)과 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 제약상 허용가능한 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등으로부터 유도된 염과, 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투로닉산 등과 같은 유기 산의 염이 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge et al, *Journal*

of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)] 참조). 본 발명의 특정한 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용체 둘 다를 함유한다. 이들 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업자에게 공지된 기타 제약상 허용가능한 담체가 본 발명에 적합하다.

[0056] 염 형태에 더하여, 본 발명은 전구약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기술된 화합물의 전구약물은 생리학적 조건 하에서 쉽게 화학적 변화를 거쳐 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장부에 배치될 때 본 발명의 화합물로 서서히 전환될 수 있다.

[0057] 용어 "용매화물"은 일반적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 디에틸 에테르 등을 포함한다. 화학식 I의 화합물은 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용가능한 용매화물을 포함하고, 추가로 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0058] 용어 "수화물"은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 포함된 물 분자의 수는 수화물 중 화합물 분자의 수에 대해 일정한 비로 존재한다. 따라서, 화합물의 수화물은 예를 들어 일반 화학식 R*x H_2O로 표시될 수 있으며, 여기서, R은 화합물이고, x는 0보다 큰 수이다. 주어진 화합물은 예를 들어 일수화물(x는 1), 저급 수화물(x는 0보다 크고 1보다 작은 수, 예를 들어 반수화물(R*0.5 H_2O)) 및 다수화물(x는 1보다 큰 수, 예를 들어 이수화물(R*2 H_2O) 및 육수화물(R*6 H_2O))을 비롯하여 하나 초과의 유형의 수화물을 형성할 수 있다.

[0059] 용어 "호변이성질체"는 특정 화합물 구조의 상호교환가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 변위가 다른 화합물을 지칭한다. 따라서 두 구조는 원자(보통 H) 및 π 전자의 이동을 통해 평형 상태에 있을 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은 산 또는 염기를 이용한 처리에 의해 빠르게 상호전환되기 때문에 호변이성질체이다. 호변이성의 또 다른 예로는 산 또는 염기를 이용한 처리에 의해 마찬가지로 형성되는 페닐니트로메탄의 산- 및 니트로-형태가 있다. 호변이성질체 형태는 관심 화합물의 최적의 화학 반응성 및 생물학적 활성의 달성과 관련될 수 있다.

[0060] *기타 정의*

[0061] 하기 정의는 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용되는 보다 일반적인 용어이다.

[0062] 관사("a" 및 "an")는 관사의 문법적 대상 하나 이상(예를 들어, 적어도 하나)을 나타낸다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다. 용어 "및/또는"은 달리 지시되지 않는 한 "및" 또는 "또는"을 의미한다.

[0063] 용어 "약"은 본원에서 당업계의 전형적인 허용 범위 내를 의미하도록 사용된다. 예를 들어, "약"은 평균으로부터의 약 2 표준 편차로서 이해될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 약은 ±10%를 의미한다. 특정 실시 형태에서, 약은 ±5%를 의미한다. 일련의 숫자 또는 범위 앞에 약이 존재하는 경우, "약"이 상기 시리즈 또는 범위의 각 숫자를 수식할 수 있음이 이해된다.

[0064] 본원에서 사용되는 바와 같이, "획득하다" 또는 "획득하는"은 값, 예를 들어 수치적 값, 또는 이미지 또는 물리적 엔티티(예를 들어, 샘플)의 소유를, 상기 값 또는 물리적 엔티티의 "직접적 획득" 또는 "간접적 획득"에 의해 얻는 것을 지칭한다. "직접적 획득"은 그 값 또는 물리적 엔티티를 얻기 위한 공정의 수행(예를 들어, 분석 방법 또는 프로토콜의 수행)을 의미한다. "간접적 획득"은 또 다른 당사자 또는 출처(예를 들어, 물리적 엔티티 또는 값을 직접 획득한 제3자 실험실)로부터 값 또는 물리적 엔티티를 받는 것을 지칭한다. 값 또는 물리적 엔티티를 직접 획득하는 것은 물리적 물질의 물리적 변화 또는 기계 또는 장치의 사용을 포함하는 공정을 수행하는 것을 포함한다. 값의 직접적 획득의 예는 인간 대상체로부터 샘플을 얻는 것을 포함한다. 값의 직접적 획득은 기계 또는 장치, 예를 들어, 질량 분석기를 사용하여 질량 분석 데이터를 획득하는 공정을 수행하는 것을 포함한다.

[0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본 발명의 화합물 또는 이의 제약 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0066] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "병태", "질환" 및 "장애"는 상호교환가능하게 사용된다.

[0067] 화학식 I의 화합물의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유발하기에 충분한 양, 즉, 병태를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 병태, 치료 방식, 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다. 예를 들어, 암 치료에 있어서, 본 발명의 화합물의 유효량은 종양 부담을 감소시키거나 종양의 성장 또는 확산을 중단시킬 수 있다.

[0068] 화학식 I의 화합물의 "치료적 유효량"은 병태의 치료에서 치료적 유익성을 제공하거나 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 일부 실시 형태에서, 치료적 유효량은 병태의 치료에서 치료적 유익성을 제공하거나 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 단독으로 또는 다른 치료법과 조합되어 병태의 치료에서 치료적 유익성을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 치료법을 개선하거나, 증상 또는 병태의 원인을 감소시키거나 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0069] 용어 "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"은 상호교환가능하게 사용되며, 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 아미노산 잔기로 이루어진 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 적어도 2개의 아미노산을 포함해야 하며, 이에 포함될 수 있는 아미노산의 최대 수에는 제한이 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는 예를 들어 일반적으로 당업계에서 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 지칭되는 짧은 사슬, 및 일반적으로 당업계에서 단백질로 지칭되는 보다 긴 사슬 둘 다를 지칭하는데, 이들 중에는 많은 유형이 있다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, "예방", "예방하다" 및 "예방하는"은 요법제를 투여하는 것, 예를 들어 질환, 장애, 또는 병태의 발병 전에 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)을 투여하여 상기 질환, 장애 또는 병태의 신체적 증후를 배제하는 것을 포함하는 치료를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, "예방", "예방하다" 및 "예방하는"은 질환, 장애 또는 병태의 징후 또는 증상이 아직 발생하지 않았거나 아직 관찰되지 않았다는 것을 요구한다. 일부 실시 형태에서, 치료는 예방을 포함하고, 다른 실시 형태에서, 치료는 예방을 포함하지 않는다.

[0071] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령 군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체(예를 들어, 유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 청장년, 중년 또는 노년층)) 및/또는 기타 비-인간 동물, 예를 들어 포유류(예를 들어, 영장류(예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 붉은털 원숭이); 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개와 같은 상업적으로 관련된 포유류) 및 조류(예를 들어, 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조와 같은 상업적으로 관련된 조류)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특정 실시 형태에서, 동물은 포유류이다. 동물은 수컷 또는 암컷일 수 있으며 임의의 발달 단계에 있다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물일 수 있다.

[0072] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 질환, 장애, 또는 병태(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같음)의 증상, 증후 또는 근본 원인 중 하나 이상을, 예를 들어 요법제를 투여함으로써, 예를 들어 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)을 투여함으로써 역전시키거나, 완화시키거나, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일 실시 형태에서, 치료는 질환, 장애 또는 병태의 증상을 감소시키거나, 역전시키거나, 완화시키거나, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 진행을 억제하는 것을 포함한다. 일 실시 형태에서, 치료는 질환, 장애 또는 병태의 징후를 감소시키거나, 역전시키거나, 완화시키거나, 이의 발병을 지연시키거나, 이의 진행을 억제하는 것을 포함한다. 일 실시 형태에서, 치료는 질환, 장애 또는 병태의 근본 원인을 감소시키거나, 역전시키거나, 완화시키거나, 이의 발생을 감소시키거나, 지연시키는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 질환, 장애 또는 병태의 징후 또는 증상이 발생하였거나 관찰되었다는 것을 요구한다. 다른 실시 형태에서, 치료제는 예를 들어 예방적 치료에서 질환 또는 병태의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료제는 증상의 발병 이전에 감수성 개체에게 투여될 수 있다(예를 들어, 증상의 이력을 고려하여 및/또는 유전적 요인 기타 감수성 요인을 고려하여). 예를 들어, 재발을 지연시키거나 예방하기 위해 증상이 해결된 후에도 치료를 계속할 수 있다. 예를 들어, 재발을 지연시키거나 예방하기 위해 증상이 해결된 후에도 치료를 계속할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 치료는 예방을 포함하고, 다른 실시 형태에서, 치료는 예방을 포함하지 않는다.

[0073] "증식성 질환"은 세포의 증대에 의한 비정상적인 확장으로 인해 발생하는 질환을 지칭한다(문헌[Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990]). 증식성 질환은 다음과 관련될 수 있다: 1) 정상적 휴지기 세포의 병리학적 증식; 2) 정상 위치로부터의 세포의 병리학적 이동(예를

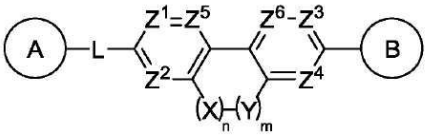
들어, 신생물 세포의 전이); 3) 매트릭스 메탈로프로테이나아제(예를 들어, 콜라게나아제, 젤라티나아제 및 엘라스타아제)와 같은 단백질 분해 효소의 병리학적 발현; 4) 증식성 망막병증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관신생; 또는 5) 숙주 면역 감시 및 신생물 세포 제거의 회피. 예시적인 증식성 질환은 암(즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 및 혈관신생을 포함한다.

[0074] "비증식성 질환"은, 일차적으로 세포의 비정상적인 증식을 통해 확장되는 것이 아닌 질환을 지칭한다. 비증식성 질환은 대상체에서 임의의 세포 유형 또는 조직 유형과 관련될 수 있다. 예시적인 비증식성 질환은 신경계 질환 또는 장애(예를 들어, 반복 확장 질환); 자가면역 질환 또는 장애; 면역결핍 질환 또는 장애; 리소좀 축적 질환 또는 장애; 염증성 질환 또는 장애; 심혈관 병태, 질환 또는 장애; 대사 질환 또는 장애; 호흡기 병태, 질환 또는 장애; 신장 질환 또는 장애; 및 감염성 질환을 포함한다.

[0075] *화합물*

[0076] 본 발명은 하기 화학식 I:

[0077] [화학식 I]



[0078] 의 화합물,

[0079] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 특징으로 하며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6) 또는 N이며; X 및 Y는 각각 독립적으로 O, C(R^{7a})(R^{7b}), 또는 N(R^{7c})(여기서, X 및 Y 둘 다가 O인 것은 아님)이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐렌-헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴(여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{12}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이며; R^6은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이며; R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 할로이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}

로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 또는 $-OR^A$이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~7원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리(하나 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-시클로알킬, C_1-C_6 알킬렌-헤테로시클릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^{12}는 독립적으로 중수소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-C(O)R^D$이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 각각의 m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

[0080] 본원에 일반적으로 기술된 바와 같이, 각각의 A 또는 B는 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된다.

[0081] 일부 실시 형태에서, 각각의 A 및 B는 독립적으로 단환식 고리, 예를 들어, 단환식 시클로알킬, 단환식 헤테로시클릴, 단환식 아릴, 또는 단환식 헤테로아릴이다. 단환식 고리는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화된 것(예를 들어, 방향족)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 3 내지 10개의 고리 원자(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 고리 원자)를 포함하는 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 4원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 4원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 5원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 5원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 6원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 6원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 7원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 7원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 8원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 8원 단환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로, 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 단환식 고리이다.

[0082] 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 이환식 고리, 예를 들어, 이환식 시클로알킬, 이환식 헤테로시클릴, 이환식 아릴, 또는 이환식 헤테로아릴이다. 이환식 고리는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화된 것(예를 들어, 방향족)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템을 포함하는 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 4 내지 18개의 고리 원자(예를 들어, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18개의 고리 원자)를 포함하는 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 6원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 6원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 7원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 7원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 8원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 8원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 9원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 9원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 10원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 10원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 11원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 11원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 12원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 12원 이환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로, 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 이환식 고리이다.

[0083] 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 삼환식 고리, 예를 들어, 삼환식 시클로알킬, 삼환식 헤테로시클릴, 삼환식 아릴, 또는 삼환식 헤테로아릴이다. 삼환식 고리는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화된 것(예를 들어, 방향족)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템, 또는 이들의 조합을 포함하는 삼환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 6 내지 24개의 고리 원자(예를 들어, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24개의 고리 원자)를 포함하는 삼환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 8원 삼환식 고리이다. 일부 실시 형태

에서, B는 8원 삼환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 9원 삼환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 9원 삼환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A는 10원 삼환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, B는 10원 삼환식 고리이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로, 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 삼환식 고리이다.

[0084] 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 단환식 시클로알킬, 단환식 헤테로시클릴, 단환식 아릴, 또는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 이환식 시클로알킬, 이환식 헤테로시클릴, 이환식 아릴, 또는 이환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 삼환식 시클로알킬, 삼환식 헤테로시클릴, 삼환식 아릴, 또는 삼환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 이환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 헤테로시클릴이며, B는 단환식 헤테로아릴 또는 단환식 헤테로시클릴이다.

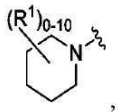
[0085] 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 질소-함유 헤테로시클릴, 예를 들어, 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 질소-함유 헤테로시클릴의 상기 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 질소-함유 헤테로시클릴은 단환식, 이환식, 또는 삼환식이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 2개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 3개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 4개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 4개의 질소 원자를 포함하는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로, 하나 이상의 추가 헤테로원자, 예를 들어, 산소, 황, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함하는 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, 질소-함유 헤테로시클릴의 상기 하나 이상의 질소는 예를 들어 R^1로 치환된다. 일부 실시 형태에서, A는 1개의 질소 원자를 포함하는 질소-함유 헤테로시클릴이며, B는 1, 2, 또는 3개의 질소 원자를 포함하는 질소-함유 헤테로아릴 또는 질소-함유 헤테로시클릴이다.

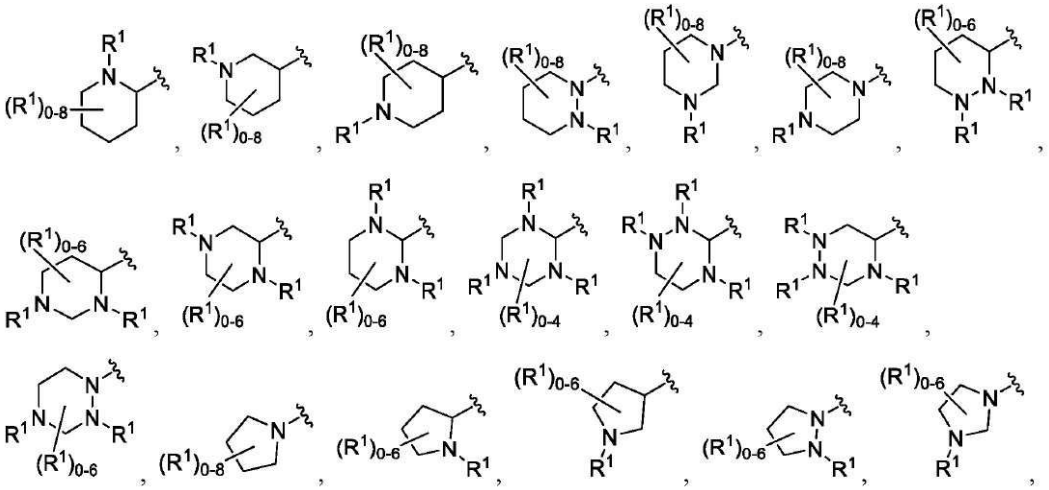
[0086] 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로 질소-함유 헤테로아릴, 예를 들어, 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 질소-함유 헤테로아릴의 상기 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 질소-함유 헤테로아릴은 단환식, 이환식, 또는 삼환식이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 적어도 6개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 2개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 3개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 4개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 4개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, A 또는 B는 독립적으로, 하나 이상의 추가 헤테로원자, 예를 들어, 산소, 황, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함하는 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, 질소-함유 헤테로아릴의 상기 하나 이상의 질소는 예를 들어 R^1로 치환된다.

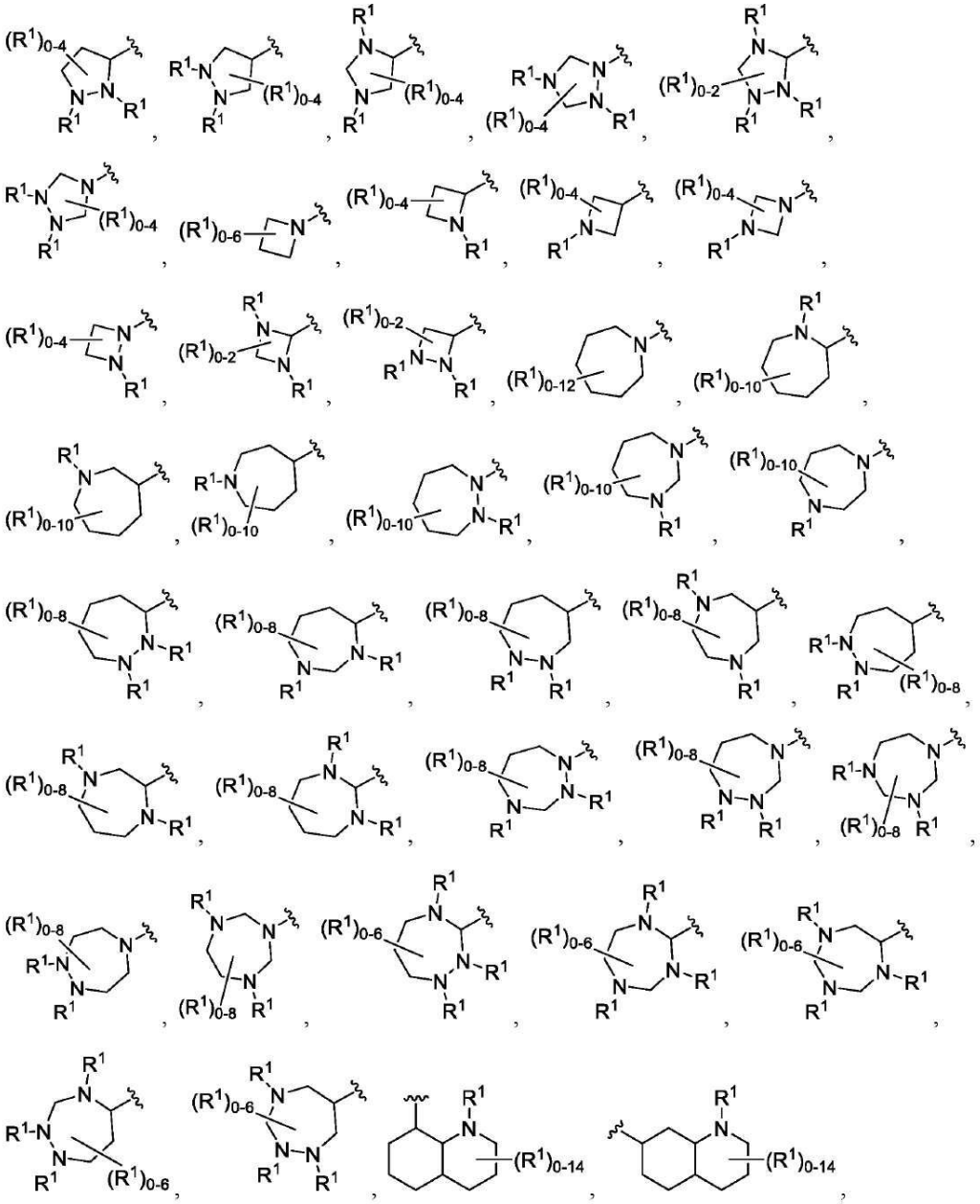
[0087] 일부 실시 형태에서, A는 6원 질소-함유 헤테로시클릴, 예를 들어, 하나 이상의 질소를 포함하는 6원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 1개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 3개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 4개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로시클릴이다. 6원 질소-함유 헤테로시클릴의 상기 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 6원 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, 6원 질소-함유 헤테로시클릴의 상기 하나 이상의 질소는 예를 들어 R^1로 치환된다. 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 추가 헤테로원자, 예를 들어, 산소, 황, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함하는 6원 질소-함유 헤테로시클릴이다.

[0088] 일부 실시 형태에서, A는 5원 질소-함유 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴, 예를 들어, 하나 이상의 질소를 포함하는 5원 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이다. 5원 질소-함유 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴의 상기 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 5원 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 5원 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, 5원 질소-함유 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴의 상기 하나 이상의 질소는 예를 들어 R^1로 치환된다. 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 추가 헤테로원자, 예를 들어, 산소, 황, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함하는 5원 질소-함유 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다.

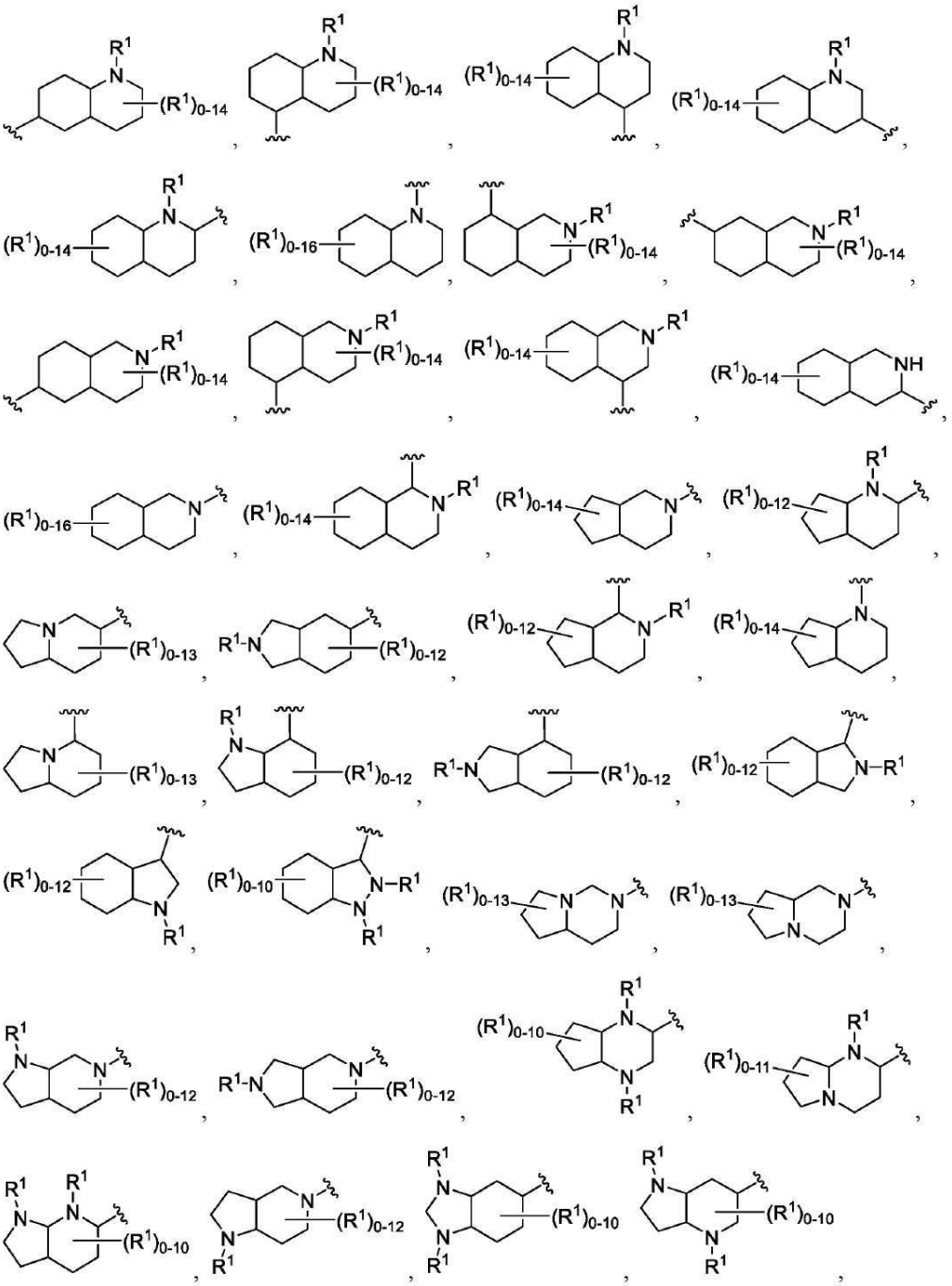
[0089] 일부 실시 형태에서, 각각의 A 및 B는 독립적으로 다음으로부터 선택된다:

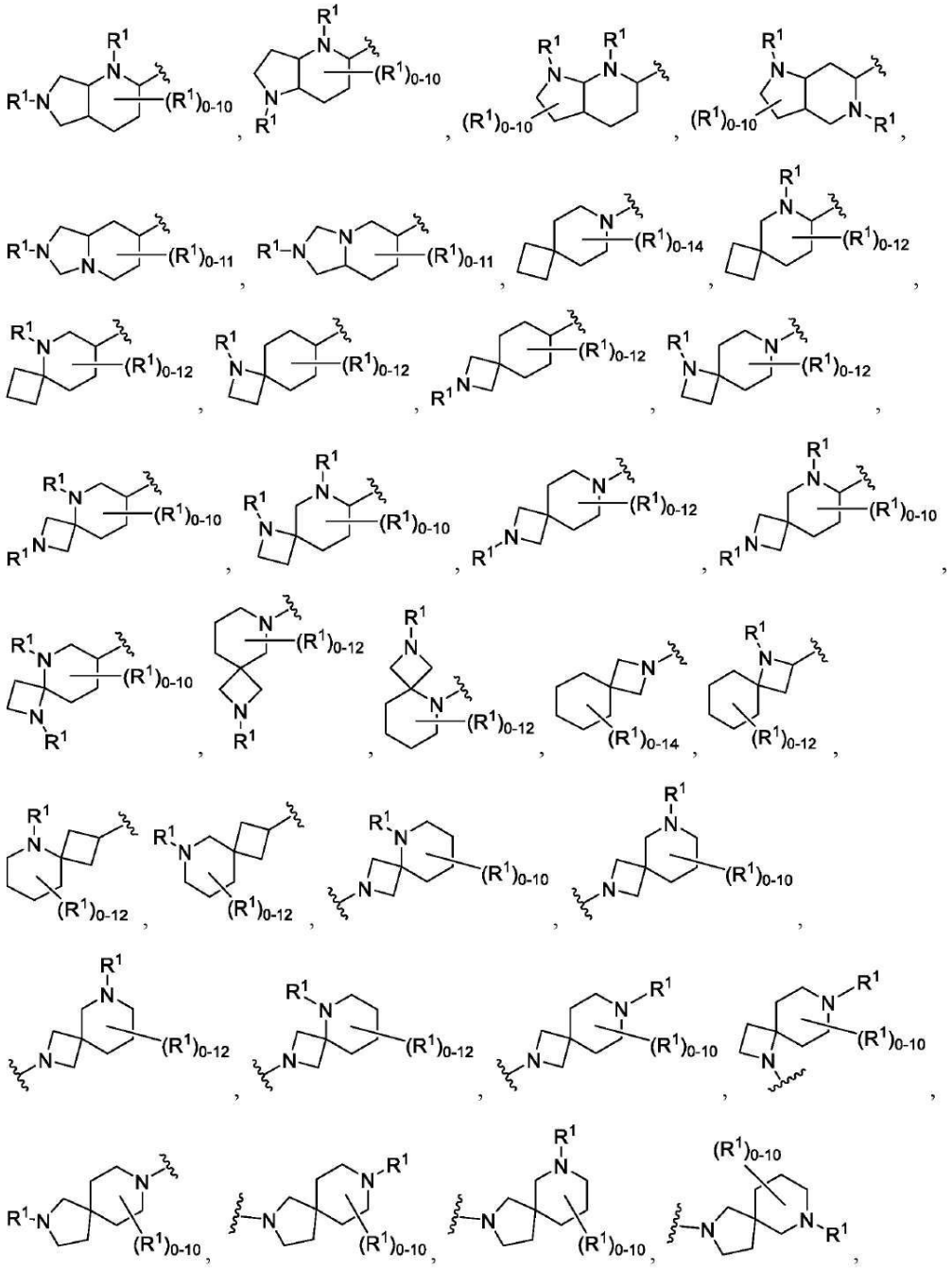
[0090]  ,

[0091] 

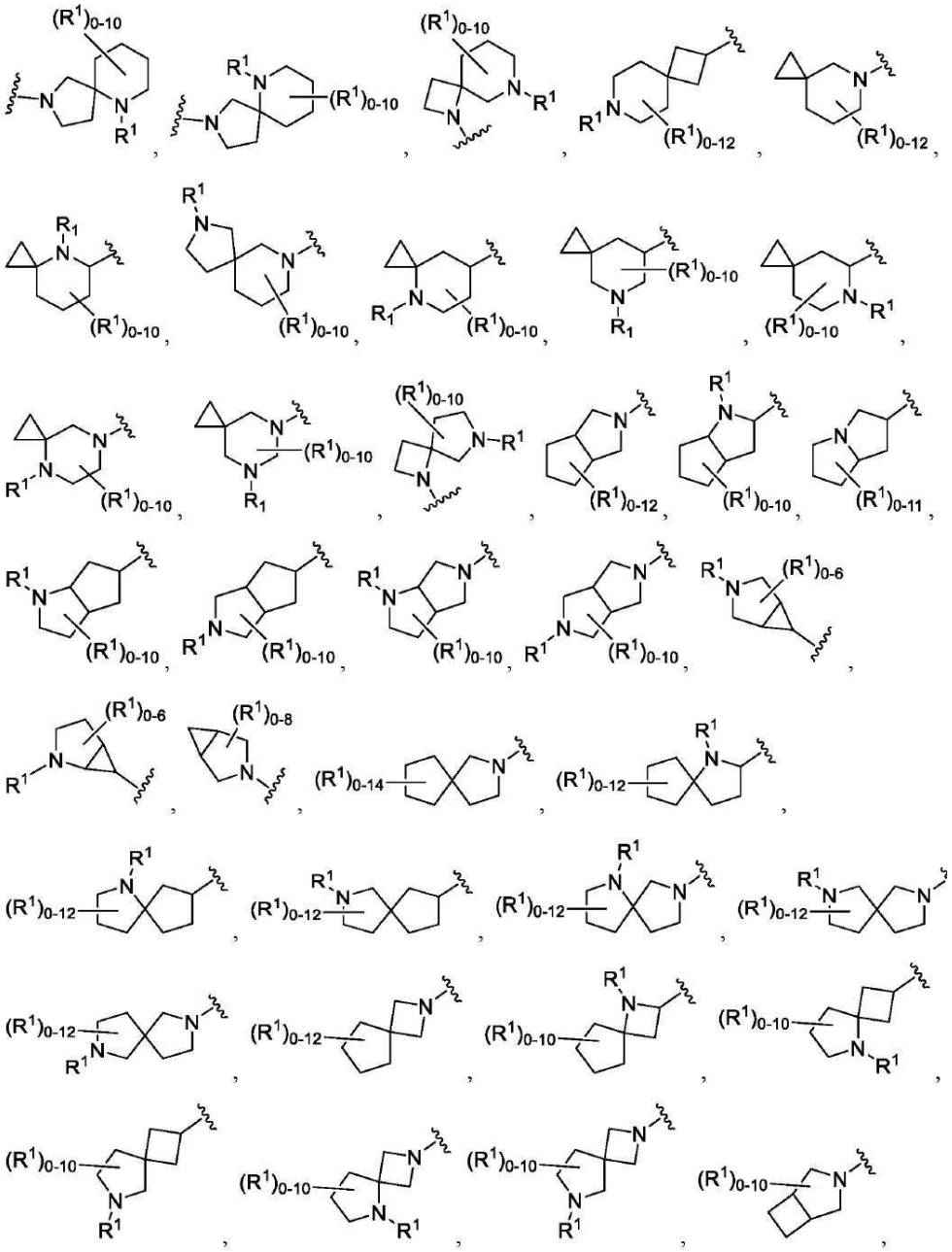


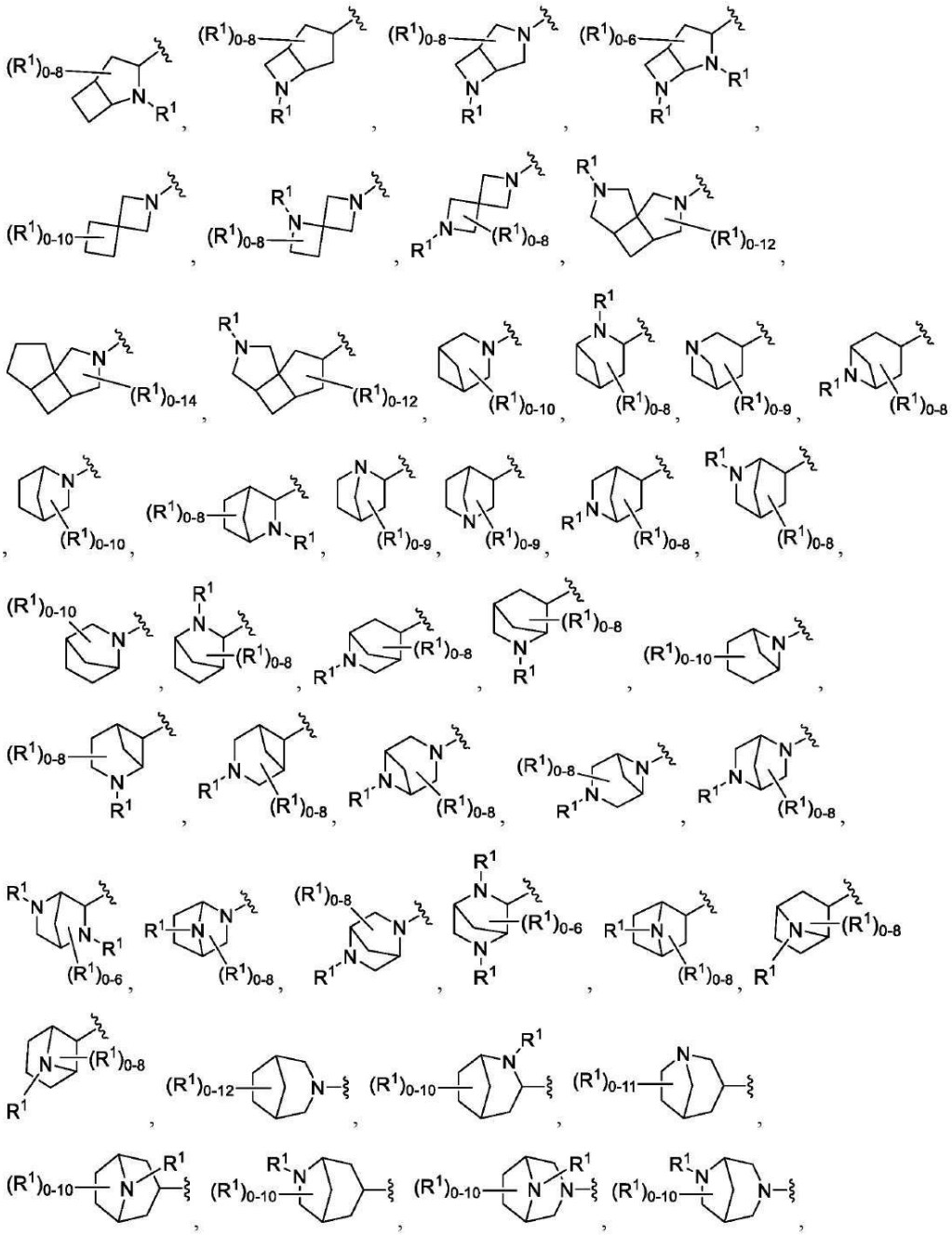
[0092]

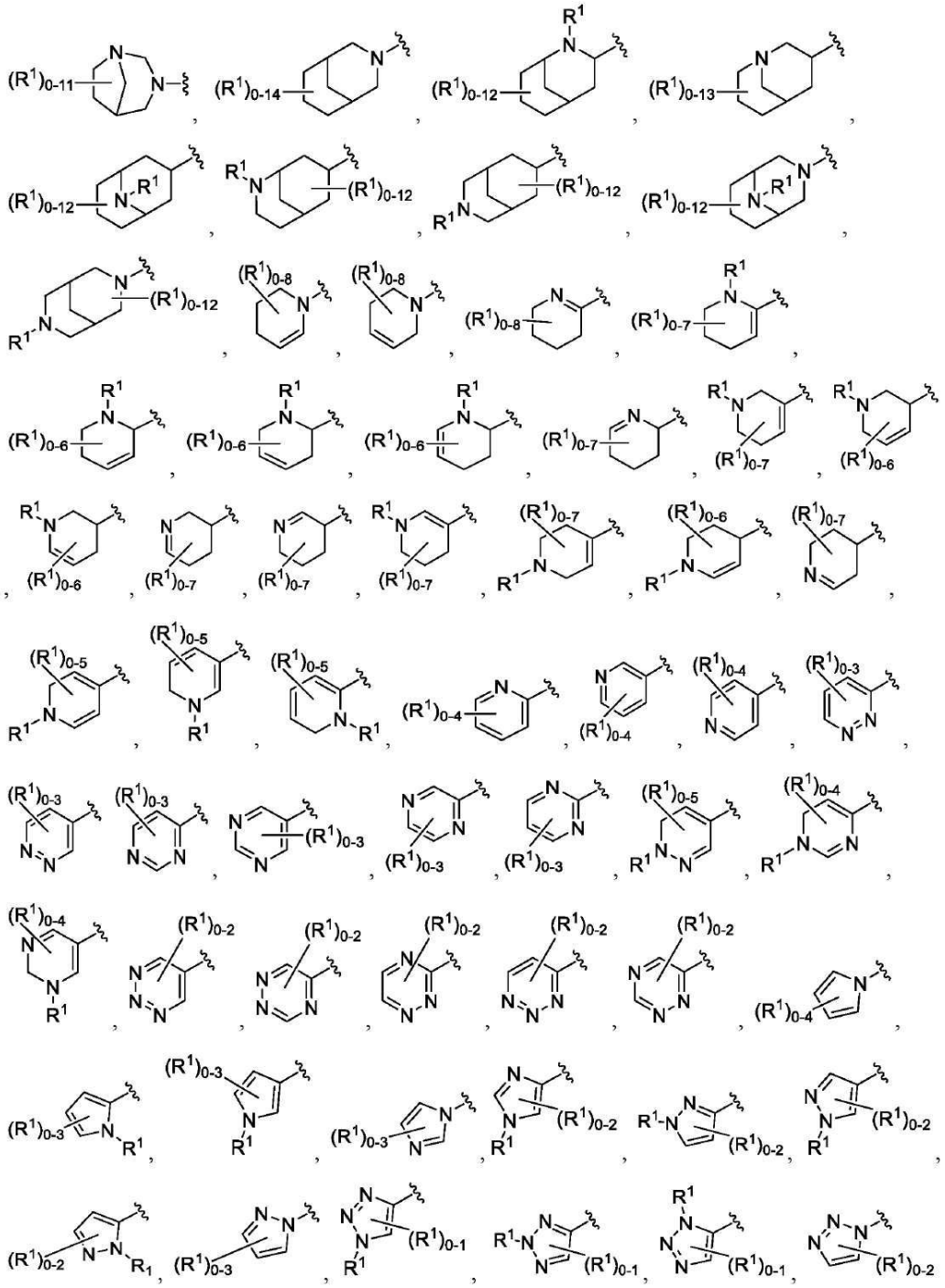
[0093] 



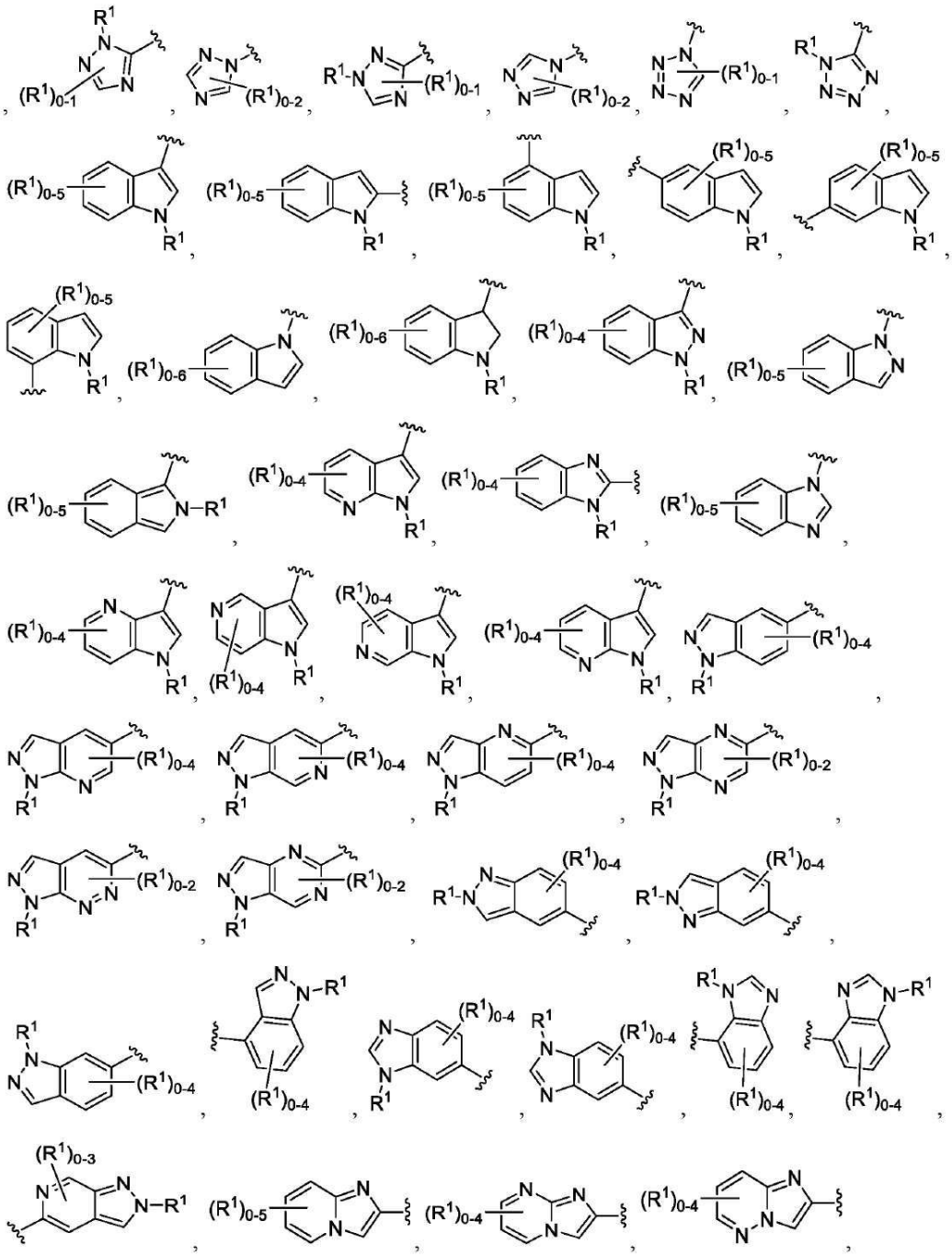
[0094]

[0095] 

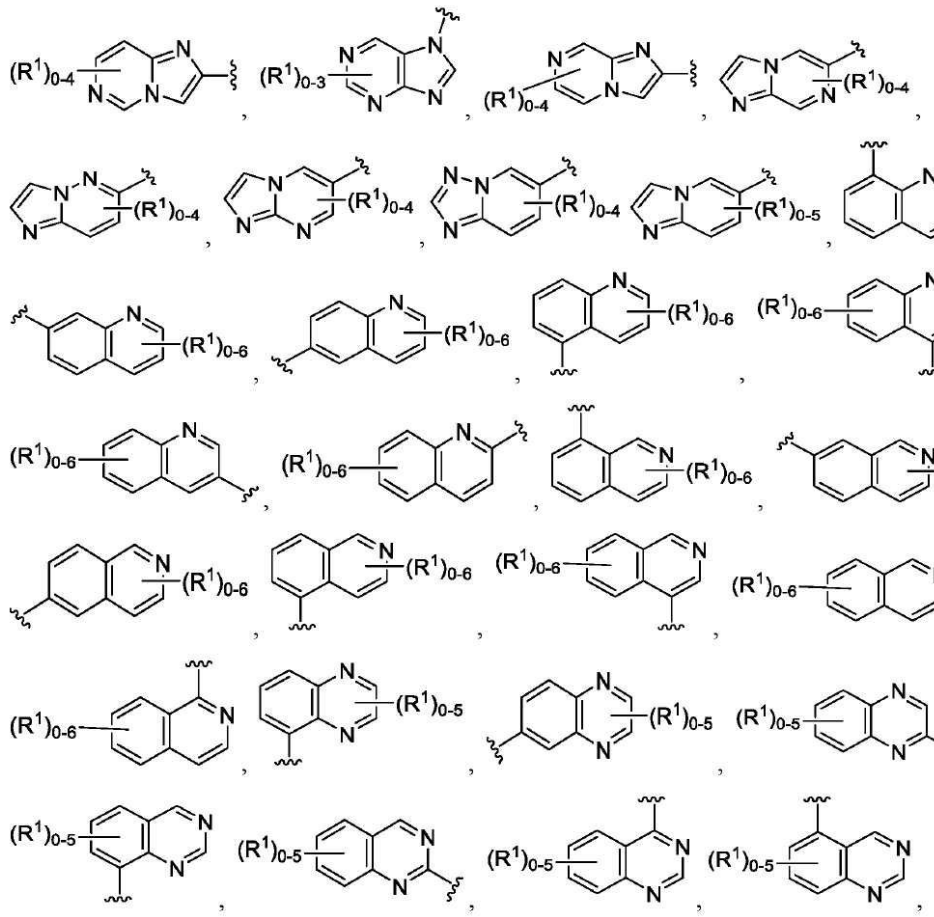
[0096] 

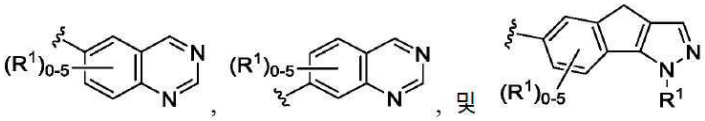


[0097]

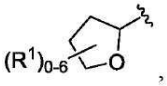


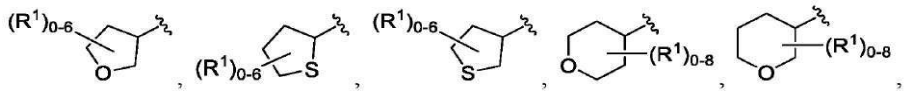
[0098]

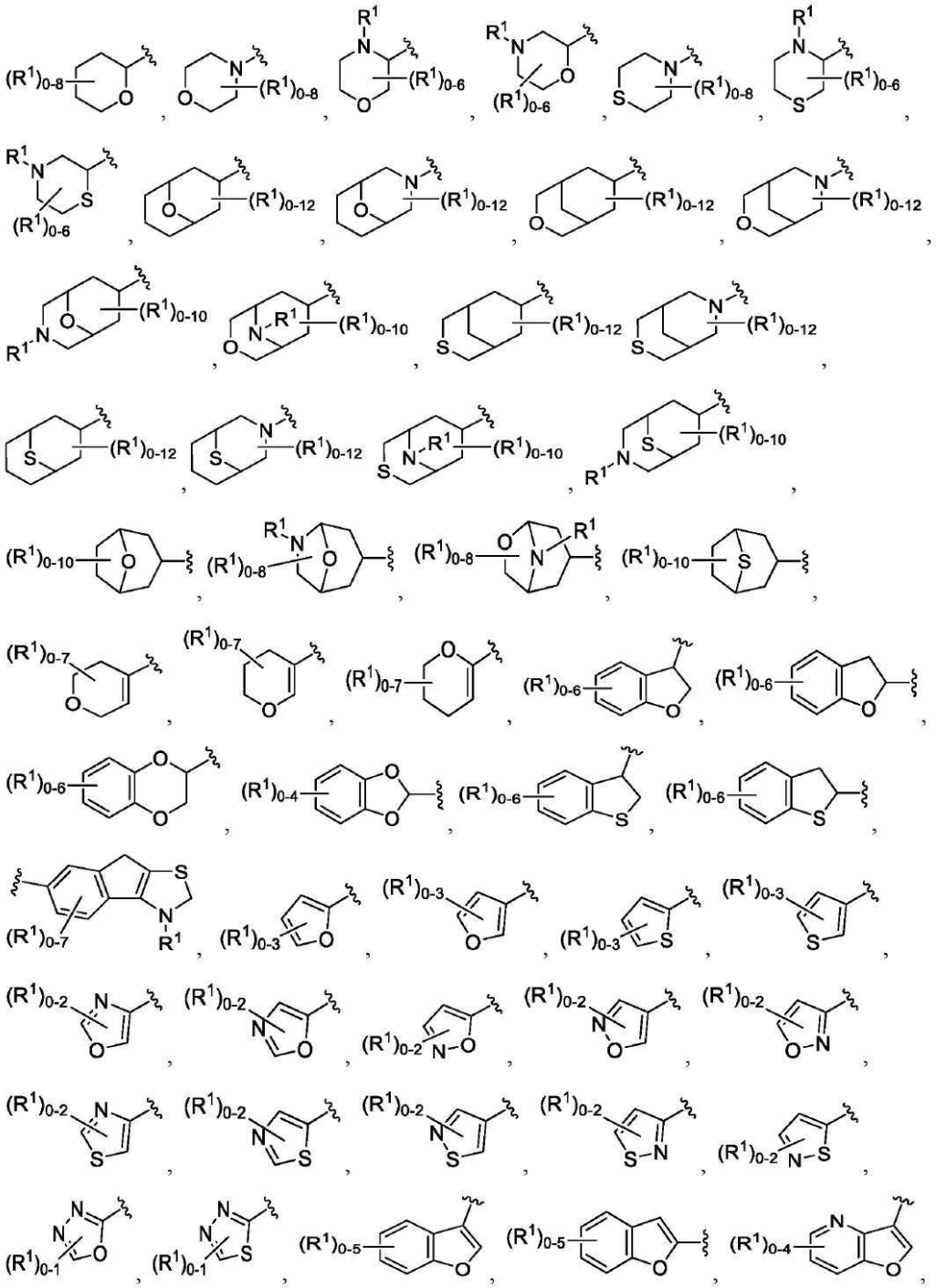
[0099] 

[0100] 
(여기서, 각각의 R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일 실시 형태에서, A 및 B는 각각 독립적으로, 상기에 기술된 고리 중 하나의 포화, 부분 포화, 또는 불포화(예를 들어, 방향족) 유도체이다. 일 실시 형태에서, A 및 B는 각각 독립적으로, 상기에 기술된 고리 중 하나의 입체이성질체이다.

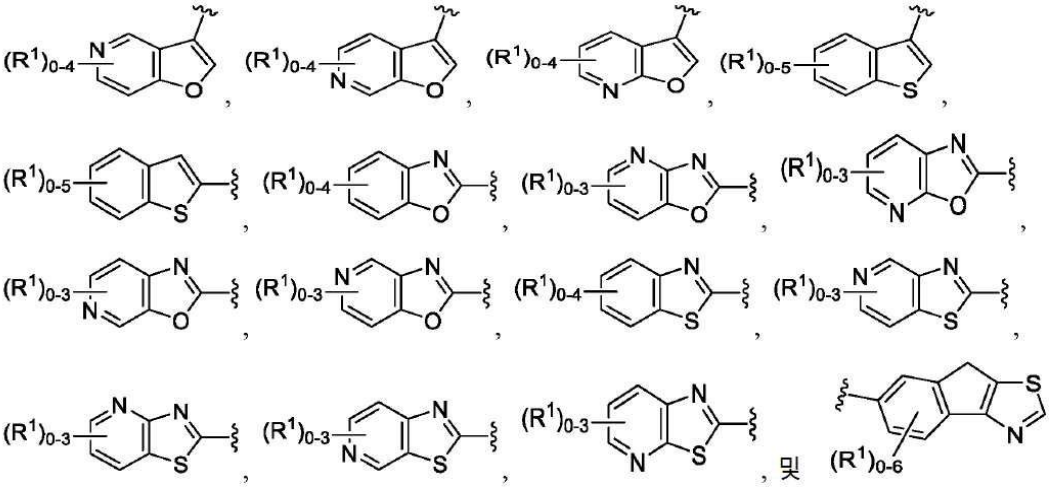
[0101] 일부 실시 형태에서, 각각의 A 및 B는 독립적으로 다음으로부터 선택된다:

[0102] 

[0103] 

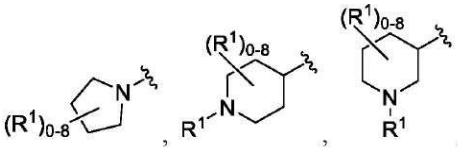


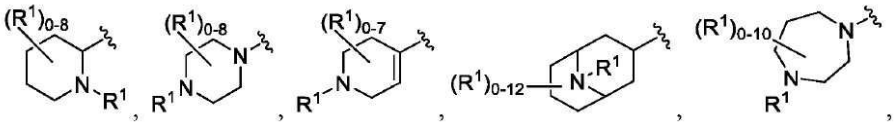
[0104]

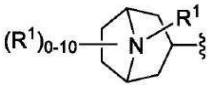
[0105] 

[0106] (여기서, 각각의 R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일 실시 형태에서, A 및 B는 각각 독립적으로, 상기에 기술된 고리 중 하나의 포화, 부분 포화, 또는 불포화(예를 들어, 방향족) 유도체이다. 일 실시 형태에서, A 및 B는 각각 독립적으로, 상기에 기술된 고리 중 하나의 입체이성질체이다.

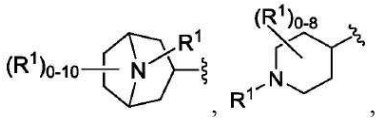
[0107] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

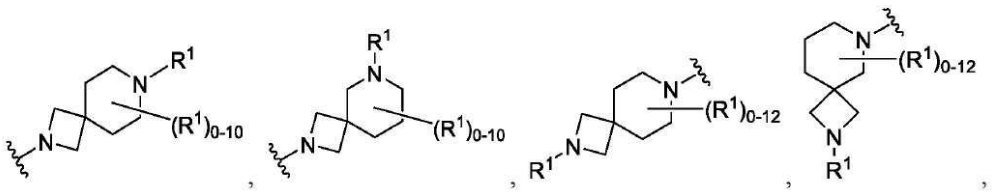
[0108] 

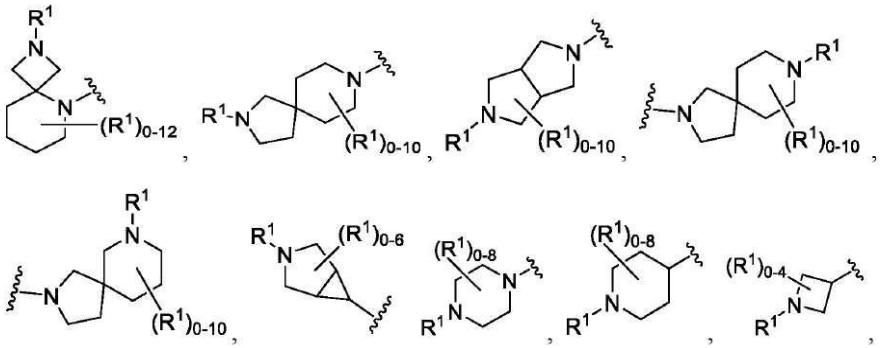
[0109] 

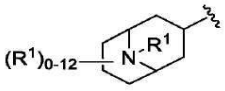
[0110]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음).

[0111] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

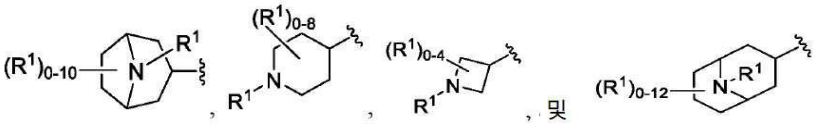
[0112] 

[0113] 

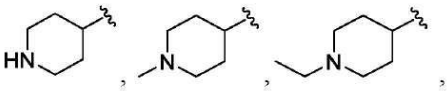
[0114]  , 및

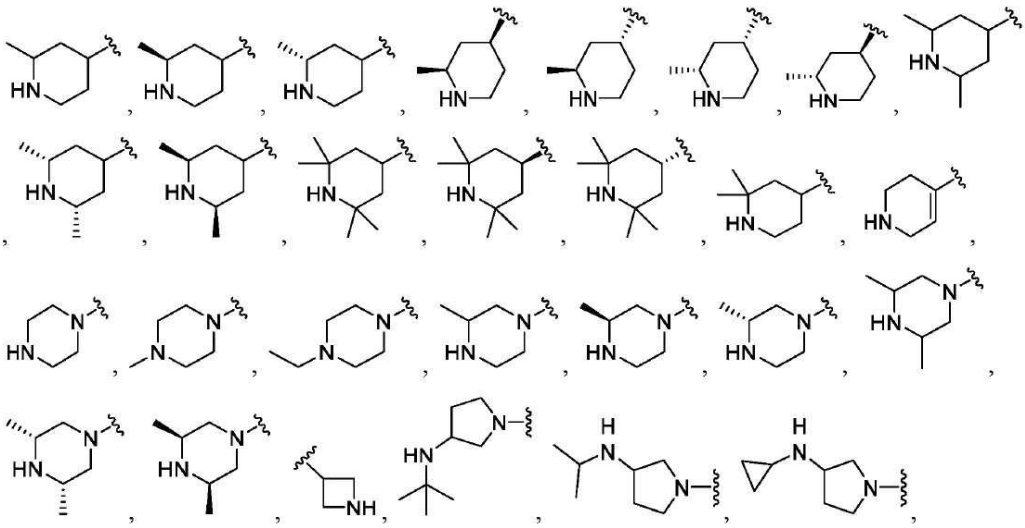
[0115]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음).

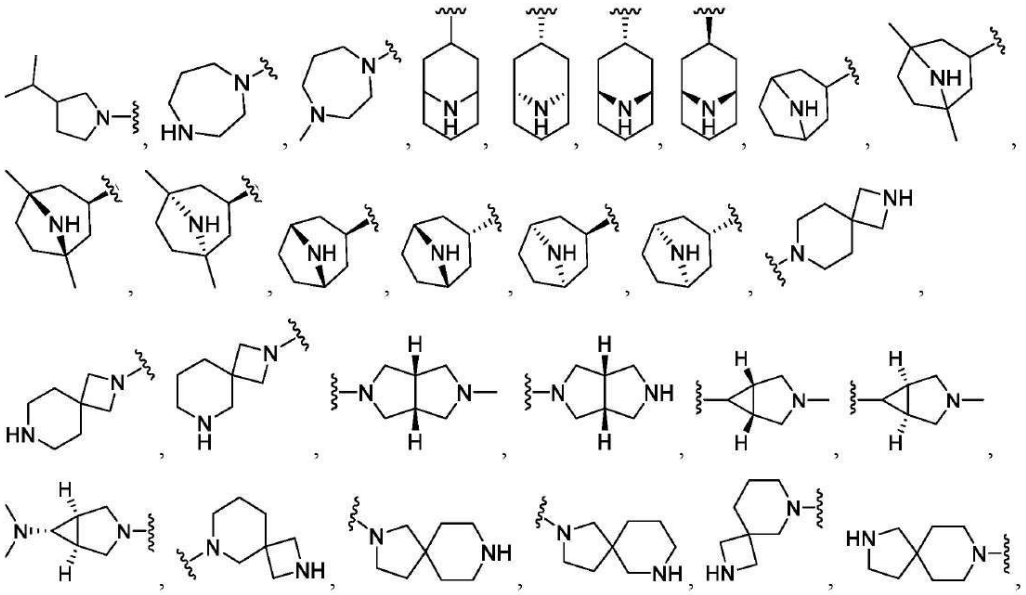
[0116] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

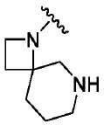
[0117]  , 및 (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음).

[0118] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

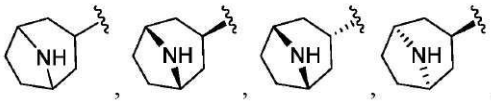
[0119]  ,

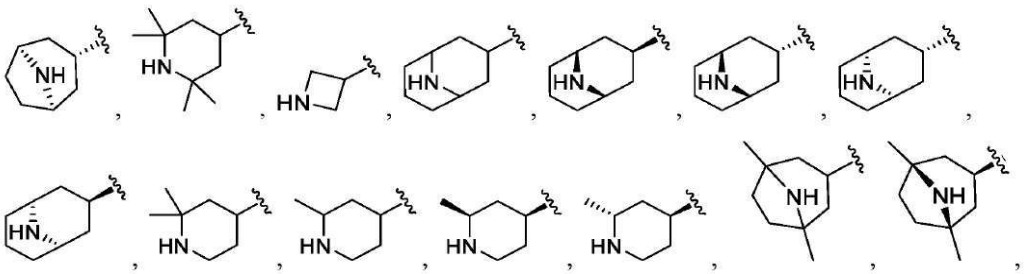
[0120]  ,

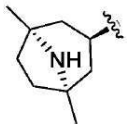
[0121] 

[0122] 및  .

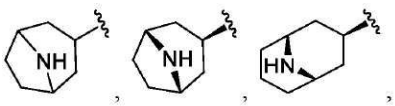
[0123] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

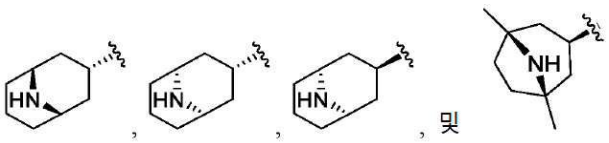
[0124] 

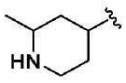
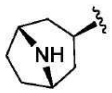
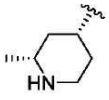
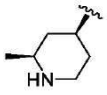
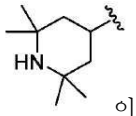
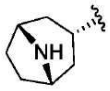
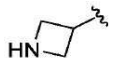
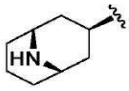
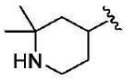
[0125] 

[0126] 및  .

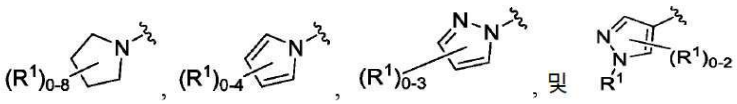
[0127] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

[0128] 

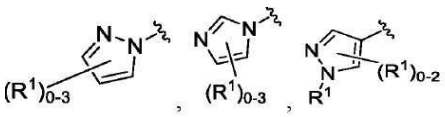
[0129]  , 및 .

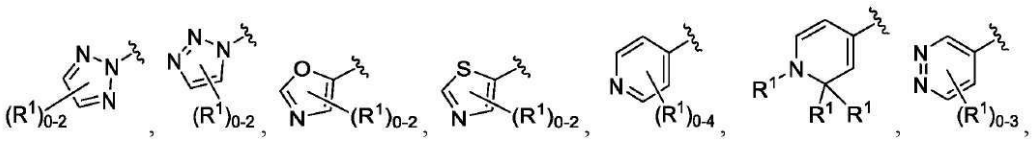
[0130] 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다.

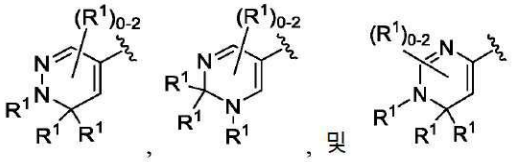
[0131] 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

[0132]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음).

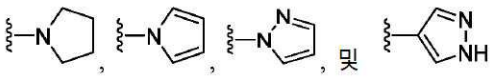
[0133] 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

[0134] 

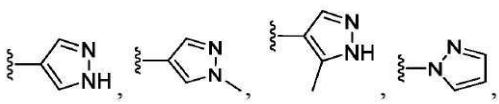
[0135] 

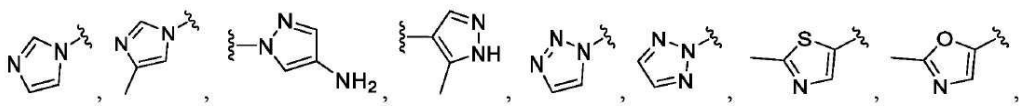
[0136]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음).

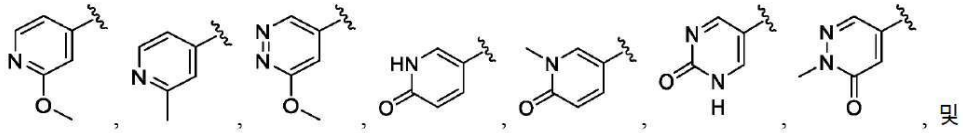
[0137] 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

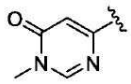
[0138]  .

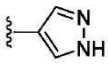
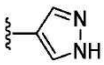
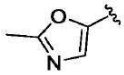
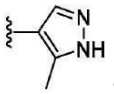
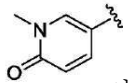
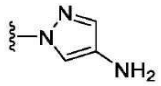
[0139] 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

[0140] 



[0141] 

[0142]  .

[0143] 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다.

[0144] 본원에 일반적으로 기술된 바와 같이, L은 부재하거나 C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)- 기(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)를 나타낼 수 있다. 일부 실시 형태에서, L은 부재하거나 C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)- 기(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이다.

[0145] 일부 실시 형태에서, L은 부재한다. 일부 실시 형태에서, L은 C_1-C_6-알킬렌(예를 들어, C_1-알킬렌, C_2-알킬렌, C_3-알킬렌, C_4-알킬렌, C_5-알킬렌, 또는 C_6-알킬렌)이다. 일부 실시 형태에서, L은 비치환 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_1-C_6-알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^5로 치환된 C_1-알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, L은 -CH_2-(또는 메틸렌)이다. 일부 실시 형태에서, L은 -C(O)-(또는 카르보닐)이다.

[0146] 일부 실시 형태에서, L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이다.

[0147] 일부 실시 형태에서, L은 C_1-C_6-헤테로알킬렌(예를 들어, C_1-헤테로알킬렌, C_2-헤테로알킬렌, C_3-헤테로알킬렌, C_4-헤테로알킬렌, C_5-헤테로알킬렌, 또는 C_6-헤테로알킬렌)이다. 일부 실시 형태에서, L은 비치환 C_1-C_6 헤테로알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬렌이다. 일부 실시 형태에서, 상기 헤테로알킬렌은 1개 이상의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 헤테로알킬렌은 산소, 황, 질소, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시 형태에서, L은 -N(R^4)C(O)-이다. 일부 실시 형태에서, L은 -C(O)N(R^4)-이다.

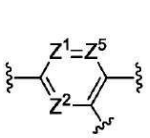
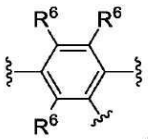
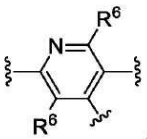
[0148] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^4로 치환될 수 있는 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 -N(R^4)-이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 수소, C_1-C_6 알킬(예를 들어, CH_3 또는 CD_3), 또는 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필)이다. 일부 실시 형태에서, R4는 C_1-C_6 알킬(예를 들어, CH_3), 또는 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필)(하나 이상의 R^{12}(예를 들어, 중수소)로 치환됨)이다. 일부 실시 형태에서, L은 -N(CH_3)-이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다. 일부 실시 형

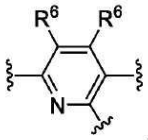
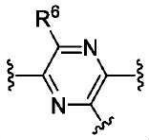
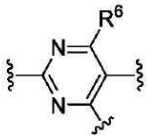
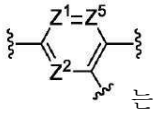
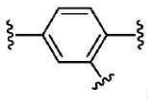
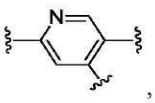
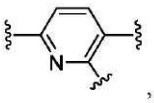
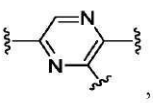
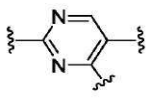
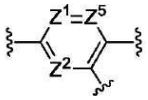
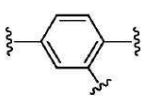
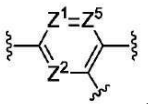
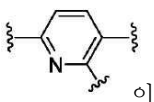
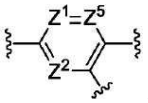
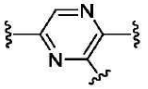
태에서, L은 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L은 -S-이다.

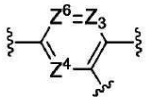
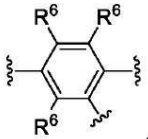
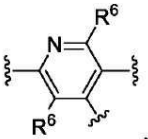
[0149] 본원에 일반적으로 기술된 바와 같이, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 $C(R^6)$ 또는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6 중 하나는 독립적으로 N이며, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6 중 나머지는 독립적으로 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^1, Z^2, Z^3, 및 Z^4는 독립적으로 $C(R^6)$(예를 들어, CH) 또는 N을 나타낸다.

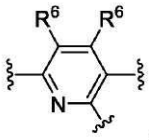
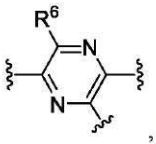
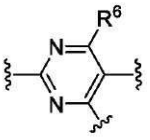
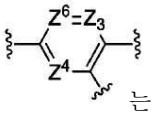
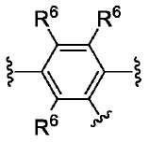
[0150] 일부 실시 형태에서, Z^1 및 Z^2는 각각 독립적으로 $C(R^6)$, 예를 들어, CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 $C(R^6)$, 예를 들어, CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^1 및 Z^2 중 하나는 $C(R^6)$이며, Z^1 및 Z^2 중 다른 하나는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3 및 Z^4 중 하나는 $C(R^6)$이며, Z^3 및 Z^4 중 다른 하나는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^5는 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^5는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^6은 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^6은 N이다.

[0151] 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이며, 각각의 Z^1, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 독립적으로 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^2 및 Z^5는 독립적으로 N이며, 각각의 Z^1, Z^3, Z^4, 및 Z^6은 독립적으로 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^2는 독립적으로 N이며, 각각의 Z^1, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 독립적으로 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이며, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이며, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^2 및 Z^5는 독립적으로 N이다.

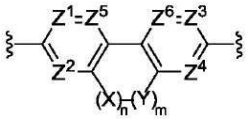
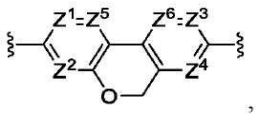
[0152] 일부 실시 형태에서,  은  ,  ,

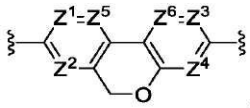
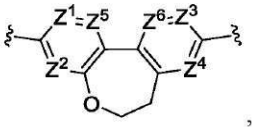
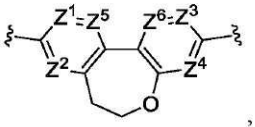
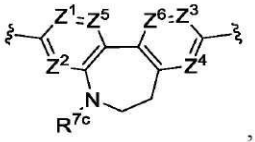
[0153]  ,  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,  ,  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,  는  이다. 일부 실시 형태에서,  는  이다. 일부 실시 형태에서,  는  이다.

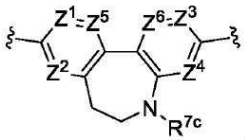
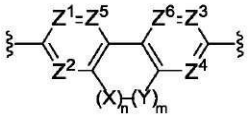
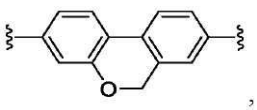
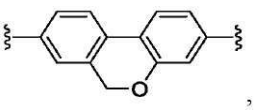
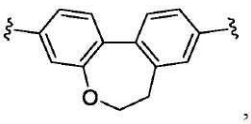
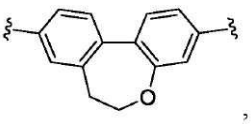
[0154] 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,

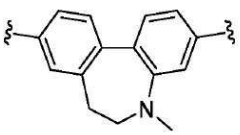
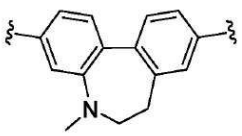
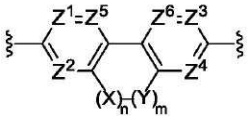
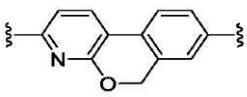
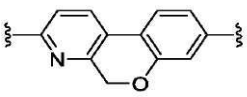
 ,  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,  는  이다.

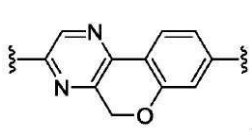
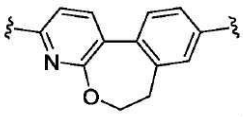
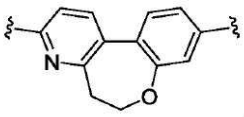
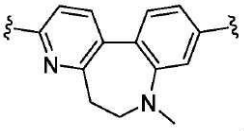
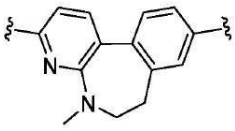
[0155] 본원에 일반적으로 기술된 바와 같이, 각각의 X 및 Y는 독립적으로 O, $C(R^{7a})(R^{7b})$, 또는 $N(R^{7c})$를 나타낸다. 일부 실시 형태에서, X 및 Y 중 하나는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이며, X 및 Y 중 다른 하나는 O이다. 일부 실시 형태에서, X 및 Y 중 하나는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이며, X 및 Y 중 다른 하나는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, Y는 $-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이며, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 $-CH_2-$이며, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$(예를 들어, $N(CH_3)$이며, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이며, Y는 $-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(R^{7c})$(예를 들어, $N(CH_3)$이며, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(CH_3)$이며, X는 $-CH_2-$이다.

[0156] 일부 실시 형태에서,  는  ,

[0157]  ,  ,  ,  ,

[0158] 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,  ,  ,

[0159]  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,

[0160]  ,  ,  ,  , 및  로부터 선택된다.

[0161] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_2-C_6-알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-할로알킬(예를 들어, $-CF_3$)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 비치환 C_1-C_6-알킬, 비치환 C_2-C_6-알케닐, 비치환 C_2-C_6-알키닐, 비치환 C_1-C_6-헤테로알킬, 또는 비치환 C_1-C_6-할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 C_2-C_6-알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 C_1-C_6-할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이다.

[0162] 일부 실시 형태에서, R^1은 시클로알킬(예를 들어, 3~7원 시클로알킬)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 헤테로시클릴(예를 들어, 3~7원 헤테로시클릴)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알케닐렌-아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 비치환 시클로알킬, 비치환 헤테로시클릴, 비치환 아릴, 비치환 C_1-C_6-알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질), 비치환 C_1-C_6-알케닐렌-아릴(예를 들어, 벤질), 비치환 C_1-C_6-알킬렌-헤테로아릴, 또는 비치환 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 C_1-C_6-알킬렌-아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 C_1-C_6-알케닐렌-아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 C_1-C_6-알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 하나 이상의 R^8로 치환된 헤테로아릴이다.

[0163] 일부 실시 형태에서, R^1은 $-OR^A$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-NR^BR^C$(예를 들어, NH_2 또는 NMe_2)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-NR^BC(O)R^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-C(O)NR^BR^C$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-C(O)R^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-C(O)OR^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-SR^E$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 $-S(O)_xR^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 할로, 예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 시아노이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 니트로($-NO_2$)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 옥소이다.

[0164] 일부 실시 형태에서, 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬을 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 헤테로시클릴을 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개의

R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 5원 또는 6원 아릴을 형성한다. 일부 실시 형태에서, 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로아릴을 형성한다. 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 치환될 수 있다.

[0165] 일부 실시 형태에서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{2a}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{2b}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, 또는 C_2-C_6-알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{2a}는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{2b}는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{2a}는 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{2b}는 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{2a}는 C_2-C_6-알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{2b}는 C_2-C_6-알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^{2a}는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도)이다. 일부 실시 형태에서, R^{2b}는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도)이다. 일부 실시 형태에서, R^{2a}는 시아노이다. 일부 실시 형태에서, R^{2b}는 시아노이다. 일부 실시 형태에서, R^{2a}는 $-OR^A$(예를 들어, -OH)이다. 일부 실시 형태에서, R^{2b}는 $-OR^A$(예를 들어, -OH)이다.

[0166] 일부 실시 형태에서, R^4는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 C_1-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 C_1-C_6-할로알킬(예를 들어, $-CF_3$ 또는 $-CHF_2$)이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸이다.

[0167] 일부 실시 형태에서, R^5는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 C_1-C_6-할로알킬(예를 들어, $-CF_3$ 또는 $-CHF_2$)이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도)이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 시아노이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 옥소이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-OR^A$(예를 들어, -OH 또는 -OMe)이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-NR^BR^C$ (예를 들어, $-NH_2$ 또는 $-NMe_2$)이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-C(O)R^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^5는 $-C(O)OR^D$이다.

[0168] 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 C_2-C_6-알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 할로(예를 들어, 플루오로, 브로모, 클로로, 또는 요오도)이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 시아노이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 $-OR^A$(예를 들어, -OH)이다.

[0169] 일부 실시 형태에서, R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{7a}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7b}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7c}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7a}는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{7b}는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{7c}는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{7c}는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다.

[0170] 일부 실시 형태에서, R^8은 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 C_2-C_6-알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 C_1-C_6-할로알킬(예를 들어, $-CF_3$ 또는 $-CHF_2$)이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 비치환 C_1-C_6-알킬, 비치환 C_2-C_6-알케닐, 비치환 C_2-C_6-알키닐, 비치환 C_1-C_6-할로알킬, 또는 비치환 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상

의 R^{11}로 치환된 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상의 R^{11}로 치환된 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상의 R^{11}로 치환된 C_2-C_6-알키닐이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상의 R^{11}로 치환된 C_1-C_6-할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상의 R^{11}로 치환된 C_1-C_6-헤테로알킬이다.

[0171] 일부 실시 형태에서, R^8은 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 비치환 시클로알킬, 비치환 헤테로시클릴, 비치환 아릴, 또는 비치환 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상의 R^{11}로 치환된 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상의 R^{11}로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상의 R^{11}로 치환된 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 하나 이상의 R^{11}로 치환된 헤테로아릴이다.

[0172] 일부 실시 형태에서, R^8은 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도)이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 시아노이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 옥소이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-OR^A$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-NR^BR^C$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-NR^BC(O)R^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-NO_2$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-C(O)NR^BR^C$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-C(O)R^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-C(O)OR^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-SR^E$이다. 일부 실시 형태에서, R^8은 $-S(O)_xR^D$이다.

[0173] 일부 실시 형태에서, R^{10}은 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{10}은 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도)이다.

[0174] 일부 실시 형태에서, R^{11}은 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 C_1-C_6-할로알킬(예를 들어, $-CF_3$)이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 할로이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 시아노이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 옥소이다. 일부 실시 형태에서, R^{11}은 $-OR^A$이다.

[0175] 일부 실시 형태에서, R^A는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^A는 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^A는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^A는 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^A는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^A는 C_1-C_6 알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질)이다. 일부 실시 형태에서, R^A는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^A는 $C(O)R^D$이다. 일부 실시 형태에서, R^A는 $-S(O)_xR^D$이다.

[0176] 일부 실시 형태에서, R^B, R^C, 또는 이들 둘 다는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-OR^A$이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^B 및 R^C 중 하나는 수소이며, R^B 및 R^C 중 다른 하나는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~7원 헤테로시클릴 고리(1개 이상의 R^{10}(예를 들어, 1, 2, 또는 3개의 R^{10})으로 선택적으로 치환됨)를 형성한다.

[0177] 일부 실시 형태에서, R^D, R^E, 또는 이들 둘 다는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴(예를 들어,

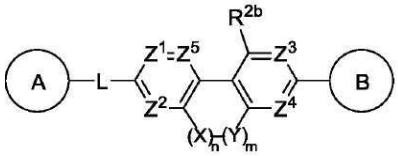
벤질), 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 시클로알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 C_1-C_6 알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질)이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 C_1-C_6 알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질)이다. 일부 실시 형태에서, R^D는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, R^E는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다.

[0178] 일부 실시 형태에서, R^{A1}은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{A1}은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시 형태에서, R^{A1}은 C_1-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^{A1}은 메틸이다.

[0179] 일부 실시 형태에서, m은 1 또는 2이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다. 일부 실시 형태에서 n은 1 또는 2이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 2이다. 일부 실시 형태에서, m 및 n은 각각 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이고 m은 2이다. 일부 실시 형태에서, n은 2이고 m은 1이다. 일부 실시 형태에서, X는 0, 1, 또는 2의 정수이다.

[0180] 본 발명은 하기 화학식 I-a:

[0181] [화학식 I-a]

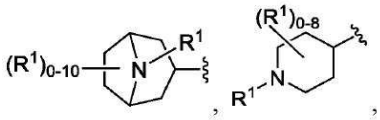


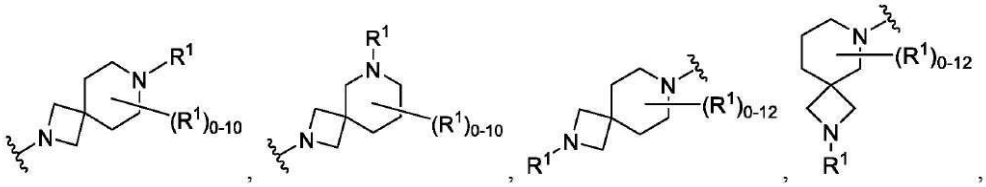
[0182] 의 화합물,

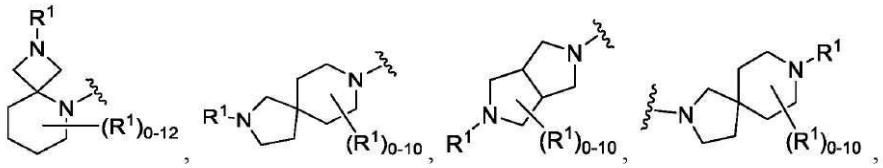
[0183] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체를 특징으로 하며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, 또는 $-C(O)N(R^4)$-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, 및 Z^5는 각각 독립적으로 $C(R^6)$ 또는 N이며; X 및 Y는 각각 독립적으로 O, $C(R^{7a})(R^{7b})$, 또는 $N(R^{7c})$(여기서, n 및 m 둘 다가 1인 경우 X 및 Y는 둘 다가 O인 것은 아님)이며; R^{2b}는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로

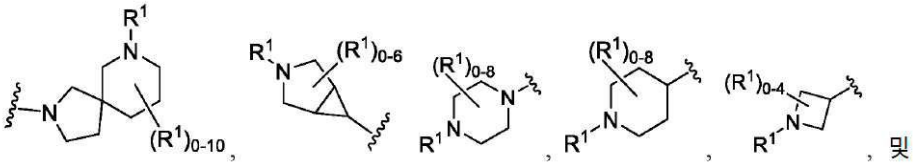
아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 C_1-C_6-할로알킬이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이며; R^6은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 $-OR^A$이며; R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-OR^A$이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~7원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^{10}으로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 각각의 m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

[0184] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

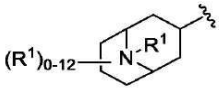
[0185] 

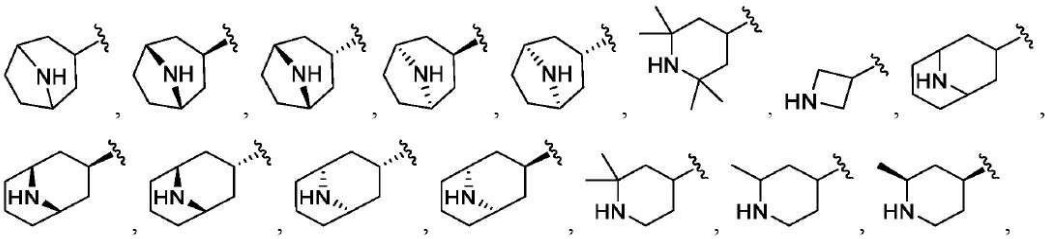


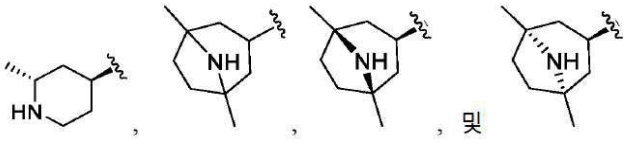




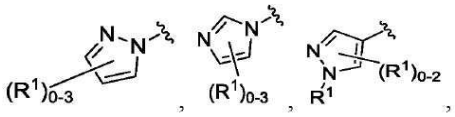
[0186]

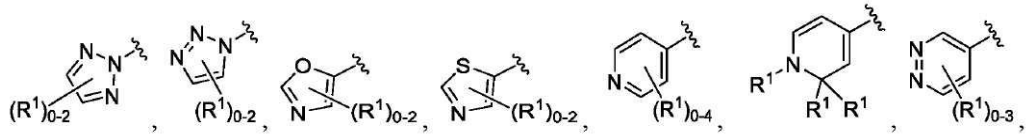
[0187]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

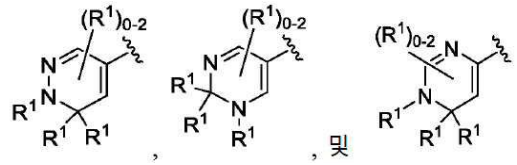
[0188] 

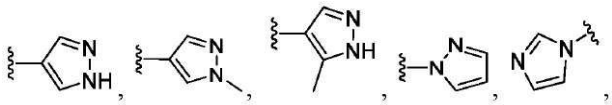
[0189] 

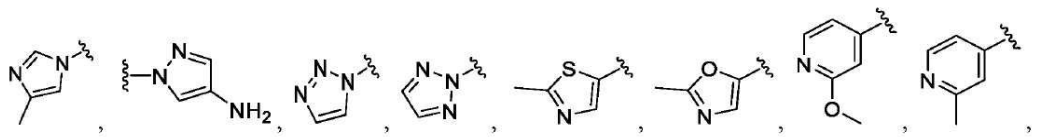
[0190] 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

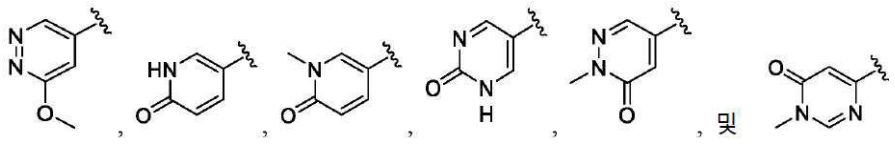
[0191] 

[0192] 

[0193]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

[0194] 

[0195] 

[0196] 

[0197] 일부 실시 형태에서, L은 -O-, -S-, 또는 -N(R^4)-이다. 일부 실시 형태에서, L은 -O-이다. 일부 실시 형태에서, L은 -N(R^4)-이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 수소, C_1-C_6 알킬(예를 들어, CH_3 또는 CD_3), 또는 시클로알킬(예를 들어, 시클로프로필)이다. 일부 실시 형태에서, L은 -N(CH_3)-이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

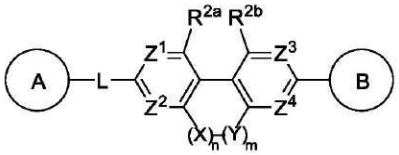
[0198] 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, 및 Z^5는 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH) 또는 N을 나타낸다. 일부

실시 형태에서, Z^1 및 Z^2는 각각 독립적으로 $C(R^6)$, 예를 들어, CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 $C(R^6)$, 예를 들어, CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^1 및 Z^2 중 하나는 $C(R^6)$이며, Z^1 및 Z^2 중 다른 하나는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3 및 Z^4 중 하나는 $C(R^6)$이며, Z^3 및 Z^4 중 다른 하나는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^5는 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^5는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이며, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이며, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2 및 Z^5는 각각 독립적으로 N이다.

[0199] 일부 실시 형태에서, X 및 Y 중 하나는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이며, X 및 Y 중 다른 하나는 O이다. 일부 실시 형태에서, X 및 Y 중 하나는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이며, X 및 Y 중 다른 하나는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, Y는 $-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이며, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 $-CH_2-$이며, Y는 O이다.

[0200] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-b:

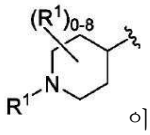
[0201] [화학식 I-b]

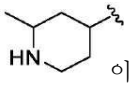


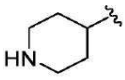
[0202] 의 화합물,

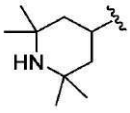
[0203] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, 또는 $-C(O)N(R^4)-$(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^1, Z^2, Z^3, 및 Z^4는 각각 독립적으로 $C(R^6)$ 또는 N이며; X 및 Y는 각각 독립적으로 O, $C(R^{7a})(R^{7b})$, 또는 $N(R^{7c})$(여기서, n 및 m 둘 다가 1인 경우 X 및 Y는 둘 다가 O인 것은 아님)이며; 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 C_1-C_6-할로알킬이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$,

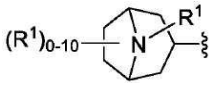
$-NR^{B}R^{C}$, $-C(O)R^{D}$, 또는 $-C(O)OR^{D}$이며; R^{6}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 $-OR^{A}$이며; R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며; 각각의 R^{8}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^{A}$, $-NR^{B}R^{C}$, $-NR^{B}C(O)R^{D}$, $-NO_2$, $-C(O)NR^{B}R^{C}$, $-C(O)R^{D}$, $-C(O)OR^{D}$, $-SR^{E}$, 또는 $-S(O)_xR^{D}$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^{A}는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^{D}$, 또는 $-S(O)_xR^{D}$이며; 각각의 R^{B} 및 R^{C}는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-OR^{A}$이거나; 또는 R^{B} 및 R^{C}는 이들이 부착된 원자와 함께 3~10원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^{7}로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^{D} 및 R^{E}는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A}$이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 각각의 m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

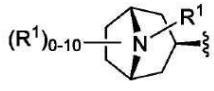
[0204] 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^{1}로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 피페리디닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 

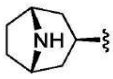
이며, 여기서, 각각의 R^{1}은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, A는 

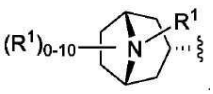
이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이며, 여기서, 각각의 R^{1}은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이며, 여기서, 각각의 R^{1}은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이다. 일부 실시 형태에서, A는 

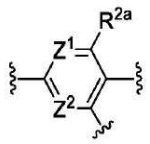
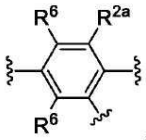
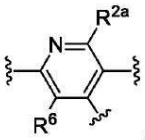
이며, 여기서, 각각의 R^{1}은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, A는

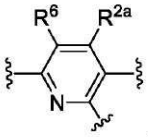
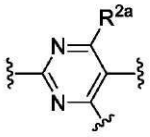
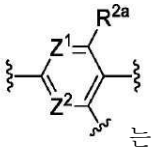
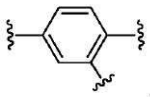
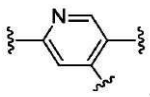
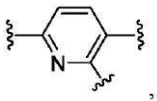
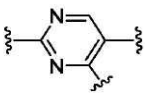
이다.

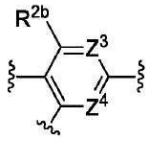
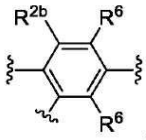
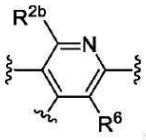
[0205] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^{4}로 선택적으로 치환된 질소이다. 일부 실시 형

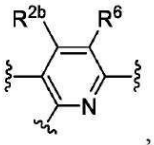
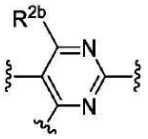
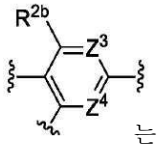
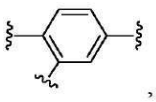
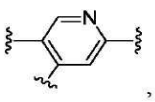
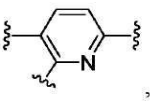
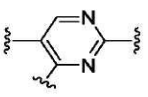
태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-N(CH_3)-$이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

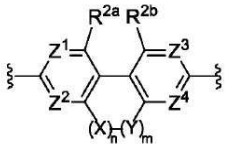
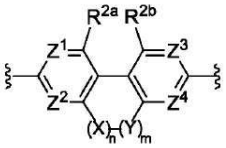
[0206] 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^1, Z^2, Z^3, 및 Z^4는 독립적으로 $C(R^6)$(예를 들어, CH) 또는 N을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, Z^1 및 Z^2는 각각 독립적으로 $C(R^6)$, 예를 들어, CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^3 및 Z^4는 각각 독립적으로 $C(R^6)$, 예를 들어, CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^1 및 Z^2 중 하나는 $C(R^6)$이며, Z^1 및 Z^2 중 다른 하나는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3 및 Z^4 중 하나는 $C(R^6)$이며, Z^3 및 Z^4 중 다른 하나는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이며, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이며, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다.

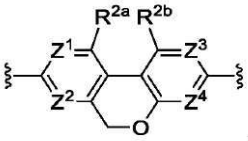
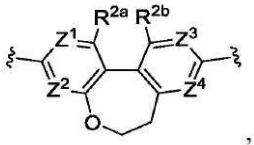
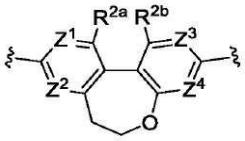
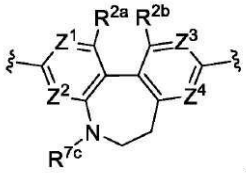
[0207] 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,

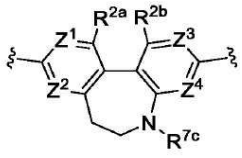
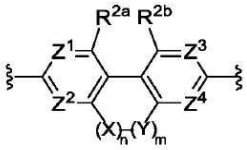
[0208]  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,  , 및  로부터 선택된다.

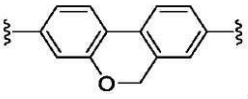
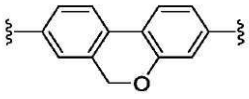
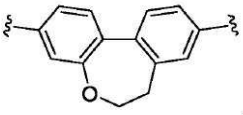
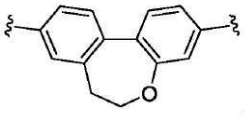
[0209] 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,

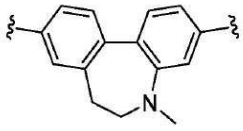
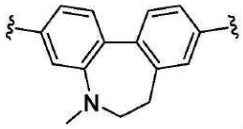
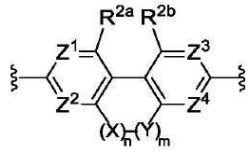
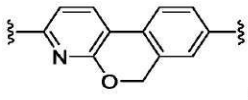
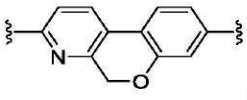
[0210]  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,  , 및  로부터 선택된다.

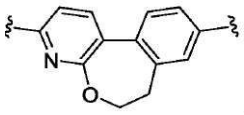
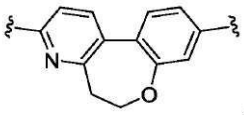
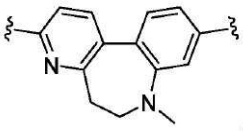
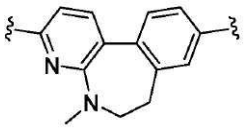
[0211] 일부 실시 형태에서,  는 

[0212]  ,  ,  ,  ,

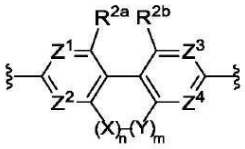
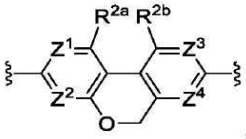
[0213]  및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 는

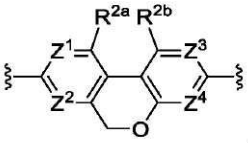
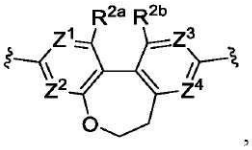
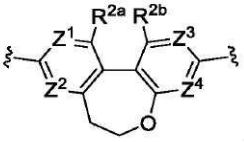
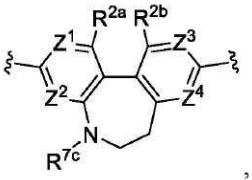
[0214]  ,  ,  ,  ,

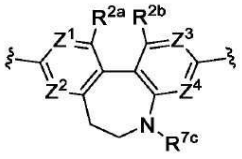
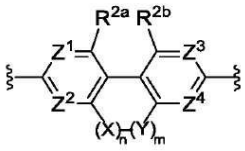
[0215]  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,  는  ,  ,

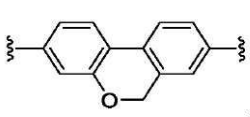
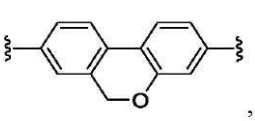
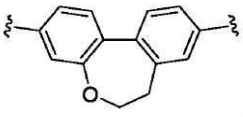
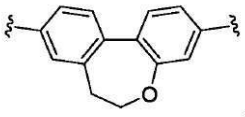
[0216]  ,  ,  , 및  로부터 선택된다.

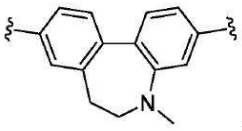
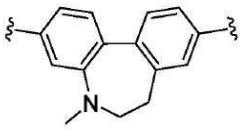
[0217] 일부 실시 형태에서, X 및 Y 중 하나는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이며, X 및 Y 중 다른 하나는 O이다. 일부 실시 형태에서, X 및 Y 중 하나는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이며, X 및 Y 중 다른 하나는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, Y는 $-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이며, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 $-CH_2-$이며, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$(예를 들어, $N(CH_3)$이며, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이며, Y는 $-CH_2-$이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(R^{7c})$(예를 들어, $N(CH_3)$이며, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, $-CH_2-$)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(CH_3)$이며, X는 $-CH_2-$이다.

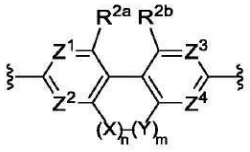
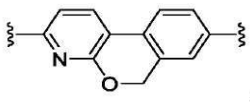
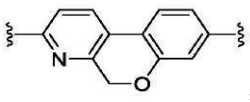
[0218] 일부 실시 형태에서,  는  ,

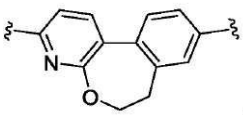
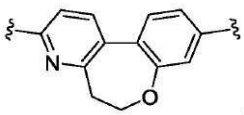
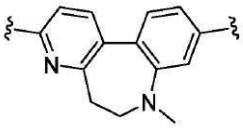
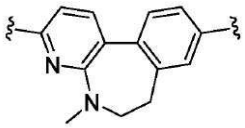
[0219]  ,  ,  ,  ,

[0220]  및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 는

 ,  ,  ,  ,

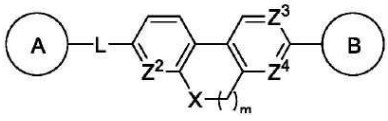
[0221]  , 및  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서,

[0222]  는  ,  ,

 ,  ,  , 및  로부터 선택된다.

[0223] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-c:

[0224] [화학식 I-c]

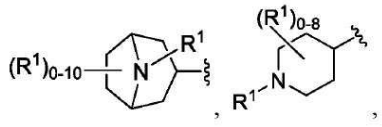
[0225]  의 화합물,

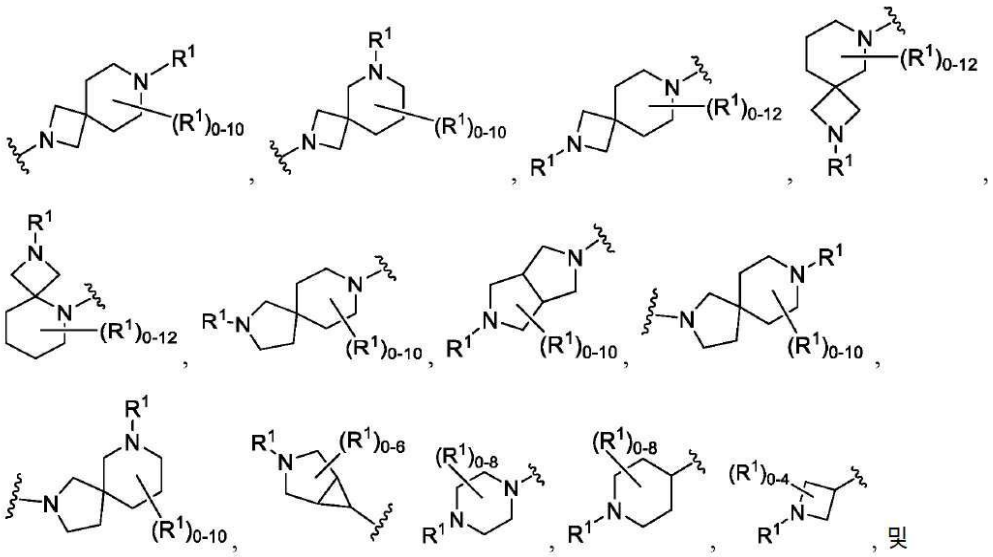
[0226] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^2, Z^3, 및 Z^4는 각각 독립적으로 C(R^6) 또는 N이며; X는 O, C(R^{7a})(R^{7b}), 또는 N(R^{7c})이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, C_1-C_6

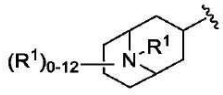
알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 C_1-C_6-할로알킬이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이며; R^6은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 $-OR^A$이며; R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-OR^A$이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~10원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^7로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; m은 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

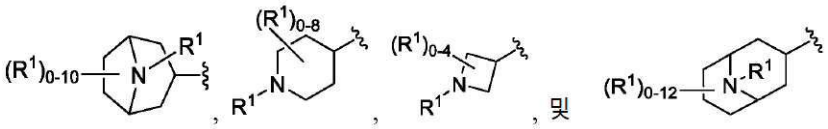
[0227] 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 질소-함유 헤테로시클릴이다.

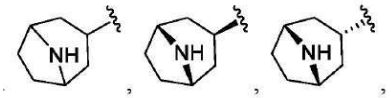
[0228] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

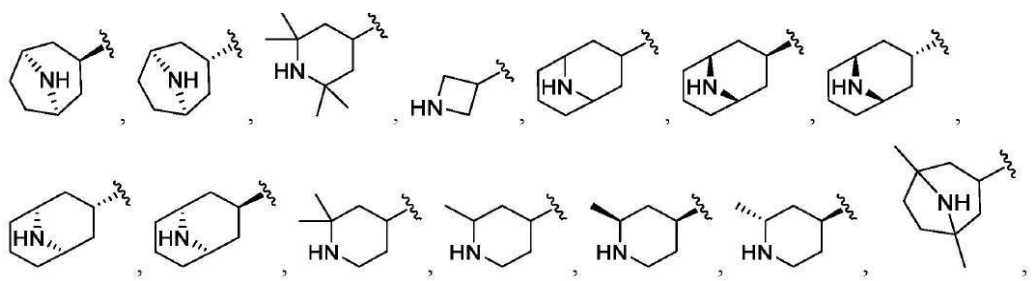
[0229] 

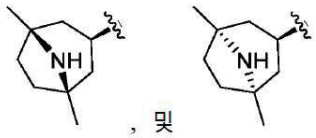
[0230] 

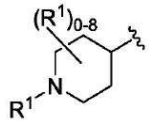
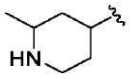
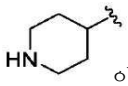
[0231]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

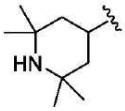
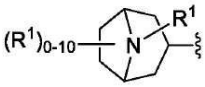
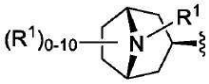
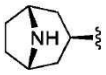
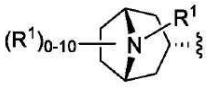
[0232]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

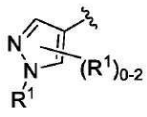
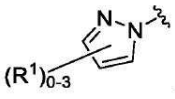
[0233] 

[0234] 

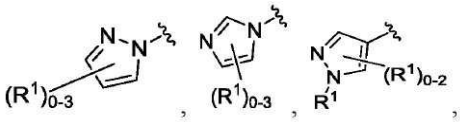
[0235]  .

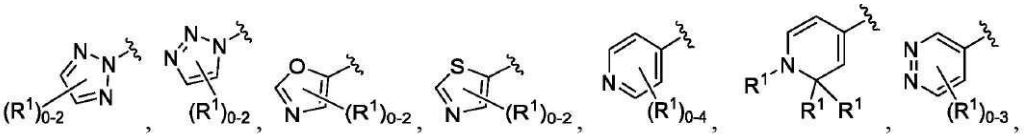
[0236] 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 피페리디닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 일부 실시 형태에서, A는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부

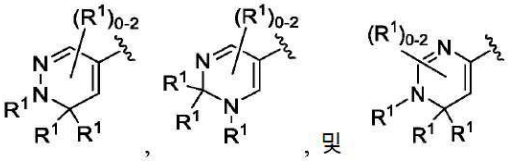
실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는 이다.

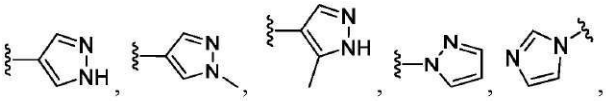
[0237] 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 선택적 치환 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다.

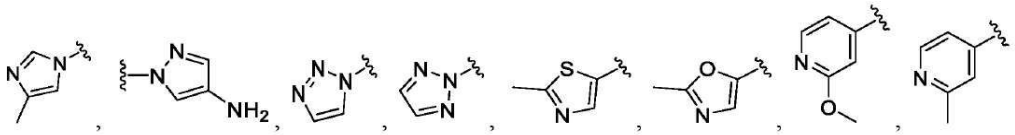
[0238] 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

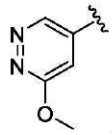
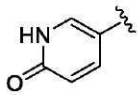
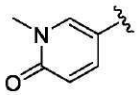
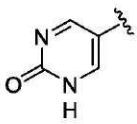
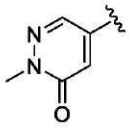
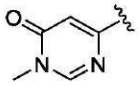
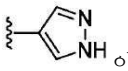
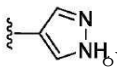
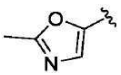
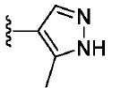
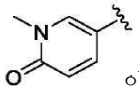
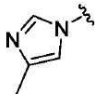
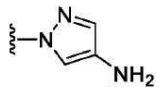
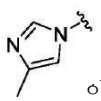
[0239] 

[0240] 

[0241]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

[0242] 

[0243] 

[0244]  ,  ,  ,  ,  , 및  . 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다.

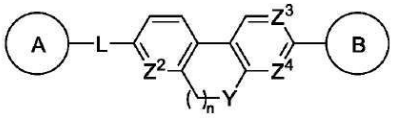
[0245] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^4로 선택적으로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-N(CH_3)-$이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

[0246] 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^2, Z^3, 및 Z^4는 독립적으로 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$ 또는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 CH이다. 일부 실시 형태에서, X는 O 또는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, X는 CH_2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이며, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이며, m은 2이다.

[0247] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 수소이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다.

[0248] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-d:

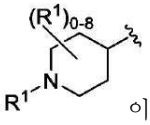
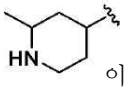
[0249] [화학식 I-d]

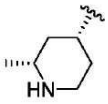
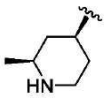
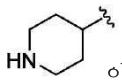
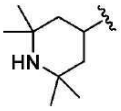
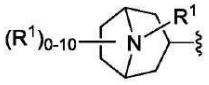
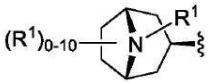
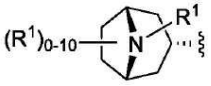
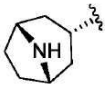
[0250] 

의 화합물,

[0251] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, 또는

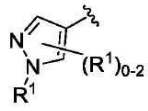
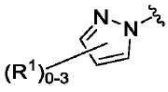
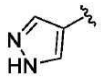
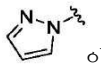
-C(O)N(R^4)-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^2, Z^3, 및 Z^4는 각각 독립적으로 C(R^6) 또는 N이며; Y는 O, C(R^{7a})(R^{7b}), 또는 N(R^{7c})이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E, 또는 -$S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 C_1-C_6-할로알킬이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$C(O)R^D$, 또는 -$C(O)OR^D$이며; R^6은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 -OR^A이며; R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, -SR^E, 또는 -$S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, -$C(O)R^D$, 또는 -$S(O)_xR^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 -OR^A이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~10원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^7로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 -OR^{A1}이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 -OR^A이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; n은 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

[0252] 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 피페리디닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 일부 실시 형태에서, A는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태

에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는 이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다.

[0253] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^4로 선택적으로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 -N(CH_3)-이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

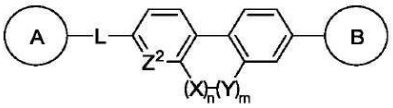
[0254] 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^2, Z^3, 및 Z^4는 독립적으로 C(R^6)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 C(R^6) 또는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 C(R^6)(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 CH이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O 또는 C(R^{7a})(R^{7b})이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이며, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이며, n은 2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 CH_2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 N(R^{7c})이다. 일부 실시 형태에서, Y는 N(R^{7c}) 및 n은 2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 N(CH_3)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 N(CH_3)이며, n은 2이다.

[0255] 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 선택적 치환 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다.

[0256] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 수소이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 2이다.

[0257] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-e:

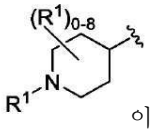
[0258] [화학식 I-e]

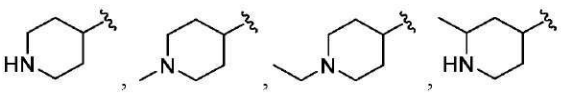
[0259] 

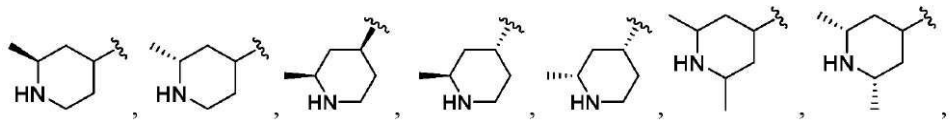
의 화합물,

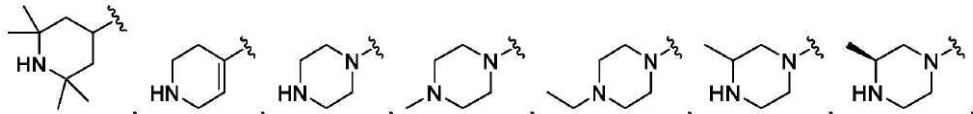
[0260] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^2는 C(R^6) 또는 N이며; X 및 Y는 각각 독립적으로 O, C(R^{7a})(R^{7b}), 또는 N(R^{7c})(여기서, n 및 m 둘 다가 1인 경우 X 및 Y는 둘 다가 O인 것은 아님)이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 C_1-C_6-할로알킬이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이며; R^6은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 -OR^A이며; R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, -C(O)R^D, 또는 -S(O)$_x$$R^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 -OR^A이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~10원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^7로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 -OR^{A1}이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 -OR^A이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 각각의 m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

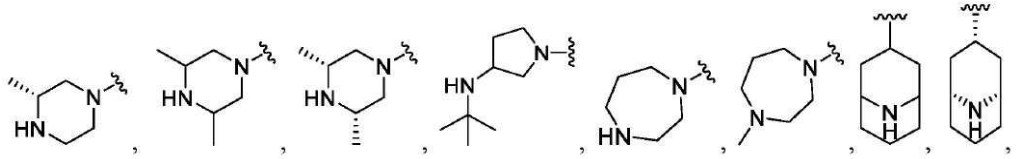
[0261] 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 피페리디닐이다. 일부 실시 형태에

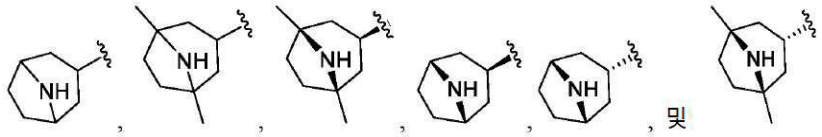
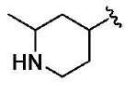
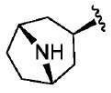
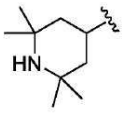
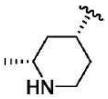
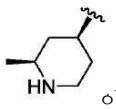
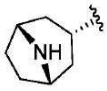
서, A는 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 일부 실시 형태에서, A는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, A는

[0262] 





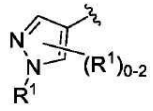
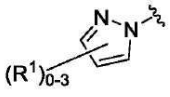
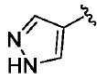
[0263] 

[0264]  로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다.

[0265] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^4로 선택적으로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-N(CH_3)-$이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

[0266] 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$ 또는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 CH이다. 일부 실시 형태에서, X는 O 또는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, X는 CH_2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이며, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이며, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O 또는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이며, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이며,

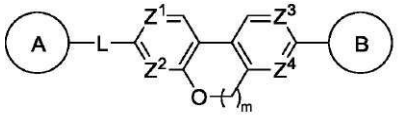
n은 2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 CH_2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(R^{7c})$이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(R^{7c})$ 및 n은 2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(CH_3)$이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(CH_3)$이며, n은 2이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이며, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, Y는 CH_2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 O이며, X는 CH_2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이며, Y는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(R^{7c})$이며, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이며, Y는 CH_2이다. 일부 실시 형태에서, Y는 $N(CH_3)$이며, X는 CH_2이다.

[0267] 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 선택적 치환 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다.

[0268] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 수소이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 2이다.

[0269] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-f:

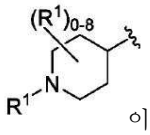
[0270] [화학식 I-f]



[0271] 의 화합물,

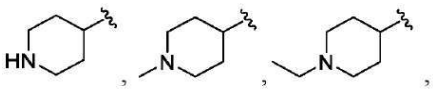
[0272] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, 또는 $-C(O)N(R^4)$-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^1, Z^2, Z^3, 및 Z^4는 각각 독립적으로 $C(R^6)$ 또는 N이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는

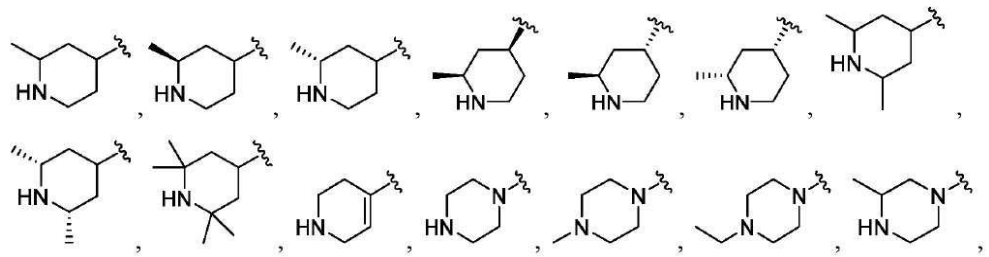
독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 C_1-C_6-할로알킬이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이며; R^6은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-OR^A$이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~10원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^7로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; m은 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

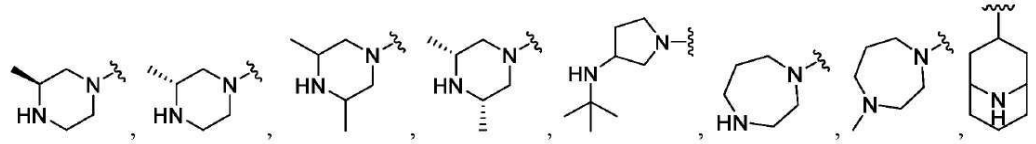
[0273] 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 피페리디닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 

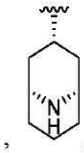
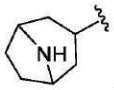
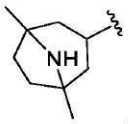
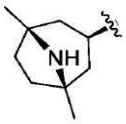
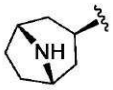
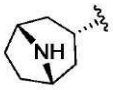
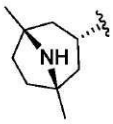
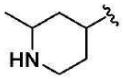
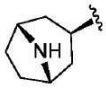
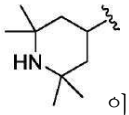
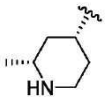
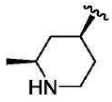
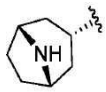
이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다.

[0274] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

[0275] 

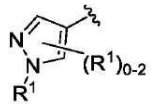
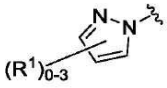
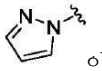
[0276] 

[0277] 

[0278]  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  . 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다.

[0279] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^4로 선택적으로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-N(CH_3)-$이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

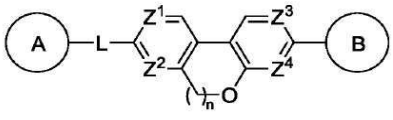
[0280] 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 CH이다.

[0281] 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 선택적 치환 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다.

[0282] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다.

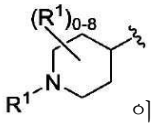
[0283] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-g:

[0284] [화학식 I-g]

[0285]  의 화합물,

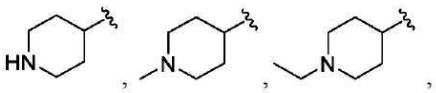
[0286] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로

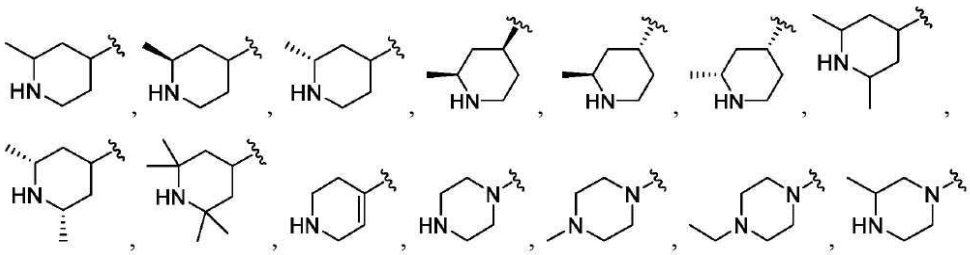
치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^1, Z^2, Z^3, 및 Z^4는 각각 독립적으로 C(R^6) 또는 N이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 C_1-C_6-할로알킬이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이며; R^6은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 -OR^A이며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, -C(O)R^D, 또는 -S(O)$_x$$R^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, -OR^A이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~10원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^7로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 -OR^{A1}이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 -OR^A이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; m은 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

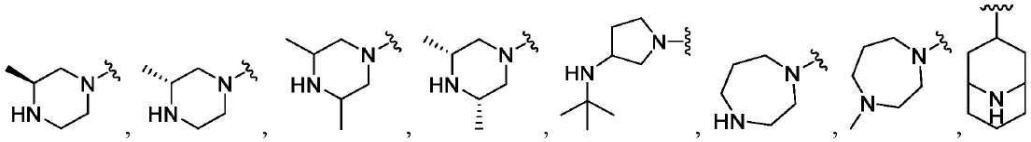
[0287] 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 피페리디닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 

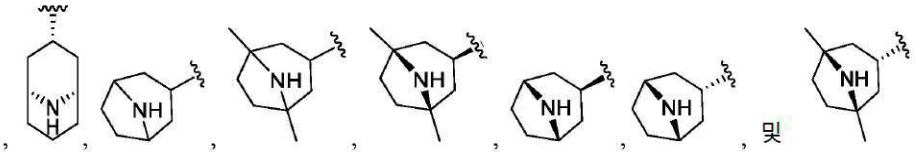
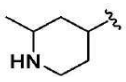
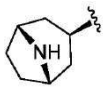
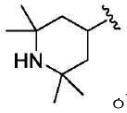
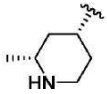
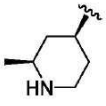
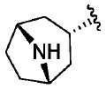
이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다.

[0288] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

[0289] 

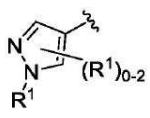
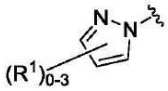
[0290] 

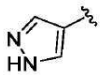
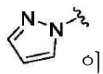
[0291] 

[0292]  . 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다.

[0293] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^4로 선택적으로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-N(CH_3)-$이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

[0294] 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 CH이다.

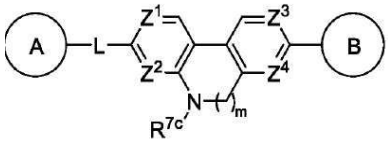
[0295] 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 선택적 치환 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-

C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다.

[0296] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, n은 1이다. 일부 실시 형태에서, n은 2이다.

[0297] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-h:

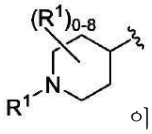
[0298] [화학식 I-h]



[0299] 의 화합물,

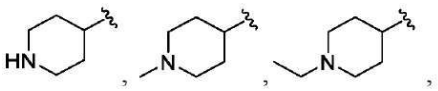
[0300] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, 또는 -C(O)N(R^4)-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^1, Z^2, Z^3, 및 Z^4는 각각 독립적으로 C(R^6) 또는 N이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 또는 C_1-C_6-할로알킬이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -C(O)R^D, 또는 -C(O)OR^D이며; R^6은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 -OR^A이며; R^{7c}는 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D, -SR^E, 또는 -S(O)$_x$$R^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, -C(O)R^D, 또는 -S(O)$_x$$R^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, -OR^A이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~10원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^7로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 -OR^{A1}이며; 각각의

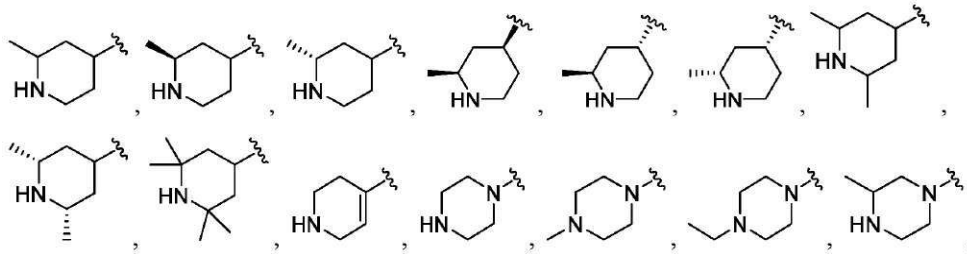
R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; m은 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

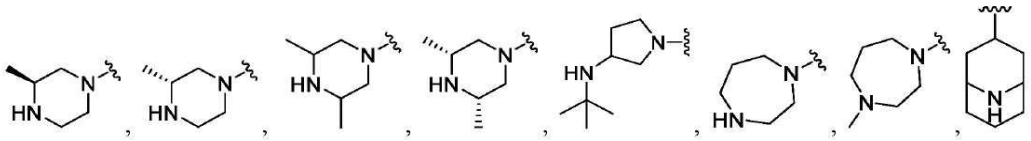
[0301] 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 피페리디닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 

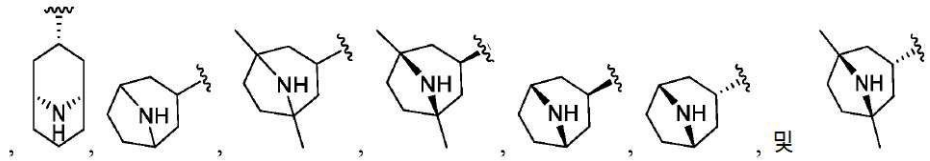
이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다.

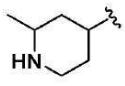
[0302] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

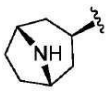
[0303] 

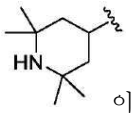
[0304] 

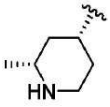
[0305] 

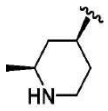
[0306] 

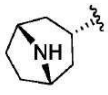
및 . 일부 실시 형태에서, A는 

이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이다. 일부 실시 형태에서, A는 

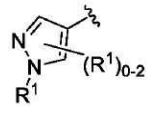
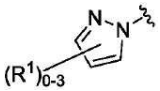
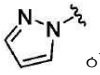
이다. 일부 실시 형태에서, A는 

이다.

[0307] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^4로 선택적으로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-N(CH_3)-$이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

[0308] 일부 실시 형태에서, Z^1은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^1은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^1

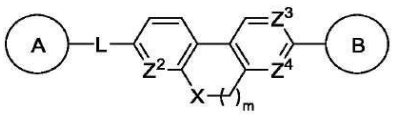
은 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^3은 CH이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^4는 CH이다.

[0309] 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 선택적 치환 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다.

[0310] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7c}는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7c}는 C_1-C_6-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^{7c}는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다.

[0311] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-i:

[0312] [화학식 I-i]

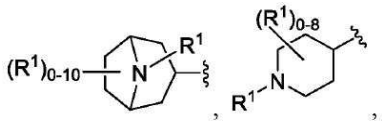
[0313]  의 화합물,

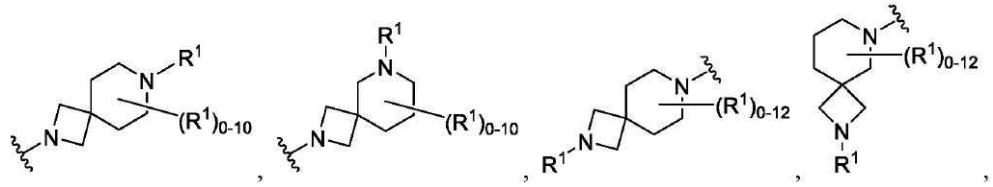
[0314] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이며, 여기서, A 및 B는 각각 독립적으로 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(이들 각각은 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환됨)이며; L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, -O-, -S-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, 또는 $-C(O)N(R^4)$-(여기서, 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^5로 선택적으로 치환됨)이며; Z^2, Z^3, 및 Z^4는 각각 독립적으로 $C(R^6)$ 또는 N이며; X는 O, $C(R^{7a})(R^{7b})$, 또는 $N(R^{7c})$이며; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_2-C_6 알케닐렌-헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)이거나; 또는 2개의 R^1 기는 이들이 부착된 원자와 함께, 3~7원 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴(여기서, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^8로 선택적으로 치환됨)을 형성하며; 각각의 R^4는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴(여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 및 헤테로시클릴은 하나 이상의 R^{12}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^5는 독립적으로 C_1-C_6-알킬,

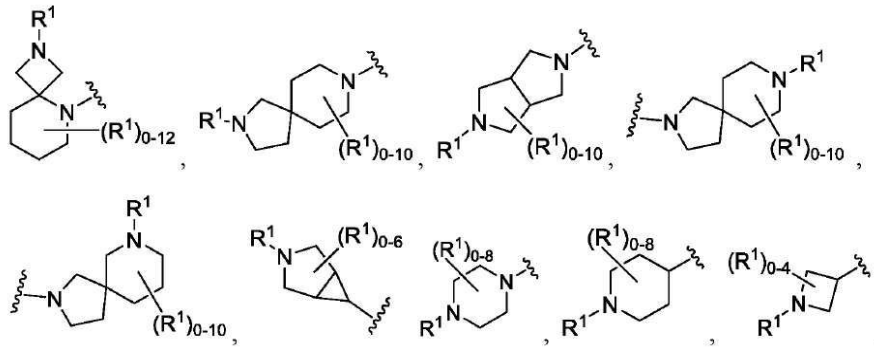
C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, 또는 $-C(O)OR^D$이며; R^6은 수소 또는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 시아노, 또는 $-OR^A$이며; R^{7a}, R^{7b}, 및 R^{7c}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이거나; 또는 R^{7a} 및 R^{7b}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하며; 각각의 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, $-SR^E$, 또는 $-S(O)_xR^D$(여기서, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{11}로 선택적으로 치환됨)이며; 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며; 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 $-OR^A$이거나; 또는 R^B 및 R^C는 이들이 부착된 원자와 함께 3~10원 헤테로시클릴 고리(하나 이상의 R^7로 선택적으로 치환됨)를 형성하며; 각각의 R^D 및 R^E는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며; 각각의 R^{10}은 C_1-C_6-알킬, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며; 각각의 R^{11}은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 시아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며; 각각의 R^{12}는 독립적으로 중수소, 할로, 시아노, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-C(O)R^D$이며; 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며; m은 1 또는 2이며; x는 0, 1, 또는 2이다.

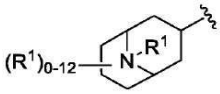
[0315] 일부 실시 형태에서, A는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 단환식 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시 형태에서, A는 이환식 질소-함유 헤테로시클릴이다.

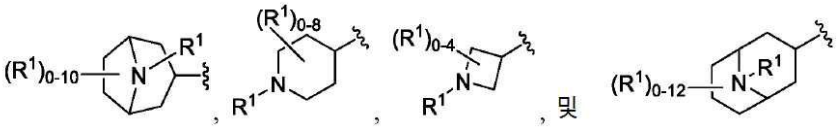
[0316] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

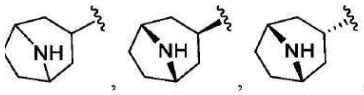
[0317] 

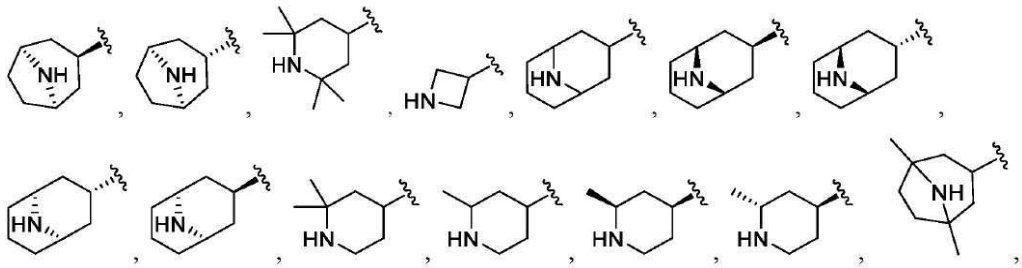
[0318] 

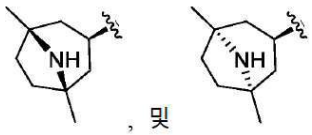
[0319]  , 및

[0320]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

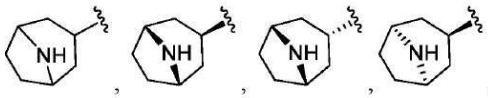
[0321]  (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

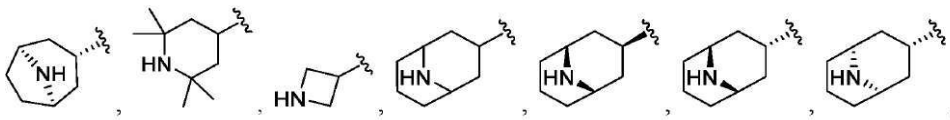
[0322] 

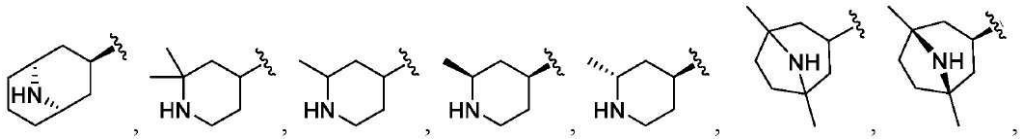
[0323] 

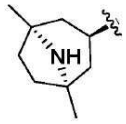
[0324]  및 .

[0325] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

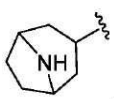
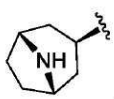
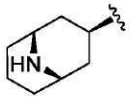
[0326] 

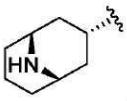
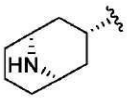
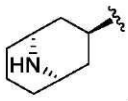
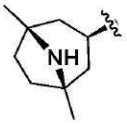
[0327] 

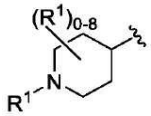
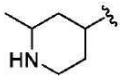
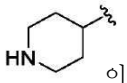
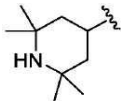
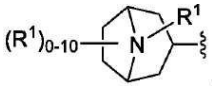
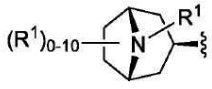
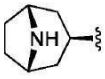
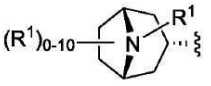
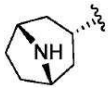
[0328] 

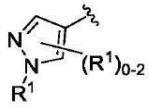
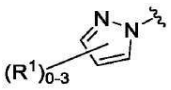
[0329]  및 .

[0330] 일부 실시 형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

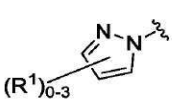
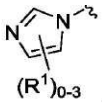
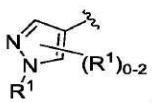
[0331]  ,  ,  ,

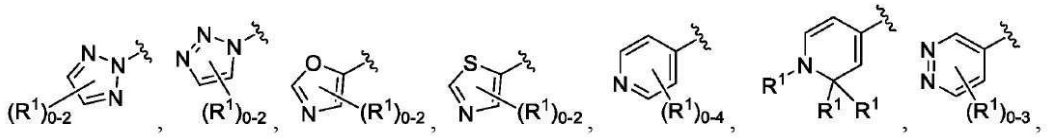
[0332]  ,  ,  , 및  .

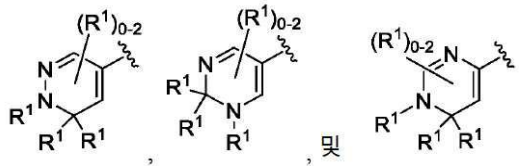
[0333] 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 피페리디닐이다. 일부 실시 형태에서, A는 선택적 치환 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 일부 실시 형태에서, A는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다. 일부 실시 형태에서, A는  이다.

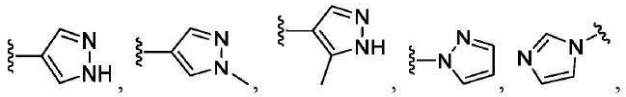
[0334] 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 R^1로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 단환식 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시 형태에서, B는 선택적 치환 피라졸릴이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는  이며, 여기서, 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다.

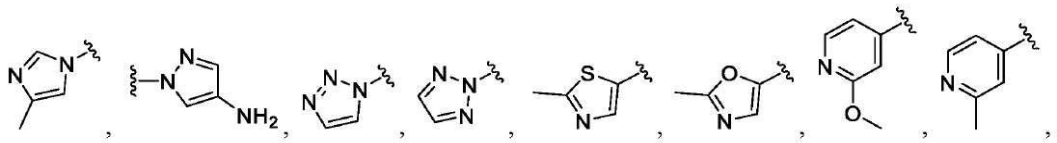
[0335] 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

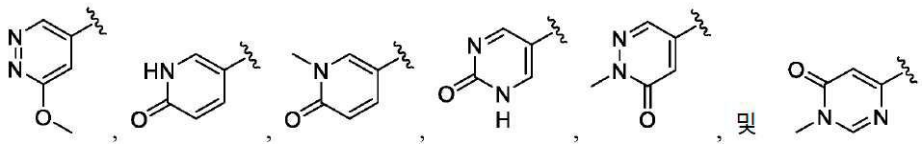
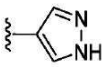
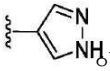
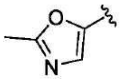
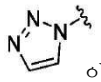
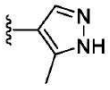
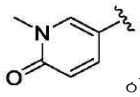
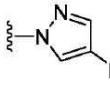
[0336]  ,  ,  ,

[0337] 

[0338]  , 및 (여기서, R^1은 본원에 정의된 바와 같음). 일부 실시 형태에서, B는 다음으로부터 선택된다:

[0339] 

[0340] 

[0341]  . 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는 이다. 일부 실시 형태에서, B는  이다.

[0342] 일부 실시 형태에서, L은 산소이다. 일부 실시 형태에서, L은 R^4로 선택적으로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 하나의 R^4로 치환된 질소이다. 일부 실시 형태에서, L은 $-N(CH_3)-$이다. 일부 실시 형태에서, L은 -NH-이다.

[0343] 일부 실시 형태에서, 각각의 Z^2, Z^3, 및 Z^4는 독립적으로 $C(R^6)$이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$ 또는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 $C(R^6)$(예를 들어, CH)이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, Z^2는 CH이다. 일부 실시 형태에서, X는 O 또는 $C(R^{7a})(R^{7b})$이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, X는 O이며, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $C(R^{7a})(R^{7b})$(예를 들어, CH_2)이다. 일부 실시 형태에서, X는 CH_2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이다. 일부

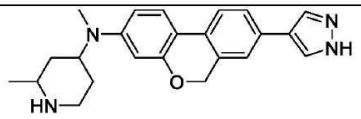
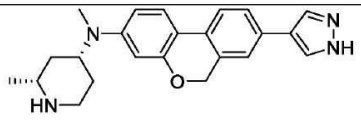
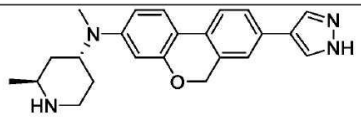
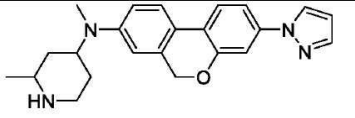
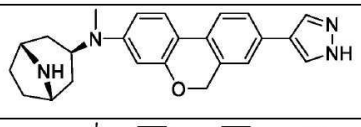
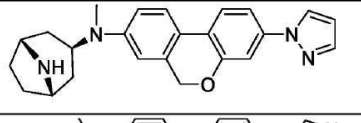
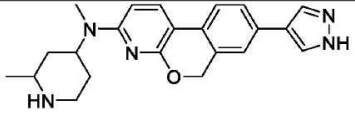
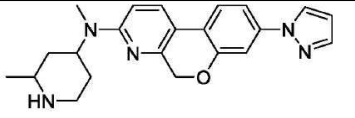
실시 형태에서, X는 $N(R^{7c})$이며, m은 2이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이다. 일부 실시 형태에서, X는 $N(CH_3)$이며, m은 2이다.

[0344] 일부 실시 형태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 C_1-C_6-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 실시 형태에서, R^1은 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸이다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소이다. 일부 실시 형태에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 각각 수소이다. 일부 실시 형태에서, m은 1이다. 일부 실시 형태에서, m은 2이다.

[0345] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 표 1의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체로부터 선택되는 화합물이다.

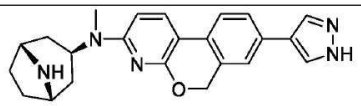
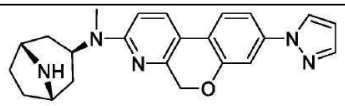
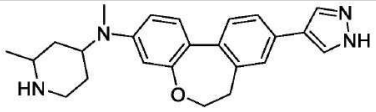
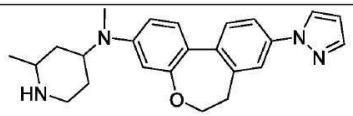
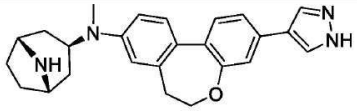
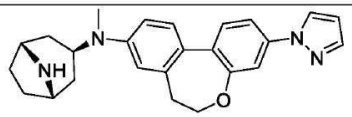
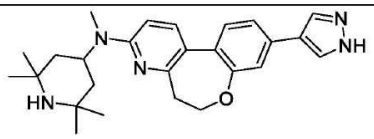
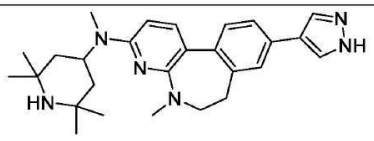
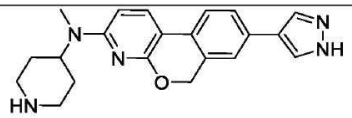
[0346] [표 1]

예시적인 화합물

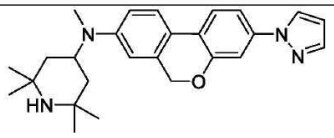
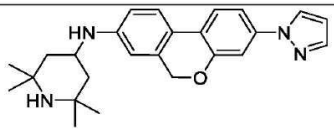
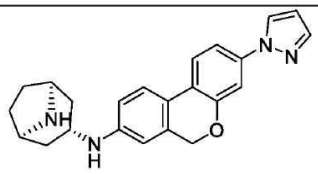
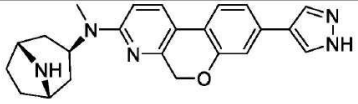
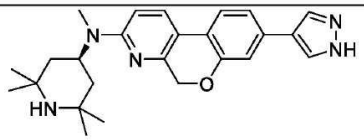
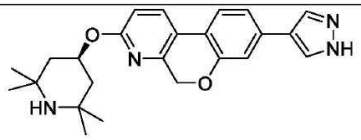
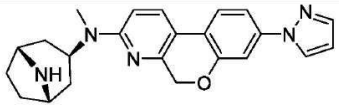
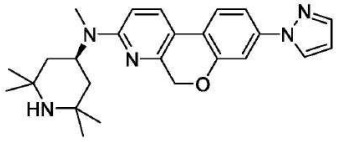
화합물 번호	구조
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

[0347]

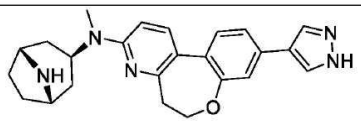
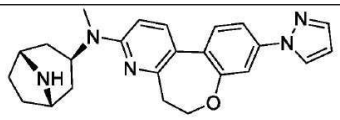
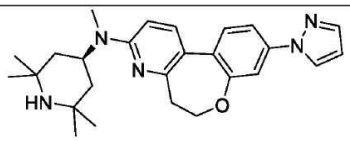
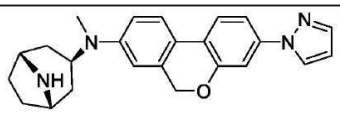
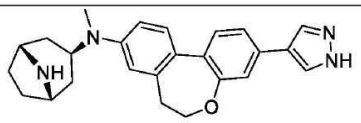
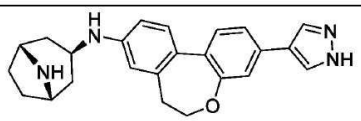
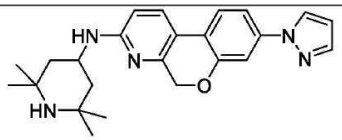
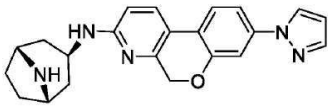
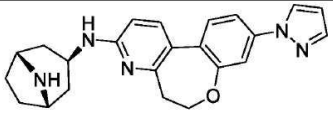
[0348]

108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

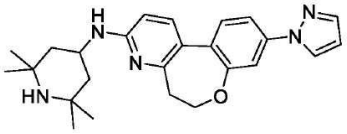
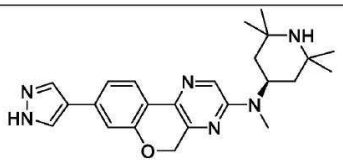
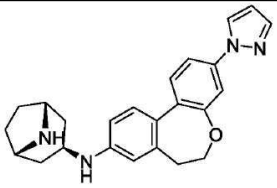
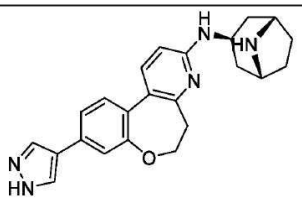
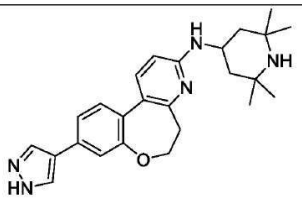
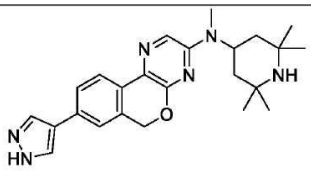
[0349]

117	
118	
119	
121	
122	
123	
124	
125	

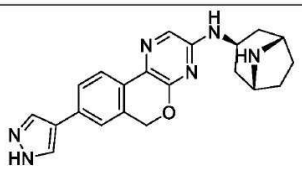
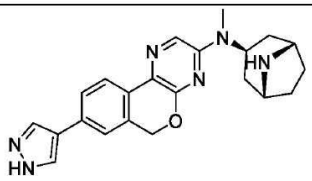
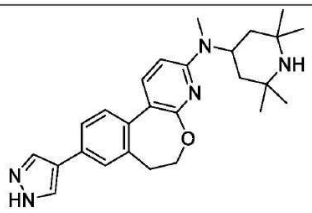
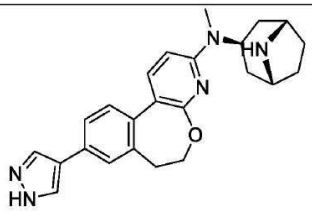
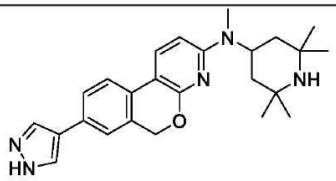
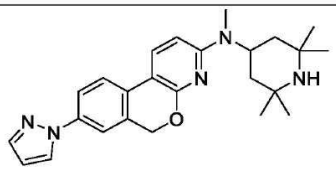
[0350]

127	
128	
129	
130	
131	
132	
134	
135	
136	

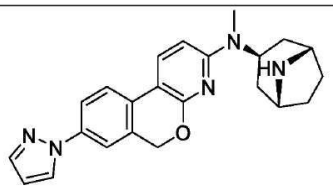
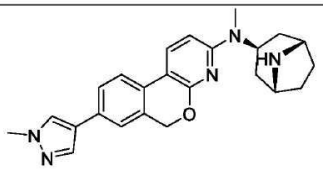
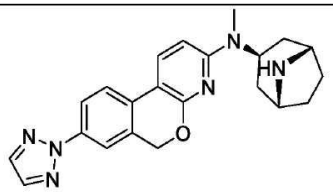
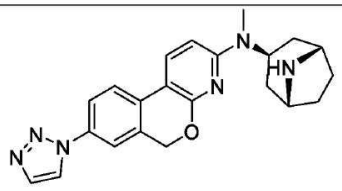
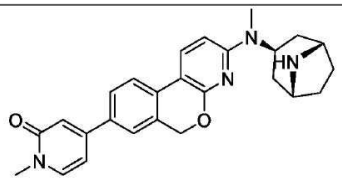
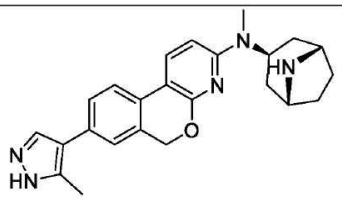
[0351]

137	
138	
139	
140	
141	
142	

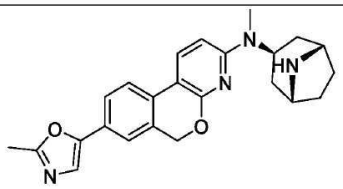
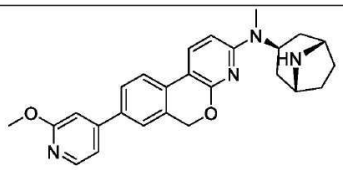
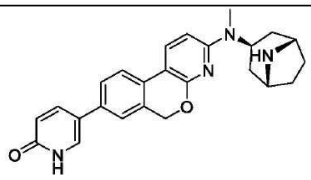
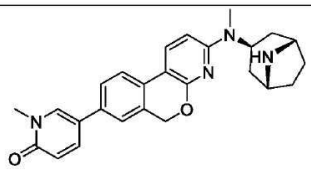
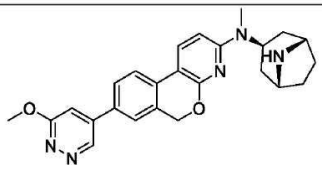
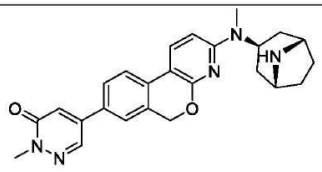
[0352]

143	
144	
145	
146	
147	
148	

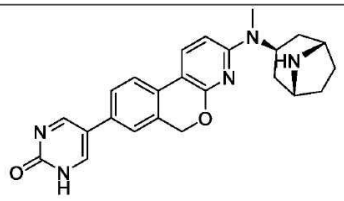
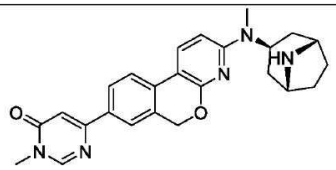
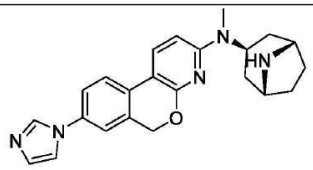
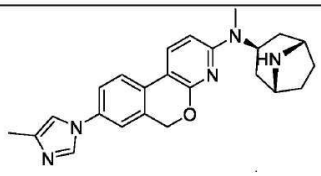
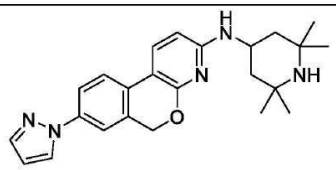
[0353]

149	
150	
151	
152	
153	
154	

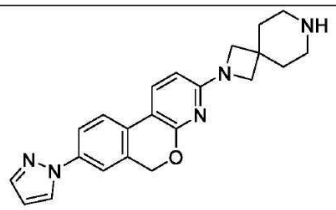
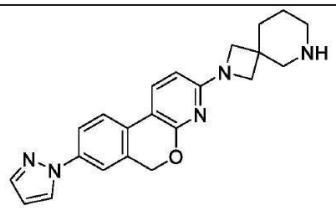
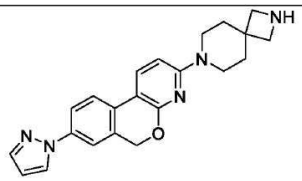
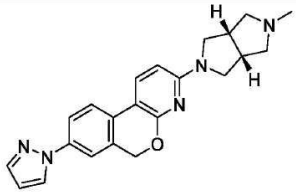
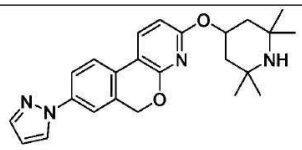
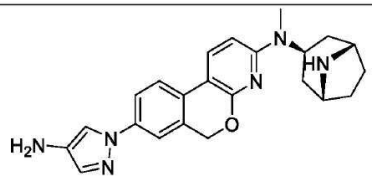
[0354]

155	
156	
157	
158	
159	
160	

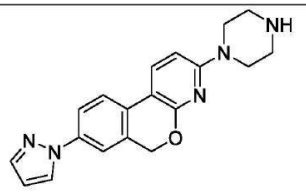
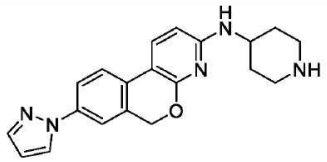
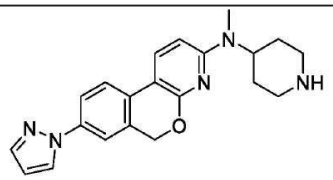
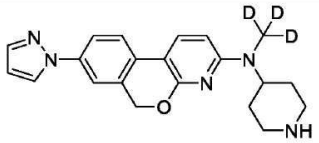
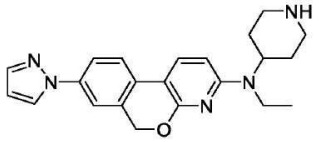
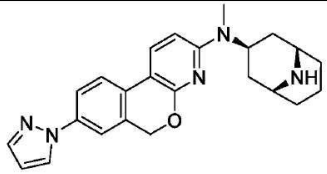
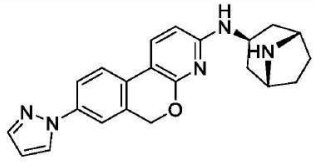
[0355]

161	
162	
163	
164	
165	
166	

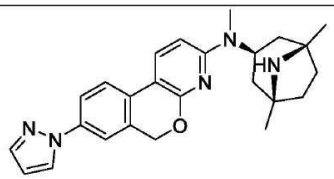
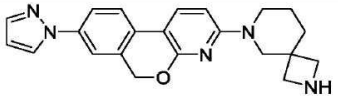
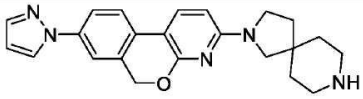
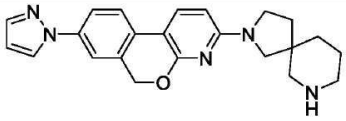
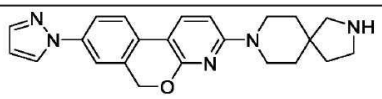
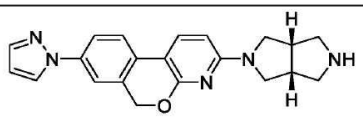
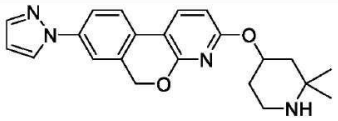
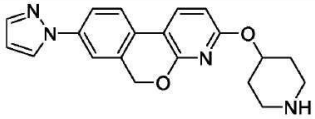
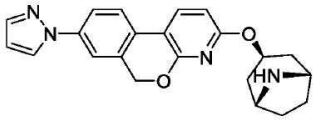
[0356]

167	
168	
169	
170	
171	
172	

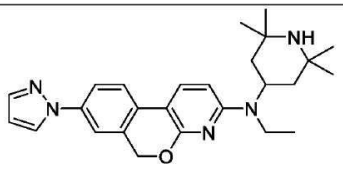
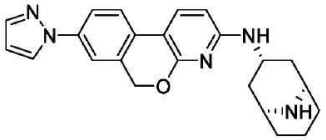
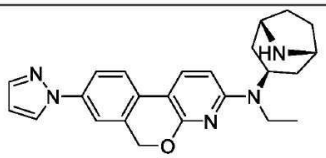
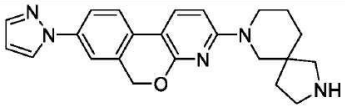
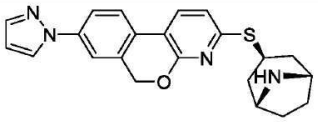
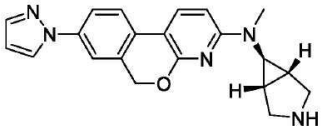
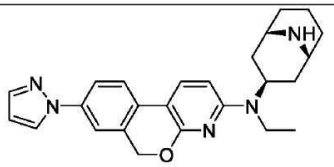
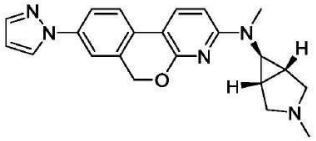
[0357]

173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

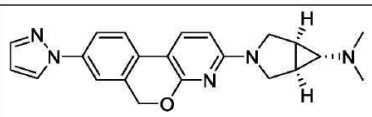
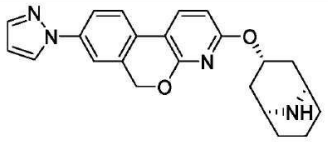
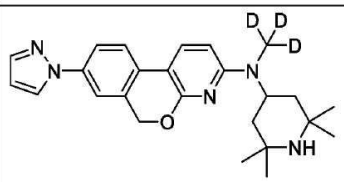
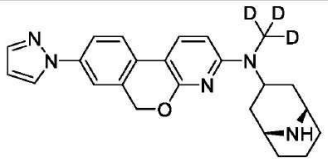
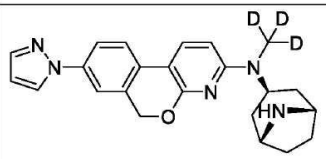
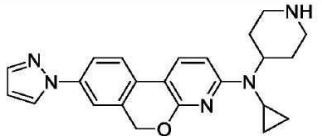
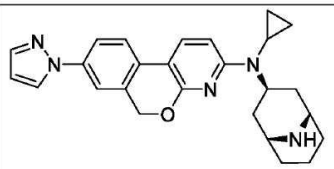
[0358]

180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	

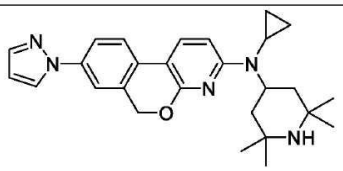
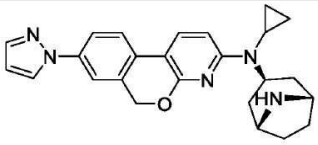
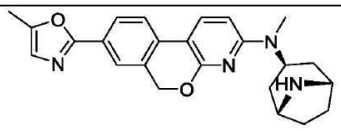
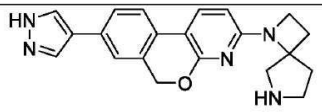
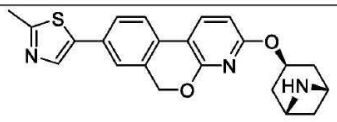
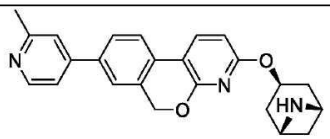
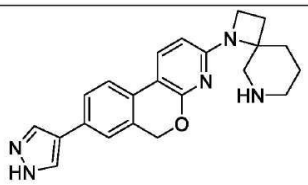
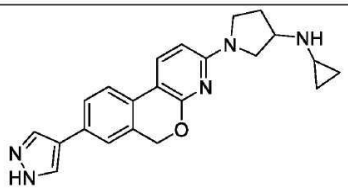
[0359]

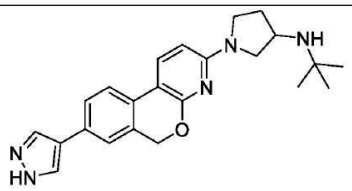
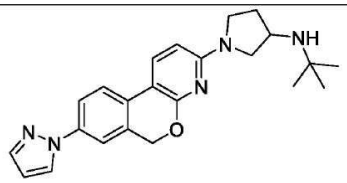
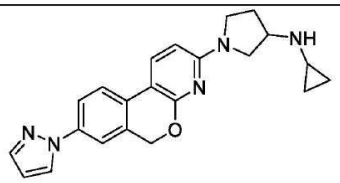
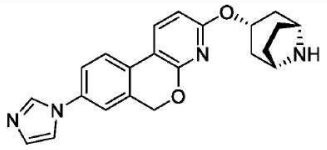
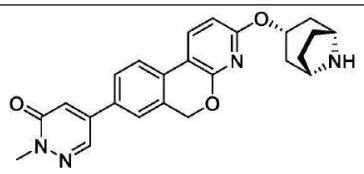
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	

[0360]

197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	

[0361]

204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	

212	
213	
214	
215	
216	

[0362]

[0363] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2-메틸 피페리디닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; X는 O이며; Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; n 및 m은 둘 모두 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-c, 및 I-d의 화합물은 화합물 100, 101, 또는 102, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0364] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2-메틸 피페리디닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; X는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; Y는 O이며; n 및 m은 둘 모두 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-b, I-c, 및 I-e의 화합물은 화합물 103, 117, 118, 119, 130, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0365] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어, 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; X는 O이며; Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; n 및 m은 둘 모두 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-c, 및 I-d의 화합물은 화합물 104, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0366] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어, 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐);

B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴); L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; X는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; Y는 O이며; n 및 m은 둘 모두 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-b, I-c, 및 I-e의 화합물은 화합물 105, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0367] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2-메틸피페리디닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; Z^2는 N이며; X는 O이며; Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; n 및 m은 둘 모두 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-c, 및 I-d의 화합물은 화합물 106, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0368] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2-메틸 피페리디닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; Z^2는 N이며; X는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; Y는 O이며; n 및 m은 둘 모두 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-b, I-c, 및 I-e의 화합물은 화합물 107, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0369] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어, 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^3, 및 Z^4는 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; Z^2는 N이며; X는 O이며; Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; n 및 m은 둘 모두 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-c, 및 I-d의 화합물은 화합물 108, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0370] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어, 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6 각각은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; Z^2는 N이며; X는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; Y는 O이며; n 및 m은 둘 모두 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-b, I-c, 및 I-e의 화합물은 화합물 109, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0371] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2-메틸 피페리디닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; X는 O이며; Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; n은 1이며; m은 2이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-c, 및 I-d의 화합물은 화합물 110, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0372] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2-메틸 피페리디닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; X는 O이며; Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; n은 1이며; m은 2이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-c, 및 I-d의 화합물은 화합물 111, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0373] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어, 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐)이

며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; X는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; Y는 O이며; n은 2이며; m은 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-b, I-c, 및 I-e의 화합물은 화합물 112, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0374] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어, 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6 각각은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; X는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; Y는 O이며; n은 2이며; m은 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-b, I-c, 및 I-e의 화합물은 화합물 113, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0375] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; Z^2는 N이며; X는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; Y는 O이며; n은 2이며; m은 1이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-b, I-c, 및 I-e의 화합물은 화합물 114, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0376] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe)이며; Z^1, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; Z^2는 N이며; X는 N(R^{7c})(예를 들어, NMe)이며; Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; n은 1이며; m은 2이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-c, 및 I-f의 화합물은 화합물 115, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0377] 일부 실시 형태에서, 화학식 I에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐 또는 피페리디닐) 또는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어, 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴)이며; L은 -N(R^4)-(예를 들어, NMe 또는 NH) 또는 O이며; Z^1, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; Z^2는 N 또는 C(R^6)이며; X 및 Y 중 하나는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이고, X 및 Y 중 다른 하나는 O이며; n은 1 또는 2이며; m은 1 또는 2이며; R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-d, 및 I-e의 화합물은 화합물 116, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-b, I-c, 및 I-e의 화합물은 화합물 117~119, 121~125, 또는 127~132 중 하나, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0378] 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 및 I-i 중 어느 하나에 있어서, A는 단환식 헤테로시클릴(예를 들어, 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐 또는 피페리디닐) 또는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어, 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐)이며; B는 단환식 헤테로아릴(예를 들어, 피라졸릴, 이미다졸릴, 또는 메틸이미다졸릴) 또는 단환식 헤테로시클릴이며; L은 L은 -N(R^4)-(예를 들어, N(CH_3) 또는 N(CD_3))이며; X는 O이며; Y는 C(R^{7a})(R^{7b})(예를 들어, CH_2)이며; Z^1, Z^3, Z^4, Z^5, 및 Z^6은 각각 독립적으로 C(R^6)(예를 들어, CH)이며; Z^2는 N이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 및 I-i 중 어느 하나의 화합물은 108, 116, 121, 143, 149, 150, 151, 153, 155, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 169, 178, 180, 190, 200, 및 201로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체,

또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, 및 I-i 중 어느 하나의 화합물은 화합물 108, 150, 151, 153, 155, 159, 160, 162, 163, 164, 178, 180, 190, 및 200으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 108 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 150 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 151 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 153 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 155 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 159 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 160 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 162 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 163 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 164 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 178 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 180 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 190 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다. 일부 실시 형태에서, 화합물은 화합물 200 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체이다.

[0379] *제약 조성물, 키트 및 투여*

[0380] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체(본원에 기술된 바와 같음), 및 선택적으로, 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시 형태에서, 본원에 기술된 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 및 선택적으로, 제약상 허용가능한 부형제를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 입체이성질체는 제약 조성물 중 유효량으로 제공된다. 특정 실시 형태에서, 유효량은 치료적 유효량이다. 특정 실시 형태에서, 유효량은 예방적 유효량이다.

[0381] 본원에 기술된 제약 조성물은 약리학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 화학식 I의 화합물("활성 성분")을 담체 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 회합시키는 단계, 및 그 후 필요하고/하거나 바람직한 경우, 생성물을 원하는 단회- 또는 다회-용량 단위로 성형 및/또는 패키징하는 단계를 포함한다.

[0382] 제약 조성물은 단일 단위 용량 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로서 벌크로 제조, 패키징, 및/또는 판매될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "단위 용량"은 활성 성분의 소정의 양을 포함하는 제약 조성물의 개별 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로, 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.

[0383] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분, 제약상 허용가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가 성분의 상대적인 양은 치료받는 대상체의 아이덴티티, 크기 및/또는 상태에 따라, 그리고 추가로, 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0384] 용어 "제약상 허용가능한 부형제"는 이것을 이용하여 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 아쥬반트, 희석제 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 제약 조성물의 제조에 유용한 제약상 허용가능한 부형제는 제약 제형 분야에 잘 알려진 임의의 것이며, 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 활택제 및/또는 오일을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물의 제조에 유용한 제약상 허용가능한 부형제는 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질,

폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 울 지방을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0385] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함)투여되거나, 흡입 스프레이에 의해 투여되거나, 국소, 직장, 비강, 협측, 질 투여되거나 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 정맥내 및/또는 경구 투여가능하다.

[0386] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 안내, 유리체내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 간내, 복강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 피하, 복강내 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 살균 주사가능 형태는 수성 또는 유지성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 살균 주사가능 제제는 또한 비독성 비경구적 허용가능 희석제 또는 용매 중의 살균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 살균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매체로 사용된다.

[0387] 본 발명의 제약상 허용가능한 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 경구적 허용가능 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여하는 데 있어서, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 착향제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 경구 제형은 즉시 방출 또는 지속/지연 방출용으로 제형화된다. 일부 실시 형태에서,

[0388] 정제, 로젠지 및 향정을 비롯하여, 조성물은 협측 또는 설하 투여에 적합하다. 제공된 화합물은 또한 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0389] 대안적으로, 본 발명의 제약상 허용가능한 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 제약상 허용가능한 조성물은 또한, 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 비롯하여 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 부위 또는 기관 각각을 위한 것으로 쉽게 제조된다.

[0390] 안과 사용에 있어서, 제공된 제약상 허용가능한 조성물은 미분화된 현탁액으로서 또는 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0391] 약물의 효과를 연장하기 위해, 종종 피하 또는 근육 주사로부터의 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 수용성이 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지며, 상기 용해 속도는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

[0392] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기에 적합하다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 조성물이 다양한 동물에 대한 투여에 적합하도록 만들기 위해 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 변형시키는 것은 잘 이해되어 있으고, 통상의 숙련된 수의 약리학자는 통상적인 실험으로 이러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[0393] 본원에서 제공되는 화합물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 전형적으로 단위 투여 형태, 예를 들어 단일 단위 투여 형태로 제형화된다. 그러나, 본 발명의 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정 대상체 또는 유기체에 대한 특정 치료적 유효 용량 수준은 치료되는 질환과, 장애의 중증도; 사용된 특정 활성 성분의 활성; 사용된 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식단; 사용된 특정 활성 성분의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 치료 지속 기간; 사용된 특정 활성 성분과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 요인을 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0394] 유효량을 달성하는 데 필요한 화합물의 정확한 양은 예를 들어 대상체의 종, 연령 및 일반적인 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정 화합물(들)의 아이덴티티, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 원하는 투여

량은 일일 3회, 일일 2회, 일일 1회, 격일로, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 원하는 투여량은 다회 투여(예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회 또는 그 이상의 투여)를 사용하여 전달될 수 있다.

[0395] 특정 실시 형태에서, 70 kg 성인에게 일일 1회 이상 투여하기 위한 화합물의 유효량은 단위 투여 형태당 화합물 약 0.0001 mg 내지 약 3000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg을 포함할 수 있다.

[0396] 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 일일 1회 이상, 대상체 체중 1 kg당 일일 약 0.001 mg 내지 약 100 mg, 약 0.01 mg 내지 약 50 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 약 40 mg, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 30 mg, 약 0.01 mg 내지 약 10 mg, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 및 더 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 25 mg을 전달하기에 충분한 투여량 수준일 수 있다.

[0397] 본원에 기술된 용량 범위는 제공된 제약 조성물을 성인에게 투여하기 위한 지침을 제공한다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 어린이 또는 청소년에게 투여되는 양은 의료 종사자 또는 당업자에 의해 결정될 수 있고 성인에게 투여되는 양 이하일 수 있다.

[0398] 또한, 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 조성물은 하나 이상의 추가 약제와 조합되어 투여될 수 있음이 이해될 것이다. 화합물 또는 조성물은 그의 생체이용률을 개선하고/하거나, 대사를 감소시키고/시키거나 변경하고/하거나, 배설을 억제하고/하거나, 그의 체내 분포를 변경시키는 추가 약제와 조합되어 투여될 수 있다. 사용된 치료법이 상기 장애에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있고/있거나 상이한 효과를 달성할 수 있음이 또한 이해될 것이다.

[0399] 화합물 또는 조성물은 예를 들어 병용 요법으로서 유용할 수 있는 하나 이상의 추가 약제와 동시에, 그 이전에 또는 그 이후에 투여될 수 있다. 약제는 치료적 활성제를 포함한다. 약제는 또한 예방적 활성제를 포함한다. 각각의 추가 약제는 해당 약제에 대해 결정된 용량 및/또는 일정에 따라 투여될 수 있다. 추가 약제들은 또한 단회 용량으로 서로 함께 및/또는 본원에 기술된 화합물 또는 조성물과 함께 투여되거나 상이한 용량으로 개별적으로 투여될 수 있다. 섭생에 사용하기 위한 특정 조합은 본 발명의 화합물과 추가 약제의 상용성 및/또는 달성하고자 하는 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 조합되어 사용되는 추가 약제들은 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 사용될 것으로 예상된다. 일부 실시 형태에서, 조합되어 사용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준보다 더 낮을 것이다.

[0400] 예시적인 추가 약제는 항증식제, 항암제, 항당뇨병제, 항염증제, 면역억제제, 및 통증 완화제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 약제는 작은 유기 분자, 예컨대 약물 화합물(예를 들어, 미국 연방 규정 코드(CFR)에 제공된 바와 같이 미국 식품의약국에서 승인한 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 단당류, 올리고당류, 다당류, 핵단백질, 점액단백질, 지단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 소분자가 단백질에 연결된 것, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다.

[0401] 또한 본 발명에 포함되는 것은 키트(예를 들어, 제약 팩)이다. 본 발명의 키트는, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 증식성 질환 또는 비-증식성 질환의 예방 및/또는 치료에 유용할 수 있다. 제공된 키트는 본 발명의 제약 조성물 또는 화합물 및 용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 주사기, 및/또는 디스펜서 패키지, 또는 기타 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제공된 키트는 본 발명의 제약 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 제약 부형제를 포함하는 제2 용기를 선택적으로 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 용기 및 제2 용기에 제공된 본 발명의 제약 조성물 또는 화합물은 조합되어 1-단위 투여 형태를 형성한다.

[0402] 따라서, 일 양태에서, 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 이의 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 키트는 본원에 기술된 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이의 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 키트는 대상체에서 본원에 기술된 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 증식성 질환 또는 비-증식성 질환)를 예방 및/또는 치료하는 데 유용하다. 특정 실시 형태에서, 키트는 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체 또는 입체이성질체, 또는 이의 제약 조성물을 대상체에게 투여하여 증식성 질환 또는 비-증식성 질환을 예방 및/또는 치료하는 것에 대한 사용 설명서를 추가로 포함한다.

[0403] 사용 방법

[0404] 스플라이싱을 조절하는 데 유용한 화합물이 본원에 기술되어 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 스플라이스 부위에서 스플라이싱을 증가 또는 감소시킴으로써 핵산(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA, 또는 생성된 mRNA)의 양, 구조 또는 조성을 변경하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스플라이싱의 증가 또는 감소는 생성된 유전자 생성물(예를 들어, RNA 또는 단백질)의 수준 또는 구조의 조절을 초래한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 스플라이싱 기구의 구성요소와 또 다른 엔티티(예를 들어, 핵산, 단백질, 또는 이들의 조합)의 상호작용을 조절함으로써 스플라이싱 기구의 구성요소를 조절할 수 있다. 본원에 언급된 스플라이싱 기구는 하나 이상의 스플라이세오솜 구성요소를 포함한다. 스플라이세오솜 구성요소는 예를 들어 주요 스플라이세오솜 구성원들(U1, U2, U4, U5, U6 snRNP) 또는 부 스플라이세오솜 구성원들(U11, U12, U4atac, U6atac snRNP) 및 이들의 보조 스플라이싱 인자들 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0405] 또 다른 양태에서, 본 발명은 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)에 스플라이스 부위를 포함시키는 것을 통해 상기 표적을 변형시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서, 상기 방법은 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA, 또는 생성된 mRNA)에 스플라이스 부위를 포함시키는 것은 표적에 대한 하나 이상의 핵산의 부가 또는 결실을 초래한다(예를 들어, 새로운 엑손, 예를 들어 스킵(skipped) 엑손). 표적에 대한 하나 이상의 핵산의 부가 또는 결실은 유전자 생성물(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA 또는 단백질)의 수준 증가를 초래할 수 있다.

[0406] 또 다른 양태에서, 본 발명은 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA, 또는 생성된 mRNA)에서의 스플라이스 부위의 배제를 통해 상기 표적을 변형시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서, 상기 방법은 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)에서의 스플라이스 부위의 배제는 표적으로부터의 하나 이상의 핵산의 결실 또는 부가를 초래한다(예를 들어, 스킵 엑손, 예를 들어, 새로운 엑손). 표적으로부터의 하나 이상의 핵산의 결실 또는 부가는 유전자 생성물(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA 또는 단백질)의 수준 감소를 초래할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA, 또는 생성된 mRNA)을 변형시키는 방법은, 예를 들어, 기준(예를 들어, 화학식 I의 화합물의 부재, 또는 건강한 또는 병든 세포 또는 조직에서)과 비교하여, 스플라이스 부위에서의 스플라이싱의 억제 또는 스플라이스 부위에서의 스플라이싱의 향상(예를 들어, 약 0.5% 초과, 예를 들어, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70 %, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상만큼)을 포함한다.

[0407] 본원에 기술된 방법은 예를 들어, 특정 서열(예를 들어, 표적 서열)을 포함하는 핵산의 스플라이싱을 조절하는 데 사용될 수 있다. 표적 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA를 포함하는 표적 서열)을 코딩하는 예시적인 유전자는 특히 *ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTB, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADAR, ADCY3, ADCY10, ADCY8, ADNP, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AHR, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALS2CL, ALB, ALDH3A2, ALG6, AMBRA1, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, ANGPTL3, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARID2, ARID3A, ARID3B, ARFGEF1 , ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP8, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASH1L-IT1, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATF1, ATG4A, ATG16L2, ATM, ATN1, ATP11C, ATP6V1G3, ATP13A5, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN10, AXIN1, B2M, B4GALNT3, BBS4, BCL2, BCL2L1, BCL2-유사 11 (BIM), BCL11B, BBOX1, BCS1L, BEAN1, BHLHE40, BMPR2, BMP2K, BPTF, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C2orf55, C4orf29, C6orf118, C9orf43, C9orf72, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C11orf87, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf101, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, C3, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA2D1, CACNA1G, CACNA1H, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARD11, CARKD, CASZ1, CAT, CBLB, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CCDC131, CCDC146, CD4, CD274, CD1B, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CDK11B, CD33, CD46, CDH1, CDH23, CDK6, CDK11B, CDK13, CEBPZ, CEL, CELSR3, CENPA, CENPI, CENPT, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFTR, CFH, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHN1, CHM, CLEC16A, CL1C2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1,*

COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNTTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOT1L, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DR1, DSCC1, DVL3, DUX4, DYNC1H1, DYSF, E2F1, E2F3, E2F8, E4F1, EBF1, EBF3, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, ELF2, ELF3, ELF4, EMCN, EMD, EML5, ENO3, ENPP3, EP300, EPAS1, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ESR1, ESRRG, ETS2, ETV3, ETV4, ETV5, ETV6, EVC2, EWSR1, EXO1, EXOC4, F3, F11, F13A1, F5, F7, F8, FAH, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLI1, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOSL1, FOSL2, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, FRAS1, FUT9, FXN, FZD3, FZD6, GAB1, GABPA, GALC, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GATA3, GATAD2A, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFI1, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTF2I, GTPBP4, HADHA, HAND2, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HES7, HEXA, HEXB, HHEX, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGA1, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HNRNPH1, HOXC10, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF1, HSF4, HSF2BP, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IKZF1, IKZF3, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IP04, IP08, IQGAP2, IRF2, IRF4, IRF8, IRX3, ISL1, ISL2, ITFG1, ITGA6, ITGAL, ITGB1, ITGB2, 1TGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAK1, JAK2, JAG1, JMJD1C, JPH3, KALRN, KAT6A, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KDM2A, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF3B, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KIT, KLF3, KLF5, KLF7, KLF10, KLF12, KLF16, KLHL20, KLK12, KLKB1, KMT2A, KMT2B, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, KYNU, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LEF1, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX3, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LIN28B, LIN54, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LMO7, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRK2, LRRC19, LRRC42, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MARC1, MARCH5, MATN2, MBD3, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MDM4, ASXL1, FUS, SPR54, MECOM, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGA, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MKKS, MIB1, MIER2, MITF, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSH3, MSMB, MST1R, MTDH, MTERF3, MTF1, MTF2, MTIF2, MTHFR, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYBL2, MYC, MYCBP2, MYH2, MYRF, MYT1, MY019, MY03A, MY09B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK5, NEK11, NF1, NF2, NFATC2, NFE2L2, NFIA, NFIB, NFIX, NFKB1, NFKB2, NFKBIL2, NFRKB, NFYA, NFYB, NIPA2, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP3, NLRP7, NLRP8, NLRP13, NME1, NME1-NME2, NME2, NME7, NOL10, NOP561, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPAS4, NPM1, NR1D1, NR1H3, NR1H4, NR4A3, NR5A1, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C2, NT5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP88, NUP98, NUP160, NUPL1, OAT, OAZ1, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OMA1, OPA1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OTX2, OVOL2, OXT, PA2G4, PADI4, PAH, PAN2, PAOX, PAPOLG, PARD3, PARP1, PARVB, PAWR, PAX3, PAX8, PBGD, PBRM1, PBX2, PCBP4, PCCA, PCGF2, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE4D, PDE8B, PDE10A, PD1A3, PDH1, PDLIM5, PDXK, PDZRN3, PELI2, PDK4, PDS5A, PDS5B, PGK1, PGM2, PHACTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHOX2B, PHTF1, PIAS1, PIEZO1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CA, PIK3CD, PIK3CG, PIK3RI, PIP5K1A, PITRM1, PIWIL3, PKD1, PKHD1L1, PKD2, PKIB, PKLR, PKM1, PKM2, PLAGL2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2AF1, POU2F2, POU2F3, PPARA, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PREX1, PREX2, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROC, PROCR, PROSC, PRODH, PROX1, PRPF40B, PRPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN2, PTPN3, PTPN4, PTPN11, PTPN22, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RAF1, RALBP1, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, RBPJ, RBSN, REC8, RELB, RFC4, RFT1, RFTN1, RHOA, RHPN2, RIF1, RIT1, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RORA, RP1, RP6KA3,

RP11-265F1, RP13-36C9, RPAP3, RPN1, RPGR, RPL22, RPL22L1, RPS6KA6, RREB1, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RUNX1, RUNX2, RXRA, RYR3, SAAL1, SAE1, SALL4, SAT1, SATB2, SBCAD, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCN11A, SCO1, SCYL3, SDC1, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SETDB1, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGRL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SHOC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC7A2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC33A1, SLC35F6, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA2, SMARCA5, SMARCC2, SMC5, SMN2, SMOX, SMS, SMTN, SNCAIP, SNORD86, SNRK, SNRP70, SNX5, SNX6, SOD1, SOD10, SOS, SOS2, SOX5, SOX6, SOX8, SP1, SP2, SP3, SP110, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPDEF, SPI1, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRF, SRM, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAG2, STAMBPLI, STARD6, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT6H, SUPT16H, SV2C, SYCP2, SYT6, SYCP1, SYTL3, SYTL5, TAF2, TARDBP, TBC1D3G, TBC1D8B, TBC1D26, TBC1D29, TBCEL, TBK1, TBP, TBPL1, TBR1, TBX, TCEB3, TCF3, TCF4, TCF7L2, TCFL5, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TEAD3, TEAD4, TECTB, TEK, TERF1, TERF2, TET2, TFAP2A, TFAP2B, TFAP2C, TFAP4, TFDP1, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THAP7, THAP12, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM27, TMEM77, TMEM156, TMEM194A, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53INP1, TP53BP2, TP53I3, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TRPS1, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTF1, TTLL5, TTLL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USF2, USP1, USP6, USP18, USP38, USP39, UTP20, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VEGFA, VPS29, VPS35, VPS39, VT11A, VT11B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRN, WRNIP1, WT1, WWC3, XBP1, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YAP1, YARS, YBX1, YGM, YY1, ZBTB18, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZC3H7A, ZDHHC19, ZEB1, ZEB2, ZFPM1, ZFYVE1, ZFX, ZIC2, ZNF37A, ZNF91, ZNF114, ZNF155, ZNF169, ZNF205, ZNF236, ZNF317, ZNF320, ZNF326, ZNF335, ZNF365, ZNF367, ZNF407, ZNF468, ZNF506, ZNF511, ZNF511-PRAP1, ZNF519, ZNF521, ZNF592, ZNF618, ZNF763, 및 *ZWINT*를 포함한다.

[0408] 표적 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어, 프리-mRNA를 포함하는 표적 서열)을 코딩하는 추가의 예시적인 유전자는 다음을 포함하는 유전자를 포함한다: *A1CF, A4GALT, AAR2, ABAT, ABCA11P, ZNF721, ABCA5, ABHD10, ABHD13, ABHD2, ABHD6, AC000120.3, KRIT1, AC004076.1, ZNF772, AC004076.9, ZNF772, AC004223.3, RAD51D, AC004381.6, AC006486.1, ERF, AC007390.5, AC007780.1, PRKAR1A, AC007998.2, INO80C, AC009070.1, CMC2, AC009879.2, AC009879.3, ADHFE1, AC010487.3, ZNF816-ZNF321P, ZNF816, AC010328.3, AC010522.1, ZNF587B, AC010547.4, ZNF19, AC012313.3, ZNF497, AC012651.1, CAPN3, AC013489.1, DET1, AC016747.4, C2orf74, AC020907.6, FXYD3, AC021087.5, PDCD6, AHRR, AC022137.3, ZNF761, AC025283.3, NAA60, AC027644.4, RABGEF1, AC055811.2, FLCN, AC069368.3, ANKDD1A, AC073610.3, ARF3, AC074091.1,GPN1, AC079447.1, LIPT1, AC092587.1, AC079594.2, TRIM59, AC091060.1,C18orf21, AC092143.3, MC1R, AC093227.2, ZNF607, AC093512.2, ALDOA, AC098588.1, ANAPC10, AC107871.1, CALML4, AC114490.2, ZMYM6, AC138649.1, NIPA1, AC138894.1, CLN3, AC139768.1, AC242426.2, CHD1L, ACADM, ACAP3, ACKR2,RP11-141M3.5, KRBOX1, ACMSD, ACOT9, ACP5, ACPL2, ACSBG1, ACSF2, ACSF3, ACSL1, ACSL3, ACVR1, ADAL, ADAM29, ADAMTS10, ADAMTSL5, ADARB1, ADAT2, ADCK3, ADD3, ADGRG1, ADGRG2, ADH1B, ADIPOR1, ADNP, ADPRH, AGBL5, AGPAT1, AGPAT3, AGR2, AGTR1, AHDC1, AHI1, AHNAK, AIFM1, AIFM3, AIMP2, AK4, AKAP1, AKNAD1, CLCC1, AKR1A1, AKT1, AKT1S1, AKT2, AL139011.2, PEX19, AL157935.2, ST6GALNAC6, AL358113.1,TJP2, AL441992.2, KYAT1, AL449266.1,CLCC1, AL590556.3, LINC00339, CDC42, ALAS1, ALB, ALDH16A1, ALDH1B1, ALDH3A1, ALDH3B2, ALDOA, ALKBH2, ALPL, AMD1, AMICA1, AMN1, AMOTL2, AMY1B, AMY2B, ANAPC10, ANAPC11, ANAPC15, ANG, RNASE4, AL163636.2, ANGEL2, ANGPTL1, ANKMY1, ANKRD11, ANKRD28, ANKRD46, ANKRD9, ANKS3, ANKS3,RP11-127I20.7, ANKS6, ANKZF1, ANPEP, ANXA11, ANXA2, ANXA8L2, AL603965.1, AOC3, AP000304.12, CRYZL1, AP000311.1, CRYZL1, AP000893.2,RAB30, AP001267.5, ATP5MG, AP002495.2, AP003175.1, OR2AT4, AP003419.1, CLCF1, AP005263.1, ANKRD12, AP006621.5, AP006621.1, AP1G1, AP3M1, AP3M2, APBA2, APBB1, APLP2, APOA2, APOL1, APOL3, APTX, ARAP1,STARD10, ARF4, ARFIP1, ARFIP2, ARFRP1, ARHGAP11A, ARHGAP33, ARHGAP4, ARHGEF10, ARHGEF3, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF34P, ARID1B, ARHGEF35, OR2A20P, OR2A1-AS1, ARHGEF9, ARL1, ARL13B, ARL16, ARL6, ARMC6, ARMC8, ARMCX2, ARMCX5, RP4-769N13.6, ARMCX5-GPRASP2, BHLHB9, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP1, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP2, ARMCX6, ARNT2, ARPP19, ARRB2, ARSA, ART3, ASB3,GPR75-ASB3, ASCC2, ASNS, ASNS, AC079781.5, ASPSCR1, ASS1, ASUN, ATE1, ATF1, ATF7IP2, ATG13, ATG4D, ATG7, ATG9A,*

ATM, ATOX1, ATP1B3, ATP2C1, ATP5F1A, ATP5G2, ATP5J, ATP5MD, ATP5PF, ATP6AP2, ATP6V0B, ATP6V1C1, ATP6V1D, ATP7B, ATXN1, ATXN1L,IST1, ATXN3, ATXN7L1, AURKA, AURKB, AXDND1, B3GALNT1, B3GALT5, AF064860.1, B3GALT5,AF064860.5, B3GNT5, B4GALT3, B4GALT4, B9D1, BACH1, BAIAP2, BANF1, BANF2, BAX, BAZ2A, BBIP1, BCHE, BCL2L14, BCL6, BCL9L, BCS1L, BDH1, BDKRB2,AL355102.2, BEST1, BEST3, BEX4, BHLHB9, BID, BIN3, BIRC2, BIVM, BIVM-ERCC5, BIVM, BLCAP, BLK, BLOC1S1, RP11-644F5.10, BLOC1S6, AC090527.2, BLOC1S6, RP11-96O20.4, BLVRA, BMF, BOLA1, BORCS8-MEF2B, BORCS8, BRCA1, BRD1, BRDT, BRINP3, BROX, BTBD10, BTBD3, BTBD9, BTD, BTF3L4, BTNL9, BUB1B-PAK6, PAK6, BUB3, C10orf68, C11orf1, C11orf48, C11orf54, C11orf54,AP001273.2, C11orf57, C11orf63, C11orf82, C12orf23, C12orf4, C12orf65, C12orf79, C14orf159, C14orf93, C17orf62, C18orf21, C19orf12, C19orf40, C19orf47, C19orf48, C19orf54, C1D, C1GALT1, C1QB, C1QTNF1, C1S, C1orf101, C1orf112, C1orf116, C1orf159, C1orf63, C2, C2,CFB, C20orf27, C21orf58, C2CD4D, C2orf15, LIPT1, MRPL30, C2orf80, C2orf81, C3orf14, C3orf17, C3orf18, C3orf22, C3orf33,AC104472.3, C4orf33, C5orf28, C5orf34, C6orf118, C6orf203, C6orf211, C6orf48, C7orf50, C7orf55, C7orf55-LUC7L2, LUC7L2, C8orf44-SGK3,C8orf44, C8orf59, C9,DAB2, C9orf153, C9orf9, CA5BP1,CA5B, CABYR, CALCA, CALCOCO1, CALCOCO2, CALM1, CALM3, CALML4, RP11-315D16.2, CALN1, CALU, CANT1, CANX, CAP1, CAPN12, CAPS2, CARD8, CARHSP1, CARNS1, CASC1, CASP3, CASP7, CBFA2T2, CBS, CBY1, CCBL1, CCBL2, RBMXL1, CCDC12, CCDC126, CCDC14, CCDC149, CCDC150, CCDC169-SOHLH2, CCDC169, CCDC171, CCDC37, CCDC41, CCDC57, CCDC63, CCDC7, CCDC74B, CCDC77, CCDC82, CCDC90B, CCDC91, CCDC92, CCNE1, CCHCR1, CCL28, CCNB1IP1, CCNC, CCND3, CCNG1, CCP110, CCR9, CCT7, CCT8, CD151, CD1D, CD200, CD22, CD226, CD276, CD36, CD59, CDC26, CDC42, CDC42SE1, CDC42SE2, CDHR3, CDK10, CDK16, CDK4, CDKAL1, CDKL3,CTD-2410N18.4, CDKN1A, CDKN2A, CDNF, CEBPZOS, CELF1, CEMIP, CENPK, CEP170B, CEP250, CEP57, CEP57L1, CEP63, CERS4, CFL1, CFL2, CFLAR, CGNL1, CHCHD7, CHD1L, CHD8, CHFR,ZNF605, CHIA, CHID1, CHL1, CHM, CHMP1A, CHMP3, RNF103-CHMP3, CHRNA2, CIDEC, CIRBP, CITED1, CKLF-CMTM1, CMTM1, CKMT1B, CLDN12,CTB-13L3.1, CLDND1,AC021660.3, CLDND1,CPOX, CLHC1, CLIP1, CLUL1, CMC4, MTCP1, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1, CNR2, CNTFR, CNTRL, COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11, COMMD3-BMI1, BMI1, COPS5, COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14,RP4-605O3.4, COX7A2, COX7A2L, COX7B2, CPA4, CPA5, CPEB1, CPNE1, AL109827.1, RBM12, CPNE1, RP1-309K20.6, RBM12, CPNE3, CPSF3L, CPT1C, CREB3L2, CREM, CRP, CRYZ, CS,AC073896.1, CS, RP11-977G19.10, CSAD, CSDE1, CSF2RA, CSGALNACT1, CSK, CSNK2A1, CSRNP2, CT45A4, CT45A4,CT45A5, CT45A6, CTBP2, CTCFL, CTD-2116N17.1, KIAA0101, CTD-2349B8.1, SYT17, CTD-2528L19.4, ZNF607, CTD-2619J13.8, ZNF497, CTNNA1, CTNNBIP1, CTNND1, CTPS2, CTSB, CTSL, CTTN, CUL2, CUL9, CWC15, CXorf40B, CYB561A3, CYBC1, CYLD, CYP11A1, CYP2R1, CYP4B1, CYP4F22, DAG1, DAGLB,KDELR2, DARS, DBNL, DCAF11, DCAF8,PEX19, DCLRE1C, DCTD, DCTN1, DCTN4, DCUN1D2, DDR1, DDX11, DDX19B, AC012184.2, DDX19B, RP11-529K1.3, DDX25, DDX39B, ATP6V1G2-DDX39B, SNORD84, DDX42, DDX60L, DEDD, DEDD2, DEFA1, DEFA1B, DEFA1B, DEFA3, DENND1C, DENND2A, DENND4B, DET1, DGKA, DGKZ, DGLUCY, DHRS4L2, DHRS9, DHX40, DIABLO, AC048338.1, DIAPH1, DICER1, DKKL1, DLG1, DLG3, DLST, DMC1, DMKN, DMTF1, DMTN, DNAJC14, DNAJC19, DNAL1, DNASE1L1, DNMT3A, DOC2A, DOCK8, DOK1, DOPEY1, DPAGT1, DPP8, DRAM2, DRD2, DROSHA, DSN1, DTNA, DTX2, DTX3, DUOX1, DUOXA1, DUS2, DUSP10, DUSP13, DUSP18, DUSP22, DYDC1, DYDC2, DYNLL1, DYNLT1, DYRK1A, DYRK2, DYRK4, RP11-500M8.7, DZIP1L, E2F6, ECHDC1, ECSIT, ECT2, EDC3, EDEM1, EDEM2, MMP24-AS1, RP4-614O4.11, EEF1AKNMT, EEF1D, EFEMP1, EFHC1, EGFL7, EHF, EI24, EIF1AD, EIF2B5, EIF4G1, EIF2B5, POLR2H, EIF3E, EIF3K, EIF4E3, EIF4G1, ELF1, ELMO2, ELMOD1, AP000889.3, ELMOD3, ELOC, ELOF1, ELOVL1, ELOVL7, ELP1, ELP6, EML3, EMP3, ENC1, ENDOV, ENO1, ENPP5, ENTHD2, ENTPD6, EP400NL, EPB41L1, EPDR1,NME8, EPHX1, EPM2A, EPN1, EPN2, EPN3, EPS8L2, ERBB3, ERC1, ERCC1, ERG, ERI2, ERI2, DCUN1D3, ERLIN2, ERMARD, ERRFI1, ESR2,RP11-544I20.2, ESRRA, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETFRF1, ETV1, ETV4, ETV7, EVA1A, EVC2, EVX1, EXD2, EXO5, EXOC1, EXOC2, FAAP24, FABP6, FADS1, FADS2, FAHD2B, FAM107B, FAM111A, FAM111B, FAM114A1, FAM114A2, FAM115C, FAM115C,FAM115D, FAM120B, FAM133B, FAM135A, FAM153A, FAM153B, FAM154B, FAM156A, FAM156B, FAM168B, FAM172A, FAM182B, FAM192A, FAM19A2, FAM200B, FAM220A, FAM220A, AC009412.1, FAM222B, FAM227B, FAM234A, AC004754.1, FAM3C, FAM45A, FAM49B, FAM60A, FAM63A, FAM81A, FAM86B1, FAM86B2, FANCI, FANK1, FAR2, FAXC, FAXDC2, FBF1, FBH1, FBXL4, FBXO18, FBXO22, FBXO31, FBXO41, FBXO44, FBXO45, FBXW9, FCHO1, FCHSD2, FDFT1, FDPS, FER, FETUB, FGD4, FGF1, FGFR1, FGFRL1, FGL1, FHL2, FIBCD1, FIGNL1, FIGNL1,DDC, FKBP5, FKRP, FLRT2, FLRT3, FMC1, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, FNDC3B, FOLH1, FOLR1, FOXP1, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, AC097634.4, FOXRED1, FPR1, FPR2, FRG1B, FRS2, FTO, FTSJ1, FUK, FUT10, FUT3, FUT6, FXYD3, FZD3, G2E3, GAA, GABARAPL1, GABPB1, GABRA5, GAL3ST1, GALE, GALNT11, GALNT14, GALNT6, GAPVD1,

GARNL3, GAS2L3, GAS8, GATA1, GATA2, GATA4, GBA, GCNT1, GDPD2, GDPD5, GEMIN7,MARK4, GEMIN8, GGA3, GGACT, AL356966.1, GGPS1, GHRL, GID8, GIGYF2, GIMAP8, GIPC1, GJB1, GJB6, GLB1L, GLI1, GLT8D1, GMFG, GMPR2, GNAI2, GNAQ,GNB1, GNB2, GNE, GNG2, GNGT2, GNPDA1, GNPDA2, GOLGA3,CHFR, GOLGA4, GOLPH3L, GOLT1B, GPBP1L1, GPER1, GPR116, GPR141,EPDR1, GPR155, GPR161, GPR56, GPR63, GPR75-ASB3,ASB3, GPR85, GPSM2, GRAMD1B, GRB10, GRB7, GREM2, GRIA2, GSDMB, GSE1, GSN, GSTA4, GSTZ1, GTDC1, GTF2H1, GTF2H4, VARS2, GTF3C2, GUCY1A3, GUCY1B3, GUK1, GULP1, GYPC, GYS1, GZF1, HAGH, HAO2, HAPLN3, HAVCR1, HAX1, HBG2, AC104389.4, HBG2, AC104389.4, HBE1, HBG2, AC104389.4, HBE1,OR51B5, HBG2,HBE1, AC104389.28, HBS1L, HCFC1R1, HCK, HDAC2, HDAC6, HDAC7, HDLBP, HEATR4, HECTD4, HEXIM2, HHAT, HHATL, CCDC13, HINFP, HIRA, C22orf39, HIVEP3, HJV, HKR1, HLF, HMBOX1, HMGA1, HMGB3, HMGCR, HMGN4, HMOX2, HNRNPC, HNRNPD, HNRNPH1, HNRNPH3, HNRNPR, HOMER3, HOPX, HOXA3, HOXB3, HOXB3,HOXB4, HOXC4, HOXD3, HOXD3,HOXD4, HPCAL1, HPS4, HPS5, HRH1, HS3ST3A1, HSH2D, HSP90AA1, HSPD1, HTT, HUWE1, HYOU1, IAH1, ICA1L, ICAM2, ICE2, ICK, IDH2, IDH3G, IDS, IFI27, IFI44, IFT20, IFT22, IFT88, IGF2, INS-IGF2, IGF2BP3, IGFBP6, IKBKAP, IKBKB, IL11, IL18BP, IL18RAP, IL1RAP, IL1RL1, IL18R1, IL1RN, IL32, IL4I1,NUP62,AC011452.1, IL4I1,NUP62,CTC-326K19.6, IL6ST, ILVBL, IMMP1L, IMPDH1, INCA1, ING1, INIP, INPP1, INPP5J, INPP5K, INSIG2, INTS11, INTS12, INTS14, IP6K2, IP6K3, IPO11, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1, ISYNA1, ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1, JADE1, JAK2, JARID2, JDP2, KANK1, KANK1,RP11-31F19.1, KANK2, KANSL1L, KAT6A, KBTBD2, KBTBD3, KCNAB2, KCNE3, KCNG1, KCNJ16, KCNJ9, KCNMB2,AC117457.1,LINC01014, KCTD20, KCTD7,RABGEF1, KDM1B, KDM4A,AL451062.3, KHNYN, KIAA0040, KIAA0125, KIAA0196, KIAA0226L, PPP1R2P4, KIAA0391, KIAA0391, AL121594.1, KIAA0391, PSMA6, KIAA0753, KIAA0895, KIAA0895L, KIAA1191, KIAA1407, KIAA1841, C2orf74, KIF12, KIF14, KIF27, KIF9, KIFC3, KIN, KIRREL1, KITLG, KLC1, APOPT1, AL139300.1, KLC4, KLHDC4, KLHDC8A, KLHL13, KLHL18, KLHL2, KLHL24, KLHL7, KLK11, KLK2, KLK5, KLK6, KLK7, KNOP1, KRBA2, AC135178.2, KRBA2, RP11-849F2.7, KRIT1, KRT15, KRT8, KTN1, KXD1, KYAT3, RBMXL1, KYNU, L3MBTL1, LACC1, LARGE, LARP4, LARP7, LAT2, LBHD1, LCA5, LCA5L, LCTL, LEPROTL1, LGALS8, LGALS9C, LGMN, LHFPL2, LIG4, LIMCH1, LIMK2, LIMS2, LINC00921, ZNF263, LIPF, LLGL2, LMAN2L, LMCD1, LMF1, RP11-161M6.2, LMO1, LMO3, LOXHD1, LPAR1, LPAR2, LPAR4, LPAR5, LPAR6, LPHN1, LPIN2, LPIN3, LPP, LRFN5, LRIF1, LRMP, LRRC14, LRRC20, LRRC24, C8orf82, LRRC39, LRRC42, LRRC48, LRRC4C, LRRC8A, LRRC8B, LRRD1, LRTOMT, LRTOMT, AP000812.5, LSM7, LTB4R, LTBP3, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, LUC7L3, LUZP1, LYG1, LYL1, LYPD4, LYPD6B, LYRM1, LYRM5, LYSMD4, MACC1, MAD1L1, MAD1L1, AC069288.1, MAEA, MAFF, MAFG, MAFK, MAGEA12,CSAG4, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA4, MAGEB1, MAGOHB, MAN2A2, MANBAL, MAOB, MAP2K3, MAP3K7CL, MAP3K8, MAP7, MAP9, MAPK6, MAPK7, MAPK8, MAPKAP1, 10-Mar, 7-Mar, 8-Mar, MARK2, MASP1, MATK, MATR3, MATR3,SNHG4, MB, MBD5, MBNL1, MBOAT7, MCC, MCFD2, MCM9, MCOLN3, MCRS1, MDC1, MDGA2, MDH2, MDM2, ME1, MEAK7, MECR, MED4, MEF2A, MEF2B,BORCS8-MEF2B, MEF2BNB-MEF2B, MEF2B, MEF2BNB, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEI1, MEIS2, MELK, MET, METTL13, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MGST3, MIB2, MICAL1, MICAL3, MICOS10, NBL1,MICOS10-NBL1, MID1, MINA, MINOS1-NBL1,MINOS1, MIOS, MIPOL1, MIS12, MKLN1, MKNK1, MKNK1,MOB3C, MLF2, MLH1, MMP17, MOBP, MOCS1, MOGS, MOK, MORF4L1, MPC1, MPC2, MPG, MPI, MPP1, MPP2, MPPE1, MPST, MRAS, MRO, MROH1, MROH7-TTC4, MROH7, MRPL14, MRPL24, MRPL33,BABAM2, MRPL33, BRE, MRPL47, MRPL48, MRPL55, MRRF, MRTFA, MRTFB, MRVI1, MS4A1, MS4A15, MS4A3, MS4A6E,MS4A7,MS4A14, MSANTD3, MSANTD4, MSH5,MSH5-SAPCD1, MSL2, MSRB3, MSS51, MTCP1,CMC4, MTERF, MTERF1, MTERF3, MTERFD2, MTERFD3, MTF2, MTG2, MTHFD2, MTHFD2L, MTIF2, MTIF3, MTMR10, MTRF1, MTRR, MTUS2, MUTYH, MVK, MX1, MX2, MYH10, MYL12A, MYB, MYD88, MYL5, MYLIP, MYNN, MYO15A, MYO1B, MYOM2, MZF1, N4BP2L2, NAA60, NAB1, NAE1, NAGK, NAP1L1, NAP1L4, NAPG, NARFL, NARG2, NAT1, NAT10, NBPF11, WI2-3658N16.1, NBPF12, NBPF15, NBPF24, NBPF6, NBPF9, NBR1, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4, NDC1, NDRG1, NDRG2, NDRG4, NDST1, NDUFAF6, NDUFB2, NDUFC1, NDUFS1, NDUFS8, NDUFV1, NEDD1, NEIL1, NEIL2, NEK10, NEK11, NEK6, NEK9, NELFA, NEU4, NFAT5, NFE2, NFE2L2, AC019080.1, NFRKB, NFYA, NFYC, NIF3L1, NIPA2, NKIRAS1, NKX2-1, NLRC3, NME1,NME1-NME2,NME2, NME1-NME2, NME2, NME4, NME6, NME9, NOD1, NOL10, NOL8, NONO, NPAS1, NPIPA8, RP11-1212A22.1, NPIPB3, NPIPB4, NPIPB9, NPL, NPM1, NPPA, NQO2, NR1H3, NR2C2, NR2F2, NR4A1, NRDC, NREP, NRF1, NRG4, NRIP1, NSD2, NSDHL, NSG1, NSMCE2, NSRP1, NT5C2, NTF4, NTMT1, NTNG2, NUBP2, NUCB2, NUDT1, NUDT2, NUDT4, NUF2, NUMBL, NUP50, NUP54, NUP85, NVL, NXF1, NXPE1, NXPE3, OARD1, OAT, OAZ2, OCIAD1, OCLN, ODF2, OGDHL, OGFOD2, AC026362.1, OGFOD2, RP11-197N18.2, OLA1, OPRL1, OPTN, OR2H1, ORAI2, ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3, OSBPL2, OSBPL3, OSBPL5, OSBPL9, OSER1, OSGIN1, OSR2, P2RX4, P2RY2, P2RY6, P4HA2, PABPC1, PACRGL, PACSIN3, PADI1, PAIP2, PAK1, PAK3, PAK4, PAK7, PALB2, PANK2, PAQR6, PARP11, PARVG, PASK, PAX6,

PBRM1, PBXIP1, PCBP3, PCBP4,AC115284.1, PCBP4, RP11-155D18.14, RP11-155D18.12, PCGF3, PCGF5, PCNP, PCSK9, PDCD10, PDCD6, AHRR, PDDC1, PDGFRB, PDIA6, PDIK1L, PDLIM7, PDP1, PDPK1, PDPN, PDZD11, PEA15, PEX2, PEX5, PEX5L, PFKM, PFN4, PGAP2, PGAP2, AC090587.2, PGAP3, PGM3, PGPEP1, PHB, PHC2, PHF20, PHF21A, PHF23, PHKB, PHLDB1, PHOSPHO1, PHOSPHO2, KLHL23, PI4KB, PIAS2, PICALM, PIF1, PIGN, PIGO, PIGT, PIK3CD, PILRB, STAG3L5P-PVRIG2P-PILRB, PIP5K1B, PIR, PISD, PIWIL4,FUT4, PKD2, PKIA, PKIG, PKM, PKN2, PLA1A, PLA2G2A, PLA2G5, PLA2G7, PLAC8, PLAGL1, PLD1, PLD3, PLEKHA1, PLEKHA2, PLEKHA6, PLEKHG5, PLIN1, PLS1, PLS3, PLSCR1, PLSCR2, PLSCR4, PLXNB1, PLXNB2, PMP22, PMS1, PNISR, PNKP,AKT1S1, PNMT, PNPLA4, PNPLA8, PNPO, PNRC1, POC1B, POFUT1, POLB, POLD1, POLH, POLI, POLL, POLR1B, POM121, POM121C,AC006014.7, POM121C, AC211429.1, POMC, POMT1, POP1, PORCN, POU5F1, PSORS1C3, PPARD, PPARG, PPHLN1, PPIL3, PPIL4, PPM1A, PPM1B,AC013717.1, PPP1CB, PPP1R11, PPP1R13L, PPP1R26, PPP1R9A, PPP2R2B, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R3, PPT2,PPT2-EGFL8, EGFL8, PPWD1, PRDM2, PRDM8, PRELID3A, PREPL, PRICKLE1, PRKAG1, PRMT2, PRMT5, PRMT7, PROM1, PRPS1, PRPSAP2, PRR14L, PRR15L, PRR5,PRR5-ARHGAP8, PRR5L, PRR7, PRRC2B, PRRT4, PRSS50, PRSS45, PRSS44, PRUNE, PRUNE1, PSEN1, PSMA2, PSMF1, PSORS1C1, PSPH, PSRC1, PTBP3, PTHLH, PTK2, PTPDC1, PTPRM, PUF60, PUM2, PUS1, PUS10, PXN, PXYLP1, PYCR1, QRICH1, R3HCC1L, R3HDM2, RAB17, RAB23, RAB3A, RAB3D,TMEM205, RAB4B-EGLN2, EGLN2, AC008537.1, RAB5B, RAB7L1, RABL2A, RABL2B, RABL5, RACGAP1, RAD17, RAD51L3-RFFL, RAD51D, RAD52, RAE1, RAI14, RAI2, RALBP1, RAN, RANGAP1, RAP1A, RAP1B, RAP1GAP, RAPGEF4, RAPGEFL1, RASGRP2, RASSF1, RBCK1, RBM12B, RBM14, RBM4, RBM14-RBM4, RBM23, RBM4, RBM14-RBM4, RBM47, RBM7,AP002373.1, RBM7, RP11-212D19.4, RBMS2, RBMY1E, RBPJ, RBPMS, RBSN, RCBTB2, RCC1, RCC1, SNHG3, RCCD1, RECQL, RELL2, REPIN1, AC073111.3, REPIN1, ZNF775, RER1, RERE, RFWD3, RFX3, RGL2, RGMB, RGS11, RGS3, RGS5, AL592435.1, RHBDD1, RHNO1, TULP3, RHOC, AL603832.3, RHOC,RP11-426L16.10, RHOH, RIC8B, RIMKLB, RIN1, RIPK2, RIT1, RLIM, RNASE4,ANG,AL163636.6, RNASEK, RNASEK-C17orf49, RNF111, RNF123, RNF13, RNF14, RNF185, RNF216, RNF24, RNF32, RNF34, RNF38, RNF4, RNF44, RNH1, RNMT, RNPS1, RO60, ROPN1, ROPN1B, ROR2, RP1-102H19.8, C6orf163, RP1-283E3.8,CDK11A, RP11-120M18.2,PRKAR1A, RP11-133K1.2, PAK6, RP11-164J13.1,CAPN3, RP11-21J18.1, ANKRD12, RP11-322E11.6,INO80C, RP11-337C18.10,CHD1L, RP11-432B6.3, TRIM59, RP11-468E2.4,IRF9, RP11-484M3.5,UPK1B, RP11-517H2.6, CCR6, RP11-613M10.9, SLC25A51, RP11-659G9.3, RAB30, RP11-691N7.6,CTNND1, RP11-849H4.2, RP11-896J10.3, NKX2-1, RP11-96O20.4,SQRDL, RP11-986E7.7, SERPINA3, RP4-769N13.6, GPRASP1, RP4-769N13.6,GPRASP2, RP4-798P15.3, SEC16B, RP5-1021I20.4, ZNF410, RP6-109B7.3, FLJ27365, RPE, RPH3AL, RPL15, RPL17, RPL17-C18orf32,RPL17, RPL23A, RPL36,HSD11B1L, RPP38, RPS20, RPS27A, RPS3A, RPS6KA3, RPS6KC1, RPS6KL1, RPUSD1, RRAGD, RRAS2, RRBP1, RSL1D1, RSRC2, RSRP1, RUBCNL, RUNX1T1, RUVBL2, RWDD1, RWDD4, S100A13,AL162258.1, S100A13,RP1-178F15.5, S100A16, S100A4, S100A3, S100A6, S100PBP, SAA1, SACM1L, SAMD4B, SAR1A, SARAF, SARNP,RP11-762I7.5, SCAMP5, SCAP, SCAPER, SCFD1, SCGB3A2, SCIN, SCML1, SCNN1D, SCO2, SCOC, SCRN1, SDC2, SDC4, SEC13, SEC14L1, SEC14L2, SEC22C, SEC23B, SEC24C, SEC61G, SEMA4A, SEMA4C, SEMA4D, SEMA6C, SENP7, SEPP1, 11-Sep, 2-Sep, SERGEF, AC055860.1, SERP1, SERPINA1, SERPINA5, SERPINB6, SERPING1, SERPINH1, SERTAD3, SETD5, SFMBT1, AC096887.1, SFTPA1, SFTPA2, SFXN2, SGCD, SGCE, SGK3, SGK3,C8orf44, SH2B1, SH2D6, SH3BP1,Z83844.3, SH3BP2, SH3BP5, SH3D19, SH3YL1, SHC1, SHISA5, SHMT1, SHMT2, SHOC2, SHROOM1, SIGLEC5,SIGLEC14, SIL1, SIN3A, SIRT2, SIRT6, SKP1, STAT4, AC104109.3, SLAIN1, SLC10A3, SLC12A9, SLC14A1, SLC16A6, SLC1A2, SLC1A6, SLC20A2, SLC25A18, SLC25A19, SLC25A22, SLC25A25, SLC25A29, SLC25A30, SLC25A32, SLC25A39, SLC25A44, SLC25A45, SLC25A53, SLC26A11, SLC26A4, SLC28A1, SLC29A1, SLC2A14, SLC2A5, SLC2A8, SLC35B2, SLC35B3, SLC35C2, SLC37A1, SLC38A1, SLC38A11, SLC39A13, SLC39A14, SLC41A3, SLC44A3, SLC4A7, SLC4A8, SLC5A10, SLC5A11, SLC6A1, SLC6A12, SLC6A9, SLC7A2, SLC7A6, SLC7A7, SLCO1A2, SLCO1C1, SLCO2B1, SLFN11, SLFN12, SLFNL1, SLMO1, SLTM, SLU7, SMAD2, SMAP2, SMARCA2, SMARCE1, AC073508.2, SMARCE1, KRT222, SMC6, SMG7, SMIM22, SMOX, SMPDL3A, SMTN, SMU1, SMUG1, SNAP25, SNCA, SNRK, SNRPC, SNRPD1, SNRPD2, SNRPN, SNRPN,SNURF, SNUPN, SNX11, SNX16, SNX17, SOAT1, SOHLH2,CCDC169-SOHLH2,CCDC169, SORBS1, SORBS2, SOX5, SP2, SPART, SPATA20, SPATA21, SPATS2, SPATS2L, SPDYE2, SPECC1, SPECC1L,SPECC1L-ADORA2A, SPECC1L-ADORA2A, ADORA2A, SPEG, SPG20, SPG21, SPIDR, SPIN1, SPOCD1, SPOP, SPRR2A, SPRR2B, SPRR2E, SPRR2B, SPRR2F, SPRR2D, SPRR3, SPRY1, SPRY4, SPTBN2, SRC, SRGAP1, SRP68, SRSF11, SSX1, SSX2IP, ST3GAL4, ST3GAL6, ST5, ST6GALNAC6, ST7L, STAC3, STAG1, STAG2, STAMBP, STAMBPL1, STARD3NL, STAT6, STAU1, STAU2, AC022826.2, STAU2, RP11-463D19.2, STEAP2, STEAP3, STIL, STK25, STK33, STK38L, STK40, STMN1, STON1,STON1-GTF2A1L, STRAP, STRBP, STRC, AC011330.5, STRC, CATSPER2, STRC, CATSPER2, AC011330.5, STRC,STRCP1, STT3A, STX16-NPEPL1, NPEPL1, STX5, STX6, STX8, STXBP6, STYK1,

SULT1A1, SULT1A2, SUMF2, SUN1, SUN2, SUN2, DNAL4, SUOX, SUPT6H, SUV39H2, SV2B, SYBU, SYNCRIP, SYNJ2, SYT1, SYTL4, TAB2, TACC1, TADA2B, TAF1C, TAF6,AC073842.2, TAF6, RP11-506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSAR1,PSMB9, TAPT1, TATDN1, TAZ, TBC1D1, TBC1D12, HELLS, TBC1D15, TBC1D3H,TBC1D3G, TBC1D5, TBC1D5,SATB1, TBCA, TBCEL, TBCEL, AP000646.1, TBL1XR1, TBP, TBX5, TBXAS1, TCAF1, TCEA2, TCEAL4, TCEAL8, TCEAL9, TCEANC, TCEB1, TCF19, TCF25, TCF4, TCP1, TCP10L, AP000275.65, TCP11, TCP11L2, TCTN1, TDG, TDP1, TDRD7, TEAD2, TECR, TENC1, TENT4A, TEX264, TEX30, TEX37, TFDP1, TFDP2, TFEB, TFG, TFP1,TF, TFPI, TGIF1, THAP6, THBS3, THOC5, THRAP3, THUMPD3, TIAL1, TIMM9, TIMP1, TIRAP, TJAP1, TJP2, TK2, TLDC1, TLE3, TLE6, TLN1, TLR10, TM9SF1, TMBIM1, TMBIM4, TMBIM6, TMC6, TMCC1, TMCO4, TMEM126A, TMEM139, TMEM150B, TMEM155, TMEM161B, TMEM164, TMEM168, TMEM169, TMEM175, TMEM176B, TMEM182, TMEM199,CTB-96E2.3, TMEM216, TMEM218, TMEM230, TMEM263, TMEM45A, TMEM45B, TMEM62, TMEM63B, TMEM66, TMEM68, TMEM98, TMEM9B, TMPRSS11D, TMPRSS5, TMSB15B, TMTC4, TMUB2, TMX2-CTNND1, RP11-691N7.6,CTNND1, TNFAIP2, TNFAIP8L2, SCNM1, TNFRSF10C, TNFRSF19, TNFRSF8, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF13, TNIP1, TNK2, TNNT1, TNRC18, TNS3, TOB2, TOM1L1, TOP1MT, TOP3B, TOX2, TP53,RP11-199F11.2, TP53I11, TP53INP2, TPCN1, TPM3P9,AC022137.3, TPT1, TRA2B, TRAF2, TRAF3, TRAPPC12, TRAPPC3, TREH, TREX1, TREX2, TRIB2, TRIM3, TRIM36, TRIM39, TRIM46, TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM6-TRIM34, TRIM34, TRIM66, TRIM73, TRIT1, TRMT10B, TRMT2B, TRMT2B-AS1, TRNT1, TRO, TROVE2, TRPS1, TRPT1, TSC2, TSGA10, TSPAN14, TSPAN3, TSPAN4, TSPAN5, TSPAN6, TSPAN9, TSPO, TTC12, TTC23, TTC3, TTC39A, TTC39C, TTLL1, TTLL7, TTPAL, TUBD1, TWNK, TXNL4A, TXNL4B, TXNRD1, TYK2, U2AF1, UBA2, UBA52, UBAP2, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E3, UBE2I, UBE2J2, UBE3A, UBL7, UBXN11, UBXN7, UGDH, UGGT1, UGP2, UMAD1,AC007161.3, UNC45A, UQCC1, URGCP-MRPS24,URGCP, USMG5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, VARS2, VASH2, VAV3, VDAC1, VDAC2, VDR, VEZT, VGF, VIL1, VILL, VIPR1, VPS29, VPS37C, VPS8, VPS9D1, VRK2, VWA1, VWA5A, WARS, WASF1, WASHC5, WBP5, WDHD1, WDPCP, WDR37, WDR53, WDR6, WDR72, WDR74, WDR81, WDR86, WDYHV1, WFDC3, WHSC1, WIPF1, WSCD2, WWP2, XAGE1A, XAGE1B, XKR9, XPNPEP1, XRCC3, XRN2, XXYLT1, YIF1A, YIF1B, YIPF1, YIPF5, YPEL5, YWHAB, YWHAZ, YY1AP1, ZBTB1, ZBTB14, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB25, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB38, ZBTB43, ZBTB49, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB8OS, ZC3H11A, ZBED6, ZC3H13, ZCCHC17, ZCCHC7, ZDHHC11, ZDHHC13, ZEB2, ZFAND5, ZFAND6, ZFP1, ZFP62, ZFX, ZFYVE16, ZFYVE19, ZFYVE20, ZFYVE27, ZHX2, AC016405.1, ZHX3, ZIK1, ZIM2,PEG3, ZKSCAN1, ZKSCAN3, ZKSCAN8, ZMAT3, ZMAT5, ZMIZ2, ZMYM6, ZMYND11, ZNF10,AC026786.1, ZNF133, ZNF146, ZNF16, ZNF177, ZNF18, ZNF200, ZNF202, ZNF211, ZNF219, ZNF226, ZNF227, ZNF23, AC010547.4, ZNF23, AC010547.9, ZNF239, ZNF248, ZNF25, ZNF253, ZNF254, ZNF254, AC092279.1, ZNF263, ZNF274, ZNF275, ZNF28,ZNF468, ZNF283, ZNF287, ZNF3, ZNF320, ZNF322, ZNF324B, ZNF331, ZNF334, ZNF34, ZNF350, ZNF385A, ZNF395, FBXO16, ZNF415, ZNF418, ZNF43, ZNF433-AS1, AC008770.4, ZNF438, ZNF444, ZNF445, ZNF467, ZNF480, ZNF493, ZNF493,CTD-2561J22.3, ZNF502, ZNF507, ZNF512, AC074091.1, ZNF512,RP11-158I13.2, ZNF512B, ZNF512B, SAMD10, ZNF521, ZNF532, ZNF544, AC020915.5, ZNF544, CTD-3138B18.4, ZNF559,ZNF177, ZNF562, ZNF567, ZNF569, ZNF570, ZNF571-AS1,ZNF540, ZNF577, ZNF580,ZNF581, ZNF580, ZNF581,CCDC106, ZNF600, ZNF611, ZNF613, ZNF615, ZNF619,ZNF620, ZNF639, ZNF652, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF671, ZNF682, ZNF687, ZNF691, ZNF696, ZNF701, ZNF706, ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B,AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30, 및 *ZSCAN32*.

[0409] 일부 실시 형태에서, 표적 서열을 코딩하는 유전자는 HTT 유전자를 포함한다.

[0410] 본원에 기술된 화학식 I의 화합물에 의해 조절될 수 있는 예시적인 유전자는 또한, 특히 AC005258.1, AC005943.1, AC007849.1, AC008770.2, AC010487.3, AC011477.4, AC012651.1, AC012531.3, AC034102.2, AC073896.4, AC104472.3, AL109811.3, AL133342.1, AL137782.1, AL157871.5, AF241726.2, AL355336.1, AL358113.1, AL360181.3, AL445423.2, AL691482.3, AP001267.5, RF01169, 및 RF02271을 포함할 수 있다.

[0411] 본원에 기술된 화합물은 추가로, 특정 스플라이스 부위 서열, 예를 들어 RNA 서열(예를 들어, 프리-mRNA 서열)을 포함하는 서열을 조절하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열은 5' 스플라이스 부위 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열은 3' 스플라이스 부위 서열을 포함한다. 예시적인 유전자 서열 및 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AAAgcaaguu, AAAguaaaaa, AAAguaaaau, AAAguaaagu, AAAguaaaua, AAAguaaaug, AAAguaaauu, AAAguaacac, AAAguaacca, AAAguaacuu, AAAguaagaa, AAAguaagac, AAAguaagag, AAAguaagau, AAAguaagca, AAAguaagcc, AAAguaagcu, AAAguaagga,

AAAguaaggg, AAAguaaggu, AAAguaagua, AAAguaaguc, AAAguaagug, AAAguaaguu, AAAguaaucu, AAAguaauua,
AAAguacaaa, AAAguaccgg, AAAguacuag, AAAguacugg, AAAguacuuc, AAAguacuug, AAAguagcuu, AAAguaggag,
AAAguaggau, AAAguagggg, AAAguaggua, AAAguaguaa, AAAguauauu, AAAguauccu, AAAguaucuc, AAAguaugga,
AAAguaugua, AAAguaugug, AAAguauguu, AAAguauugg, AAAguauuuu, AAAgucagau, AAAgucugag, AAAgugaaua,
AAAgugagaa, AAAgugagac, AAAgugagag, AAAgugagau, AAAgugagca, AAAgugagcu, AAAgugaggg, AAAgugagua,
AAAgugaguc, AAAgugagug, AAAgugaguu, AAAgugcguc, AAAgugcuga, AAAgugggguc, AAAgugggguu, AAAgugguaaa,
AAAguguaug, AAAgugugug, AAAguguguu, AAAguuaagu, AAAguuacuu, AAAguuagug, AAAguuaugu, AAAguugagu,
AAAguuugua, AACguaaaac, AACguaaagc, AACguaaagg, AACguaagca, AACguaagggg, AACguaaguc, AACguaagug,
AACguaaugg, AACguaguga, AACguaugua, AACguauguu, AACgugagca, AACgugagga, AACgugauuu, AACgugggau,
AACgugggua, AACguguguu, AACguuggua, AAGgcaaauu, AAGgcaagag, AAGgcaagau, AAGgcaagcc, AAGgcaagga,
AAGgcaaggg, AAGgcaagug, AAGgcaaguu, AAGgcacugc, AAGgcagaaa, AAGgcaggau, AAGgcaggca, AAGgcaggga,
AAGgcagggg, AAGgcaggua, AAGgcaggug, AAGgcaucuc, AAGgcaugcu, AAGgcaugga, AAGgcauguu, AAGgcauuau,
AAGgcgagcu, AAGgcgaguc, AAGgcgaguu, AAGgcuagcc, AAGguaaaaa, AAGguaaaac, AAGguaaaag, AAGguaaaau,
AAGguaaaca, AAGguaaacc, AAGguaaacu, AAGguaaaga, AAGguaaagc, AAGguaaagg, AAGguaaagu, AAGguaaaua,
AAGguaaauc, AAGguaaaug, AAGguaaauu, AAGguaacaa, AAGguaacau, AAGguaaccc, AAGguaacua, AAGguaacuc,
AAGguaacug, AAGguaacuu, AAGguaagaa, AAGguaagac, AAGguaagag, AAGguaagau, AAGguaagca, AAGguaagcc,
AAGguaagcg, AAGguaagcu, AAGguaagga, AAGguaaggc, AAGguaagggg, AAGguaaggu, AAGguaagua, AAGguaaguc,
AAGguaagug, AAGguaaguu, AAGguaauaa, AAGguaauac, AAGguaauag, AAGguaauau, AAGguaauca, AAGguaaucc,
AAGguaaucu, AAGguaauga, AAGguaaugc, AAGguaaugg, AAGguaaugu, AAGguaauua, AAGguaauuc, AAGguaauug,
AAGguaauuu, AAGguacaaa, AAGguacaag, AAGguacaau, AAGguacacc, AAGguacacu, AAGguacagg, AAGguacagu,
AAGguacaua, AAGguacaug, AAGguacauu, AAGguaccaa, AAGguaccag, AAGguaccca, AAGguacccu, AAGguaccuc,
AAGguaccug, AAGguaccuu, AAGguacgaa, AAGguacggg, AAGguacggu, AAGguacguc, AAGguacguu, AAGguacuaa,
AAGguacuau, AAGguacucu, AAGguacuga, AAGguacugc, AAGguacugu, AAGguacuuc, AAGguacuug, AAGguacuuu,
AAGguagaaa, AAGguagaac, AAGguagaca, AAGguagacc, AAGguagacu, AAGguagagu, AAGguagaua, AAGguagcaa,
AAGguagcag, AAGguagcca, AAGguagccu, AAGguagcua, AAGguagcug, AAGguagcuu, AAGguaggaa, AAGguaggag,
AAGguaggau, AAGguaggca, AAGguaggcc, AAGguaggcu, AAGguaggga, AAGguagggc, AAGguagggg, AAGguagggu,
AAGguaggua, AAGguagguc, AAGguaggug, AAGguagguu, AAGguaguaa, AAGguaguag, AAGguagucu, AAGguagugc,
AAGguagugg, AAGguaguuc, AAGguaguuu, AAGguauaaa, AAGguauaau, AAGguauaca, AAGguauacu, AAGguauaua,
AAGguauauc, AAGguauaug, AAGguauauu, AAGguaucac, AAGguaucag, AAGguauccc, AAGguauccu, AAGguaucuc,
AAGguaucug, AAGguaucuu, AAGguaugaa, AAGguaugac, AAGguaugag, AAGguaugau, AAGguaugca, AAGguaugcc,
AAGguaugcu, AAGguaugga, AAGguauggc, AAGguauggg, AAGguaugua, AAGguauguc, AAGguaugug, AAGguauguu,
AAGguauuaa, AAGguauuac, AAGguauuag, AAGguauuau, AAGguauucc, AAGguauuga, AAGguauugu, AAGguauuua,
AAGguauuuc, AAGguauuug, AAGguauuuu, AAGgucaaau, AAGgucaaga, AAGgucaagu, AAGgucacag, AAGgucagaa,
AAGgucagac, AAGgucagag, AAGgucagca, AAGgucagcc, AAGgucagcg, AAGgucagcu, AAGgucagga, AAGgucaggc,
AAGgucaggg, AAGgucaggu, AAGgucagua, AAGgucaguc, AAGgucagug, AAGgucaguu, AAGgucauag, AAGgucaucu,
AAGguccaca, AAGguccaga, AAGguccaua, AAGgucccag, AAGgucccuc, AAGguccuuc, AAGgucgagg, AAGgucuaau,
AAGgucuacc, AAGgucuaua, AAGgucuccu, AAGgucucug, AAGgucucuu, AAGgucugaa, AAGgucugag, AAGgucugga,
AAGgucuggg, AAGgucugua, AAGgucuguu, AAGgucuucu, AAGgucuuuu, AAGgugaaac, AAGgugaaag, AAGgugaaau,
AAGgugaacu, AAGgugaagc, AAGgugaagg, AAGgugaagu, AAGgugaaua, AAGgugaaug, AAGgugaauu, AAGgugacaa,
AAGgugacag, AAGgugacau, AAGgugacug, AAGgugacuu, AAGgugagaa, AAGgugagac, AAGgugagag, AAGgugagau,
AAGgugagca, AAGgugagcc, AAGgugagcg, AAGgugagcu, AAGgugagga, AAGgugaggc, AAGgugaggg, AAGgugaggu,
AAGgugagua, AAGgugaguc, AAGgugagug, AAGgugaguu, AAGgugauaa, AAGgugauca, AAGgugaucc, AAGgugauga,
AAGgugaugc, AAGgugaugu, AAGgugauua, AAGgugauug, AAGgugauuu, AAGgugcaca, AAGgugcauc, AAGgugcccu,
AAGgugccug, AAGgugcgug, AAGgugcguu, AAGgugcucc, AAGgugcuga, AAGgugcugc, AAGgugcugg, AAGgugcuua,
AAGgugcuuu, AAGguggaua, AAGguggcua, AAGguggcug, AAGguggcuu, AAGgugggaa, AAGgugggag, AAGgugggau,
AAGgugggca, AAGguggggcc, AAGgugggcg, AAGgugggga, AAGguggggu, AAGgugggua, AAGgugggug, AAGguggguu,
AAGgugguaa, AAGgugguac, AAGgugguau, AAGguggugg, AAGgugguua, AAGgugguuc, AAGgugguuu, AAGguguaag,
AAGgugucaa, AAGgugucag, AAGgugucug, AAGgugugaa, AAGgugugag, AAGgugugca, AAGgugugga, AAGguguggu,
AAGgugugua, AAGguguguc, AAGgugugug, AAGguguguu, AAGguguucu, AAGguguugc, AAGguguugg, AAGguguuug,
AAGguuaaaa, AAGguuaaca, AAGguuaagc, AAGguuaauu, AAGguuacau, AAGguuagaa, AAGguuagau, AAGguuagca,
AAGguuagcc, AAGguuagga, AAGguuaggc, AAGguuagua, AAGguuaguc, AAGguuagug, AAGguuaguu, AAGguuauag,

AAGguuauga, AAGguucaaa, AAGguucaag, AAGguuccuu, AAGguucggc, AAGguucguu, AAGguucuaa, AAGguucuga,
AAGguucuua, AAGguugaau, AAGguugacu, AAGguugagg, AAGguugagu, AAGguugaua, AAGguugcac, AAGguugcug,
AAGguuggaa, AAGguuggca, AAGguuggga, AAGguugggg, AAGguuggua, AAGguugguc, AAGguuggug, AAGguugguu,
AAGguuguaa, AAGguugucc, AAGguugugc, AAGguuguua, AAGguuuacc, AAGguuuaua, AAGguuuauu, AAGguuuccu,
AAGguuucgu, AAGguuugag, AAGguuugca, AAGguuugcc, AAGguuugcu, AAGguuugga, AAGguuuggu, AAGguuugua,
AAGguuuguc, AAGguuugug, AAGguuuuaa, AAGguuuuca, AAGguuuucg, AAGguuuugc, AAGguuuugu, AAGguuuuuu,
AAUgcaagua, AAUgcaaguc, AAUguaaaca, AAUguaaaua, AAUguaaauc, AAUguaaaug, AAUguaaauu, AAUguaacua,
AAUguaagaa, AAUguaagag, AAUguaagau, AAUguaagcc, AAUguaagcu, AAUguaagga, AAUguaagua, AAUguaaguc,
AAUguaagug, AAUguaaguu, AAUguaauca, AAUguaauga, AAUguaaugu, AAUguacauc, AAUguacaug, AAUguacgau,
AAUguacgua, AAUguacguc, AAUguacgug, AAUguacucu, AAUguaggca, AAUguagguu, AAUguaucua, AAUguaugaa,
AAUguaugua, AAUguaugug, AAUguauguu, AAUgucagag, AAUgucagau, AAUgucagcu, AAUgucagua, AAUgucaguc,
AAUgucagug, AAUgucaguu, AAUgucggua, AAUgucuguu, AAUgugagaa, AAUgugagca, AAUgugagcc, AAUgugagga,
AAUgugagua, AAUgugaguc, AAUgugagug, AAUgugaguu, AAUgugauau, AAUgugcaua, AAUgugcgua, AAUgugcguc,
AAUgugggac, AAUguggguc, AAUgugggug, AAUgugguuu, AAUgugugua, AAUguuaagu, AAUguuagaa, AAUguuagau,
AAUguuagua, AAUguuggug, ACAgcaagua, ACAguaaaua, ACAguaaaug, ACAguaagaa, ACAguaagca, ACAguaagua,
ACAguaaguc, ACAguaagug, ACAguaaguu, ACAguacgua, ACAguaggug, ACAguauaac, ACAguaugua, ACAgucaguu,
ACAgugagaa, ACAgugagcc, ACAgugagcu, ACAgugagga, ACAgugaggu, ACAgugagua, ACAgugaguc, ACAgugagug,
ACAgugaguu, ACAgugggua, ACAguggguu, ACAguguaaa, ACAguuaagc, ACAguuaagu, ACAguuaugu, ACAguugagu,
ACAguuguga, ACCguaagua, ACCgugagaa, ACCgugagca, ACCgugaguu, ACCgugggug, ACGguaaaac, ACGguaacua,
ACGguaagua, ACGguaagug, ACGguaaguu, ACGguaauua, ACGguaauuu, ACGguacaau, ACGguacagu, ACGguaccag,
ACGguacggu, ACGguacgua, ACGguaggaa, ACGguaggag, ACGguaggug, ACGguaguaa, ACGguauaau, ACGguaugac,
ACGguaugcg, ACGguaugua, ACGguauguc, ACGgugaaac, ACGgugaagu, ACGgugaauc, ACGgugacag, ACGgugacca,
ACGgugagaa, ACGgugagau, ACGgugagcc, ACGgugagua, ACGgugagug, ACGgugaguu, ACGgugcgug, ACGguggcac,
ACGguggggc, ACGgugggug, ACGguguagu, ACGgugucac, ACGgugugua, ACGguguguu, ACGguuagug, ACGguuaguu,
ACGguucaau, ACUguaaaua, ACUguaagaa, ACUguaagac, ACUguaagca, ACUguaagcu, ACUguaagua, ACUguaaguc,
ACUguaaguu, ACUguacguu, ACUguacugc, ACUguaggcu, ACUguaggua, ACUguauauu, ACUguaugaa, ACUguaugcu,
ACUguaugug, ACUguauucc, ACUgucagcu, ACUgucagug, ACUgugaacg, ACUgugagca, ACUgugagcg, ACUgugagcu,
ACUgugagua, ACUgugaguc, ACUgugagug, ACUgugaguu, ACUgugggua, ACUgugugug, ACUguuaagu, AGAgcaagua,
AGAguaaaac, AGAguaaacg, AGAguaaaga, AGAguaaagu, AGAguaaauc, AGAguaaaug, AGAguaacau, AGAguaacua,
AGAguaagaa, AGAguaagac, AGAguaagag, AGAguaagau, AGAguaagca, AGAguaagcu, AGAguaagga, AGAguaaggc,
AGAguaaggg, AGAguaaggu, AGAguaaguc, AGAguaagug, AGAguaaguu, AGAguaauaa, AGAguaaugu, AGAguaauuc,
AGAguaauuu, AGAguacacc, AGAguaccug, AGAguacgug, AGAguacucu, AGAguacuga, AGAguacuuu, AGAguagcug,
AGAguaggaa, AGAguaggga, AGAguagggu, AGAguagguc, AGAguaggug, AGAguagguu, AGAguauaua, AGAguauauu,
AGAguaugaa, AGAguaugac, AGAguaugau, AGAguauguc, AGAguaugug, AGAguauguu, AGAguauuaa, AGAguauuau,
AGAgucagug, AGAgugagac, AGAgugagag, AGAgugagau, AGAgugagca, AGAgugagua, AGAgugaguc, AGAgugagug,
AGAgugaguu, AGAgugcguc, AGAgugggga, AGAgugggug, AGAgugugug, AGAguguuuc, AGAguuagua, AGAguugaga,
AGAguugagu, AGAguugguu, AGAguuugau, AGCguaagcu, AGCguaagug, AGCgugagcc, AGCgugagug, AGCguuguuc,
AGGgcagagu, AGGgcagccu, AGGgcuagua, AGGguaaaga, AGGguaaaua, AGGguaaauc, AGGguaaauu, AGGguaacca,
AGGguaacug, AGGguaacuu, AGGguaagaa, AGGguaagag, AGGguaagau, AGGguaagca, AGGguaagga, AGGguaaggc,
AGGguaaggg, AGGguaagua, AGGguaaguc, AGGguaagug, AGGguaaguu, AGGguaauac, AGGguaauga, AGGguaauua,
AGGguaauuu, AGGguacacc, AGGguacagu, AGGguacggu, AGGguaggac, AGGguaggag, AGGguaggca, AGGguaggcc,
AGGguaggga, AGGguagggu, AGGguagguc, AGGguaggug, AGGguagguu, AGGguauaua, AGGguaugac, AGGguaugag,
AGGguaugau, AGGguaugca, AGGguaugcu, AGGguauggg, AGGguauggu, AGGguaugua, AGGguauguc, AGGguaugug,
AGGguauuac, AGGguauucu, AGGguauuuc, AGGgucagag, AGGgucagca, AGGgucagga, AGGgucaggg, AGGgucagug,
AGGgucaguu, AGGguccccu, AGGgucggga, AGGgucugca, AGGgucuguu, AGGgugaaga, AGGgugacua, AGGgugagaa,
AGGgugagac, AGGgugagag, AGGgugagca, AGGgugagcc, AGGgugagcu, AGGgugagga, AGGgugaggg, AGGgugaggu,
AGGgugagua, AGGgugaguc, AGGgugagug, AGGgugaguu, AGGgugggga, AGGguggggu, AGGgugggua, AGGgugggug,
AGGgugugua, AGGgugugug, AGGguuaaug, AGGguuagaa, AGGguuaguu, AGGguuggug, AGGguuugug, AGGguuuguu,
AGUguaaaag, AGUguaaaua, AGUguaaauu, AGUguaagaa, AGUguaagag, AGUguaagau, AGUguaagca, AGUguaagcc,
AGUguaagua, AGUguaagug, AGUguaaguu, AGUguaauug, AGUguaggac, AGUguagguc, AGUguaugag, AGUguaugua,
AGUguauguu, AGUguauugu, AGUguauuua, AGUgucaguc, AGUgugagag, AGUgugagca, AGUgugagcc, AGUgugagcu,

AGUgugagua, AGUgugaguc, AGUgugagug, AGUgugaguu, AGUgugggua, AGUgugggug, AGUgugugua, AGUguuccua,
AGUguugggg, AGUguuucag, AUAguaaaua, AUAguaagac, AUAguaagau, AUAguaagca, AUAguaagua, AUAguaagug,
AUAguaaguu, AUAguaggua, AUAguauguu, AUAgucucac, AUAgugagac, AUAgugagag, AUAgugagau, AUAgugagcc,
AUAgugaggc, AUAgugagua, AUAgugaguc, AUAgugagug, AUAgugcguc, AUAgugugua, AUAguucagu, AUCguaagcc,
AUCguaaguu, AUCguauucc, AUCgugagua, AUGgcaagcg, AUGgcaagga, AUGgcaaguu, AUGgcaggua, AUGgcaugug,
AUGgcgccau, AUGgcuugug, AUGguaaaac, AUGguaaaau, AUGguaaacc, AUGguaaaga, AUGguaaaua, AUGguaaaug,
AUGguaaauu, AUGguaacag, AUGguaacau, AUGguaacua, AUGguaacuc, AUGguaacuu, AUGguaagaa, AUGguaagac,
AUGguaagag, AUGguaagau, AUGguaagca, AUGguaagcc, AUGguaagcu, AUGguaagga, AUGguaaggg, AUGguaagua,
AUGguaaguc, AUGguaagug, AUGguaaguu, AUGguaauaa, AUGguaauau, AUGguaauga, AUGguaaugg, AUGguaauug,
AUGguaauuu, AUGguacagc, AUGguacauc, AUGguaccag, AUGguaccug, AUGguacgag, AUGguacggu, AUGguagauc,
AUGguagcag, AUGguagcug, AUGguaggaa, AUGguaggau, AUGguaggca, AUGguaggcu, AUGguagggg, AUGguagggu,
AUGguaggua, AUGguaggug, AUGguaguuu, AUGguauagu, AUGguauaua, AUGguaucag, AUGguaucuu, AUGguaugau,
AUGguaugca, AUGguaugcc, AUGguaugcg, AUGguaugcu, AUGguaugga, AUGguauggc, AUGguaugug, AUGguauguu,
AUGguauuau, AUGguauuga, AUGguauuug, AUGgucaggg, AUGgucaguc, AUGgucagug, AUGgucauuu, AUGggugaaaa,
AUGggugaaac, AUGggugaaau, AUGggugaacu, AUGggugaaga, AUGggugacgu, AUGggugagaa, AUGggugagac, AUGggugagag,
AUGggugagca, AUGggugagcc, AUGggugagcg, AUGggugagcu, AUGggugaggc, AUGggugaggg, AUGggugagua, AUGggugaguc,
AUGggugagug, AUGggugaguu, AUGggugauuu, AUGggugcgau, AUGggugcgug, AUGggugggua, AUGggugggug, AUGgugggguu,
AUGgugguua, AUGguguaag, AUGgugugaa, AUGgugugua, AUGgugugug, AUGguuacuc, AUGguuagca, AUGguuaguc,
AUGguuagug, AUGguuaguu, AUGguucagu, AUGguucguc, AUGguuggua, AUGguugguc, AUGguugguu, AUGguuguuu,
AUGguuugca, AUGguuugua, AUUgcaagua, AUUguaaaua, AUUguaagau, AUUguaagca, AUUguaagga, AUUguaaggc,
AUUguaagua, AUUguaaguc, AUUguaaguu, AUUguaauua, AUUguaauuu, AUUguacaaa, AUUguaccuc, AUUguacgug,
AUUguacuug, AUUguaggua, AUUguaugag, AUUguaugua, AUUgucuguu, AUUgugagcu, AUUgugagua, AUUgugaguc,
AUUgugaguu, AUUgugcgug, AUUgugggug, AUUguuagug, CAAguaaaaa, CAAguaaaua, CAAguaaauc, CAAguaaaug,
CAAguaaccc, CAAguaacua, CAAguaacug, CAAguaagaa, CAAguaagac, CAAguaagau, CAAguaaggu, CAAguaagua,
CAAguaaguc, CAAguaagug, CAAguaaguu, CAAguaaucc, CAAguaaucu, CAAguaauua, CAAguaauuc, CAAguaauug,
CAAguaauuu, CAAguacaca, CAAguacguu, CAAguacuuu, CAAguagcug, CAAguaggau, CAAguaggua, CAAguagguc,
CAAguaggug, CAAguagguu, CAAguaguuu, CAAguauaac, CAAguauaug, CAAguaucuu, CAAguaugag, CAAguaugua,
CAAguauguc, CAAguaugug, CAAguauguu, CAAguauuga, CAAguauuuc, CAAgucagac, CAAgucagua, CAAgucuaua,
CAAgucugau, CAAgugacuu, CAAgugagaa, CAAgugagac, CAAgugagca, CAAgugaggc, CAAgugaggg, CAAgugagua,
CAAgugaguc, CAAgugagug, CAAgugaucc, CAAgugaucu, CAAgugauuc, CAAgugauug, CAAgugauuu, CAAgugccuu,
CAAgugggua, CAAguggguc, CAAgugggug, CAAgugugag, CAAguuaaaa, CAAguuaagu, CAAguuaauc, CAAguuagaa,
CAAguuaguu, CAAguucaag, CAAguuccgu, CAAguuggua, CAAguuuagu, CAAguuucca, CAAguuuguu, CACguaagag,
CACguaagca, CACguaauug, CACguaggac, CACguaucga, CACgucaguu, CACgugagcu, CACgugaguc, CACgugagug,
CAGgcaagaa, CAGgcaagac, CAGgcaagag, CAGgcaagga, CAGgcaagua, CAGgcaagug, CAGgcaaguu, CAGgcacgca,
CAGgcagagg, CAGgcaggug, CAGgcaucau, CAGgcaugaa, CAGgcaugag, CAGgcaugca, CAGgcaugcg, CAGgcaugug,
CAGgcgagag, CAGgcgccug, CAGgcgugug, CAGguaaaaa, CAGguaaaag, CAGguaaaca, CAGguaaacc, CAGguaaaga,
CAGguaaagc, CAGguaaagu, CAGguaaaua, CAGguaaauc, CAGguaaaug, CAGguaaauu, CAGguaacag, CAGguaacau,
CAGguaacca, CAGguaaccg, CAGguaacgu, CAGguaacua, CAGguaacuc, CAGguaacug, CAGguaacuu, CAGguaagaa,
CAGguaagac, CAGguaagag, CAGguaagau, CAGguaagcc, CAGguaagga, CAGguaaggc, CAGguaaggg, CAGguaaggu,
CAGguaagua, CAGguaagug, CAGguaaguu, CAGguaauaa, CAGguaauau, CAGguaaucc, CAGguaaugc, CAGguaaugg,
CAGguaaugu, CAGguaauua, CAGguaauuc, CAGguaauug, CAGguaauuu, CAGguacaaa, CAGguacaag, CAGguacaau,
CAGguacaca, CAGguacacg, CAGguacaga, CAGguacagg, CAGguacagu, CAGguacaua, CAGguacaug, CAGguacauu,
CAGguaccac, CAGguaccca, CAGguacccg, CAGguacccu, CAGguaccgc, CAGguaccgg, CAGguaccuc, CAGguaccug,
CAGguaccuu, CAGguacgag, CAGguacgca, CAGguacgcc, CAGguacggu, CAGguacgua, CAGguacgug, CAGguacuaa,
CAGguacuag, CAGguacuau, CAGguacucc, CAGguacucu, CAGguacuga, CAGguacugc, CAGguacugu, CAGguacuua,
CAGguacuuu, CAGguagaaa, CAGguagaac, CAGguagaag, CAGguagaca, CAGguagacc, CAGguagaga, CAGguagauu,
CAGguagcaa, CAGguagcac, CAGguagcag, CAGguagcca, CAGguagcgu, CAGguagcua, CAGguagcuc, CAGguagcug,
CAGguagcuu, CAGguaggaa, CAGguaggac, CAGguaggag, CAGguaggca, CAGguaggga, CAGguagggc, CAGguagggg,
CAGguagggu, CAGguaggua, CAGguagguc, CAGguaggug, CAGguagguu, CAGguaguaa, CAGguaguau, CAGguaguca,
CAGguagucc, CAGguaguga, CAGguagugu, CAGguaguuc, CAGguaguug, CAGguaguuu, CAGguauaag, CAGguauaca,
CAGguauaga, CAGguauauc, CAGguauaug, CAGguauauu, CAGguaucag, CAGguaucau, CAGguauccu, CAGguaucga,

CAGguaucgc, CAGguaucua, CAGguaucug, CAGguaucuu, CAGguaugaa, CAGguaugac, CAGguaugag, CAGguaugau,
CAGguaugca, CAGguaugcc, CAGguaugcg, CAGguaugcu, CAGguaugga, CAGguauggg, CAGguauggu, CAGguaugua,
CAGguauguc, CAGguaugug, CAGguauguu, CAGguauuau, CAGguauuca, CAGguauucu, CAGguauuga, CAGguauugg,
CAGguauugu, CAGguauuua, CAGguauuuc, CAGguauuug, CAGguauuuu, CAGgucaaca, CAGgucaaug, CAGgucacgu,
CAGgucagaa, CAGgucagac, CAGgucagca, CAGgucagcc, CAGgucagcg, CAGgucagga, CAGgucagua, CAGgucaguc,
CAGgucagug, CAGgucaguu, CAGgucaucc, CAGgucaugc, CAGgucauua, CAGgucauuu, CAGguccacc, CAGguccacu,
CAGguccagu, CAGguccauc, CAGguccauu, CAGgucccag, CAGgucccug, CAGguccuga, CAGguccugc, CAGguccugg,
CAGgucggcc, CAGgucggug, CAGgucguug, CAGgucucuc, CAGgucucuu, CAGgucugag, CAGgucugcc, CAGgucugcg,
CAGgucugga, CAGgucuggu, CAGgucugua, CAGgucuguc, CAGgucugug, CAGgucuguu, CAGgucuucc, CAGgucuuuc,
CAGgugaaag, CAGgugaaau, CAGgugaaca, CAGgugaaga, CAGgugaagg, CAGgugaaua, CAGgugaauc, CAGgugaauu,
CAGgugacaa, CAGgugacau, CAGgugacca, CAGgugaccc, CAGgugaccg, CAGgugaccu, CAGgugacgg, CAGgugacua,
CAGgugacuc, CAGgugacug, CAGgugagaa, CAGgugagac, CAGgugagag, CAGgugagau, CAGgugagca, CAGgugagcc,
CAGgugagcg, CAGgugagcu, CAGgugagga, CAGgugaggc, CAGgugaggg, CAGgugaggu, CAGgugagua, CAGgugaguc,
CAGgugagug, CAGgugaguu, CAGgugauaa, CAGgugaucc, CAGgugaucu, CAGgugaugc, CAGgugaugg, CAGgugaugu,
CAGgugauua, CAGgugauuc, CAGgugauug, CAGgugauuu, CAGgugcaaa, CAGgugcaag, CAGgugcaca, CAGgugcacg,
CAGgugcaga, CAGgugcagg, CAGgugcaua, CAGgugcauc, CAGgugcaug, CAGgugccaa, CAGgugccca, CAGgugcccc,
CAGgugcccg, CAGgugccua, CAGgugccug, CAGgugcgaa, CAGgugcgca, CAGgugcgcc, CAGgugcgcg, CAGgugcgga,
CAGgugcggu, CAGgugcgua, CAGgugcguc, CAGgugcgug, CAGgugcuag, CAGgugcuau, CAGgugcuca, CAGgugcucc,
CAGgugcucg, CAGgugcugc, CAGgugcugg, CAGgugcuua, CAGgugcuuc, CAGgugcuug, CAGguggaac, CAGguggaag,
CAGguggaau, CAGguggaga, CAGguggagu, CAGguggauu, CAGguggcca, CAGguggcuc, CAGguggcug, CAGgugggaa,
CAGgugggac, CAGgugggag, CAGgugggau, CAGgugggca, CAGgugggcc, CAGgugggcu, CAGguggga, CAGgugggc,
CAGgugggg, CAGguggggu, CAGgugggua, CAGguggguc, CAGgugggug, CAGguggguu, CAGguggucu, CAGguggugg,
CAGgugguug, CAGguguaca, CAGguguagg, CAGguguauc, CAGgugucac, CAGgugucag, CAGgugucca, CAGguguccu,
CAGgugucua, CAGgugucuc, CAGgugucug, CAGgugugaa, CAGgugugac, CAGgugugag, CAGgugugau, CAGgugugca,
CAGgugugcc, CAGgugugcg, CAGgugugcu, CAGgugugga, CAGguguggc, CAGgugugua, CAGguguguc, CAGgugugug,
CAGguguguu, CAGguguuua, CAGguuaaaa, CAGguuaaua, CAGguuaauc, CAGguuaccu, CAGguuagaa, CAGguuagag,
CAGguuagau, CAGguuagcc, CAGguuaggg, CAGguuaggu, CAGguuagua, CAGguuaguc, CAGguuagug, CAGguuaguu,
CAGguuauca, CAGguuaugu, CAGguuauua, CAGguuauug, CAGguucaaa, CAGguucaac, CAGguucaag, CAGguucaca,
CAGguucacg, CAGguucagg, CAGguucaug, CAGguuccag, CAGguuccca, CAGguucccg, CAGguucgaa, CAGguucgag,
CAGguucuau, CAGguucugc, CAGguucuua, CAGguucuuc, CAGguucuuu, CAGguugaac, CAGguugaag, CAGguugagu,
CAGguugaua, CAGguuggag, CAGguuggca, CAGguuggcc, CAGguugguc, CAGguuggug, CAGguugguu, CAGguuguaa,
CAGguuguac, CAGguuguau, CAGguuguca, CAGguuguga, CAGguuguug, CAGguuuaag, CAGguuuacc, CAGguuuagc,
CAGguuuagu, CAGguuucuu, CAGguuugaa, CAGguuugag, CAGguuugau, CAGguuugcc, CAGguuugcu, CAGguuuggg,
CAGguuuggu, CAGguuugua, CAGguuugug, CAGguuuguu, CAGguuuucu, CAGguuuugg, CAGguuuuuc, CAGguuuuuu,
CAUgcagguu, CAUguaaaac, CAUguaacua, CAUguaagaa, CAUguaagag, CAUguaagau, CAUguaagcc, CAUguaagua,
CAUguaagug, CAUguaaguu, CAUguaauua, CAUguacaua, CAUguaccac, CAUguacguu, CAUguaggua, CAUguaggug,
CAUguagguu, CAUguaugaa, CAUguaugua, CAUguaugug, CAUguauguu, CAUgugagaa, CAUgugagca, CAUgugagcu,
CAUgugagua, CAUgugaguc, CAUgugagug, CAUgugaguu, CAUgugcgua, CAUgugggaa, CAUguggguu, CAUgugugug,
CAUguguguu, CAUguuaaua, CAUguuagcc, CCAguaagau, CCAguaagca, CCAguaagcc, CCAguaagcu, CCAguaagga,
CCAguaagua, CCAguaaguc, CCAguaagug, CCAguaaguu, CCAguaauug, CCAguacggg, CCAguagguc, CCAguauugu,
CCAgugaggc, CCAgugagua, CCAgugagug, CCAguggguc, CCAguuaguu, CCAguugagu, CCCguaagau, CCCguauguc,
CCCguauguu, CCCguccugc, CCCgugagug, CCGguaaaga, CCGguaagau, CCGguaagcc, CCGguaagga, CCGguaaggc,
CCGguaaugg, CCGguacagu, CCGguacuga, CCGguauucc, CCGgucagug, CCGgugaaaa, CCGgugagaa, CCGgugaggg,
CCGgugagug, CCGgugaguu, CCGgugcgcg, CCGgugggcg, CCGguugguc, CCUguaaaug, CCUguaaauu, CCUguaagaa,
CCUguaagac, CCUguaagag, CCUguaagca, CCUguaagcg, CCUguaagga, CCUguaaguu, CCUguaggua, CCUguaggug,
CCUguaucuu, CCUguauggu, CCUguaugug, CCUgugagaa, CCUgugagca, CCUgugaggg, CCUgugaguc, CCUgugagug,
CCUgugaguu, CCUguggcuc, CCUgugggua, CCUgugugua, CCUguuagaa, CGAguaaggg, CGAguaaggu, CGAguagcug,
CGAguaggug, CGAguagguu, CGAgugagca, CGCguaagag, CGGgcaggca, CGGguaagcc, CGGguaagcu, CGGguaaguu,
CGGguaauuc, CGGguaauuu, CGGguacagu, CGGguacggg, CGGguaggag, CGGguaggcc, CGGguaggug, CGGguauuua,
CGGgucugag, CGGgugaccg, CGGgugacuc, CGGgugagaa, CGGgugaggg, CGGgugaggu, CGGgugagua, CGGgugagug,
CGGgugaguu, CGGgugauuu, CGGgugccuu, CGGgugggag, CGGgugggug, CGGguggguu, CGGguguguc, CGGgugugug,

CGGguguguu, CGGguucaag, CGGguucaug, CGGguuugcu, CGUguagggu, CGUguaugca, CGUguaugua, CGUgucugua,
CGUgugagug, CGUguuuucu, CUAguaaaug, CUAguaagcg, CUAguaagcu, CUAguaagua, CUAguaaguc, CUAguaagug,
CUAguaaguu, CUAguaauuu, CUAguaggua, CUAguagguu, CUAguaugua, CUAguauguu, CUAgugagua, CUCguaagca,
CUCguaagug, CUCguaaguu, CUCguaucug, CUCgucugug, CUCgugaaua, CUCgugagua, CUCgugauua, CUGguaaaaa,
CUGguaaaau, CUGguaaacc, CUGguaaacg, CUGguaaagc, CUGguaaaua, CUGguaaauc, CUGguaaaug, CUGguaaauu,
CUGguaacac, CUGguaacag, CUGguaaccc, CUGguaaccg, CUGguaacug, CUGguaacuu, CUGguaagaa, CUGguaagag,
CUGguaagau, CUGguaagca, CUGguaagcc, CUGguaagcu, CUGguaagga, CUGguaaggc, CUGguaaggg, CUGguaaggu,
CUGguaagua, CUGguaagug, CUGguaaguu, CUGguaauga, CUGguaaugc, CUGguaauuc, CUGguaauuu, CUGguacaac,
CUGguacaau, CUGguacaga, CUGguacaua, CUGguacauu, CUGguaccau, CUGguacguu, CUGguacuaa, CUGguacuug,
CUGguacuuu, CUGguagaga, CUGguagaua, CUGguagcgu, CUGguaggau, CUGguaggca, CUGguaggua, CUGguagguc,
CUGguaggug, CUGguaucaa, CUGguaugau, CUGguauggc, CUGguauggu, CUGguaugua, CUGguaugug, CUGguauguu,
CUGguauuga, CUGguauuuc, CUGguauuuu, CUGgucaaca, CUGgucagag, CUGgucccgc, CUGgucggua, CUGgucuggg,
CUGgugaagu, CUGgugaaua, CUGgugaauu, CUGgugacua, CUGgugagaa, CUGgugagac, CUGgugagca, CUGgugagcu,
CUGgugagga, CUGgugaggc, CUGgugaggg, CUGgugaggu, CUGgugagua, CUGgugaguc, CUGgugagug, CUGgugaguu,
CUGgugauua, CUGgugauuu, CUGgugcaga, CUGgugcgcu, CUGgugcgug, CUGgugcuga, CUGgugggag, CUGgugggga,
CUGguggggua, CUGgugggguc, CUGgugggug, CUGgugggguu, CUGgugugaa, CUGgugugca, CUGgugugcu, CUGguguggu,
CUGgugugug, CUGguguguu, CUGguuagcu, CUGguuagug, CUGguucgug, CUGguuggcu, CUGguuguuu, CUGguuugua,
CUGguuuguc, CUGguuugug, CUUguaaaug, CUUguaagcu, CUUguaagga, CUUguaaggc, CUUguaagua, CUUguaagug,
CUUguaaguu, CUUguacguc, CUUguacgug, CUUguaggua, CUUguagugc, CUUguauagg, CUUgucagua, CUUgugagua,
CUUgugaguc, CUUgugaguu, CUUguggguu, CUUgugugua, CUUguuagug, CUUguuugag, GAAguaaaac, GAAguaaagc,
GAAguaaagu, GAAguaaaua, GAAguaaauu, GAAguaagaa, GAAguaagcc, GAAguaagcu, GAAguaagga, GAAguaagua,
GAAguaagug, GAAguaaguu, GAAguaauau, GAAguaaugc, GAAguaauua, GAAguaauuu, GAAguaccau, GAAguacgua,
GAAguacguc, GAAguaggca, GAAguagguc, GAAguauaaa, GAAguaugcu, GAAguaugug, GAAguauguu, GAAguauuaa,
GAAgucagug, GAAgugagag, GAAgugagcg, GAAgugaggu, GAAgugaguc, GAAgugagug, GAAgugaguu, GAAgugauaa,
GAAgugauuc, GAAgugcgug, GAAguguggg, GAAguguguc, GAAguuggug, GACguaaagu, GACguaagcu, GACguaagua,
GACguaagg, GACguaugcc, GACguauguu, GACgugagcc, GACgugagug, GAGgcaaaug, GAGgcaagag, GAGgcaagua,
GAGgcaagug, GAGgcaaguu, GAGgcacgag, GAGgcaggga, GAGgcaugug, GAGgcgaagg, GAGguaaaaa, GAGguaaaac,
GAGguaaaag, GAGguaaaau, GAGguaaacc, GAGguaaaga, GAGguaaagc, GAGguaaagu, GAGguaaaua, GAGguaaauc,
GAGguaaaug, GAGguaaauu, GAGguaacaa, GAGguaacag, GAGguaacca, GAGguaaccu, GAGguaacuu, GAGguaagaa,
GAGguaagag, GAGguaagau, GAGguaagca, GAGguaagcc, GAGguaagcg, GAGguaagcu, GAGguaagga, GAGguaaggc,
GAGguaaggg, GAGguaaggu, GAGguaagua, GAGguaaguc, GAGguaauaa, GAGguaauac, GAGguaauau, GAGguaauca,
GAGguaaucu, GAGguaaugg, GAGguaaugu, GAGguaauug, GAGguaauuu, GAGguacaaa, GAGguacaac, GAGguacaga,
GAGguacagc, GAGguacagu, GAGguacaua, GAGguacauu, GAGguaccag, GAGguaccga, GAGguaccug, GAGguaccuu,
GAGguacuag, GAGguacuau, GAGguacucc, GAGguacugc, GAGguacugg, GAGguacugu, GAGguacuug, GAGguacuuu,
GAGguagaag, GAGguagaga, GAGguagagg, GAGguagagu, GAGguagauc, GAGguagcua, GAGguagcug, GAGguaggaa,
GAGguaggag, GAGguaggca, GAGguaggcu, GAGguaggga, GAGguagggc, GAGguagggg, GAGguaggua, GAGguaggug,
GAGguagguu, GAGguaguaa, GAGguaguag, GAGguaguau, GAGguagucu, GAGguagugc, GAGguagugg, GAGguaguua,
GAGguaguug, GAGguauaag, GAGguauacu, GAGguauagc, GAGguauaug, GAGguauauu, GAGguaucau, GAGguaucug,
GAGguaucuu, GAGguaugaa, GAGguaugac, GAGguaugag, GAGguaugcc, GAGguaugcg, GAGguaugcu, GAGguaugga,
GAGguauggg, GAGguauggu, GAGguaugua, GAGguauguc, GAGguaugug, GAGguauguu, GAGguauucc, GAGguauuga,
GAGguauugu, GAGguauuua, GAGguauuuc, GAGguauuug, GAGguauuuu, GAGgucaaca, GAGgucaagg, GAGgucaaug,
GAGgucacug, GAGgucagaa, GAGgucagag, GAGgucagcu, GAGgucagga, GAGgucaggc, GAGgucaggg, GAGgucaggu,
GAGgucagua, GAGgucauau, GAGgucaugu, GAGgucauuu, GAGguccaua, GAGguccauc, GAGguccggg, GAGguccggu,
GAGguccuug, GAGgucgggg, GAGgucucgu, GAGgucugag, GAGgucuggu, GAGgucuguc, GAGgucuguu, GAGgucuuuu,
GAGgugaaaa, GAGgugaaau, GAGgugaaca, GAGgugaagg, GAGgugaaua, GAGgugaauu, GAGgugacau, GAGgugacca,
GAGgugaccu, GAGgugacua, GAGgugacuu, GAGgugagaa, GAGgugagac, GAGgugagag, GAGgugagau, GAGgugagca,
GAGgugagcc, GAGgugagcg, GAGgugagcu, GAGgugagga, GAGgugaggc, GAGgugaggg, GAGgugagua, GAGgugagug,
GAGgugaguu, GAGgugauau, GAGgugaucc, GAGgugaucu, GAGgugauga, GAGgugaugg, GAGgugaugu, GAGgugauuc,
GAGgugcaca, GAGgugcaga, GAGgugcagc, GAGgugcagg, GAGgugccag, GAGgugccca, GAGgugccuu, GAGgugcggg,
GAGgugcgug, GAGgugcucc, GAGgugcugg, GAGgugcuua, GAGgugcuug, GAGguggaaa, GAGguggaau, GAGguggacc,
GAGguggacg, GAGguggagg, GAGguggcug, GAGgugggaa, GAGgugggag, GAGgugggau, GAGgugggca, GAGgugggcg,

GAGgugggcu, GAGgugggga, GAGguggggc, GAGgugggggg, GAGgugggua, GAGguggguc, GAGgugggug, GAGguggguu,
GAGgugguau, GAGgugguuc, GAGgugucau, GAGgugugag, GAGgugugau, GAGgugugca, GAGgugugcu, GAGgugugga,
GAGguguggg, GAGguguggu, GAGgugugua, GAGgugugug, GAGguuaaau, GAGguuaaga, GAGguuaaua, GAGguuaccg,
GAGguuagaa, GAGguuagac, GAGguuagag, GAGguuaggu, GAGguuagua, GAGguuaguc, GAGguuagug, GAGguuaguu,
GAGguuaugu, GAGguuauuc, GAGguucaaa, GAGguucaua, GAGguucuga, GAGguugaag, GAGguugcag, GAGguugcug,
GAGguuggaa, GAGguuggag, GAGguuggau, GAGguuggua, GAGguugguc, GAGguugguu, GAGguuguag, GAGguuucug,
GAGguuugag, GAGguuugga, GAGguuuggg, GAGguuugua, GAGguuuguu, GAGguuuuca, GAGguuuuga, GAGguuuugg,
GAGguuuuua, GAGguuuuuc, GAUguaaaau, GAUguaagca, GAUguaagcc, GAUguaaggu, GAUguaagua, GAUguaagug,
GAUguaaguu, GAUguacauc, GAUguaggua, GAUguauggc, GAUguaugua, GAUguauguu, GAUgucagug, GAUgugagag,
GAUgugagcc, GAUgugagcu, GAUgugagga, GAUgugaguc, GAUgugagug, GAUgugaguu, GAUgugggua, GAUgugggug,
GAUguguguu, GAUguuagcu, GAUguucagu, GAUguucgug, GAUguuuguu, GCAguaaagg, GCAguaagaa, GCAguaagga,
GCAguaagua, GCAguaaguc, GCAguaaguu, GCAguagaug, GCAguaggua, GCAguaugug, GCAguauguu, GCAgucagua,
GCAgucagug, GCAguccggu, GCAgugacuu, GCAgugagcc, GCAgugagcg, GCAgugagcu, GCAgugagua, GCAgugagug,
GCAgugaguu, GCAgugggua, GCAguuaagu, GCAguugagu, GCCguaaguc, GCCgugagua, GCGguaaagc, GCGguaaaua,
GCGguaagcu, GCGguaaggg, GCGguaagug, GCGguaauca, GCGguacgua, GCGguacuug, GCGguagggu, GCGguagugu,
GCGgugagca, GCGgugagcu, GCGgugaguu, GCGguggcuc, GCGgugugca, GCGguguguu, GCGguuaagu, GCGguuugca,
GCUgcuguaa, GCUguaaaua, GCUguaagac, GCUguaagag, GCUguaagca, GCUguaagga, GCUguaagua, GCUguaaguc,
GCUguaagug, GCUguaaguu, GCUguaggug, GCUguauggu, GCUgucagug, GCUguccuug, GCUgugagaa, GCUgugagcc,
GCUgugagga, GCUgugagua, GCUgugaguc, GCUgugagug, GCUgugaguu, GCUguggguu, GGAguaagag, GGAguaagca,
GGAguaagcc, GGAguaagcu, GGAguaagga, GGAguaagug, GGAguaaguu, GGAguaauuu, GGAguacugu, GGAguaggaa,
GGAguaggua, GGAguagguu, GGAguaguau, GGAguaugac, GGAguauggu, GGAgucaagu, GGAgugaggg, GGAgugagua,
GGAgugaguc, GGAgugagug, GGAgugaguu, GGAgugcuuu, GGAgugggca, GGAgugggug, GGAguuaagg, GGAguugaga,
GGCguaagcc, GGCguaggua, GGCguaggug, GGCgugagcc, GGCgugaguc, GGGguaaaca, GGGguaaacc, GGGguaaacu,
GGGguaagaa, GGGguaagag, GGGguaagau, GGGguaagca, GGGguaagcc, GGGguaagcu, GGGguaagga, GGGguaaggg,
GGGguaagua, GGGguaagug, GGGguaaguu, GGGguagaca, GGGguaggag, GGGguaggcc, GGGguaggga, GGGguaggua,
GGGguaggug, GGGguagguu, GGGguagugc, GGGguaucug, GGGguaugac, GGGguaugga, GGGguaugua, GGGguauguc,
GGGguaugug, GGGguauguu, GGGgucagua, GGGguccgug, GGGgucggag, GGGgucugug, GGGgugaaca, GGGgugaaga,
GGGgugagaa, GGGgugagau, GGGgugagcc, GGGgugagcg, GGGgugagcu, GGGgugagga, GGGgugaggc, GGGgugaggg,
GGGgugaguc, GGGgugagug, GGGgugaguu, GGGgugcgua, GGGgugggggu, GGGgugggua, GGGgugggug, GGGguggguu,
GGGgugugcg, GGGgugugua, GGGguguguc, GGGgugugug, GGGguuacag, GGGguuggac, GGGguuggga, GGGguuugcc,
GGGguuugua, GGUguaagaa, GGUguaagau, GGUguaagca, GGUguaagcc, GGUguaagcg, GGUguaaguc, GGUguaagug,
GGUguagguc, GGUguaggug, GGUguagguu, GGUguccgua, GGUgugagag, GGUgugagcc, GGUgugagcu, GGUgugagua,
GGUgugaguc, GGUgugcuuc, GGUguggcug, GGUgugguga, GGUgugucug, GGUguugaaa, GGUguugcug, GUAguaagau,
GUAguaagua, GUAguaagug, GUAguagcuu, GUAguaggua, GUAgucagua, GUAgugagua, GUAgugggugg, GUAguuaagu,
GUAguuucug, GUCguaagug, GUCgugagug, GUCgugaguu, GUGgcaagua, GUGgcuugua, GUGguaaaau, GUGguaaaga,
GUGguaaauu, GUGguaacau, GUGguaacua, GUGguaagaa, GUGguaagac, GUGguaagag, GUGguaagau, GUGguaagca,
GUGguaagcg, GUGguaagcu, GUGguaagga, GUGguaaggc, GUGguaagua, GUGguaaguc, GUGguaagug, GUGguaaguu,
GUGguaauga, GUGguaauuc, GUGguaauuu, GUGguacaug, GUGguacgau, GUGguacuau, GUGguacuug, GUGguagaua,
GUGguagcgc, GUGguaggga, GUGguagguc, GUGguaggug, GUGguagguu, GUGguauaaa, GUGguaucuc, GUGguaugaa,
GUGguaugau, GUGguaugca, GUGguaugua, GUGguauguu, GUGguccgug, GUGgucuggc, GUGgugaaac, GUGgugagaa,
GUGgugagau, GUGgugagca, GUGgugagcu, GUGgugagga, GUGgugaggc, GUGgugagug, GUGgugaguu, GUGgugauua,
GUGgugauuc, GUGgugcgau, GUGgugcuua, GUGgugggaa, GUGgugggua, GUGguggguc, GUGguguccg, GUGguuagca,
GUGguuaggu, GUGguuagug, GUGguuugca, GUGguuugua, GUUguaaggu, GUUguaagua, GUUguaaguc, GUUguaaguu,
GUUguaccac, GUUguagcgu, GUUguaugug, GUUguauguu, GUUgucugug, GUUgugagcu, GUUgugagug, GUUgugaguu,
GUUgugggua, GUUguggguu, UAAguaaaug, UAAguaacua, UAAguaagaa, UAAguaagag, UAAguaagau, UAAguaagca,
UAAguaagcu, UAAguaagga, UAAguaaggu, UAAguaagua, UAAguaaguc, UAAguaagug, UAAguaaguu, UAAguaauaa,
UAAguacuag, UAAguaguuu, UAAguauaaa, UAAguauaca, UAAguaugua, UAAguauuau, UAAguauuuu, UAAgucuuuu,
UAAgugagac, UAAgugagga, UAAgugaggg, UAAgugagua, UAAgugaguc, UAAgugagug, UAAgugaguu, UAAgugaucc,
UAAgugauuc, UAAgugcgug, UAAguuaagu, UAAguuccag, UAAguucuuu, UAAguuguaa, UAAguuguau, UAAguuuguu,
UACguaacug, UACguaagaa, UACguaagau, UACguaagua, UACguaagug, UACguauccu, UACgucuggc, UACgugacca,
UAGgcaagac, UAGgcaaguc, UAGgcagguc, UAGgcgugug, UAGguaaaaa, UAGguaaaac, UAGguaaaag, UAGguaaaau,

UAGguaaaca, UAGguaaaga, UAGguaaaua, UAGguaaauc, UAGguaaaug, UAGguaaauu, UAGguaacac, UAGguaacag,
UAGguaacau, UAGguaacca, UAGguaacgg, UAGguaacua, UAGguaacuc, UAGguaacug, UAGguaacuu, UAGguaagac,
UAGguaagag, UAGguaagau, UAGguaagca, UAGguaagcc, UAGguaagcu, UAGguaagga, UAGguaaggc, UAGguaaggg,
UAGguaagua, UAGguaaguc, UAGguaagug, UAGguaaguu, UAGguaauag, UAGguaauau, UAGguaaucu, UAGguaauga,
UAGguaaugg, UAGguaaugu, UAGguaauua, UAGguaauuc, UAGguaauuu, UAGguacagc, UAGguacagu, UAGguacauu,
UAGguaccag, UAGguaccua, UAGguaccuu, UAGguacgag, UAGguacgua, UAGguacguu, UAGguacuau, UAGguacuga,
UAGguacugg, UAGguacuuc, UAGguacuuu, UAGguagcgg, UAGguaggaa, UAGguaggac, UAGguaggau, UAGguaggga,
UAGguagggg, UAGguaggua, UAGguagguc, UAGguaggug, UAGguagguu, UAGguaguaa, UAGguagucu, UAGguagugg,
UAGguagugu, UAGguaguuu, UAGguauaaa, UAGguauaac, UAGguauaag, UAGguauaau, UAGguauaca, UAGguauacu,
UAGguauaua, UAGguauauc, UAGguauauu, UAGguaucag, UAGguaucua, UAGguaucuc, UAGguaugaa, UAGguaugag,
UAGguaugca, UAGguaugga, UAGguauggc, UAGguauggu, UAGguaugua, UAGguauguc, UAGguaugug, UAGguauguu,
UAGguauuaa, UAGguauuac, UAGguauuau, UAGguauuca, UAGguauucc, UAGguauucu, UAGguauuga, UAGguauuua,
UAGguauuuc, UAGguauuuu, UAGgucacuc, UAGgucagcu, UAGgucaggu, UAGgucagua, UAGgucagug, UAGgucaguu,
UAGgucaucu, UAGgucauug, UAGguccaau, UAGguccugu, UAGgucucaa, UAGgucucgc, UAGgucuggc, UAGgucuguc,
UAGgucugug, UAGgugaagu, UAGgugaaua, UAGgugaaug, UAGgugaauu, UAGgugacau, UAGgugacca, UAGgugacua,
UAGgugagaa, UAGgugagac, UAGgugagag, UAGgugagau, UAGgugagcc, UAGgugagcu, UAGgugagga, UAGgugaggc,
UAGgugaggu, UAGgugagua, UAGgugaguc, UAGgugagug, UAGgugauca, UAGgugauuc, UAGgugauuu, UAGgugcaua,
UAGgugcauc, UAGgugccgu, UAGgugccug, UAGgugcgca, UAGgugcgua, UAGgugcgug, UAGgugcuga, UAGguggaua,
UAGguggggaa, UAGgugggac, UAGgugggag, UAGgugggau, UAGgugggcc, UAGgugggcu, UAGguggguu, UAGguggugu,
UAGguguaaa, UAGgugugaa, UAGgugugag, UAGgugugca, UAGgugugcc, UAGgugugcg, UAGguguggu, UAGgugugua,
UAGgugugug, UAGguguugg, UAGguuaagc, UAGguuagac, UAGguuagcc, UAGguuaggc, UAGguuagua, UAGguuaguc,
UAGguuagug, UAGguucccc, UAGguucuac, UAGguuggua, UAGguugguu, UAGguugucc, UAGguuuauu, UAGguuugcc,
UAGguuugua, UAGguuuguc, UAGguuugug, UAGguuuguu, UAGguuuuuc, UAGguuuuug, UAUguaagaa, UAUguaagau,
UAUguaagca, UAUguaagcc, UAUguaagua, UAUguaaguc, UAUguaagug, UAUguaaguu, UAUguacgug, UAUguacguu,
UAUguagguc, UAUguagguu, UAUguauccu, UAUguaucuc, UAUguaugua, UAUguauguc, UAUguaugug, UAUguauuau,
UAUgucagaa, UAUgucugua, UAUgugaaua, UAUgugacag, UAUgugagua, UAUgugagug, UAUgugaguu, UAUgugggca,
UAUgugugua, UAUguguuua, UAUguuuugu, UCAgcgacau, UCAguaaaau, UCAguaaaua, UCAguaacug, UCAguaagaa,
UCAguaagag, UCAguaagau, UCAguaagca, UCAguaagcc, UCAguaagcu, UCAguaaggg, UCAguaagua, UCAguaaguc,
UCAguaagug, UCAguaaguu, UCAguaucuu, UCAguaugga, UCAguauggu, UCAgucccca, UCAgugagca, UCAgugagcu,
UCAgugagua, UCAgugagug, UCAgugaguu, UCAgugauug, UCAgugggug, UCAguugagc, UCAguugauu, UCAguuuagu,
UCCguaagca, UCCguaagcu, UCCguaaguc, UCCguaagug, UCCguaauag, UCCguacuua, UCCguaugua, UCCguauguu,
UCCgugagau, UCCgugaguc, UCGguaaauu, UCGguaagag, UCGguaagcu, UCGguacauc, UCGguacucc, UCGguagacc,
UCGguagguu, UCGguaguaa, UCGguaugug, UCGguauguu, UCGguauuga, UCGgucagua, UCGgucuuag, UCGgugaagu,
UCGgugagaa, UCGgugagca, UCGgugaggc, UCGgugagua, UCGgugcgcu, UCGgugcuuu, UCGgugguuu, UCGguuagcu,
UCUguaaaag, UCUguaagaa, UCUguaagau, UCUguaagca, UCUguaagcu, UCUguaagua, UCUguaaguc, UCUguaagug,
UCUguaaguu, UCUguaauaa, UCUguaauga, UCUguaaugu, UCUguaggua, UCUguagguu, UCUguauaua, UCUguaugac,
UCUguaugua, UCUguccucg, UCUgugagag, UCUgugagcu, UCUgugagga, UCUgugagua, UCUgugaguc, UCUgugagug,
UCUgugaguu, UCUgugcgua, UCUgugugag, UGAguaacuu, UGAguaagau, UGAguaagca, UGAguaagcu, UGAguaaggc,
UGAguaaggu, UGAguaagua, UGAguaaguc, UGAguaagug, UGAguaaguu, UGAguaaucc, UGAguaauua, UGAguacagu,
UGAguacgua, UGAguacguu, UGAguacugu, UGAguagcug, UGAguaggua, UGAguauaaa, UGAguaugcu, UGAguaugga,
UGAguaugua, UGAguauguc, UGAguauguu, UGAgucagag, UGAgucuacg, UGAgugaaua, UGAgugaauu, UGAgugagaa,
UGAgugagau, UGAgugagca, UGAgugagcc, UGAgugagga, UGAgugagua, UGAgugagug, UGAgugaguu, UGAgugggaa,
UGAguuaaga, UGAguuaaug, UGAguuacgg, UGAguuaggu, UGAguucuau, UGAguugguu, UGAguuguag, UGAguuuauc,
UGCguaaguc, UGCguaagug, UGCguacggc, UGCguacggg, UGCguaugua, UGGgcaaguc, UGGgcaagug, UGGgcacauc,
UGGgccacgu, UGGgccccgg, UGGguaaaau, UGGguaaagc, UGGguaaagg, UGGguaaagu, UGGguaaaua, UGGguaaaug,
UGGguaaauu, UGGguaacag, UGGguaacau, UGGguaacua, UGGguaacuu, UGGguaagaa, UGGguaagac, UGGguaagag,
UGGguaagau, UGGguaagca, UGGguaagcc, UGGguaagcu, UGGguaaggg, UGGguaaggu, UGGguaagua, UGGguaaguc,
UGGguaagug, UGGguaaguu, UGGguaaugu, UGGguaauua, UGGguaauuu, UGGguacaaa, UGGguacagu, UGGguacuac,
UGGguaggga, UGGguagguc, UGGguaggug, UGGguagguu, UGGguaguua, UGGguauagu, UGGguaugaa, UGGguaugac,
UGGguaugag, UGGguaugua, UGGguauguc, UGGguaugug, UGGguauguu, UGGguauuug, UGGgucuuug, UGGgugaccu,
UGGgugacua, UGGgugagac, UGGgugagag, UGGgugagca, UGGgugagcc, UGGgugagga, UGGgugaggc, UGGgugaggg,

UGGgugagua, UGGgugaguc, UGGgugagug, UGGgugaguu, UGGgugcgug, UGGguggagg, UGGguggcuu, UGGgugggggg, UGGgugggua, UGGgugggguc, UGGgugggug, UGGgugggguu, UGGgugugga, UGGgugugguc, UGGgugugug, UGGguguguu, UGGguguuua, UGGguuaaug, UGGguuaguc, UGGguuagug, UGGguuaguu, UGGguucaag, UGGguucgua, UGGguuggug, UGGguuuaag, UGGguuugua, UGUgcaagua, UGUguaaaua, UGUguaagaa, UGUguaagac, UGUguaagag, UGUguaaggu, UGUguaagua, UGUguaaguc, UGUguaaguu, UGUguacuuc, UGUguaggcg, UGUguaggua, UGUguaguua, UGUguaugug, UGUgucagua, UGUgucugua, UGUgucuguc, UGUgugaccc, UGUgugagau, UGUgugagca, UGUgugagcc, UGUgugagua, UGUgugaguc, UGUgugagug, UGUgugcgug, UGUgugggug, UGUgugggguu, UGUgugugag, UGUguguucu, UGUguuuaga, UUAguaaaua, UUAguaagaa, UUAguaagua, UUAguaagug, UUAguaaguu, UUAguaggug, UUAgugagca, UUAgugaguu, UUAguuaagu, UUCguaaguc, UUCguaaguu, UUCguaauua, UUCgugagua, UUCgugaguu, UUGgcaagug, UUGgccgagu, UUGguaaaaa, UUGguaaaau, UUGguaaaga, UUGguaaagg, UUGguaaagu, UUGguaaauc, UUGguaaaug, UUGguaaauu, UUGguaacug, UUGguaacuu, UUGguaagaa, UUGguaagag, UUGguaagcu, UUGguaagga, UUGguaaggg, UUGguaagua, UUGguaagug, UUGguaaguu, UUGguaauac, UUGguaauca, UUGguaaugc, UUGguaaugu, UUGguaauug, UUGguaauuu, UUGguacaua, UUGguacgug, UUGguagagg, UUGguaggac, UUGguaggcg, UUGguaggcu, UUGguaggga, UUGguaggua, UUGguagguc, UUGguaggug, UUGguauaaa, UUGguauaca, UUGguauauu, UUGguaucua, UUGguaucuc, UUGguaugca, UUGguaugua, UUGguaugug, UUGguauguu, UUGguauugu, UUGguauuua, UUGguauuuu, UUGgucagaa, UUGgucagua, UUGgucucug, UUGgucugca, UUGgugaaaa, UUGgugacug, UUGgugagac, UUGgugagau, UUGgugagca, UUGgugagga, UUGgugaggg, UUGgugagua, UUGgugaguc, UUGgugagug, UUGgugaguu, UUGgugaugg, UUGgugauua, UUGgugauug, UUGgugcaca, UUGgugggaa, UUGguggggc, UUGgugggua, UUGguggguc, UUGgugggug, UUGguggguu, UUGguguggu, UUGguguguc, UUGgugugug, UUGguguguu, UUGguuaagu, UUGguuagca, UUGguuagug, UUGguuaguu, UUGguuggga, UUGguugguu, UUGguuugua, UUGguuuguc, UUUgcaagug, UUUguaaaua, UUUguaaaug, UUUguaagaa, UUUguaagac, UUUguaagag, UUUguaagca, UUUguaaggu, UUUguaagua, UUUguaaguc, UUUguaagug, UUUguaaguu, UUUguaauuu, UUUguacagg, UUUguacgug, UUUguacuag, UUUguacugu, UUUguagguu, UUUguauccu, UUUguauguu, UUUgugagca, UUUgugagug, UUUgugcguc, UUUguguguc, 및 uGGguaccug.

[0412] 추가의 예시적인 유전자 서열 및 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AAGgcaagau, AUGguaugug, GGGgugaggc, CAGguaggug, AAGgucagua, AAGguuagag, AUGgcacuua, UAAguaaguc, UGGgugagcu, CGAgcugggc, AAAgcacccc, UAGgugggggg, AGAguaacgu, UCGgugaugu, AAUgucaguu, AGGgucugag, GAGgugacug, AUGguagguu, GAGgucuguc, CAGguaugug, CAAguacugc, CACgugcgua, CCGgugagcu, CAGguacuuc, CAGgcgagag, GAAgcaagua, AGGgugagca, CAGgcaaguc, AAGgugaggc, CAGguaagua, CCAguugggu, AAGguguggg, CAGguuggag, CCGguaugaa, UGGguaaugu, CAGgugaggu, AGAguaauag, CAGguaugag, AUGguaaguu, UUGguggguc, UUUguaagca, CUCguaugcc, UAGguaagag, UAGgcaaguu, GGAguuaagu, GAGguaugcc, AAGguguggu, CAGgugggug, UUAguaagua, AAGguuggcu, UGAguaugug, CCAgccuucc, CCUguacgug, CCUguaggua, CAGguacgcu, GAGguucuuc, AAGguugccu, CGUguucacu, CGGgugggga, UAGgugggau, CGGguaagga, AAGguacuau, GGGguaagcu, ACGguagagc, CAGgugaaga, GCGguaagag, CAGguguugu, GAAguuugug, AUGgugagca, CGGguucgug, AUUguccggc, GAUgugugug, AUGgucuguu, AAGguaggau, CCGguaagau, AAGguaaaga, GGGgugaguu, AGGguuggug, GGAgugagug, AGUguaagga, UAGguaacug, AAGgugaaga, UGGguaagug, CAGguaagag, UAGgugagcg, GAGguaaaaa, GCCguaaguu, AAGguuuugu, CAGgugagga, ACAgcccaug, GCGgugagcc, CAGguaugca, AUGguaccua, CAAguaugua, AUGguggugc, UAAguggcag, UAGguauagu, CUGguauuua, AGGguaaacg, AUAguaagug, UUGguacuga, GGUguaagcc, GAGguggaua, GAUguaagaa, ACGgucaguu, UAAguaaaca, AAGguaucug, AGGguauuug, AAGgugaaug, CUGgugaauu, CAGguuuuuu, CAUguaugug, UUGguagagg, AAGguaugcc, CAGgugccac, UCGguauuga, AAGguuugug, AAUguacagg, CAUguggguu, CAUgugaguu, UUGguaaugu, AGUguaggug, GAGguaacuc, GAGguggcgc, CUGguaauug, GAGguuugcu, UGUguacgug, UAGguaaaga, CUAguaggca, UCUgugaguc, UCUguaaggc, CAGguuugug, GAGguagggc, AAGguaacca, ACUgugaguu, UAGguaauag, AAAguaagcu, AUGgugagug, UAGguuugug, AACguaggac, GUAgcaggua, GAGgucagac, AGGguaugaa, GAGguuagug, CAGgcacgug, GGGgcaagac, CAGguguguc, CAGguauuga, CAGguauguc, AAGgcaaggu, UUGgugagaa, AAGguaaaau, GGGguaagua, AAGguaucuu, GACgugaguc, UAUguaugcu, AAGguacugu, CAGgugaacu, CACguaaaug, AAGgugugau, GAAguauuug, AAGgucugug, AAGguggagg, AAGguauaug, CAGguucuua, AGGguaacca, CAGgugucac, AAAguucugu, UUGgugaguu, CAAgugaguc, UAGguagguc, GCGgugagcu, AUUgugagga, CAGgugcaca, CAGguuggaa, CUGgucacuu, GGAguaagug, GAGgugggcu, AAGguacuug, AGGguaggau, AAUguguguu, ACAguuaagu, GAGgugugug, AAGgcgggcu, AUAgcaagua, AAGguuguua, CAAgcaaggc, GUGguaauua, UCUguucagu, AGGguaggcc, AAGguaucau, UAGguaccuu, AAGguaugac, GGAguaggua, UAAguuggca, AGUgugaggc, GAGguuugug, UGGgucugcu, CAGgugaucc, CAGgucagug, AAGguaaggg, CAGgugcagu, GAGgugggguc, GCUgugagug, AAGguggagu, GGGgucaguu, AGCguaagug, AGAguaugaa, GGGguagggu,

AAGgccagca, CGAguaugcc, GUGgugagcg, AAUguaaauu, CAGgugcgca, GGUguaugaa, CUUgugaguu, AAGguaucuc,
AGAguaagga, UAGguaagac, GAGgugagug, CAGguguguu, UUGgugagua, AGGgcgaguu, CAGguuuugc, UUUgugaguu,
AGGguaagca, GAGguccucu, CCAgcaggua, GAGguucgcg, CAGgugaucu, ACUguaagua, AAGguaaauc, CAGgcaaaua,
GUGguaagca, CAGguuaaau, UUGguaauaa, UAUguaggua, CAGguaguau, AAGgugugcc, UGGguaagag, CAGgcaagca,
UUGguaaggg, AAGgcaggug, ACGguaaaug, GCUgugagca, AUGguacaca, GUAguguguu, ACUguaagag, CCCgcagguc,
GAGgugagcc, GAGgugcugu, UAAguaugcu, GAGgccaucu, UCAgugagug, CAGgugcuac, AAUgugggug, GAGgugugaa,
CUGguagguc, GUGgcgcgcg, CAGgugcaaa, UAAguggagg, CAUgugggua, GAGguagggu, AAAgugaguu, AGGguucuag,
UGUgugagcu, AGGgugaauc, CAGgucaggg, AAGgucccug, CUGguagagu, UAGgucaguu, AAAguaaggg, CAAguaugug,
CAGgugcuuu, AAGguaauuc, GGGgugcacg, ACUgugcuac, CAGguaccua, CAGguagcuu, UGGgugaggc, CUGguacauu,
AGGguaaucu, CAGguacaag, CAGguaauuc, AGGgcacuug, UAGgugagaa, GAGguaaugc, CCAgugaguu, AAAguaugug,
CUGgugaauc, UAUguaugua, CCUgcaggug, CAGguaucug, GAGgugaggu, CUGguaaaac, UGUgugugcu, CAGguuaagu,
CAGguaaucc, UAGguauuug, UGGguagguc, CAGguaacag, AGCgugcgug, AAGgucagga, GGUgugagcc, CUGguaagua,
GGGgugggca, AAGgugggaa, CAGgugagug, CUGguuguua, CAGguaauag, UAGgugaguu, AGAguaaguu, UAGguaaucc,
CCGgugacug, GUCgugauua, CUUguaagug, UAGguaguca, CUGguaaguc, AGGgugagcg, CAGguaugga, AUUgugacca,
GUUgugggua, AAGguacaag, CUAgcaagug, CUGgugagau, CAGgugggca, AUGgcucgag, CUGguacguu, UUGgugugua,
GAGgugucug, GAGgugggac, GGGgugggag, GCAgcgugag, GAGguaaaga, GAGguaugua, AAGgugagac, AAGguacaau,
CUGguaugag, AACguaaaau, GUGguaggga, CUGguaugug, CUUguaagca, AAGguaggga, AUUguaagcc, AUGguaagcu,
CAGgugaauu, UAGgugaaua, CAAguaugga, AUGguauggc, GAGgucaugc, CAGguacccu, ACAgugagac, CAGgucugau,
GAAguugggu, CUGgugcgug, CAGguacgag, ACAgugagcc, AAGguaagua, GGAguaaggc, GAGgugugua, AAGgucauuu,
CAGguagucu, AUGguaucug, AAGguaaacu, GAGguaggug, CUGguaagca, AGGguaagag, AAAguaaagc, CAGguuugag,
GAGgcgggua, CGAguacgau, CAGguuguug, AAAguauggg, UAGgcugguc, AAGguaagga, AAGguuuccu, UUGguaaaac,
GAGguaagua, CAGguucaag, UGGguuaugu, GAGgugaguu, ACGgugaaac, GAUguaacca, AAGgugcggg, CCGguacgug,
GAUgugagaa, GUGgcgguga, CAGguauuag, GAGguuggga, AAGgcuagua, AAGgugggcg, CAGgcaggga, AAUguuaguu,
GAGguaaagg, CAGgugugcu, CUGguaugau, AUGguuaguc, CUGgugagaa, CAGgccggcg, CAGgugacug, AAAguaaggu,
UAAguacuug, AAGguaaagc, UCGguagggg, CAGguaggaa, AGUguaagca, CCCgugagau, GUGguuguuu, CAGguuugcc,
AGGguauggg, UAAguaagug, GAGguaagac, GAUguagguc, CAAguaggug, AUAguaaaua, GAGguugggg, GAGgcgagua,
CAGguagugu, GUGguaggug, CAAgugagug, AAGgugacaa, CCAgcguaau, ACGgugaggu, GGGguauauu, CAGgugagua,
AAGgugcgug, UAUguaaauu, CAGgucagua, ACGguacuua, GAGgucagca, UAAguaugua, GGGgucagac, AAUgugugag,
UCCgucagua, CAGgugcuuc, CCAguuagug, CCGgugggcg, AGGgugcaug, GGGguaggau, UAGgugggcc, GAGguguucg,
UUGgcaagaa, UCCguaagua, CAGguguaag, CUCgugagua, GAGguguuuu, GAGgugagca, GAGguaaagu, AAGguacguu,
CAGguccagu, AUGgugaaac, GUAgugagcu, CAGgugaaaa, AGGguacagg, AAGguaacgc, AAGguauacc, CCUgugagau,
GGGguacgug, GAGguauggu, UAGguauuau, GAAguaggag, UCGguaaggg, CCGguaagcg, GAAguaauua, CAGgugaguc,
AAGgucaaga, AUGguaaguc, CAGgugagcu, CCAguuuuug, CAGgugggag, AAGguauuau, AAGguaaaua, AAGgugcugu,
AAAguacacc, CUGguucgug, UCAguaaguc, GAAguacgug, CAGgugacaa, UGGguaagaa, UGUguagggg, GAGguaggca,
UUGgugaggc, AUGgugugua, CAGguccucc, UUGguaaaug, GCUgugaguu, AUGgucugua, CAUgcaggug, CUGguacacc,
CAGguccuua, CAAguaaucu, AUGgcagccu, AAGgucagaa, AACgugaggc, CAGgcacgca, ACGguccagg, UCUguacaua,
GAGgugauua, ACGguaaaua, AUGguaacug, CAGgcgcguu, CAGguauaga, AAGguuuguu, CAGguaugaa, UAGguuggua,
CUGgugagac, CAGguuagga, AUGgugacug, UUGguauccc, CUUguaggac, AAAguguguu, CAGguuucuu, GGGguauggc,
GGGguaggac, ACUguaaguc, AUCguaagcu, UAGguucccc, GGUgugagca, CUGguuggua, GGGguuaggg, UGAguaagaa,
GAGguauucc, UGGguuaguc, CAGgcucgug, UAGguagagu, UAGgugcccu, AAAgugagua, GAGguucaua, UUGguaagag,
ACCgugugua, UAUguaguau, UGGguaauag, CAGgucugaa, AAAguauaaa, GUGgugaguc, AGUgugauua, UUGgugugug,
CAGgugaugg, GCUgugagua, CAGguacaug, AAGguacagu, GAAguuguag, CAGgugauua, UAGgugaauu, GGUguuaaua,
CAGguauuua, CAAguacucg, CAAguaagaa, AAGguaccuu, ACGgugaggg, UGAgcaggca, GGGgugaccg, GAGguaaaug,
CGGguuugug, AAGgugagcg, GUGguaugga, CUGguaagga, GAGguaccag, CCGgugagug, AAGguuagaa, GAGguacuug,
AGAguaaaac, UCUgugagua, AAGgcgggaa, CAGguaugcg, AGGguaaaac, AAGgugacug, AGGguauguu, AAGguaugua,
CAGgucucuc, CAGgcaugua, CUGguaggua, AAGgucaugc, CAGguacaca, GAUguacguu, ACAguacgug, ACGguaccca,
CAGguagugc, ACAguaagag, GGUgcacacc, GAGguguaac, AAGgugugua, UAGguacuua, GCGguacugc, UGGguaaguc,
CAUguaggua, CAGguaggau, CAGgucuggc, GUGguuuuaa, CAGgugggaa, UGGgugagua, CGAgugagcc, AAGguauggc,
AGUguuguca, CAGgugauuu, UAGguaucuc, UAAguauguu, AAGguugagc, AGAguaaaga, GGUguaagua, GGGgugagcu,
CAGguauaau, GAGguacaaa, AUGguaccaa, UAGguagggg, UGAgucagaa, AAGgcaauua, UUGguaagau, CAGguacaga,
AGAguuagag, CAGgugcguc, GAGguauuac, ACGguacaga, CAGgucuucc, AAGguaaggu, GAGguaauuu, AGUguaggcu,

AAAguaagcg, CCUguaagcc, AGGgugauuu, UGUguaugaa, CUGguacaca, AGGguagaga, AUAguaagca, AGAguaugua,
UUGgucagca, CAGgcaaguu, AAGguauaua, AAGgucugga, CAGguacgca, AGGgugcggg, AUGguaagug, AAAgugauga,
UGCgugagua, AGAguaggga, UGUguaggua, UAGguaggau, UAAgugagug, GCUguaagua, GAAguaagaa, UCGgugaggc,
UAGguauuuu, AAGguacaca, AAGguaggua, UGGguagguu, ACAgcaagua, GAGguaggag, UGGgugaguu, GCGgugagau,
CCUguagguu, CAGgugugua, CUGguaagcc, AAGgugauuc, CAGguagcua, GUUguaagug, AUGguaagca, AUAguaggga,
GGGguucgcu, CCGgucagag, GUAguaugag, CGUguaagau, UGAguaggca, UCAguaugua, GAGguaucug, AGAguauuuu,
AAGguuguag, AGUguaaguu, CGGguaaguu, UCGgugcgga, UAGguaagua, GAAguuagau, GCUgugagac, CAGgcaggua,
CAGguagggg, UAAguuaaga, AUGguggguu, UAGguaaguu, CUGguaaauu, CCGguaagga, GAGgcaggca, CAUguaagug,
AAGgugccua, UUGguaggga, AAGguaaaca, CGGgugugag, GGGgugugag, UCCguggguc, ACGguaaauc, UCAguaggua,
CAGgucagcc, CAGgcggugg, CGAguaagcu, CCCgugagca, AAAguaauga, CUGguaagcu, CGGguaacca, CAGgucgcac,
GAGguaggcc, UAGgugagcc, UAGguaggca, GCGgugcgug, AUGgugagua, GGGgugaggg, GAGgucacac, CAGguaggcc,
CAAgugcuga, GUCgucuuca, CAUguaagaa, GUAguaagga, UAGguuugua, CAAguuagag, AAGguagagu, AAGgugagau,
AAAguaggua, ACAgugaauc, CAGgugugcg, CAGgucggcc, AAGguaguau, ACUgucaguc, UCUgcagccu, CGAguaagug,
AGAguaauua, AGUgugagug, CCGgugagcg, AAGguaaccu, AAGguugugg, AAGgcauggg, AAGgucagag, ACGguaaggu,
GGGgugagca, GAGguugcuu, AAGguaucgc, CCGguaaagg, AAAguuaaug, UAGguacgag, ACCguaauua, GGGguaagga,
CCGguaacgc, CAGgucagaa, AAGguacuga, GAGgugacca, GGGgugagcc, AAGguacagg, AUGguaauua, CAGgugagag,
AAGgugacuc, AUAguaagua, GAGguaaacc, CAGgugggau, CAGgugagaa, AGGguaaaaa, GAGgugugac, CACguaagcu,
CAGguccccc, CAGgucaggu, CGGguaaguc, ACGguauggg, GAUguaaguu, CAAguaauau, CAGguugggg, CCUgugcugg,
AAGguaugau, AGGguagagg, AAGguggguu, CAGgugugaa, UUGguaugug, UUGguaucuc, GGGgugagug, CUGgugugug,
AGGguagggc, GUGgugagua, CAGguaugua, AAGguacauu, UUAguaagug, AAUguauauc, CUUguaagua, GAGguuagua,
CAGguaaggu, CAGguaaugu, AGGgugaggc, CAGguauuuc, CAGgucugga, GGGgugugcu, UAGgugagug, AAUguaaccu,
UAAgugaguc, CAGgugcacu, ACGguaagua, GAGguauccu, UCUguaaguc, CAGguauuca, UGUguaagug, CCAgcaaggc,
GAGgugaagg, AAUguggggu, UCGgugcgug, UUGguaaggc, GAGguaagug, AAAguaagau, UAGgucuuuu, GAGgucugau,
CCAguuagag, UGGgugaaaa, AGAguaagau, CAGguaauug, CAGgccgguc, CCGguaagag, GAGgugagcu, CUGguaagac,
CAGgugagau, CUGguuuguu, UGGguaggua, CAGguuagug, CAGguguucg, CGGguagguc, GUGguacaua, AAGguacuaa,
GAUgugagua, UGUguaagac, GAGguagccg, UAGgugaucu, CAGguacgug, CUUgucaguc, GAGguaucac, GAGguaauga,
AAGguaacac, CAGguaaagc, AAGgcaagua, CGCgugagcc, AGUgugcguu, GAUguaagca, AAGguaauag, GGAgcaguug,
AGCguaagau, AAGgucaggc, GAGguauuca, AAUguaaagu, CAGguaacaa, UCGguaggug, AAAguaaguc, CGGgugcagu,
GGUgugugca, UGAgugagaa, CACguguaag, GUGguuggua, GCAgccuuga, CGAgugugau, CAGguauaua, UAUguaugug,
CCCgugguca, AUGguaagac, GAGgugugga, AGUguauccu, UGAguguguc, UGGguaaucu, AUGgcagguu, GAGguaagau,
UCAgcagcgu, AAGgugggau, CGGgugcgcu, CAGgugucug, AGCgugguaa, AAUgugaaug, UCGgugagac, UAGguaaagc,
CUGguaaaag, CCGgugcgga, CAGguacuca, CAGguagcaa, GAAguugagu, GAGguggagg, AGGguaugag, UAGguaugcu,
UAGgugagac, CAGguaauua, CGUguaagcc, CUUguaaguu, AAGguaacuu, UCGgcaaggc, GAGguucucg, GAGgugggcg,
AAGgcaugug, CUGguauguu, UAAgucauuu, CAUguaauua, AAUguaaaga, UAGgugcuca, AAGguaaugg, GAGguacuga,
UGGguaagua, UGGguaaaaa, AAGgugagcu, UACgugaguu, AGGgugagcc, CGGgugagga, UGGgugagag, GGUguaagcu,
CGGguggguu, CCAgcuaagu, AAGguuuguc, GAGguuagac, GAGguaccuc, UUUguaaguu, GAGguuagga, CAGguaggga,
AGGguaauac, UGCgugugua, CCAguaacca, AGGgucuguc, UGGguaugua, GUGguaagcu, CAGguaaccu, AAGgugaguu,
UAGguucgug, AAAguuagua, UGGgcaaguc, AAGgcacagu, GUUguaaguc, AAGguuugcc, CUUgcauggg, GCGgugagua,
GGGguaagcg, GCCguaagaa, GAGgucggga, UUGguauugu, AGUgugagac, CUGgugggga, AGAguaaggu, CCGguggguc,
CAGguauucu, UGGguaacgu, UUGgugagag, UAGguacccu, GGGgugcguc, AAGgcaggag, ACGguacauu, GAGguaguua,
CAGguauggg, UUUguguguc, CAGguacuua, AUGguauacu, AGUgugagcc, ACAguaacga, CUGguaccca, CAGguaaccc,
GGAguaagua, GAGgugggug, ACUguauguc, ACGgugagua, CUGguaaugu, AAGguaucag, CAGgugcccc, AGUgucagug,
AAGguaggag, GGAguaugug, UUGguauuuu, CCUguuguga, UUUguaagaa, UAGguaacau, CAGguaagca, CAGgucacag,
CAGgugugag, UAGguuugcg, CUGguaagaa, ACGguuguau, AAGguugggg, AAGgugaauu, GGGguuaguu, ACGguaaggc,
CAGguuuaag, CUGguaaguu, GGGgugagag, UGGgugggguu, GAGguuuguu, UGGguaaaug, CAGgcaggcc, CACgugcagg,
AAGgugagcc, CAAguaagug, CAGgucaguc, GCGguauaau, UAGguaaagu, UAGguggauu, GAGgucugga, UCGgucaguu,
UGGguaacug, AAGguuugau, UGUgcuggug, UGUguaccuc, UGGguacagu, AUCgucagcg, CAGgucuugg, GAAguuggua,
GAAguaaaga, UUGguaagcu, UAGguaccag, AGGguaucau, CAGguaaaaa, ACGguaauuu, AUUguaaguu, GAGguacagu,
CAGgugaaag, UGGguuguuu, GGGguaggug, CAGgugccca, AGCgugagau, CCAgugagug, AGGguagaug, UGGguguguc,
AUCgcgugag, AGGguaagcc, AGGguagcag, UUCguuuccg, AAGguaagcg, UGGguaagcc, CAGguauggc, UGUguaagua,
AAGguagaga, ACGguaauaa, CUGguacggu, GAGgucacag, UAUguaaguu, CUGguacgcc, CAAguaagau, CUAgugagua,

CCGguaaccg, CUUguaaguc, GUGgugagaa, ACCguaugua, GUAguaagug, UUGgugggua, CGGguacuuu, UGGguaaaua,
AGAgugagua, AAGguagguu, AAGguaugcg, CCUguaggcu, ACAguagaaa, CCGguuagua, CGGguaggcg, GCAgugagug,
GAGgugaguc, CUGguagccu, CAUguaugua, GAAguaacuu, GAAguaagau, AAGguuagau, AAGguaauca, AAUguaugua,
UGAguaagau, AGAgugagca, GUAguucuau, GAGguaauca, UAGguaugga, UAGgugggac, GAGguacaug, UGGguaaggc,
CAGguacgcc, CCAguuacgc, ACUgugguga, GAGguaaguc, AUUguaggug, ACCgucagug, AAUgugaggg, ACUgugagug,
UGGguguggu, AAGguuggga, AAGguuugga, UCCgugagug, CGGgugagug, AGAguaagcu, CAGgcaagcu, UAGguauauu,
AAAguagcag, GAGguaaccu, AAGgugggca, AGGgugagua, UGGguaaggu, CUUgucagug, UAGgugcgcu, GAGgcaaauu,
AGGguaccuc, CAAgugcgua, AGAguaagac, GUGguaaaua, GAUguaagcg, GAGguaaagc, UAGgugagua, CAGguaacau,
CCUguacggc, UAGguauguc, UAGguccaua, GAGgugaaaa, AAAguacuga, UUGguaagcg, CAGgcaagcg, UUUgcagguu,
CAGguuuaua, CUGguaaagc, AUGgugagcu, CAGgugguug, GUAguaaguu, CAGguaauac, CAGgcaaggc, AAGguaauuu,
UUUguccgug, GAGguagguu, ACCgugagug, CAAguaagcu, ACAgugagua, UUGgugagau, AAGguagucu, CAGguaaagg,
GGGguaugga, UUUguaagug, GUGguaagag, AGUgugaguu, AAGgcaagcg, UAAgugagua, AGGgugagug, AGUguacgug,
AGGgugcgua, GGCgugagcc, CGAguuauga, CAGguaaaga, UUGgugaaga, AGGguaaugg, AAGguccaga, AGUgugaguc,
CAGguaauuu, CAGguaacgc, CUGguacacu, CUGguuagug, CAGguacuug, CACguaagua, GUGgugcggc, GAGgucaguu,
AUGguaugcc, AAGgugugug, CUGguggguc, CAGgugaggc, AAGguuaguc, AAGguagcug, GAGgucagga, GUUguaggua,
UGGguacaag, AUGguaggug, GAGguaagcc, AUGgcaagua, AAGguauauu, GCGgugagag, AAGgugcuuc, UAGguacauc,
ACUgugguaa, GAGguaggcu, GAGguaugca, AGGguaguuc, CAGguauccu, AGGguaaguc, AGGgucaguu, CAGguuggga,
CAGguggaua, GGAguagguu, GAGguaggau, GGGguuugug, UAGguaauug, AAGguaaccc, ACGguaagaa, GAGguagggg,
CGAguaggug, UCCguaagug, UCGguacagg, CAAguaagcg, AAGguccgcg, AAUgugagua, CAGgugaaug, GUGguaaggc,
AGAgugagug, UCUguauguc, UGGgugaguc, UCGguuagua, GAUguaugca, GAGguuggug, GAGguggggc, UGGgucaguc,
GCAgugagua, CAGguugcuu, AGGguagagu, UAGgucaggu, CGCguaugua, GAGguauuaa, CAGguaaacu, AAAguaaguu,
GGGgucuggc, GCUguggggu, UUGguaaguc, AAGguagaag, AAUgugaguc, AAGgucagcu, AAGguaagag, AUGgugagga,
AAGguacuuc, AAGguaagaa, CCGguacagc, GCGgugcgga, CAGguacaua, CUGgugagga, CUGguaggug, AACguagguu,
AUGgugugug, UUGguacuau, CAGgucggug, CAGgcauggg, AUGguaucuu, AAGguaacua, CAGgugggcg, CACgugagga,
AAGgugguuc, UGGgcauucu, AUGguaagcc, AGGgucagug, AGAguacgua, AAGguaggca, AAGguauuca, CAGguagauu,
GAGguauuua, GAGgucuaca, GUUguagguc, CAGguacucg, GUCguauguu, AAGguacuuu, AGAgugagau, AGUguuggua,
AAUgugagug, AAGguagauu, AUGguuugua, GAGgccccag, AUGgucaguu, UCUguaagga, CAGgucgggc, CAGguaagcc,
UAGgucagug, AGAguaggaa, CUGguacuuc, CUCguaagca, CAGguaacua, CAGguggcug, UGGguccgua, GAGguugugc,
CAGgugcgcg, AAAguauggc, UGAguacgua, CUGguacgga, CAAgugaccu, AAGgugaugu, AAGgucugca, AAAguuugua,
AAGgugagca, GAUguaagcc, CAAguaauuu, CAGgugugug, UGGgugaggg, AAGgugaccu, UAGgugugag, CAGgcagguc,
UCAguaaguu, UCAgcaguga, AAGguaccac, UAAguaggug, AAGgucagcc, CAGguaacuc, AAAguaagag, AAGguagaua,
AAGgcaaggg, CAGgugucgg, CAGguggcua, GAGguugcca, CAGgccgugg, UUGguauaug, GAGguugagu, GAGguagguc,
GUGguaagac, UAGguccuuc, GAGgcaaguc, GAGguaacau, CAGguauauc, UCGguugguu, CAGgugaacc, CAGgucuuuu,
CAGgcauggc, AAAguacuug, CAGgugauuc, UUGguagguu, UAUgugagca, CAGgugagcg, AAUguaauaa, AAAguaaggc,
UAGguuuguc, UAGgugggag, GAGguaaguu, AAGguagccg, CAGguggugc, UGAgucaguu, CUGguaggcc, CAAguaagga,
CGGguaaggc, AAGgcgagga, CAGguaguuc, CAGguaagga, CCUgugagug, AAGguaaaug, CCGguaauua, CAGguaaguu,
AAGgugguca, CAGguaccuc, AUCguaagua, CCGguacaua, GCGgugagug, GAGgugguau, CUGgugugga, GAGguaauuc,
CAAguacgua, UCUguaagug, AAUguaagug, AGGgucuguu, GAGguacugc, AGGguaaggc, AAGgcaagag, CAGguggguu,
UAGguuagga, UGAguaagcu, AGAguaagag, AUGgcaggug, UAGgcaagua, AUGguaggua, GCAgcccgca, ACGguaaacu,
AGGgugaguu, GUAguagucu, GUGgcugaaa, CAGguuaguc, CUGgugagca, UCAguaagug, AAAgugauug, UAGgucugga,
GAGguguuuc, AAGguaaauu, CAUguacauc, AAGguuugaa, CCAgcaagug, UAGguaauaa, GAGgcaagug, CAAgugauuc,
CAGgucgugg, GAAguaugcc, UCGgugcccu, GAGgucaguc, CAGgugagac, UUUgucugua, CAGguagaua, UGGguaucag,
UAGgugggcu, AUGgugagau, CAGguaacac, CCGguauccu, UAGguaagcu, UCAguacauc, UAGguuugcc, AUGguaagaa,
UUGguaagac, CCGguuaguc, GAGguaagaa, UGGguaaguu, CCGgugagaa, CCUgugaggg, ACGguaggag, ACAguauguc,
CAGguauuaa, CAGguggauc, AGAgugcgua, AAGgugaccg, AGAguaggug, ACUguaugua, UAGgucaauu, AGUguguaag,
CGGguaccuu, CUAgugaguu, CUAguaagug, CAGguacaac, UAGgugugug, CAUguacggc, AUGgugugag, AGGguggaag,
CAGgugcgag, UAGgugcucc, AAGguggugg, AAGgucuguu, CAGgugggcc, AAGgucaguc, CAGguuuuua, AACgugaggu,
CGGguaagag, UUUgucggua, UAGguuaagu, GUGguaagaa, CAGguauugg, GCUguaaguu, CUAguaagua, UCGguaaaua,
CAGguaacuu, CCUgugagua, CAGguuauau, CUGgugaaca, AAGguauaaa, GAGguaagca, AAGgugaagc, CAGgugaguu,
UUUgugagua, CUUguacgcc, AGAguaagug, UGGguaggug, UGAgcccugc, UGUguaugua, AAGguagagg, GAGgugggggg,
UAGguaauuc, AAGgcauggu, AGAguaagca, AAGguaggaa, CAAguaagua, ACUguaauug, CAGgucugug, UCGguaccga,

CUGgugagag, AAGguuugcu, AUGguaccac, UAAguuaguu, CAGguaggac, AGAgugaggc, CGAgucagua, CAGgucugag,
GAGguggugg, ACGguauugg, GCUgcgagua, CUGguaagug, GUGgugagau, GGGguuugau, UCUgugagug, CUUgucagua,
GAGguaaaac, UCUguaagau, CCAguaaguu, CAGguaaagu, GCGgugagca, UAAguaagag, CUGgcaggug, GAGguaaggg,
UGAguaaguu, GAGgugagac, GCUgucuguu, AAGguaacaa, GAGguaacgg, CUGguauucu, CAAguaacug, AAGguggggu,
UAGguauggc, CAGguauuuu, GUGguaaacu, GAGgucugag, CUGguaaggu, CAAguaaguu, AAGguagacc, GAGgcgagcg,
CUGguaaaua, UGUguaagcg, CAGguuaggg, GGGgugagga, ACAguaugug, CCGgugggga, GAGgucagug, AGGguaaggu,
ACAguaagua, GGUguaaggu, GAGguaauaa, CAGguauucc, CUGguauaaa, CCGgucugug, CAGguaacug, GCAguaagua,
AAGguagggg, CAAguccacc, CAAguuggug, CAGgugcggu, CAGguaaaau, ACGguaagga, UGGguaauaa, UAGguaagug,
CCGguagguu, AGAguaugga, CUCgugaguc, AAAgccggug, UUGguaauuu, GAGguaaaag, CCUgugugag, AAAguaagga,
UGAgugagug, AAGguacaug, CCGguaaaug, CAGgugaagc, CAGguacccg, GAGguaaggc, UUUguauguu, CAGgugcucc,
UCGguagguc, CGGgugaggc, AAGguaauua, ACUgugaguc, AAGgucagca, GUGgugagug, CAUguccacc, AAGgugaccc,
CGGguuagua, GCGguaguaa, GCUguaggua, CCUguugagu, UAGgucuggc, GAUgugagcc, CUUgugagua, CUGguguguu,
GAGgcaugug, CAGgcaagag, UUGguaagaa, GAGguguggg, GAGguauuuu, CAGguaguaa, AGGguaagac, UUUguaggca,
AGGgugagau, GAGguuugua, AAGgugagug, GAGgugggag, AAGgugagaa, CUGguaagag, AUAguaaaga, GAUgugaguc,
AAGgugcagg, CAGgucuguc, GAGgugauuu, CAGguuggcu, CGGguauggg, AUGguccauc, CCGguuggug, GGAguaaguc,
AAUguaagga, CAGguuuguu, UAGgugugua, UAUgucuuug, ACGguacuuc, AAGgcacgcg, CUGguaaacc, CUUgugggua,
UGAguaaguc, CUGgugggug, GAGguggaga, GUGguggcug, GUGguaagug, AACgugagua, GAAgcuguaa, CGGguaucuu,
CAGgugucag, AAUguacgca, CCGgugggua, UGGgugaggu, AAGguauguu, CAGguauguu, CAGguuugcu, UUGguaaguu,
CAGguaguug, CCUgugaaua, GCUgugugug, CAAguaauuc, AGGguaaugu, GCUgugaguc, ACCguaaguu, CGUguaagua,
GGGguaaguc, AAUguaugau, AAUgugauua, UCAguaagaa, CAGguccguc, GAAguauuga, UUGguaagga, CAGgucgguu,
UAGguuagug, ACGguaaaac, AAGguagguc, UACgugagua, UUGguaagca, GCGgugaguc, GAAguaaggg, CGCgugaguu,
CAGguacccc, UCUguaagac, GAGgugggca, AAUguaagac, CAGgcaaggg, CAAguaacua, AAAguuuguc, CAGguacugu,
AAGgucccuc, UCGguaaguc, UGGgugagug, CUUgugagau, AGAgugagcu, UAAgugggga, UAGguaggga, CAGguuagcc,
AGGguaauca, AAGguucagc, UGGgugggug, CAGguuguga, AAGguaagug, CAUgugcgua, CCGguauauu, ACCguaugug,
CAGguauagu, CAGguauuac, CAGgugcagg, GUGgugagcu, AAGguaacau, CUGgugaugg, AUGguaaaug, CCGgugagca,
AAGguaaacc, AAGguacugg, GCGgucagga, CUGgucaggg, AAAguacguu, AGAguagguu, AGGguaagcu, AUUgugagua,
CCGgccacca, GAGguaacuu, GAGguaugaa, CAGgucagac, UAGgcgugug, AGGguaaguu, CAGgcaugag, CAGguaacgu,
CAGgcgagca, UAGguauggu, AGAguaggau, CUGguuucaa, GAGguaaacu, CAGgcaugca, UUGguaaucu, AGGgcagaau,
AUGguaaaac, GCUgcaggug, GAAgcacgug, CAUguaaaca, UGGguaagau, AGGguagcua, AGGguggggu, CCUguaaguu,
UGAgugaguu, GGAguaugua, CAGgugaccu, AAAguacgga, GAGguacaga, GAUguaggua, GGGguaauug, UAGguggguu,
GUGguacgua, AAGguacagc, GAGgugaaga, GGGguaagca, UGAguagguc, GGGguaaguu, AUUgugaguu, UCAguaagac,
AGUgugagcu, AAGgcaaaac, CUGgugaguc, AAGgucucug, GAGgcugugc, AGAgugagac, GAGgugaugu, AGAguauggu,
UGGguggguc, GCUgcugagc, CAGguagcug, UAGgucagaa, CCGguaggug, GCAguaugau, CAGguuucag, GAGguuugcc,
GGGgugggggg, AAGguacaua, UGGguguguu, AGAguaaggc, GCGguuagug, AAGgugacuu, AUGguaagau, AUGguaguug,
CAUguaagac, CUGguaugua, UUCguaagga, GAAguaugac, CGGguaauuc, UGGguaacuu, CAGgugccua, CAUguagggc,
ACCgucagga, CGUguucgau, GAGgcaggac, UAGguaauau, UCGguauacu, UAGguugugc, CCGgugaguc, CAGgugccaa,
CAGgugaugc, AAGgugagga, GUGgugaggg, UGGgucagua, GAGgucaggg, UAGguacgua, GAGgcaagag, CCUguuggua,
GAGguaucca, UAAguaagcu, AAGgucaguu, AAAguuaaag, GAGgugcuau, ACGguaaguu, CUGgugaggg, GAGguuaugu,
CUUgugugca, UGAgcugggg, AAGguauagu, UAGguaaaac, GGGgugaggu, GAGgcaagca, GGAguaacgu, AGAguaagua,
AAAguaagua, GAGgcaacca, UGUguaaguu, UAGgugaggc, ACAguaagaa, UGAguaagug, CAAgucagua, AGGguaaaug,
AAGguaugca, GCUgugcgug, GAGguucgcc, AAGgcuugca, CAGgcaagug, AUAguaaguc, UUGguaggua, GCAgcaggua,
AAGguauauc, AGCguaagcc, CUGguucgaa, ACGgugggug, CUGgucauug, CAGgucagga, CAAgugagac, GAGguacugg,
GAGguguagu, GAGguguccu, CAGgugcgua, AGUgcccuga, AUGgugaguc, UGUgugugua, CAGguaugcu, CUGguacagu,
UUGguacgua, UCUguacgua, UAAguaauuc, CACguaugug, CAGgcaagua, UCGgugagug, GGUgugaguc, UCUguaagcu,
AAGguucaga, AGGguacuuc, GCGgcagguu, GAGgcccgug, CAGguauaaa, AUGgucaagu, AAGgugagua, GUGguuuguu,
AGAgugagga, GAGguaugac, UAGgcgugag, AAGguacucc, UGAgugagga, GAGguaugau, GGGgucggua, ACGguaugca,
CAGguaccac, UAAguaccug, AGGgugggcu, CUGgucuguu, UAGgucagag, AAGguguguu, CUGgucagug, AAGgugggac,
GUGguaguag, CUAguuuagg, CCCgccccau, GCUguacugc, GAGguaauau, UAGguuggug, AAGguccaac, UAGgugagga,
GUGguaaguu, AGUgugagag, AAUguacaug, UUGgcaggug, UAGguuauug, CAGguacuga, GCGguggguc, UGUguaagau,
GAGgugagua, GCAgccccgg, CAGgugcuaa, AGUguaagag, CAGguacauc, CAGgugggac, AGGguaaaua, UAAguaauua,
CAGguaaccg, AAGguuugca, UAGgugguuu, CAGgugaccg, UGUguaagcu, GGAgugaguc, AGGguaggag, AGGgugggug,

AAGgucugag, GAUguaauau, GGGguaauua, UAGguaggua, GAGgcaagua, GAGguaagga, UAGguacuac, UCGgugggug,
AAGgugugga, CAGgucugcc, UAAgugagcc, GAAguaaguu, GAAguaagcc, UAGgugcgac, GAGguauggc, GCAguaagaa,
CAGgugugga, UUGguaacgu, GCUguaaaaa, UUGguuagua, AUAguaaggg, UUGguacuag, CGGgcagccg, CAGgugcugg,
UAUgugaguu, CAGgucuggg, UAAguaagaa, AAGguuauua, AGAguaaagc, AGAgugugag, UAGgugcgag, CAAguaaacg,
AAGguacgua, CUGgugagua, CCAguaugua, UUGgugagug, UGAguaagua, GAGguuagca, GUGguaagcc, CUGguauggc,
AAAguaacac, CAGguacuaa, UCUguaaguu, GAGgugaggg, ACUgugggua, GAUguuugug, CAGgugucaa, CAGgucacca,
CCGgugagua, UUGguaaaua, CAGguggggg, ACUgcaggug, UAGguauguu, GGAgcaagug, UCGgugccuc, CAAguaacuu,
GAGguaacca, CAGguaauau, GGAguaagaa, GAGguaccuu, AGGguaagga, CCUgugaguc, GAGguaaugg, AUGguguguc,
GGGgugagua, AGGgucaggu, UGGguaaggg, AGGguagguu, AUAgugaguu, CCCguaggcu, ACAguaugua, GACgugugua,
GCGgugagga, CAGgugaccc, UAAguuuagu, ACAguugagu, CGGgugaggg, CAGguggauu, CGGguagagg, UAGgugcgug,
GGGguaagaa, GAGguggggu, CACguggguu, ACGguaauug, AGAgugaguc, UUGgcuccaa, AAGgugaugc, AAGguugguc,
AGCguaaguu, AUUguaugua, UCAguuaagu, CAAguacgug, CAGgugcgug, CAGguaggua, AUGguggggu, AUGgugaguu,
CAGguaauca, AAGguagggu, CAGgccaagg, GUGgugagag, AAGguuggug, CAGguacucu, UAGgcaugug, UUGguaccuu,
CUGgugugcc, ACAguugcca, UUGguaauau, GAGgugcaug, UUGguuugua, UUGguaagug, UGUgugugug, GUGguuugua,
GCGguacaca, AGAguaugcu, UUUguaagua, UCUgugcggg, AAGgucagug, GAGguaggaa, GCGguuagca, AGGgugaggg,
GAAgugagua, CAGgugacag, AAGgugauua, GAGgccagcc, GAGgucuccu, UAGguauuac, CAUguaagag, CUGguagggc,
GAAguaagua, CGGguaagug, CAGguaaucu, GUGguaggua, CAGgugggua, AAGgccagug, AAAgugaauc, ACGguuacgu,
AUGguaggaa, CGGgugagac, GAGguuggaa, UGGgugagcc, CCAgugagua, CUAguacgag, CAGguaugac, GCUgugaggu,
CUGguaugaa, GGUguacgac, CUUgugagug, GUGgugagca, CUGguaacuu, CAGguacuau, AGGguaaggg, UUGguuaguu,
GGUguaagca, UCGgugagga, UGGguaaaca, UCGguacgug, UAGguagcag, CUGguaaggc, GUGguaagga, UAAguaagca,
GAGguuccaa, CUGguaugga, GGGgugggua, CAGguuuccc, CAGgucucug, GAGgugagga, CUUguggguu, AUGgugagac,
CAGgugaagg, GCGguagggg, GUUguuuccc, AAAgcaucca, GUGguagguu, AAGgugugaa, CAGguacagu, AAGguaccaa,
UUGguaauug, AAGgugcuca, AAGguucaac, CAGguuuaca, GCUguaagug, AGGguauguc, GAGgucgggg, AAGgugccug,
AAGguaaaaa, GUGgugaguu, UAGguaagaa, AGGguauccu, GUGguaauau, UCUguaagua, UGGguaugga, AUGguaugga,
GACgugagcc, CUGguuuggc, AUGguauauc, AAAguaaacu, AGCgugagug, CUGguauaga, CAGgugggga, AGAguauguu,
UAGguacuug, GCAguaggug, AGUguauguc, AAGguuaagc, CUGguggccu, GAAgugaguc, UUGguguaag, CAGguaagaa,
CGGgucucgg, GAGgugcaca, CUCguuaguu, AAGgugauca, UAUguaagaa, GAGgugcuug, CAGgugguca, ACGguaaguc,
ACAguaaugu, CCUguaaggu, GAGguuaagu, UCGguaugug, UGGguauguu, AAGguauuac, CAGgugaggg, UUGguaaaca,
AAGguagugu, GAGguguggc, CAGguacgga, AAGgucauca, CAAguaggca, CAGgugaaac, CAGguacugc, AAUgcaagug,
CAUguaauuc, AAGguaugcu, CUGgugaguu, CAGgugguuu, UGUgugagua, AAGgucggug, AUGguaaauu, AGGguauuac,
AGUguaugga, AACguaagau, GUGguaaggu, ACUguuagua, CAGguaucag, AAGguuaguu, CUGgugagcu, UUGgugagcu,
UGUguacgua, GAGgucagcc, GAGguagaau, AAGguaugag, UAGguauuuc, UGUguaacac, AGUguaaggc, GAGgucugcu,
AAGguuagca, CAGguaaaug, AACguaagcu, CAGgucugca, CAGguauugu, GUGguaauuc, GAGguauaug, GCCgugagcc,
GAGguaagag, UGAguaugua, CAGguaaggg, GAGguaaauu, CAGgcaacuu, UGUguaaguc, CAGgugcgcu, CGGguaaacc,
CCGgucaguc, UAGgugggcg, GCGgucaguu, GGGguggguc, AGCguaauag, ACGgugaguc, CUGguacuug, CAGguuggua,
AGAguaugug, CUGgugggua, GAGguggcuu, AUAguauuga, UGAgucgucc, CAGgugcucu, UACguaauau, GCUguccuga,
CAGgcugcac, CUGgugcgcu, GCGguaagaa, UAAguuacuu, GAAgugagug, UAGgcaaguc, UAAguaaaua, ACGgugagug,
CAGguagguu, GGGguauaac, GUUgugaguu, CAUgugagua, GAGgugcauu, AAGguuugua, UCGguaaugu, CGAguaaggg,
GAGgcacgga, AGGgugugga, CAGguauggu, AAGguagaaa, CAGgugccug, UGGguauaug, UGAgugagac, UGGguaauuu,
AUGguaaaua, AAGgcaaagg, AGUguuuguu, AUGguauugg, CUGgugaggc, UUGguaaaau, ACAgugaguu, CAGgugcugu,
GAGguuaaga, AGAguaagaa, GAGguccgcg, GUGgugagga, CAGgugagcc, CAGgugacau, AUGgcaagcu, UCGguaauau,
CAGgcaacaa, GGGguaggga, CUGgucucgc, UAGguaacga, CGGguaaggu, UAGguaaugc, CAGgcaagaa, ACAguaggua,
CAAguaugag, GCUguucgaa, AAGguuaugc, GAUgugaguu, CAGguggaga, AGAguuaguu, UGAgugugcg, GAGguacagc,
CAGguaagac, CAUgugcuuu, AGGguguguu, ACAguuaagg, ACAgugaggg, GAUguauacc, UUAguaagcu, CAGguaagau,
AGAgcugcgu, GAGgcaaguu, GAAguaagug, AAGgugaaaa, AAGguaccua, GAGguaucag, AUGguaugua, AAGguaugaa,
UUGgugagcc, AAGguuagga, AGGguaugua, CAGguaccga, AGAguaaacu, AAGgugcaua, AAGguaaugu, CCGgugugug,
AGGguaaauu, GGGguuuggc, CAGguacacg, UUGguaacca, GAGgucaggu, UCUguuggua, CAGguuaguu, UUGguauguc,
AAGgugcguc, AGGguaagaa, UUUguaagcc, AAGgucaggu, CUGguaaacu, UCGguaauuu, CUGguaggcu, GAGgucugua,
GAGguacuuu, CUGguaaagg, CGGgugugug, CAGguguggu, UCGguacguc, CAGgugccag, GGGgugagaa, ACAgcuagua,
AAGguauagc, CUGguaggag, GCUguacgua, AAGguaaagg, CAAgcacgag, CUAguaagac, CCCguaagcg, CAAgugugag,
AUGguaaggg, AAGgugaggg, CAAguaggua, GGUguugcug, GAGguacugu, UAGguaagau, CAGgugcgaa, GAGguccagg,

UUGguauaca, GGAgugagua, GAGgugagau, AAGgugggggc, CAGguaaacg, UCGguaacuu, CAGguaaauu, GAGgugcgca,
ACUgugagua, ACGgugugac, GUGguaaguc, CAGguaggca, CAGgucagca, GUGguaugug, AAAguaucug, CGGguaugua,
AAGguaauaa, GAGgugggga, GCUguaggug, GAAgugaguu, AAAguauuua, UAUguaagua, ACGguaugag, CUGgugagug,
AGAguaaaau, GCUguauggc, AUGguaaacc, GCAguaauaa, UAAguauuua, AAUgucagug, AUUgcaggag, CCGguaagaa,
AAGgcaaguu, GAGguuuguc, AAGguaacug, AAAguaugag, GAUguuagua, CAGgugggguc, AAGguaccga, CCAguaauua,
GUGguaugcg, AUGgugcgcu, CAGgucuaug, AAGguauuua, CUAguaagau, AGAguaauuu, GAGguaacgu, AAGguagcca,
CUGgucccgg, GAGguccuuc, ACGgucaccc, AAGguaauac, CAGgugcaug, AUGguaauag, UUUguaacac, UGGguaugau,
CAGgcccccc, AGAguaguaa, AGUguaagaa, GAAguauguu, CAGgugugca, UUGgugaggg, UGGguugguu, CAGguacgua,
GAGgugcggc, UCUguacggg, CGGgugcgug, UACguaagug, CAUguaagga, CAGgugacgg, GAUguaugcu, UCUgcaauuc,
UGAguaaggc, GAGguauauu, AGAgugaguu, AAGguaagcu, UAGgugaagu, CAGguuagua, UAUguaagug, UUGgugggggg,
UGAgcucaaa, UCGguaugua, UAAguaugcc, AAUguaagua, CAGguuugca, ACGgugagag, CAGguguuuu, GUGgugagcc,
AGGguacaua, UAGguaaccc, GUGgucagua, CUGgugagcc, CAGgugcuua, AUAgucguga, AUAgugagug, GAGgucaaaa,
CGUguagcuu, CAGguguuug, CAGguuggac, CAGguaagcu, AGGgucagaa, CACguauguc, CACgugagug, GGGguacgga,
AAGgcaggac, GAGgugaagc, GAGguuugaa, CAGguaagug, CAGguaacca, CAGguacucc, AAGgugcuuu, GAGguaaaua,
GAGgcaggug, GAGguucgga, CAGguauuug, CAGguaaaua, CAGgugaugu, CAGgugauac, GAGgugaggc, AGGgugggggg,
UAAguaaguu, UGGgugaaca, UAGguacugc, CAGgcuccug, AGGguaggca, CAGgugcccg, GAGguacauc, AGGgugugug,
AAGguaguaa, UGGguaugag, GGGgugugug, CUAguaggug, GAGgcaagga, AAGgcaagac, AAAgugcggu, AAGguugguu,
GAGguuaaug, UUGgugaguc, UCGguuagcu, GCAguaagca, AAGgcaagca, ACAguaagcu, GAGguaacag, AAAguacgua,
GAGguaauac, UUGguaggug, CUGguuaguc, GAGgugacgc, ACAguaagga, AAUguacuua, GGGguacagu, CGUguaugug,
UCCguagguu, GAGguggucg, UCAgugaguc, AAAguaagca, GAGgucuggu, GAGguaauua, GUAguaagua, AAGgugggga,
UCUgugagca, GAAguucgug, ACGgugaggc, UCAgugagua, UAGguaguug, GGUgucuggg, GGGguaagug, GAGgugggguu,
UGUgugaguu, CAUguaagua, AAGguaggug, AAUguaggag, GAGgcacguc, CAAguacauu, UUGguacaga, GAGguaguag,
AAAgugaggg, UUGgucagug, AGGgugaguc, CAGgugaaca, GGUgugggcc, CGGgugagcu, GGGgugaguc, ACAgugagag,
AGGgugaggu, GCUguaaguc, AUAguagguu, CAGgcaugug, AAGguaaguu, CAGguccgug, GAGgcaggua, AUGguggaag,
AUGgugggcg, GAGgugagaa, AGUgugagca, UUGguaagua, CAAguaagca, GGUgugagcu, CCCgugggua, CAGguagaau,
CAGgcugagc, CUGguggccc, UGAguaagag, CACguuagcu, AAGgugaguc, AAGguagcuc, UCGgugaguu, GAGgcccuuc,
CAGguuaugc, CCUguaagcu, CAGgucuccu, UAGguaggcu, GGGguagggg, AAGguaguga, GAGguuguug, CAGguugguu,
AAAguaagcc, ACAgugagug, UGGgugugau, CCCguaacua, AAGguguugc, AAAgcuggug, GAGguauagu, ACGguaagag,
AUGguacggu, GAGgccaguu, GAGguaugcg, UCGgugggag, AAGguggaua, CCAguguggc, AGGguaagug, UCUguagguc,
CAGgcaagga, CGGguaauuu, AUUgugaguc, CAGguaaacc, AAGgucaauu, AAGgugaaua, GUCguaagaa, GCGguaaguc,
CUGguagagc, GAGgucgguc, CAGguaaaca, AAGgcaagga, CAGgucgucu, GGGguagggc, CUGguacuaa, GAGguagcug,
CUUgucagcu, UAGguaaggc, CUGguauuac, UAAguacguc, AAGguaagcc, ACGgugaaag, CCAgccaaua, CAGguuuguc,
AAGguauaau, AAGgucuuag, AGGgugagcu, AAGguuaggg, CGGguaaauu, CAGguaacgg, AGAgugugua, ACAguaaguu,
GAUguaauuu, GAGguaggga, UUGgcaagug, AAAgugagga, AAGguagugc, AGAguaauuc, GGAguaaaua, GUGguaccca,
CAGguauugc, GAUgugaggg, CAAguaaauc, CAGgugucuc, AAGguaacag, UUGguaaaag, CAGguaucau, ACGgugagac,
CUGguaugac, CAGguucacu, GAGgugauca, AGUguaaguc, AACguaagua, AAAgugagug, GAGguacagg, CAAguaauga,
GAUguaagga, UCAguucccc, GCGguaagga, UAGguacuaa, AAGgugaaag, ACUguaagug, UGGguaugug, AUGguaacag,
CAGguagggu, ACAguaagug, AAGgugcucc, AAGgugugcu, AAGgugguga, ACGgugcgcc, AAGguauugc, GGGguaugug,
CAGgugggcu, GAGguauguu, AACgugaaua, CAGguaaugg, UAGguaugau, CAGgcaggug, GGGguugguc, AAGguauggg,
UAAgugaggc, CAAgugaucg, AAAguacggg, AGAgcuacag, GAGgugggaa, CAGguacuuu, GAGgugagag, CAGguagguc,
UGGguacagc, AAGgugucag, AAGgcaagaa, GAGguaaaca, AAGguaaagu, AAGguaguca, CUGguauguc, GAGguauggg,
AAGguauugu, CUGguacuga, GAGguaagcu, UGGgugggua, CAGguucgug, AAGguauggu, CAGgugagca, UGGguaaauu,
UGUguaggug, UGUgugagcc, CUGguaauau, AAAguauguu, UGUguaagaa, CUAgugagaa, AGGguagguc, AAGgugggug,
UCGguaagug, AGUguaaaua, GAUguaagug, AAGguuagug, UAGguaagca, CAAgugagaa, AGUguaagua, CAGgugaauc,
UGGgugagac, AAGguagggc, CUGguuugug, GCGguagggc, GAGguaaucc, AUUguaauaa, CUGgugaaua, AAGguuuaaa,
CCUguacugu, GCGgugagcg, AAGguaaucc, UAUgugagua, CCCgugagug, CAGgugcaga, CAGgucaguu, CAGguaggcu,
AAAguaagug, UAGguugguc, CAGguugccu, AAGguaugga, GGUguggacg, AAAgugagaa, AGGgugagag, GAUguggcau,
UCGguaaggu, GAGgugcguc, CGGgugaguc, AAGguacggg, GAGguucuug, AAGgugcuug, UAGguaugua, AUGgucagca,
CGGguacuca, AGGgugagga, AUCgugagua, UCAguaagua, UAGguaaaua, AAGguaauug, GAAgucagug, CAGguacaaa,
AAAguuaauc, AGCgugagcg, CCGgcuggug, AGUguaauuu, UGAgccacuc, GGGgucugua, AUGgcauguc, CGGguaaaga,
AGGguagcau, CGGguaggag, GAGguucgug, UAAguuauuc, UAUguaagau, AAGguaguuu, CAGgugguau, GUGguaauga,

AAGgugauuu, CAGgugaagu, GUAguaauua, AUGguuggug, CCAguaagug, UAGgugagag, AUGgugaggc, AAAguuagug, AAGgugccuu, UAGguaugag, CAGgugugac, CUGgugggguu, AUGguaagga, UCUguaagaa, UCCgugaguu, AAAgcaggua, UAUgugagug, CAGgugggagg, CAGguuagac, AUAguaagac, AAGguguugu, GAGgucugug, AAGguaagau, CAUguaaguu, CUGguaauua, CAGguaggcg, AGAguaaguc, UGGgugagga, AAUguaggua, UAGguuagca, GGGguaggua, GAGguauugc, AUUguacaca, GAAguaggua, GGAguaagcu, UAGguaugug, GAGgugaaua, GAGgugggau, AAGguaaucu, GGUgugaguu, AACgugaguu, GAGguaaccg, UAGguaagga, AUUguaagaa, UGGgugagca, AAGguaaggc, CCAguaucgu, CCGgugggug, GAGguagugu, ACGgugggaa, GAGgugaccu, CACguaugua, AGGgugggga, AAUguaaguc, AAAguuaagu, CAUgugagug, AGAguauguc, GCGguaugac, CGGgugaguu, CCGguauuuu, GAGguagaac, UAGguaugaa, CAGgcgcgug, CAAguaaguc, AGUguaagau, AAGguucuac, CCAguaagua, GAGguagcag, CAGgucuguu, CAGguacaau, CCGguaaaga, UAAgugcugu, AGGgugagaa, CUCguaaggu, CAGgucagcu, CAGguaaggc, AGGgugcagg, GAGgugaaac, AGGguaagua, AAUguaugcc, AAGguaagca, ACGguacggu, AAGguaauga, UCUgcucaau, ACGguaaugu, AAGguaguug, ACGguaagug, CAGgugauga, GAGguaacac, GAGguaggua, CAGguaccuu, CAGguaauaa, UUGgugggug, CUGguaauga, UAGguaaguc, AGGgugugac, GAGgcaauaa, GUGguaaagc, CUGgugggcg, GAUguauguu, AGGgugagac, UCGgucagca, AUGgugauua, CGAgugugua, CAGguuggug, AGCgcaagua, UGGguacguu, GAGguauuug, AGUguacaua, AUGguaagua, ACAguagguu, AAGgugagag, UUGgugaagu, AAAguaugua, UGGguaagga, UAGgugccuu, 및 CCUgugggug를 포함한다.

[0413] 추가의 예시적인 유전자 서열 및 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UCCguaaguu, GUGguaaacg, CGGgugcggu, CAUguacuuc, AGAguaaagg, CGCgugagua, AGAgugggca, AGAguaagcc, AGAguaaaca, GUGguuauga, AGGguaauaa, UGAguaagac, AGAguuuguu, CGGgucugca, CAGguaaguc, AAGguagaau, CAGgucccuc, AGAguaaugg, GAGgucuaag, AGAguagagu, AUGgucagua, GAGgccuggg, AAGguguggc, AGAgugaucu, AAGguaucca, UUCguaagua, UAAgugggug, GCCgugaacg, GAGguugugg, UAUguaugca, UGUguaacaa, AGGguauuag, UGAguauauc, AGAguuugug, GAGgucgcug, GAGgucaucg, ACGguaaagc, UGAguacuug, CGAgucgccg, CUGguacguc, AGGguauugc, GAAgugaaug, CAGaugaguc, UGGguauugg, UGAguaaaga, GUGguuccug, UGAgcaagua, UAUguaagag, AAGgucuugc, AAAgcaugug, AGAguacagu, GUGguaaucc, CAGguagagg, AAGguacaac, UGGgcagcau, CCGgucauca, CCGguuugua, UGAguaaggg, GAAguaugua, GGGguagcuc, GCUguacaua, CUGgucucuu, GUGguaaaug, AUCguaagug, GAGgcaugua, AAGgucuccc, UGGgugcguu, UGUguagguu, GAAgugagca, GGUguaauuu, CUGgugaaau, AUCguaaguc, AGAguaaucc, GGAguagguc, GAGguaccaa, CUUguaggug, AAGguauaag, AGAguuggua, AUGguuugug, UGGgucagau, AGAguaggac, AGAguagugu, AGAguaggag, CAGgucucua, AAGguggaug, UGGguaucaa, GAUguaugga, AAGguguuuc, GCAguguaaa, UUAguaugua, UCUguaugca, AAUguaaaau, AGAguaaauu, GGGguacuuu, GAAguuugau, AAAguagauu, UGUguagagu, UGGguaagcg, CGGguucagg, AGGguacgac, UCGguaagaa, AGGguuggca, AAAguacagu, UAAguuaagg, AUGguaaugu, GUGguuuuac, AGAguaacaa, AAGguagccc, GCGgugaggc, AUGguucagc, AAGguacuua, AAGguccgug, UAGguaagcg, AUGguaccuu, GCCguggugg, CUGgugcguc, CAGguggaaa, AAAgucugua, GAGguaaccc, AGAguauggg, UAUgccccug, AAGgugccag, ACGgugcggc, AGGguacuga, AGAguaagcg, CUGgcaaggg, CCAgugugug, GAGguagacg, CGGgugcggg, GAUguaagcu, AUUguauuua, UGCgugagug, CUGgucuaua, GAGgugcuag, GAGgugccau, CAGguacguc, GAGguucagc, AACguaagaa, AGAguaguac, AAGguaacgg, UAGgugugac, CCGguaauag, CAGguaccag, UUUguaauug, AAUguacgaa, CAGguaauga, AUCgucaagg, CUGguagaug, GGGgugcagu, AGUgugagaa, GGGguuuuau, CCUguccccu, AUUgugaagu, AAGguaaacg, UACgucgugg, AAGgugccau, GGGgucccag, UAUguauggu, CGGguaauua, CGGguacucc, CAGgugacuu, AGUguggguu, AGAguauggc, AAGgccaaca, AAAgcaagua, UCAguagguc, GUGguggcgg, CAUguauccu, UCGgugagcc, AUAguugggu, AAUguuagcu, AUGgugaaug, CGGguaaugu, UCUguaggug, CCGgugaggc, UGAguccacu, CUAguaagag, CGGguggggc, CGAguaagca, UGUgccaauu, UCGguaagcc, UAUguaggug, UUGgugggcc, GAGgcugggc, AGAguaacuu, ACGguagguc, CAGgcccaga, CCGguggguu, AAGgugacgg, GGGguacagc, CAUguaaguc, AUUgugagaa, UGUguaagga, UUUguaagau, AGGgucauuu, UGGguuuguu, CGAguaagcc, GUGgugugua, AUGguauaac, UGGguacgua, AAAguagagu, UCGguaacug, AGAguaauga, AUGguggguc, AGAguaauau, CAGguacugg, UAAgucaguu, GCGguagaga, AAGgugaugg, ACAguauguu, GAUguacguc, UAGguuucuc, GAGgcauggg, AUAgcuaagu, GUAgucugua, AAGgugaacg, GUGguggucg, GAGguugauc, UGAguggguu, ACUguacgug, CUGgugacug, CAAguuaagc, GAGguaccca, AACguaacuu, CAGguuacua, AGAguuaguc, UGGgcacguc, AGUguauggu, AAGguugcaa, CAGguuguua, AAGgcauccc, GAUguaaggc, AGGguacggg, GAGgucaaag, CAAgugagcg, AGAguaaucu, UCGguagcug, AAAguaguag, CAGguucguc, CGUguaugaa, AGUguaaaaa, AAGgucucac, UAGguggagc, UGAguaggug, AGAguaugcc, GAGguugcau, CAAguaagag, UCUgugugcc, GAGgugaugc, GGGgugauaa, CCCgugagcc, AGAguaacug, GCGguaagua, AGAguacauc, UCGgucuggg, UAAguaucuc, GGCguagguu, AGAguacgcc, GAUgucuucu, AGGgcaaggu, CGAguaugau, AUGguagagu, CAAguacgag, UCGguaugau, CCGguguguu, AGGgucugug, GGAguaggcu, AAGgucuaug, GCAgugcgug, UGGgugagaa, AGGguaaagu, GAGguaggac, CUAguaagca,

UUAguaggcu, CUGgugggau, CUGguuagua, AAGguacgug, CGGgugagau, AAGgugcaug, AAUgugggcu, CAGguugacu,
CAGguuacag, GCGguaacau, AUUgucaguc, CAAguauaca, GAUguccgcc, AAGgugcgga, AACguaagag, UGGguuggua,
CAAguguaag, GUGguaacgu, CUGgugauca, AGGguggggc, UCGguaaaga, CAGguacacc, CGGguaaggg, CAAguuugcu,
ACAgugcgug, UUGguauggg, GAGgcucauc, CUGguaauag, AUGguggaua, UCAgugaauu, AAUguaauua, GCAgucuaaa,
AAGguauucu, GAGgucauca, UGGguccaug, AGAguuugua, AGGguagacu, AAGguaggac, UGUguguuga, UCAguacgug,
AUGgucucuc, UGAguuagua, UGAguaaagu, GAGgugaccg, GAGguauauc, CAGgugccau, AGAgugguga, GUUguaagaa,
AGAguaaaua, AGGgugaagg, CUGguagauu, GAGguucagg, AGGgucuuca, CUGguaaccu, ACAguacuga, AGAguggguc,
AUGguaugag, AAGguuauau, AGAguauagu, AAAguaugaa, UAGguggcua, ACCguauggg, AAAguauaau, UUUguauggc,
GGGgucgcgu, GUGgugguuu, CAGguuugac, GGAguaggcg, GAGguacccu, AUGgugugca, GUGguuggug, AAAguaugcu,
UAAguuacau, ACAguaugag, GGAguauguu, UUUgugagaa, AAUgugcguu, CAGguagagu, AUGguguuaa, CAUgugcguc,
AUAguuggau, GAGguacgua, GUUgugagaa, CAAguacauc, GAGguaguuu, ACUguacaga, CCGguuguga, UGGgucagug,
GUAguaagaa, GACguacuuu, AGAgucaguc, UAGguuaguu, AGGgcagcag, AAGguccuac, AAUguaauug, CAGgugcggg,
CUGguaaugg, CAAguagccc, GAAgucaguu, ACAguaauug, UUAguuagua, CCUguauuuu, AUCguaagaa, CCAgugagca,
GAAguaaggc, UGAgugggua, UCAgugguag, UCUguacagg, CGAgugagug, UCCguaugug, CAUgccguuu, AAAgugacuu,
AGAguaggca, GAAguaagag, CAGgcagguu, UUGguagagc, AAGguggaaa, GAGgcagguc, AUGguacgac, AGGguaggaa,
AGGguaggua, UUGguaaggu, AUGguacaga, CAGguagagc, UAGguaaggu, GGGguuagag, AAGguaucaa, GAGguagccc,
CAGgugccuc, GCAguaagag, ACGguagagu, UGGguaaugg, CUGgucaguu, GUGguacauu, AAAguagguu, AAGgccaaga,
CGGgugggca, ACGguccggg, CGAguaugag, CUGguaugcc, GAGguggaug, CAGgccuuuc, AAAguacauc, AAAguaauca,
GAGguaacug, CUGguaaaga, CGUguaagca, UGGgcaagua, GCGguggcga, GAGguggccg, AUUgcaugca, ACGgugacug,
CAGgucagau, AGAguaacuc, UGAguaacag, AAGguacccg, AGGguaggcu, GGGgcaggac, CCUguaagug, AUUguaagug,
ACUguacgag, GUAguagugu, AGAguaugag, UCAguguggg, UGGguauaua, UAGguagcua, GGGguaaaga, AGGguuacuu,
CAUguaaaug, GGAguaguaa, CAGgucaauc, CGGguuagug, UAGguacaug, UAGguuaaga, UGGguaccuu, CGGguggaca,
CAGgucuuac, AAGguggagc, AUGguaacca, UCGguaaguu, UAUguacaaa, AAUguagauu, GUAgcuagua, AAGguauugg,
GAGgucuuug, GAAguucagg, UGGguaucac, AGAguacugg, CAGguuaaug, AGGguacgug, AGGgcacagg, CUGguuaguu,
UUGguacgag, ACGgugauca, CCUgugagag, GAGgugaagu, AAGguacauc, UCUguaugug, UUGguggaag, UGGgcagguu,
GAAguggagc, ACAguaagac, CGGguaccaa, CAAguacguc, AGAgugaggg, CGGguaagaa, AAUguaggug, AUCgugugcu,
UAGgucaugg, CAGguuuuga, AAGgcaugca, GAGgugcugc, AAGguuaaua, CAGguucauc, GCGguaggug, GACgugagua,
CAGgucuacu, UUGguaugag, AGCgugggca, AUGguaaggu, AUGguaccuc, UUGguauggu, UAUguaugaa, UGGguauggg,
GAUguaaaua, CCGguaaguu, GAGgucugaa, GAGgugcgag, CUGgucagcc, CAGguuuugu, CGGguggugu, UAAguuagua,
UUUgugugug, CAGguuaacc, UUGguacuuu, GCUguaaggc, AGGguggcug, GAUguaaaaa, AAGgucaaaa, CAGguagcgc,
CAGguuuggc, GAGgugguuu, CGGguaaaua, CUGguucggu, GGAgugagcc, AAGgugcgcg, GAAguacauc, AGUgucugua,
CCCgugagcu, GAGguucaca, CUAgugggua, GAGguaacua, UCGguauguc, UAAguauuug, CAGguaagcg, GAGgugguaa,
CGAguaagag, CCGguaagcu, GAGgucuugu, AAGguggguc, CACguaagug, AGUguaauga, AAAgugugua, GGAgugccaa,
CACgugaguu, AAGguuggau, UAUguaaaua, CUGguaggaa, UAUguaaacu, AAUguauuuu, CUGgcaagug, UGUgugguau,
UAUguauguu, UUGgugacuc, GGAguaaggu, AAGguagaug, UGGguagggu, AAUguaauuc, GUGguauggc, GGAguggguu,
AGGguaccac, UAGgugacag, ACAguaggca, AUGguuugaa, GCAguaacua, CCGguaggua, AGAguaggcc, AAGguugaca,
CUGgugugua, GAAgucuguc, UGGgcucgga, CAGguagccu, AGAguaggua, UAAguauguc, CUGguauauc, GAGguguguu,
AUGgugcaug, AAGguacgcc, UGAguaacua, GAGgugacag, GUUguccugu, UUGgugucuu, AAUgugaagg, UUGguggaua,
UAGguguguu, CUGgcaaguu, GCAguaagau, GCGguggaaa, UGCguccagc, AAAguggagu, CGUgugagcc, AGAguacugu,
CAGguauagc, UACguaagga, AAGgucuuua, AAGguggucu, GGGguaaauu, UCAgugagga, AGAguacguu, GAGgucguca,
UAGguuugau, CAUguaaacc, AAGguggcac, CAGguagaug, AACguaaaag, UAGgucucug, AUAguaggug, UAGgcaagag,
UAGgcacggc, AAGgucuuca, CCAguaugcu, CAAgugaguu, CAGgucucaa, CAGguuacau, GGAgugagca, AGAguacgca,
CUGguguugg, AAGguacuca, CUAguaaggg, AGAguaaaag, AAGguaacga, CUGguccccg, UAAguauggg, GAGgucgagc,
UUGguauaua, AAAgucaagg, AAGgucuagg, CGAguagguc, AGGguucguu, GAGgcaggcc, CUAguauuac, ACGguaugug,
UAGgugguuc, AGAguauaac, UUGgugcguc, ACCguuaucu, CCAgugauga, GAAguaugca, GAAguauggc, CCGguaggac,
AAUguaagca, AGAguaauug, AGGguugguu, GUGguaggag, AAGgcaguuu, CAAguaagcc, CUGgcaagua, CAGgcaugau,
AGGguaauug, GGGguaaccu, AAAguaacua, UAGgucugcc, ACGguaugaa, AGUguauggg, UGGguuggca, UAGguaaacu,
AGAgugggua, AGAguauuug, AGUguaggaa, CUUguacgua, GAUgugagau, CAGgcagcca, AAGgucacug, AAGgucugac,
UAGguuccuu, CUGgugcuuu, UGAguuggug, UUGgugggau, UGAguagggu, UCGgugaggu, AAAguaaaga, AAGgcaaguc,
CGGguaaagc, AAAguuaguu, UUAguaagca, GAGgucacau, UAAgugguau, UAGgugcuuu, GGAguaggca, UGAguaagga,
CAGguggagc, GAUguagaag, AAUgccugcc, AUGguaaggc, UGGguaauau, CUGguaccuc, CACgugagcc, UGAguuugug,

CCGguagugu, AAAgugacaa, GAAguggguu, CAGgugcagc, GAGgugggcc, UAUgugcguc, GGGguacugg, CUGguagguu, UUGgcauguu, AAUguaauac, UAGgccggug, AGAgucagua, UAAguaaauc, CAGguuccuc, UAGguacgau, AGAguuagug, GCAguaagug, AGGgugguag, GGAguaaugu, GAUguaaguc, CCAguuucgu, AAGguucggg, AUGguggagu, AAGguaccgg, GAAgugcgaa, UGGgucaguu, AAGguguaga, UGGguaggcc, CCAgugaguc, AAGgucacuu, AGCgugaggc, UCCgugguaa, AGAguacuua, GGGgucagau, AAGguggacc, AGAgugagcg, AGAgucagau, UAAguauuac, AGAguauuuc, AGAguucagc, AUGgugaagu, UAGgugaucc, GGAguaagau, UAGguaccaa, AGAguugguc, GAAgugagac, AUCguagguu, GAGguacgcu, ACGguaaggg, CAGgcauguc, UUAguaagau, UGAguagguu, AGGguacgaa, ACGguauguu, AGGguacugu, UUGguaugga, UAAguaacug, GCGgucagcc, UUUgugaguc, GUGgucagug, CUGgucugua, GAGguucuua, AUGguacuga, AAUgugcuuu, AGGguggcgu, CCGgcaggaa, CAUguggguc, UUGguuuguu, CAGguucugu, ACGguaagcg, CUGgucagua, UCAguaggcu, UGAguaggac, CAGguuuuaa, GAGguguccc, AGGguggguu, GUGgugagac, CACguaggga, GUGguauuuu, GAGauauccu, AAGgugaaca, UAAguagggc, CUGgugcggg, CUGgucaaua, AGAguaaaaa, AAGgugcagu, CGGguaagca, AAAgugagcc, AUGguaauca, GCAguacgug, AUGguacaug, AAGguuaaga, CGGguaaaug, GAGguucgca, GAGgcucugg, AUGgugggac, AACgugguag, AAGgugauag, GGGguuugca, CAUguaaggg, UCAguugagu, AAAgugcggc, AGAgugagcc, AUGgcaagaa, ACAguaaggu, AAGgucucua, GUGguaaaaa, AAAguaggug, UAGgugcacu, GUCgugguau, CAGguauagg, UGAgugagag, ACUgugagcc, AUCguuaguu, UUUguaccaa, UGGgugagau, AGAgugagaa, AGAguagggg, AGGgcaagua, CGGgucagua, UUGguaugcc, CGGguuagau, GGGgugaagu, CCCgugugaa, GCAguuugga, UGCguaagac, AGAgucugua, CACgugagca, AGGguaaaag, CAGgcugggu, GAAgucuuca, AAGgcaaaaa, GUAguaaaua, CUAgugagag, GAAguuucug, CCUguacgua, GAGgugcgcg, AAGguguaaa, CCAguauguu, CCGgucagcu, AUGguuccug, CAAguuaaau, AGAguaggcu, AUGgugggca, GGAguaagac, AGGgucacga, UAGgugauau, GAAguaaguc, CGGguaagau, CAAguagcua, UGAguaaaau, GUCguacgug, AUGguacgua, CAGgucucgg, GAGgcauguc, AGAgugggau, GUGguuagag, UGGgugguga, AAGguuaaac, CUUguuagcu, AAAguaggaa, UAGguuguau, AGGgugcgcc, AAGgugggcu, UAAguaucug, AAGguaacgu, AUGguggggc, CAAguacacg, GGCguaagug, AUAguaggac, AGAgugaggu, UUUguaaaaa, GAAguuugua, CUAguaaucu, AAGguuuuua, GAGgugcguu, UAGgcgagua, ACCgugagua, CAGgucccga, AUGguacugg, UGAguucagu, AAUguguggu, UCCguugguu, CAGgucagag, CAGgucccua, UAGguagacu, CAAguuaagg, GAGgugugcg, GAAgcugccc, CGAguacgug, CGGguaggua, UUGguauuga, AUUguaugau, UUGguaugaa, GAGgugguca, GCUguaugaa, CAGguguugc, CAGguaaaac, AUAguaaggu, CUGguuagag, AGCgugugag, AAGguuaucu, CACgugagua, AGGgucagua, GAGguauaau, CAGguuauuu, AGGguggacu, AUUguaauuc, UUUguggguu, AUGguacgug, AAGguguucc, CAGgugacgc, GAGguacuaa, ACAguucagu, GAGgucacgg, CAAguaaggc, AAGguuuggg, AAAgugggcu, GCGguucuug, GAGguggagc, UGAgucagug, CAGgucaagg, AGUguaagcu, GAGgcagaaa, AAGgucacac, GAAguagguu, GUCguaaguu, AGAguaugca, CCUgugcaaa, ACGgugaaaa, CAGguacgaa, CAUgugagga, AGCgugagua, GGUguguagg, AACgugagcu, GAGgugaacu, AGAguucagu, AACgugugua, CAGguugugg, AAGguacuag, UCAgugaaaa, AAUgucuggu, ACGguaaaau, CUGguguaag, GAGgugcgaa, AGGguuucuc, CAGguagccc, AUUguauugg, AUGguacuua, GAGgcccgac, UCGguaagac, CGGgcuguag, UAUgugugug, UAGguagaaa, GUGgucauua, UAGgugaaag, ACUguaauuc, GCAguacagg, UCGgugaguc, UAUguaggga, AUGguauguc, GUGgugugug, CUGgugaccu, AAUgugaaua, UAGgucucac, GAGguuauug, UGAguaggcu, CGGgcacgua, GCAguaaaua, CCGgugagag, UAAguugguc, CCGgugagcc, AAGguuguca, CUGguauuau, GGGguauggg, AAAgucagua, UUUguaugua, UAAguacugc, CAGguaccaa, GAAguucaga, AUGgugcggu, GUGgugaggu, UGAguaagcc, UAUguaaggg, GUGguggaaa, GAGgugauug, GGAguuugua, AAGgucacga, GUGguagagg, UAAguauauc, AAGgugucca, UAUgugguau, GAGguacaau, AAGgugggggg, GGAguaggug, 및 UAGgugacuu를 포함한다.

[0414] 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AGA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AAA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AAC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AAU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AAG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 ACA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AUA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AUU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AUG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AUC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CAA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CAU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CAC를 포함한다. 일부 실시

형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CAG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GAA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GAC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GAU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GAG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GGA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GCA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GGG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GGC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GUU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GGU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GUC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GUA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GUG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UCU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UCC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UCA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UCG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UUU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UUC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UUA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UUG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UGU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UAU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 GGA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CUU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CUC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CUA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CUG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CCU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CCC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CCA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CCG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 ACU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 ACC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 ACG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AGC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AGU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 AGG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CGU를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UAC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UAA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 UAG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CGC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CGA를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이스 부위 서열)은 CGG를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이스 부위 서열은 AGAguaaggg를 포함한다.

[0415] 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 증식성 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암, 양성 신생물, 또는 염증성 질환)와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 비-증식성 질환, 장애 또는 병태와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 대상체에서 신경계 질환 또는 장애; 자가면역 질환 또는 장애; 면역결핍 질환 또는 장애; 리소좀 축적 질환 또는 장애; 심혈관 병태, 질환 또는 장애; 대사 질환 또는 장애; 호흡기 병태, 질환 또는 장애; 신장 질환 또는 장애; 또는 감염성 질환과 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 신경계 질환 또는 장애(예를 들어, 헌팅턴병)와 관련된다. 일 실시

형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 면역결핍 질환 또는 장애와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 리소좀 축적 질환 또는 장애와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 심혈관 질환, 질환 또는 장애와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 대사 질환 또는 장애와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 호흡기 병태, 질환 또는 장애와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 신장 질환 또는 장애와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 감염성 질환과 관련된다.

[0416] 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 정신 지체 장애와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 SETD5 유전자의 돌연변이와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이스 부위 서열은 면역결핍 장애와 관련된다. 일 실시 형태에서, 본원에 제공된 유전자 서열 및 스플라이스 부위 서열은 GATA2 유전자의 돌연변이와 관련된다.

[0417] 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 화학식 I의 화합물은 스플라이싱 복합체 성분(예를 들어, 핵산(예를 들어, RNA) 또는 단백질)과 상호작용한다(예를 들어, 이에 결합한다). 일부 실시 형태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 9G8, A1 hnRNP, A2 hnRNP, ASD-1, ASD-2b, ASF, BRR2, B1 hnRNP, C1 hnRNP, C2 hnRNP, CBP20, CBP80, CELF, F hnRNP, FBP11, Fox-1, Fox-2, G hnRNP, H hnRNP, hnRNP 1, hnRNP 3, hnRNP C, hnRNP G, hnRNP K, hnRNP M, hnRNP U, Hu, HUR, I hnRNP, K hnRNP, KH-타입 스플라이싱 조절 단백질(KH-type splicing regulatory protein; KSRP), L hnRNP, LUC7L, M hnRNP, mBBP, 근육-블라인드 유사(muscle-blind like; MBNL), NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, 폴리피리미딘 트랙 결합 단백질(polypyrimidine tract binding protein; PTB), PRP 단백질(예를 들어, PRP8, PRP6, PRP31, PRP4, PRP3, PRP28, PRP5, PRP2, PRP19), PRP19 복합 단백질, RBM42, R hnRNP, RNPC1, SAD1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP, SF2, SF3A 복합체, SF3B 복합체, SFRS10, Sm 단백질(예컨대 B, D1, D2, D3, F, E, G), SNU17, SNU66, SNU114, SR 단백질, SRm300, SRp20, SRp30c, SRP35C, SRP36, SRP38, SRp40, SRp55, SRp75, SRSF, STAR, GSG, SUP-12, TASR-1, TASR-2, TIA, TIAR, TRA2, TRA2a/b, U hnRNP, U1 snRNP, U11 snRNP, U12 snRNP, U1-70K, U1-A, U1-C, U2 snRNP, U2AF1-RS2, U2AF35, U2AF65, U4 snRNP, U5 snRNP, U6 snRNP, Urp, 및 YB1로부터 선택된다.

[0418] 일부 실시 형태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 RNA(예를 들어, snRNA)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본원에 기술된 화합물은 snRNA를 포함하는 스플라이싱 복합체 성분에 결합한다. snRNA는 예를 들어 U1 snRNA, U2 snRNA, U4 snRNA, U5 snRNA, U6 snRNA, U11 snRNA, U12 snRNA, U4atac snRNA, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0419] 일부 실시 형태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 단백질, 예를 들어, snRNA와 회합된 단백질을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 단백질은 SC35, SRp55, SRp40, SRm300, SFRS10, TASR-1, TASR-2, SF2/ASF, 9G8, SRp75, SRp30c, SRp20 및 P54/SFRS11을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 U2 snRNA 보조 인자(예를 들어, U2AF65, U2AF35), Urp/U2AF1-RS2, SF1/BBP, CBP80, CBP 20, SF1 또는 PTB/hnRNP1을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 스플라이싱 복합체 성분은 이종 리보핵단백질 입자(hnRNP), 예를 들어 hnRNP 단백질을 포함한다. 일부 실시 형태에서, hnRNP 단백질은 A1, A2/B1, L, M, K, U, F, H, G, R, I 또는 C1/C2를 포함한다. hnRNP를 코딩하는 인간 유전자는 *HNRNPA0*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1L1*, *HNRNPA1L2*, *HNRNPA3*, *HNRNPA2B1*, *HNRNPAB*, *HNRNPB1*, *HNRNPC*, *HNRNPCL1*, *HNRNPD*, *HNRPDL*, *HNRNPF*, *HNRNPH1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPK*, *HNRNPL*, *HNRPLL*, *HNRNPM*, *HNRNPR*, *HNRNPU*, *HNRNPUL1*, *HNRNPUL2*, *HNRNPUL3*, 및 *FMR1*을 포함한다.

[0420] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 및 조성물은 표적 핵산 서열(예를 들어, DNA , RNA, 또는 프리-mRNA), 예를 들어, 본원에 기술된 유전자를 코딩하는 핵산, 또는 본원에 기술된 단백질을 코딩하는 핵산, 또는 본원에 기술된 스플라이스 부위를 포함하는 핵산의 스플라이싱 이벤트를 조절할 수 있다(예를 들어, 증가 또는 감소시킬 수 있다). 일 실시 형태에서, 스플라이싱 이벤트는 대체 스플라이싱 이벤트이다.

[0421] 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 및 조성물은, 예를 들어 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 qPCR로 결정되는 바와 같이, 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA) 상의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱을 약 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상 증가시킨다. 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염,

용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 및 조성물은, 예를 들어 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 qPCR로 결정되는 바와 같이, 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA) 상의 스플라이스 부위에서의 스플라이싱을 약 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 그 이상 감소시킨다.

[0422] 또 다른 양태에서, 본 발명은 스플라이세오솜의 구성요소(예를 들어, 주요 스플라이세오솜 구성요소 또는 부 스플라이세오솜 구성요소), 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA), 및 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 조성물을 포함하는 복합체의 형성 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)을 상기 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 스플라이세오솜의 구성요소는 U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac 소형 핵 리보핵단백질(snRNP), 또는 관련 보조 인자로부터 선택된다. 일 실시 형태에서, 스플라이세오솜의 구성요소는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 조성물의 존재 하에 핵산에 모집된다.

[0423] 또 다른 양태에서, 본 발명은 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)의 구조 또는 배좌의 변경 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 핵산을 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 변경은 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)에서 벌지(bulge) 또는 킹크(kink)를 형성하는 것을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 변경은 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)에서 벌지 또는 킹크를 안정화시키는 것을 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 변경은 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)에서 벌지 또는 킹크를 감소시키는 것을 포함한다. 일 실시 형태에서, 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)은 스플라이스 부위를 포함한다. 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, 프리-mRNA)의 핵염기, 리보스 또는 포스페이트 모이어티와 상호작용한다.

[0424] 본 발명은 또한 질환, 장애, 또는 병태의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일 실시 형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 원치 않는 스플라이싱 이벤트, 비정상적인 스플라이싱 이벤트, 또는 대체 스플라이싱 이벤트와 같은 스플라이싱 이벤트와 관련된다(예컨대, 그에 의해 유발된다). 일 실시 형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 증식성 질환(예컨대, 암, 양성 신생물, 또는 염증성 질환) 또는 비-증식성 질환을 포함한다. 일 실시 형태에서, 질환, 장애, 또는 병태는 대상체의 신경계 질환, 자가면역 장애, 면역결핍 장애, 심혈관 병태, 대사 장애, 리소좀 축적 질환, 호흡기 병태, 신장 질환, 또는 감염성 질환을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 질환, 장애, 또는 병태는 반가불충분성(haploinsufficiency) 질환, (예컨대, 잔존 기능을 갖는) 상염색체 열성 질환, 또는 파라로그 활성화 질환(paralogue activation disorder)을 포함한다. 다른 실시 형태에서, 질환, 장애, 또는 병태는 (예컨대, 잔존 기능을 갖는) 상염색체 우성 질환을 포함한다. 이러한 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 또는 이의 제약 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 본원에 기술된 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이의 제약 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0425] 특정 실시 형태에서, 치료받는 대상체는 포유류이다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 개, 고양이, 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소와 같은 길들인 동물이다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 개 또는 고양이와 같은 반려 동물이다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소와 같은 축산 동물이다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 동물원 동물이다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 설치류, 개, 또는 비-인간 영장류와 같은 연구 동물이다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 트랜스제닉 마우스 또는 트랜스제닉 돼지와 같은 비-인간 트랜스제닉 동물이다.

[0426] 증식성 질환, 장애, 또는 병태는 생물학적 샘플 또는 대상체에서 세포 아폽토시스의 억제와 또한 관련될 수 있다. 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 생물학적 샘플의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 입체이성질체, 및 조성물은 아폽토시스를 유발할 수 있으므로, 증식성 질환, 장애, 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다.

[0427] 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 증식성 질환은 암이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 악성 신생물을 지칭한다(문헌[Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990]). 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 암의 모든 유형이 본 발명의

범위 내에 있는 것으로 고려된다. 예시적인 암에는 청신경종; 선암종; 부신암; 항문암; 혈관육종(예컨대, 림프관육종, 림프관내피육종(lymphangioendotheliosarcoma), 혈관육종); 충수암; 양성 단클론성 감마병증; 담도암(예컨대, 담관암종); 방광암; 유방암(예컨대, 유방의 선암종, 유방의 유두암종, 유선암, 유방의 수질암종); 뇌암(예컨대, 수막종, 교모세포종, 신경교종(예컨대, 성상세포종, 핍지교종), 수모세포종); 기관지암; 카르시노이드 종양; 자궁경부암(예컨대, 자궁경부 선암종); 융모막암종; 척삭종; 두개인두종; 대장암(예컨대, 결장암, 직장암, 대장 선암종); 결합조직 암; 상피 암종; 상의세포종; 내피육종(endotheliosarcoma)(예컨대, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종(multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma)); 자궁내막암(예컨대, 자궁암, 자궁육종); 식도암(예컨대, 식도의 선암종, 바렛 선암종); 유잉 육종; 안암(예컨대, 안구내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 호산구증가증; 담낭암; 위암(예컨대, 위 선암종); 위장관 기질 종양(GIST); 생식세포암; 두경부암(예컨대, 두경부 편평세포 암종, 구강암(예컨대, 구강 편평세포 암종), 인후암(예컨대, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암)); 혈액암(예컨대, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(ALL)(예컨대, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수구성 백혈병(AML)(예컨대, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병(CML) (예컨대, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL) (예컨대, B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(HL)(예컨대, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비호지킨 림프종(NHL)(예컨대, B-세포 NHL, 예컨대 광범위 대세포 림프종(DLCL)(예컨대, 광범위 B형 대세포 림프종), 소포 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 외투세포 림프종(MCL), 변연부 B-세포 림프종(예컨대, 점막 연관 림프 조직(MALT) 림프종, 결절 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(즉, 발덴스트룀 거대글로불린혈증), 털세포 백혈병(HCL), 면역모세포성 거대 세포 림프종, 전구 B-림프모구 림프종 및 원발성 중추신경계(CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구 T-림프모구 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종(PTCL)(예컨대, 피부 T-세포 림프종(CTCL)(예컨대, 균상식육종, 시자리 증후군), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 결절외변 자연살해세포 T-세포 림프종, 장병형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사성 T-세포 림프종, 및 역형성 대세포 림프종); 전술한 바와 같은 하나 이상의 백혈병/림프종의 조합; 및 다발성 골수종(MM)), 중쇄병(예컨대, 알파쇄 병, 감마쇄 병, 뮤쇄 병); 혈관모세포종; 후두인두암; 염증성 근섬유모세포종양; 면역세포성 아밀로이드증; 신장암(예컨대, 윌름스 종양으로도 알려진 신모세포종, 신세포암종); 간암(예컨대, 간세포 암(HCC), 악성 간종양); 폐암(예컨대, 기관지 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비-소세포 폐암(NSCLC), 폐의 선암봉); 평활근육종(LMS); 비만세포증(예컨대, 전신 비만세포증); 근육암; 골수이형성 증후군(MDS); 중피종; 골수증식성 질환(MPD) (예컨대, 진성 다혈구증(PV), 본태 고혈소판증(ET), 골수섬유증(MF)으로도 알려진 원인불명 골수 화생증(AMM), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병(CNL), 호산구증가 증후군(HES)); 신경모세포종; 신경섬유종(예컨대, 신경섬유종증(NF) 1형 또는 2형, 신경초종증); 신경내분비 암(예컨대, 위장췌장 신경배분비 종양(GEP-NET), 카르시노이드 종양); 골육종(예컨대, 골암); 난소암(예컨대, 낭선암종, 난소 배아암종, 난소 선암종); 유두상 선암종; 췌장암(예컨대, 췌장 선암종, 관내 유두상 점액성 신생물(IPMN), 췌도 세포 종양); 음경암(예컨대, 음경 및 음낭의 파제트 병); 송과체종; 원시 신경외배엽 종양(PNT); 혈장 세포 신생물; 부종양 증후군; 상피내 신생물; 전립선암(예컨대, 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종; 침샘암; 피부암(예컨대, 편평세포 암종(SCC), 각질가시세포종(KA), 흑색종, 기저세포 암종(BCC)); 소장암(예컨대, 충수암); 연부조직 육종(예컨대, 악성 섬유성 조직구종(MFH), 지방육종, 악성 말초신경초 종양(MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장암; 한선 암종; 윤활막종; 고환암(예컨대, 정상피종, 고환 배아암종); 갑상선암(예컨대, 갑상선의 유두상 암종, 유두상 갑상선 암종(PTC), 갑상선 수질암); 요도암; 질암; 및 외음부암(예컨대, 외음부의 파제트 병)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0428] 일부 실시 형태에서, 증식성 질환은 양성 신생물과 관련된다. 예를 들어, 양성 신생물은 선종, 섬유종, 혈관종, 결절성 경화증, 및 지방종을 포함할 수 있다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 양성 신생물의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0429] 일부 실시 형태에서, 증식성 질환은 혈관신생과 관련된다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 혈관신생의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0430] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 비-증식성 질환을 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 예시적인 비-증식성 질환은 신경계 질환, 자가면역 장애, 면역결핍 장애, 리소좀 축적 질환, 심혈관 병태, 대사장애, 호흡기 병태, 염증성 질환, 신장 질환, 또는 감염성 질환을 포함한다.

[0431] 특정 실시 형태에서, 비-증식성 질환은 신경계 질환이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 신경계 질환,

장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 신경계 질환, 장애, 또는 병태는 신경퇴행성 질환, 정신병성 병태, 또는 근골격계 질환을 포함할 수 있다. 신경계 질환은, 예컨대, 게놈에서 핵산 서열의 확장을 특징으로 할 수 있는 반복 확장 질환을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 반복 확장 질환은 근긴장성 이영양증, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 삼염기 반복 질환, 또는 폴리글루타민 장애(예컨대, 운동실조, 취약 X 증후군)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 신경계 질환은 반복 확장 질환, 예컨대, 헌팅턴병을 포함한다. 추가적인 신경계 질환, 장애, 및 병태는 알츠하이머 병, 헌팅턴 무도병, 프라이온 질환(예컨대, 크로이츠펠트-야콥 병, 소해면상 뇌병증, 쿠루병, 또는 스크래피), 정신 지체 장애(예컨대, SETD5 유전자 돌연변이에 의해 유발되는 장애, 예컨대, 지적 장애-안면 기형 증후군, 자폐 스펙트럼 장애), 루이소체 질환, 광범위 루이소체 질환(DLBD), 치매, 진행성 핵상 마비(PSP), 진행성 연수 마비(PBP), 가성연수마비, 척수 및 연수 근육 위축증(SBMA), 원발성 측삭 경화증, 피크병, 원발성 진행성 실어증, 피질기저핵 치매, 파킨슨 병, 다운 증후군, 다계통 위축증, 척수성 근위축증(SMA), 진행성 척수연수성 근위축증(예컨대, 케네디 병), 소아마비후 증후군(PPS), 척수소뇌성 운동실조, 판토테네이트 키나아제-관련 신경변성(PANK), 척추 퇴행성 질환/운동 뉴런 퇴행성 질환, 상부 운동 뉴런 질환, 하부 운동 뉴런 질환, 할러보르덴-스파츠 증후군, 뇌경색, 뇌 외상, 만성 외상성 뇌병증, 일과성 허혈 발작, 리티고-보디그(Lytigo-bodig)(근위축성 측삭 경화증-파킨슨 치매), 괌-파킨슨 치매, 해마 경화증, 피질기저핵 변성, 알렉산더 병, 아플러 병(Apler's disease), 크라베 병, 신경볼레리아증(neuroborreliosis), 신경매독, 샌드호프 병, 테이-삭스 병, 쉴더 병, 바텐 병, 코케인 증후군, 컨스-세이어 증후군, 게르스트만-슈트로이슬러-샤잉커 증후군 및 다른 전염성 해면상 뇌병증, 유전성 강직성 하반신마비, 라이 증후군, 탈수초 질환, 신경세포 세로이드 라이포푸스신증, 뇌전증, 진전, 우울증, 조증, 불안증 및 불안 장애, 수면 장애(예컨대, 기면증, 치명적 가족성 불면증), 급성 뇌 손상(예컨대, 졸중, 두부 외상), 자폐증, 마카도-조셉 병, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 신경계 질환은 프리드리히 운동실조(Friedrich's ataxia) 또는 스터지 웨버 증후군을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 신경계 질환은 헌팅턴병을 포함한다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 신경계 질환의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0432] 특정 실시 형태에서, 비-증식성 질환은 자가면역 장애 또는 면역결핍 장애이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 자가면역 질환, 장애, 또는 병태, 또는 면역결핍 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 예시적인 자가면역 및 면역결핍 질환, 장애, 및 병태는 관절염(예컨대, 류마티스 관절염, 골관절염, 통풍), 샤가스 병, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 피부근염, 1형 당뇨병, 자궁내막증, 굿파스처 증후군, 그레이브스 병, 길랑-바레 증후군(GBS), 하시모토 병, 화농성 한선염, 카와사키 병, 강직성 척추염, IgA 신증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 염증성 장 질환, 크론 병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 림프구성 대장염, 허혈성 대장염, 전환 대장염, 베체트 증후군, 감염성 대장염, 부정성 대장염, 간질성 방광염, 루푸스(예컨대, 전신성 홍반성 루푸스, 원판상 루푸스, 약물-유발 루푸스, 신생아 홍반), 혼합 결합조직 질환, 국소피부경화증, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 기면증, 신경근육긴장증, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 건선, 건선성 관절염, 다발근염, 원발성 담즙성 간경변증, 재발성 다발 연골염, 경피증, 쇼그렌 증후군, 강직 인간 증후군, 혈관염, 백반증, GATA2 돌연변이와 관련된 장애(예컨대, GATA2 결핍; GATA2 반가불충분성; 엠버거(Emberger) 증후군; 단핵구감소증 및 미코박테리움 아비움 컴플렉스/수지상 세포, 단핵구, B 및 NK 림프구 결핍; 가족성 골수이형성 증후군; 급성 골수성 백혈병; 만성 골수단핵구성 백혈병), 호중구 감소증, 재생불량성 빈혈, 및 베게너 육아종증을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 또는 면역결핍 장애는 만성 점막피부 칸디다증을 포함한다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 자가면역 장애 및 면역결핍 장애의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0433] 특정 실시 형태에서, 비-증식성 질환은 심혈관 병태이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 심혈관 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 심혈관 질환, 장애, 또는 병태는 심장 또는 혈관계, 예컨대 동맥, 정맥, 또는 혈액과 관련된 병태를 포함할 수 있다. 예시적인 심혈관 질환, 장애, 또는 병태는 협심증, 부정맥(심방 또는 심실 또는 둘 모두), 심부전, 동맥경화증, 죽종, 죽상경화증, 심장비대, 심장 또는 혈관 동맥류, 심근세포 기능장애, 경동맥 폐쇄성 질환, PTCA(경피적 경혈관 관상동맥 확장술) 후 내피 손상, 본태성 고혈압, 폐고혈압 및 이차성 고혈압을 포함하는 고혈압(신혈관성 고혈압, 만성 사구체신염), 심근 경색, 심근 허혈, 사지, 장기, 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥병증; 말초 동맥 폐쇄 질환(PAOD), 뇌, 심장 또는 다른 장기 또는 조직의 재관류 손상 후 허혈, 재발협착증, 졸중, 혈전증, 일과성 허혈성 발작(TIA), 혈관 폐쇄, 혈관염, 및 혈관 수축을 포함한다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 심혈관 질환, 장애, 또는 병태의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0434] 특정 실시 형태에서, 비-증식성 질환은 대사 장애이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제

약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 대사 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 대사 질환, 장애, 또는 병태는 음식 및 물의 소비, 소화, 영양 처리, 및 노폐물 제거와 관련된 장애와 같은, 비정상적인 대사를 특징으로 하는 장애 또는 병태를 포함할 수 있다. 대사 질환, 장애, 또는 병태는 산-염기 불균형, 미토콘드리아 질환, 소모 증후군, 흡수불량 장애, 철 대사 장애, 칼슘 대사 장애, DNA 복구 결핍 장애, 포도당 대사 장애, 고유산증, 장내 미생물의 장애를 포함할 수 있다. 예시적인 대사 병태는 비만, 당뇨병(I형 또는II형), 인슐린 저항성, 포도당 불내증, 락토스 불내증, 습진, 고혈압, 헌터 증후군, 크라베 병, 겸상 적혈구 빈혈, 단풍시럽뇨 병, 폼페 병, 및 이염성 백질이영양증을 포함한다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 대사 질환, 장애, 또는 병태의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0435] 특정 실시 형태에서, 비-증식성 질환은 호흡기 병태이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 호흡기 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 호흡기 질환, 장애, 또는 병태는 폐, 폐포, 기관, 기관지, 비도, 또는 코와 같은 호흡 계통의 임의의 부분과 관련된 장애 또는 병태를 포함할 수 있다. 예시적인 호흡기 질환, 장애, 또는 병태는 천식, 알레르기, 기관지염, 알레르기 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 폐암, 산소 중독, 폐기종, 만성 기관지염, 및 급성 호흡 곤란 증후군을 포함한다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 호흡기 질환, 장애, 또는 병태의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0436] 특정 실시 형태에서, 비-증식성 질환은 신장 질환이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 신장 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 신장 질환, 장애, 또는 병태는 신장, 요관, 방광, 요도, 부신 및 골반을 포함하는, 노폐물 생성, 저장, 및 제거 시스템의 임의의 부분과 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 포함할 수 있다. 예시적인 신장 질환은 급성 신부전, 아밀로이드증, 알포트 증후군, 아데노바이러스 신장염, 급성 신엽염(acute lobar nephronia), 급성 세뇨관 괴사, 사구체신염, 신장결석, 요로 감염증, 만성 신장 질환, 다낭성 신장 질환, 및 국소 분절 사구체경화증(FSGS)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 신장 질환, 장애, 또는 병태는 HIV-관련 신장병증 또는 고혈압성 신장병증을 포함한다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 신장 질환, 장애, 또는 병태의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0437] 특정 실시 형태에서, 비-증식성 질환은 감염성 질환이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 감염성 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 감염성 질환은 바이러스 또는 세균과 같은 병원체에 의해 유발될 수 있다. 예시적인 감염성 질환은 인간 면역결핍 증후군(HIV), 후천성 면역결핍 증후군(AIDS), 뇌수막염, 아프리카 수면병, 방선균증, 폐렴, 보툴리눔독소증, 클라미디아, 샤가스 질환, 콜로라도 진드기 열, 콜레라, 발진티푸스, 편모충증, 식중독, 에볼라 출혈열, 디프테리아, 뎅기열, 임질, 연쇄구균 감염(예컨대, A군 또는 B군), A형 간염, B형 간염, C형 간염, 단순 포진, 구충 감염, 인플루엔자, 엡스타인-바 감염, 가와사키병, 쿠루병, 한센병, 리슈마이어증, 홍역, 볼거리, 노로바이러스, 수막구균성 질환, 말라리아, 라임 병, 리스테리아병, 광견병, 리노바이러스, 풍진, 파상풍, 대상포진, 성홍열, 옴, 지카 열, 황열, 결핵, 톡소플라즈마증, 또는 야토병을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 감염성 질환은 거대세포 바이러스를 포함한다. 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 감염성 질환, 장애, 또는 병태의 모든 유형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0438] 특정 실시 형태에서, 질환, 장애, 또는 병태는 반가불충분성 질환이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 반가불충분성 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 반가불충분성 질환, 장애, 또는 병태는 유전자의 대립유전자가 기능 상실 병변, 예를 들어 전체 기능 상실 병변을 갖는 단일 유전자 질환을 지칭할 수 있다. 일 실시 형태에서, 기능 상실 병변은 상염색체 우성 유전 패턴에 존재하거나 산발적인 이벤트로부터 유도된다. 일 실시 형태에서, 변경된 대립유전자로 인한 유전자 산물 기능의 감소는 남아있는 기능적 대립유전자에도 불구하고 질환 표현형을 유도한다(즉, 상기 질환은 문제의 유전자와 관련하여 반가불충분성임). 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 반가불충분성 유전자좌의 발현을 증가시킨다. 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 반가불충분성 유전자좌에서 하나 또는 둘 모두의 대립유전자를 증가시킨다. 예시적인 반가불충분성 질환, 장애, 및 병태는 로비노 증후군, 심근증, 소뇌성 운동실조, 크롬친화성세포종, 샤르코-마리-투스병, 신경병증, 다케노우치-코사키 증후군, 코핀-시리스 증후군 2, 염색체 1p35 결실 증후군, 척수소뇌성 운동실조 47, 귀먹음, 발작, 근긴장이상 9, GLUT1 결핍 증후군 1, GLUT1 결핍 증후군 2, 스토마틴-결핍 크리오히드로시토시스(stomatin-deficient cryohydrocytosis), 기저 세포 암종, 기저 세포 모반 증후군, 수모세포종, 체성,

뇌 기형, 황반 변성, 원뿔세포-막대세포 이상증, 데제린-소타스 병, 저수초화 신경병증, 루시-레비 증후군, 녹내장, 자가면역 림프구증식 증후군, 뇌하수체 호르몬 결핍, 뇌전증성 뇌병증, 유아, 슬와부 익상편 증후군, 반데르 우드 증후군, 로이-디에츠 증후군, 스크라반-디어도르프 증후군, 적혈구과다증, 대뇌증-다왜소뇌회증-다지증-수두증 증후군, 정신 지체, CINCA 증후군, 가족성 한랭 염증성 증후군 1, 유전성 일과성 각막내피염(keratoendothelitis fugax hereditaria), 머클-웰스 증후군, 파인골드 증후군 1, 급성 골수성 백혈병, 헤인-스프로울-잭슨(Heyn-Sproul-Jackson) 증후군, 태튼-브라운-라만 증후군, 샤시-페나(Shashi-Pena) 증후군, 상염색체 우성 강직성 하반신마비, 소각막증 동반 결손성 대안구증, 전전뇌증, 분열뇌증, 자궁내막암, 가족성, 대장암, 유전성 비폴립, 기형적 얼굴과 행동 이상을 동반한 지적 발달 장애, 난소 과자극 증후군, 조현병, 디아스-로건(Dias-Logan) 증후군, 조기 폐경, 세피아프테린 환원효소 결핍으로 인한 도파-반응성 근육긴장이상, 베크-파너(Beck-Fahrner) 증후군, 염색체 2p12-p11.2 결손 증후군, 뉴런병증, 가족성 성인 간대성 강직성 하반신마비, 대장암, 감상선 저하증, 쿨러-존스(Culler-Jones) 증후군, 전전뇌증, 골수 카텍시스(myelokathexis), WHIM 증후군, 모왓-윌슨 증후군, 정신 지체, 지적 발달 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 뇌전증, 뇌전증성 뇌병증, 드라베 증후군, 편두통, 정신 지체 장애(예컨대, SETD5 유전자 돌연변이로 인한 장애, 예컨대, 지적 장애-안면 기형 증후군, 자폐 스펙트럼 장애), GATA2 돌연변이로 인한 장애(예컨대, GATA2 결핍; GATA2 반가불충분성; 엠버거 증후군; 단핵구감소증 및 미코박테리움 아비움 컴플렉스/수지상 세포, 단핵구, B 및 NK 림프구 결핍; 가족성 골수이형성 증후군; 급성 골수성 백혈병; 만성 골수단핵구성 백혈병), 및 열성 경련을 포함한다.

[0439] 특정 실시 형태에서, 질환, 장애, 또는 병태는, 예컨대, 잔존 기능을 갖는 상염색체 열성 질환이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 상염색체 열성 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 잔존 기능을 갖는 상염색체 열성 질환은 동형접합 열성 또는 복합 이형접합 유전성을 갖는 일유전자성 질환을 지칭할 수 있다. 이러한 질환은 또한 불충분한 유전자 산물 활성(예컨대 유전자 산물 수준이 0% 초과임)을 특징으로 할 수 있다. 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 잔존 기능을 갖는 상염색체 열성 질환과 관련된 표적(예컨대, 유전자)의 발현을 포함할 수 있다. 잔존 기능을 갖는 예시적인 상염색체 열성 질환은 프리드리히 운동실조, 스타르가르트 병, 어셔 증후군, 클로리오더마(chlorioderma), 취약 X 증후군, 색맹 3, 헐러 증후군, 혈우병 B, 알파-1-항트립신 결핍, 가우쳐 병, X-연관 망막분리, 비스코트-올드리치 증후군, 점액다당류증(산필리포증 B), DDC 결핍, 디스트로피성 수포성 표피박리증, 파브리 병, 이염성 백질이영양증, 및 치연골형성장애(odontochondrodysplasia)를 포함한다.

[0440] 특정 실시 형태에서, 질환, 장애, 또는 병태는 상염색체 우성 질환이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 상염색체 우성 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 상염색체 우성 질환은 돌연변이된 유전자가 우성 유전자인 일유전자성 질환을 지칭할 수 있다. 이러한 질환은 또한 불충분한 유전자 산물 활성(예컨대 유전자 산물 수준이 0% 초과임)을 특징으로 할 수 있다. 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 상염색체 우성 질환과 관련된 표적(예컨대, 유전자)의 발현을 포함할 수 있다. 예시적인 상염색체 우성 질환은 헌팅턴병, 연골무형성증, 항트롬빈 III 결핍, 길버트 병, 엘러스-단로스 증후군, 유전성 출혈성 모세혈관확장증, 장폴립증, 유전성 엘립토시스(hereditary elliptosis), 유전성 구상적혈구증, 대리석 병, 마르팡 증후군, 단백질 C 결핍, 트리처 콜린스 증후군, 폰 빌레브란트 병, 결절성 경화증, 골형성 부전증, 다낭성 신장 질환, 신경섬유종증, 및 특발성 부갑상선 기능저하증을 포함한다.

[0441] 특정 실시 형태에서, 질환, 장애, 또는 병태는 파라로그 활성화 장애이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 파라로그 활성화 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 파라로그 활성화 장애는 유전자 산물에 대한 기능 상실을 초래하는 유전자좌의 동형접합 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 장애에서, 중복 기능을 갖는 단백질을 암호화하는 별도의 유전자 좌(예컨대 발달 파라로그)가 존재할 수 있으며, 이는 그렇지 않으면 돌연변이된 유전자를 보상할 만큼 충분히 발현되지 않는다. 일 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 파라로그 활성화 장애와 관련된 유전자(예컨대, 파라로그 유전자)를 활성화한다.

[0442] 본원에 기술된 세포는 비정상 세포일 수 있다. 세포는 시험관 내 또는 생체 내에 있을 수 있다. 특정 실시 형태에서, 세포는 증식성 세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 암 세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 비-증식성 세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 혈액 세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 림프구이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 양성 신생물 세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 내피 세포이다. 특정 실시 형태에서, 세

포는 면역 세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 신경 세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 신경아교세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 뇌세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 섬유아세포이다. 특정 실시 형태에서, 세포는 일차 세포, 예컨대, 대상체(예컨대, 인간 대상체)로부터 단리된 세포이다.

[0443] 특정 실시 형태에서, 본원에 기술된 방법은 화학식 I의 화합물, 이의 제약상 허용가능한 염, 또는 그러한 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 조성물과 조합된 하나 이상의 약제를 투여하는 추가 단계를 포함한다. 그러한 추가 약제에는 항증식제, 항암제, 항당뇨병제, 항염증제, 면역억제제, 및 통증완화제가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 추가적인 약제(들)는 생물학적 샘플 또는 대상체에서 본 개시내용의 본 발명의 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 스플라이싱의 조절을 상승적으로 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 추라적인 약제(들)의 조합은 본 발명의 화합물 또는 조성물 없이 추가적인 약제(들)를 사용하는 치료에 저항성인, 예를 들어, 암 또는 다른 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0444] **실시예**

[0445] 본원에 기술된 발명이 더 완전히 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 본원에 기술된 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물, 및 방법을 예시하기 위해 제공되며 어떠한 방식으로도 이들의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0446] 본원에 제공되는 화합물은 당업자에게 잘 알려져 있는 하기에 제시된 특정 합성 프로토콜에 대한 수정을 사용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 일상적인 최적화 절차에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0447] 추가로, 당업자에게 명백한 바와 같이, 소정 작용기가 바람직하지 않은 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정 작용기에 대한 적절한 보호기의 선택뿐만 아니라 보호 및 탈보호를 위한 적절한 조건은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 수많은 보호기, 및 이들의 도입 및 제거는 문헌[Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991] 및 여기에 인용된 참고 문헌에 기술되어 있다.

[0448] 반응은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 정제되거나 분석될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵자기 공명(NMR) 분광법(예컨대, ^{1}H 또는 ^{13}C), 적외선(IR) 분광법, 분광광도법(예컨대, UV-가시광), 질량 분석법(MS)과 같은 분광 수단에 의해, 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)와 같은 크로마토그래피 방법에 의해 모니터링될 수 있다.

[0449] **양성자 NMR**: ^{1}H NMR 스펙트럼을 24℃에서 5 mm o.d. 튜브(Wildmad) 내의 $CDCl_3$ 용액에서 기록하였고 ^{1}H에 대해 400 MHz에서 BRUKER AVANCE NEO 400에 수집하였다. 화학적 이동(δ)을 테트라메틸실란(TMS = 0.00 ppm)에 대해 보고하고 ppm 단위로 표시한다.

[0450] **LC/MS**: 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC/MS)을, 다음 컬럼을 사용하여 Shimadzu-2020EV에서: ESI(+) 이온화 모드에서 작동하는 Shim-pack XR-ODS (C18, Ψ4.6 x 50 mm, 3 μm, 120 Å, 40℃); 유량 = 1.2 mL/min. 이동상 = 물 중 0.05% TFA 또는 CH_3CN; 또는 다음 컬럼을 사용하여 Shimadzu-2020EV에서 수행하였다: ESI(+) 이온화 모드에서 작동하는 Poroshell HPH-C18 (C18, Ψ4.6 x 50 mm, 3 μm, 120 Å, 40℃); 유량 = 1.2 mL/min. 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3, 이동상 B: CH_3CN).

[0451] **분석 키랄 HPLC**: 분석 키랄 HPLC을, 다음 컬럼을 사용하여 Agilent 1260에서 수행하였다: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 또는 CHIRALPAK OJ-3, 유량 = 1.2 mL/min. 이동상 = MTBE(DEA):EtOH=50:50).

[0452] **분취용 HPLC 정제**: 다음 HPLC 조건 중 하나를 사용하여 분취용 HPLC 정제를 수행하였다:

[0453] 조건 1: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 mm x 150 mm, 5 um, n; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 60 mL/min; 구배 1: 8분 내에 5 B에서 55 B까지; 구배 2: 8분 내에 30 B에서 60 B까지; 구배 3: 8분 내에 3 B에서 33 B까지; 구배 4: 8분 내에 15% B에서 40% B까지; 구배 5: 8분 내에 3% B에서 73% B까지; 구배 6: 8분 내에 25% B에서 58% B까지.

[0454] 조건 2: 컬럼: XBridge Prep OBD C18 컬럼, 30 x 150 mm, 5 um; 이동상 A: 물 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 60 mL/min; 구배 1: 8분 내에 10% B에서 50% B까지; 구배 2: 6분 내에 5% B에서 50% B까지; 구배 3: 6분 내에 5% B에서 35% B까지; 구배 4: 8분 내에 10% B에서 35% B까지; 구배 5: 8분 내에 25% B에서 57% B까지; 구배 6: 8분 내에 15% B에서 55% B까지; 구배 7: 8분 내에 5% B에서 45% B까지; 구배 8: 8분 내에 5% B에서 40% B까지; 구배 9: 8분 내에 5% B에서 35% B까지; 구배 10: 7분 내에 50% B에서 80% B까지; 구배 11: 7분 내에 30% B에서 60% B까지; 구배 12: 7분 내에 12%에서 20% B까지.

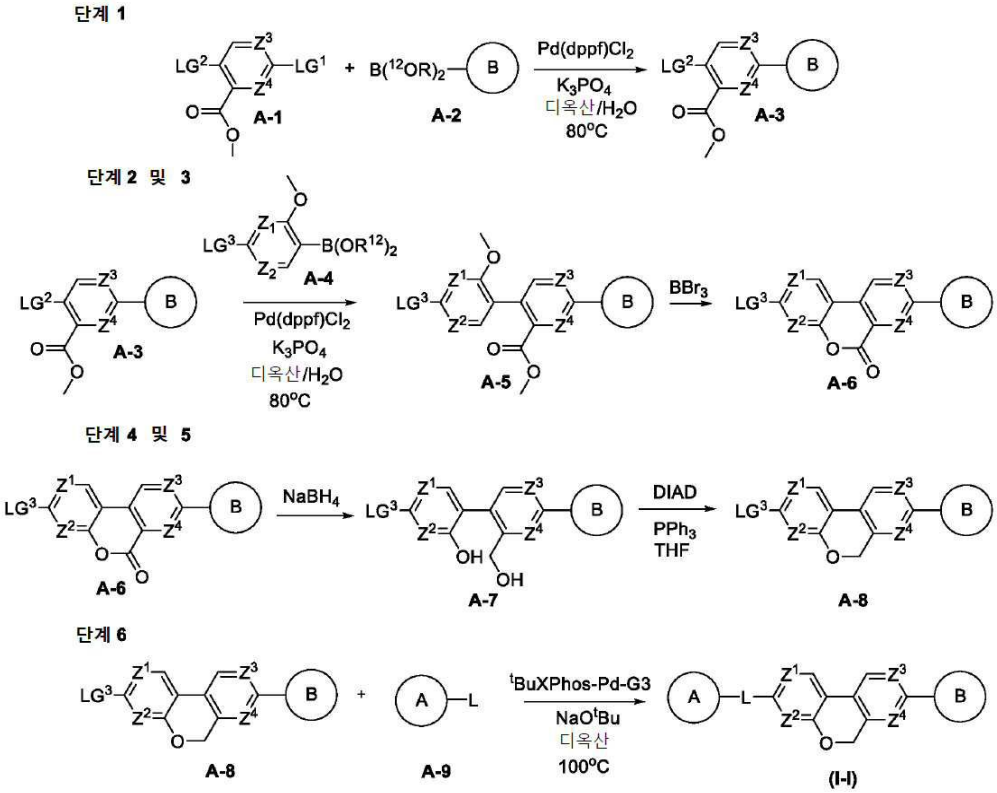
[0455] 조건 3: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 x 150 mm 5 um, n; 이동상 A: 물 (0.05% HCl); 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 60 mL/min; 구배 1: 6분 내에 5 B에서 35 B까지; 구배 2: 6분 내에 10 B에서 29 B까지.

[0456] 조건 4: 컬럼 YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm, 5 μm; 이동상 A: 물; 이동상 B: 아세토니트릴 중 10 mmol/L NH_4HCO_3; 구배: 8분 내에 10% B에서 70% B까지.

[0457] **분취용 키랄 HPLC**: 다음 컬럼을 사용하여 Gilson-GX 281에서 키랄 HPLC에 의한 정제를 수행하였다: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 또는 CHIRALPAK OJ-3.

[0458] *일반 합성 도식*

[0459] 하기 도식 A~D에 예시된 합성 프로토콜을 사용하여 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

[0460] 

[0461] **도식 B.** 화학식 I의 화합물의 예시적인 제조 방법; 여기서, A, B, L, Z^1, Z^2, Z^3, 및 Z^4는 본원에 정의된 바와 같으며; LG^1, LG^2, 및 LG^3은 각각 독립적으로 이탈기(예를 들어, 할로)이며; $-B(OR^{12})_2$는 보론산 또는 에스테르(예를 들어, Bpin)로서, 각각의 R^{12}는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있거나; 또는 2개의 R^{12} 기는 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성한다.

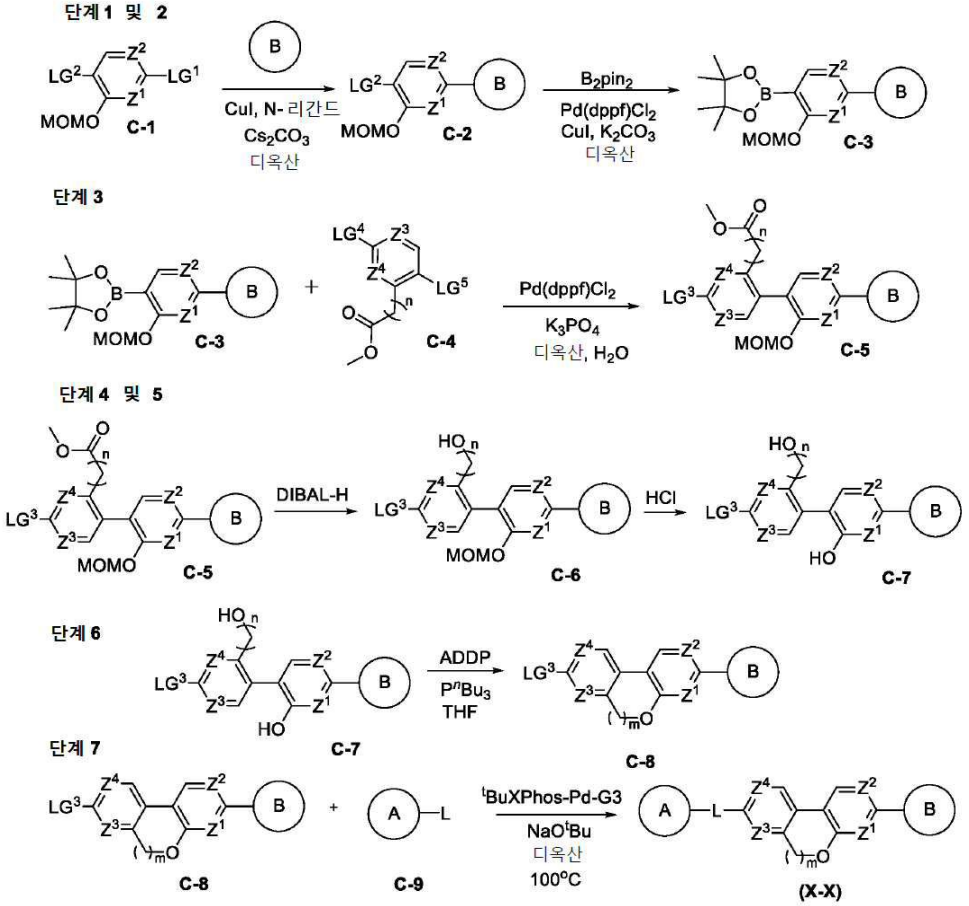
[0462] 화학식 I-I의 화합물과 같은 본원에 기술된 화합물을 제조하는 예시적인 방법이 도식 A에 제공된다. 이 도식에서, A-3은 단계 1에서 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드($Pd(dppf)Cl_2$) 및 인산삼칼륨(K_3PO_4) 또는 유사한 시약의 존재 하에 A-1을 A-2와 함께 인큐베이션함으로써 제조된다. 적합한 팔라듐 촉매(예를 들어, 스즈키(Suzuki) 반응에 적합한 촉매)와 같은 $Pd(dppf)Cl_2$에 대한 대체 촉매가 또한 사용될 수 있다.

A-1과 A-2의 커플링은 디옥산과 물의 혼합물, 또는 유사한 용매 또는 혼합물에서 수행될 수 있고, A-3을 제공하기에 충분한 온도 또는 80℃까지 가열될 수 있다.

[0463] 단계 2에서, A-5는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 디클로라이드($Pd(dppf)Cl_2$) 및 인산삼칼륨(K_3PO_4) 또는 적합한 대안, 예컨대 아세트산칼륨(KOAc)의 존재 하에 A-3을 A-4와 함께 인큐베이션함으로써 제조된다. $Pd(dppf)Cl_2$에 대한 대체 촉매, 예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(0)($Pd_2(dba)_3$)이 또한 사용될 수 있다. 반응은 80℃ 또는 또 다른 온도, 예를 들어 60℃ 또는 100℃(A-5를 제공하기에 충분함)에서 디옥산, 디옥산과 물의 혼합물, 또는 유사한 용매 또는 용매 혼합물에서 수행될 수 있다. 단계 3에서, A-5는 삼브롬화붕소(BBr_3) 또는 적합한 대안(예를 들어, 또 다른 루이스 산)으로 처리함으로써 A-6으로 전환된다.

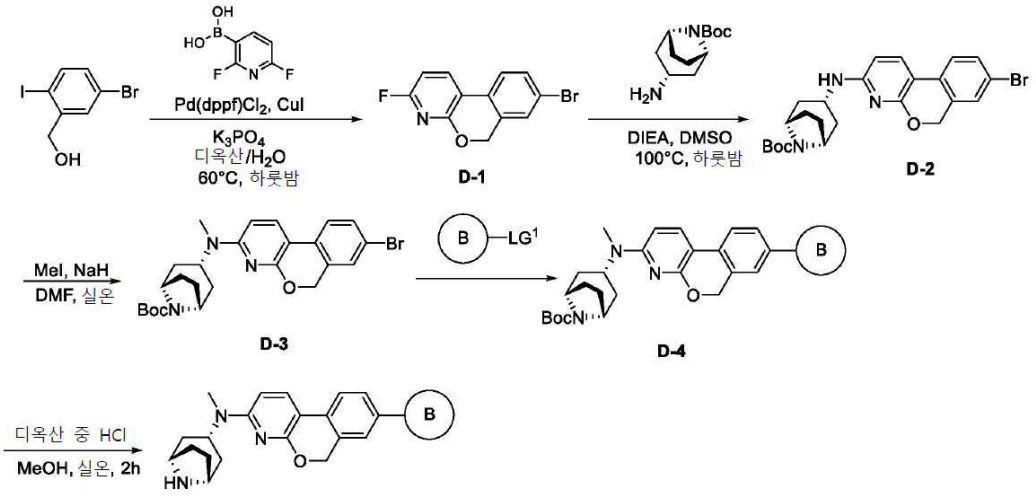
[0464] 단계 4에서, A-6은 수소화붕소나트륨($NaBH_4$) 또는 또 다른 적합한 환원제를 사용하여 디올 A-7로 환원된다. 이어서, A-7은 A-7을 테트라히드로푸란(THF) 또는 임의의 다른 적합한 용매를 사용하여 디이소프로필 아조디카르복실레이트(DIAD) 및 트리페닐포스핀(PPh_3)으로 처리함으로써 단계 5에서 환화되어 A-8을 제공한다. 단계 5는 또한 A-7을 환화할 수 있는 다른 시약(예를 들어, 미츠노부(Mitsunobu) 반응에 사용되는 시약)을 이용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, DIAD에 대한 대안은 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘(ADDP) 및 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트(TBAD)를 포함할 수 있으며; PPh_3에 대한 대안은 트리부틸포스펜($P(^{n-}Bu)_3$)을 포함할 수 있다.

[0465] 이어서, 단계 6에서 A-8을 A-9와 커플링하여 화학식 I-I의 화합물을 제공한다. 이 커플링 반응은 [(2-디-*tert*-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트(^{t}BuXPhos-Pd-G3) 및 $NaO^{t}Bu$ 또는 유사한 시약의 존재 하에 수행될 수 있다. 이전 단계에서와 같이, ^{t}BuXPhos-Pd-G3에 대한 대체 촉매, 예를 들어 $Pd(dppf)Cl_2$와 같은 임의의 적합한 팔라듐 촉매가 사용될 수 있다. K_3PO_4 또는 K_2CO_3과 같은 $NaO^{t}Bu$에 대한 대체 염이 사용될 수 있다. 단계 6의 반응은 디옥산과 물의 혼합물, 또는 다른 적합한 용매에서 수행되고, 혼합물은 화학식 I-I의 화합물 또는 화학식 I-I의 화합물에 대한 전구체를 제공하기에 충분한 80℃ 또는 다른 온도, 예를 들어 100℃까지 가열된다. 화학식 I-I의 화합물에 대한 전구체는 예를 들어 보호기의 제거 및/또는 메틸화에 의해 화학식 I-I의 화합물에 도달하도록 변형될 수 있다. 도식 A의 각각의 출발 물질 및/또는 중간체는 표준 보호기 방법을 사용하여 보호 및 탈보호될 수 있다. 또한, 각각의 중간체, 및 화학식 I의 최종 화합물의 정제 및 특성화는 임의의 허용된 절차에 의해 제공될 수 있다.



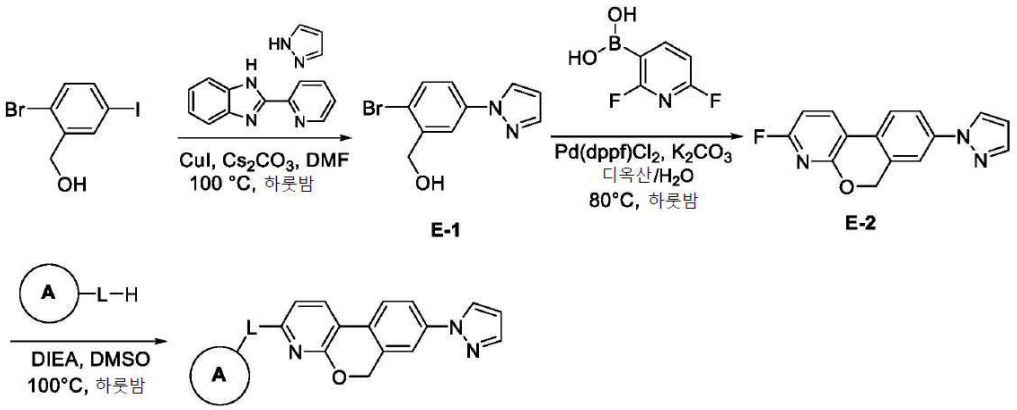
[0466]

[0467] **도식 B.** 화학식 I의 화합물의 예시적인 제조 방법; 여기서, A, B, L, Z^1, Z^2, Z^3, 및 Z^4는 본원에 정의된 바와 같으며; n은 0 또는 1이며; m은 1 또는 2이며; LG^1, LG^2, 및 LG^3은 각각 독립적으로 이탈기(예를 들어, 할로)이며; $-B(OR^{12})_2$는 보론산 또는 에스테르(예를 들어, Bpin)로서, 각각의 R^{12}는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있거나; 또는 2개의 R^{12} 기는 이들이 부착된 원자와 함께 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 형성한다.



[0468]

[0469] **도식 C.** 실시예 32에 약술된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 예시적인 제조 방법, 여기서, B는 본원에 정의된 바와 같으며; LG^1은 이탈기(예를 들어, 할로, $-B(OR^{12})_2$) 또는 수소이다.

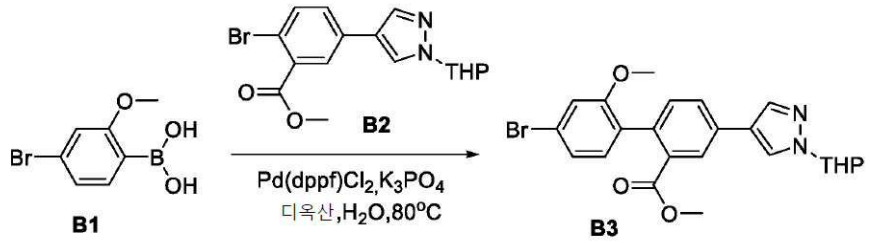


[0470]

[0471] **도식 D.** 실시예 33에 약술된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 예시적인 제조 방법; 여기서, A 및 L은 본원에서 정의된다.

[0472] **실시예 1: 화합물 101의 합성**

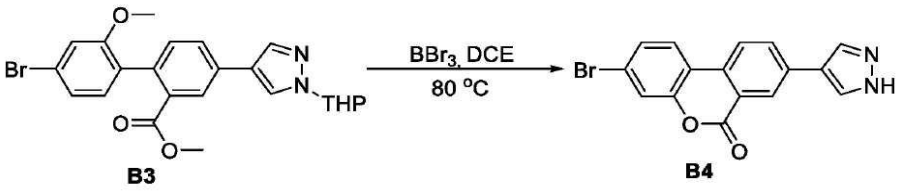
[0473] *중간체 B3의 합성*



[0474]

[0475] 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크를 질소 분위기 하에 퍼지하여 유지하고, 4-브로모-2-메톡시페닐보론산 (2.8 g, 12.13 mmol, 1 당량), 디옥산/H_2O (200 mL), 메틸 2-브로모-5-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일] 벤조에이트 (4.87 g, 0.013 mmol, 1.1 당량), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0.5 g, 0.001 mmol, 0.05 당량), 및 K_3PO_4 (7.72 g, 0.036 mmol, 3 당량)를 상기 플라스크에 첨가하였다. 생성된 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반시키고, 이어서 물/얼음 조로 0℃까지 냉각시켰다. 이어서 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴/H_2O (50:50, 40분 내에 80:20까지 증가시킴)로 용출시키는 C18 실리카 겔 컬럼에서의 CombiFlash에 의해 정제하여 메틸 4'-브로모-2'-메톡시-4-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일]-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실레이트 (B3; 2.2 g)를 폼으로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 471 $[M+H]^+$.

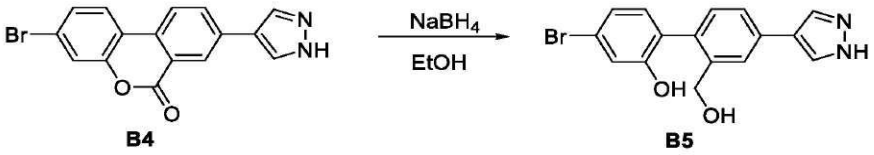
[0476] *중간체 B4의 합성*



[0477]

[0478] 메틸 4'-브로모-2'-메톡시-4-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일]-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실레이트 (B3; 2.1 g, 4.455 mmol, 1 당량), 디클로로에탄 (220 mL), 및 삼브롬화붕소 (26 mL, 26.732 mmol, 6 당량)를 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물/얼음 조로 실온까지 냉각시키고, 이어서 메탄올 (250 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 3-브로모-8-(1H-피라졸-4-일) 벤조[c]크로멘-6-온 (B4; 0.9 g)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 341 $[M+H]^+$.

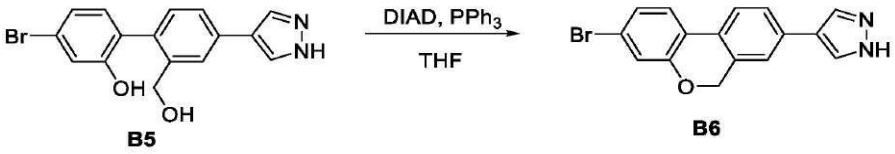
[0479] *중간체 B5의 합성*



[0480]

[0481] 3-브로모-8-(1H-피라졸-4-일)벤조[c]크로멘-6-온 (B4; 0.9 g, 2.638 mmol, 1 당량), 에탄올 (100 mL), 및 $NaBH_4$ (199.61 mg, 5.276 mmol, 2 당량)을 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 물 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 4-브로모-2'-(히드록시메틸)-4'-(1H-피라졸-4-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올 (B5; 800 mg)을 고체로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 345 $[M+H]^+$.

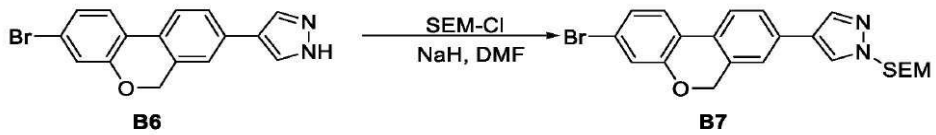
[0482] *중간체 B6의 합성*



[0483]

[0484] 250 mL 2구 둥근 바닥 플라스크를 질소 분위기 하에 퍼지하여 유지하고, 4-브로모-2'-(히드록시메틸)-4'-(1H-피라졸-4-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올 (B5; 800 mg, 2.318 mmol, 1 당량), 테트라히드로푸란 (80 mL), 트리페닐포스핀 (911.8 mg, 3.476 mmol, 1.5 당량), 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (DIAD; 562.4 mg, 2.781 mmol, 1.2 당량)를 상기 플라스크에 첨가하였다. 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-1H-피라졸 (B6; 550 mg)을 고체로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 327 $[M+H]^+$.

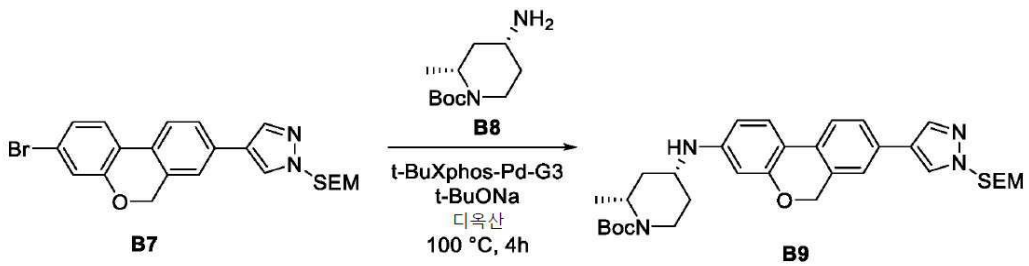
[0485] *중간체 B7의 합성*



[0486]

[0487] 4-[3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-1H-피라졸 (B6; 350 mg, 1.074 mmol, 1 당량), 디메틸포름아미드 (15 mL), 수소화나트륨 (38.7 mg, 1.61 mmol, 1.5 당량), 및 [2-(클로로메톡시)에틸] 트리메틸실란 (SEM-Cl; 268.7 mg, 1.61 mmol, 1.5 당량)을 20 mL 바이알에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서 상기 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl (15 mL)로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 4-[3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시] 메틸] 피라졸 (B7; 215 mg)을 오일로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 457 $[M+H]^+$.

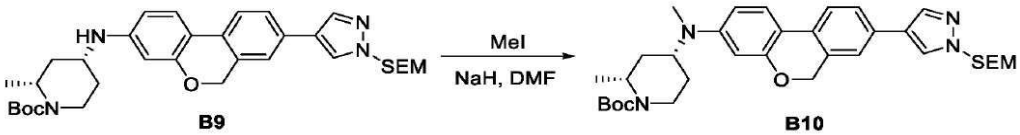
[0488] *중간체 B9의 합성*



[0489]

[0490] 20 mL 바이알을 질소 분위기 하에 퍼지하여 유지하고, 4-[3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸]피라졸 (B7; 215 mg, 0.470 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (B8; 151.09 mg, 0.705 mmol, 1.5 당량), t-BuONa (135.51 mg, 1.410 mmol, 3 당량), t-BuXPhos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (18.67 mg, 0.024 mmol, 0.05 당량), 및 디옥산 (4 mL)을 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 3.5시간 동안 교반시키고, 반응물을 물/얼음 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-2-메틸-4-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일] 아미노] 피페리딘-1-카르복실레이트 (B9; 100 mg)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 591 $[M+H]^+$.

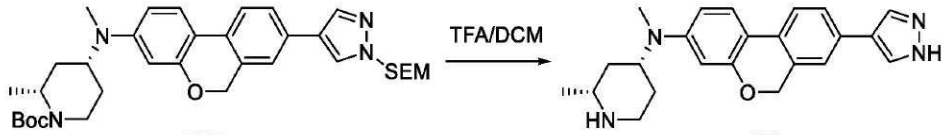
[0491] *중간체 B10의 합성*

[0492] 

B9 B10

[0493] 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크를 질소 분위기 하에 퍼지하여 유지하고, *tert*-부틸(2*R*,4*R*)-2-메틸-4-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸] 피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일]아미노] 피페리딘-1-카르복실레이트 (B9; 90 mg, 0.152 mmol, 1 당량), 디메틸포름아미드 (5 mL), 및 수소화나트륨 (36.55 mg, 1.523 mmol, 10 당량)을 상기 플라스크에 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시키고, 이어서 메틸 요오다이드 (216.21 mg, 1.523 mmol, 10 당량)를 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 켄칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-2-메틸-4-[메틸[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (B10; 90 mg)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 605 $[M+H]^+$.

[0494] *화합물 101의 합성*

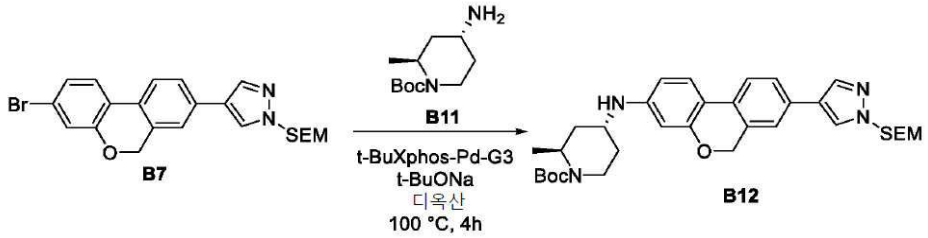
[0495] 

B10 101

[0496] *tert*-부틸 (2*R*,4*R*)-2-메틸-4-[메틸[8-(1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일] 아미노] 피페리딘-1-카르복실레이트 (B10; 90 mg), 디클로로메탄 (2 mL), 및 트리플루오로아세트산 (3 mL)을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서 상기 용액을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (3 mL)에 용해시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 1, 구배 1)로 정제하여 (2*R*,4*R*)-N,2-디메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일] 피페리딘-4-아민 (화합물 101; 21.4 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 375 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.98 (s, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.85 (td, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.71 (tt, *J* = 11.8, 5.4 Hz, 2H), 1.40 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.12 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H).

[0497] **실시예 2: 화합물 102의 합성**

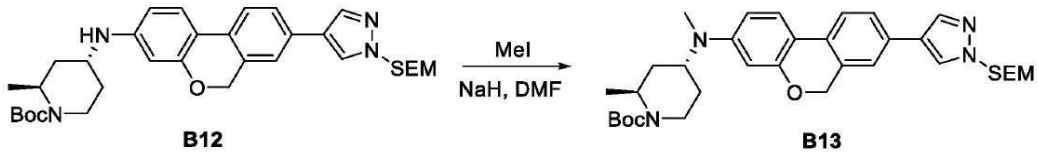
[0498] *중간체 B11의 합성*



[0499]

[0500] 20 mL 바이알을 질소 분위기 하에 퍼지하여 유지하고, 4-[3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸]피라졸 (실시예 1로부터의 B7; 215 mg, 0.47 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-4-아미노-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (B11; 151.1 mg, 0.71 mmol, 1.5 당량), t-BuONa (135.5 mg, 1.41 mmol, 3 당량), t-BuXPhos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (18.7 mg, 0.05 당량), 및 디옥산 (4 mL)을 바이알에 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반시키고, 이어서 물/얼음 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)으로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-2-메틸-4-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일] 아미노] 피페리딘-1-카르복실레이트 (B12; 210 mg)를 고체로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 591 $[M+H]^+$.

[0501] *중간체 B13의 합성*



[0502]

[0503] 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크를 질소 분위기 하에 퍼지하여 유지하고, *tert*-부틸(2*S*,4*R*)-2-메틸-4-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (B12; 210 mg, 0.36 mmol, 1 당량), 디메틸포름아미드 (5 mL), 및 수소화나트륨 (85.3 mg, 3.55 mmol, 10 당량)을 상기 플라스크에 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시키고, 이어서 메틸 요오다이드 (504.5 mg, 3.55 mmol, 10 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 켄칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-2-메틸-4-[메틸[8-(1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일] 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (B13; 140 mg)를 고체로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 605 $[M+H]^+$.

[0504] *화합물 102의 합성*

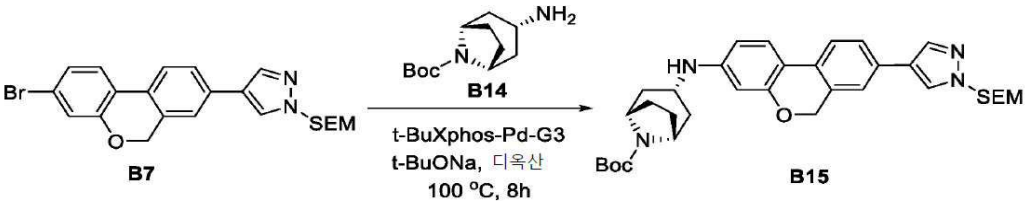
[0505]

[0506] *tert*-부틸 (2*S*,4*R*)-2-메틸-4-[메틸[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (B13; 140 mg), 디클로로메탄 (2 mL), 및 트리플루오로아세트산 (3 mL)을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서 상기 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 메탄올 (3 mL)에 용해시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 2, 구배 1)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-N,2-디메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일]피페리딘-4-아민 (화합물 102; 31.7 mg)을 고체로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 375 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.98 (s, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.05 (dq, *J* = 9.9, 4.6, 4.1 Hz, 1H), 3.53

(td, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 3.11 (dt, *J* = 9.7, 4.2 Hz, 1H), 3.03 (dt, *J* = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.99 (ddd, *J* = 13.2, 11.1, 5.0 Hz, 1H), 1.83 (td, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.12 (s, 1H).

[0507] **실시예 3: 화합물 104의 합성**

[0508] *중간체 B15의 합성*

[0509] 

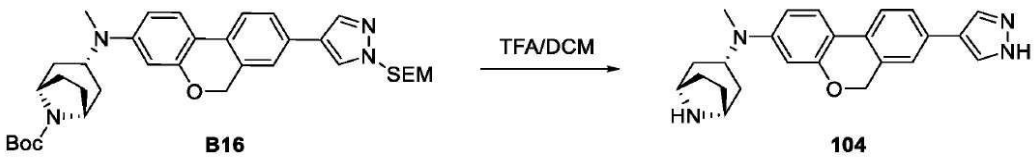
[0510] 20 mL 밀봉 튜브를 질소 분위기 하에 퍼지하여 유지하고, 4-[3-브로모-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸]피라졸 (실시예 1로부터의 B7; 105 mg, 0.23 mmol, 1 당량), *tert*-부틸 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B14; 103.9 mg, 0.46 mmol, 2 당량), t-BuONa (66.2 mg, 0.69 mmol, 3 당량), 디옥산 (10 mL), 및 t-BuXPhos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (9.1 mg, 0.01 mmol, 0.05 당량)를 상기 튜브에 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 8시간 동안 교반시키고, 이어서 여과시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B15; 120.0 mg)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 603 $[M+H]^+$.

[0511] *중간체 B16의 합성*

[0512]

[0513] 25 mL 3구 둥근 바닥 플라스크를 질소 분위기 하에 퍼지하여 유지하고, *tert*-부틸 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B15; 130 mg, 0.22 mmol, 1 당량), 디메틸포름아미드 (5 mL), 및 수소화나트륨 (51.8 mg, 2.16 mmol, 10 당량)을 상기 플라스크에 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (306.6 mg, 2.16 mmol, 10 당량)를 첨가하고, 용액을 25℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 *tert*-부틸 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-[메틸[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일] 아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B16; 120 mg)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 617 $[M+H]^+$.

[0514] *화합물 104의 합성*

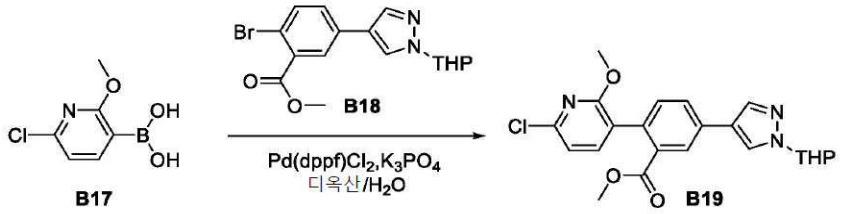
[0515] 

[0516] *tert*-부틸 (1*R*,3*S*,5*S*)-3-[메틸[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일] 아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B16; 110 mg), 디클로로메탄 (3 mL), 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 분취용 HPLC (조건 2, 구배 1)로 정제하여 (1*R*,3*S*,5*S*)-N-메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (화합물 104; 9.3 mg)을 고체로서 제

공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 387 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.98 (s, 2H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.16 (tt, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 6H), 1.71 (dt, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 2H), 0.12 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H).

[0517] **실시예 4: 화합물 108의 합성**

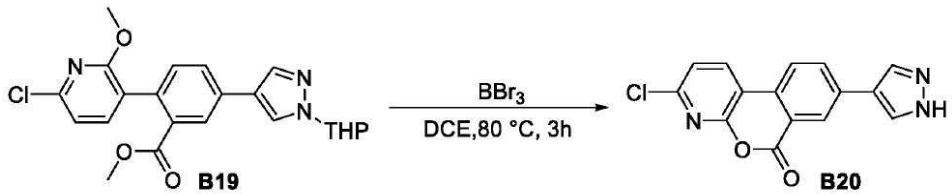
[0518] *중간체 B19의 합성*



[0519]

[0520] 탄산칼륨 (6.64 g, 0.05 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (1.31 g, 0.002 mmol)를 디옥산 (80 mL) 및 H_2O (20 mL) 중 6-클로로-2-메톡시피리딘-3-일보론산 (B17; 3g, 16 mmol) 및 메틸 2-브로모-5-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일] 벤조에이트 (B18; 4.68 g, 0.013 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서 상기 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 H_2O (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물 중 메탄올 (10분 내에 10%에서 50%까지의 구배)로 용출시키면서 C_{18} 실리카 겔 컬럼을 사용하여 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(6-클로로-2-메톡시피리딘-3-일)-5-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일] 벤조에이트 (B19; 4.1 g)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 428 $[M+H]^+$.

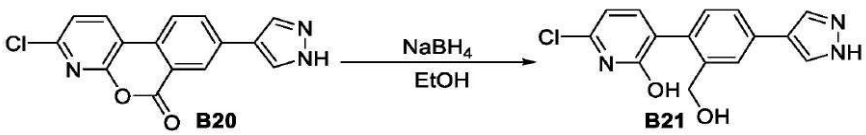
[0521] *중간체 B20의 합성*



[0522]

[0523] 삼브롬화붕소 (18.2 g, 72 mmol)를 디클로로에탄 (300 mL) 중 메틸 2-(6-클로로-2-메톡시피리딘-3-일)-5-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일] 벤조에이트 (B19; 3.1 g, 7.25 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 30℃에서 10분 동안 교반시키고, 이어서 80℃에서 추가 2시간 동안 가열하였다. 이어서 상기 혼합물을 농축시키고, 잔사를 헥산 중 에틸 아세테이트 (0~50% 구배)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-클로로-8-(1H-피라졸-4-일)이소크로메노[3,4-b]피리딘-6-온 (B20; 1.4 g)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 298 $[M+H]^+$.

[0524] *중간체 B21의 합성*

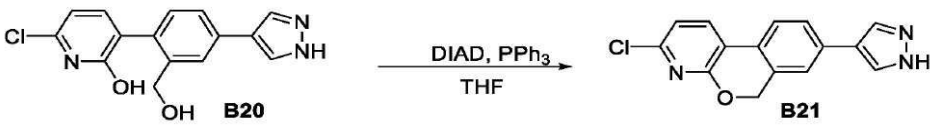


[0525]

[0526] 수소화붕소나트륨 (0.54 g, 0.014 mmol)을 에탄올 (60 mL) 중 4-[3-클로로-6-메틸리덴이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]-1H-피라졸 (1.4 g, 0.005 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반시키고, 이어서 건조상태까지 농축시켰다. 잔사를 물 중 메탄올 (10분 내에 10%에서 50%까지의 구배)로 용출시키면서 C_{18} 실리카 겔 컬럼을 사용하여 역 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-클로로-3-[2-(히드록시메틸)-4-(1H-피라졸-4-일) 페닐] 피리딘-2-올 (B21; 1.1 g)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 302

$[M+H]^+$.

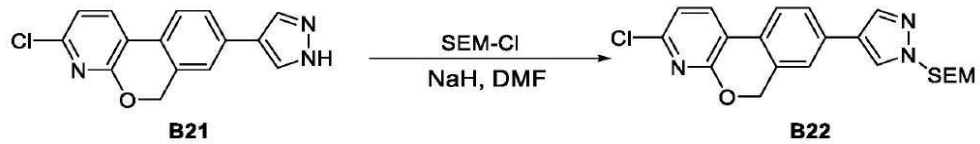
[0527] *중간체 B21의 합성*



[0528]

[0529] 트리페닐포스핀 (1.58 g, 6 mmol) 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (1.13 g, 6.5 mmol)를 테트라히드로푸란 (110 mL) 중 6-클로로-3-[2-(히드록시메틸)-4-(1H-피라졸-4-일) 페닐]피리딘-2-올 (B20; 1.4 g, 4.64 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 50분 동안 교반시키고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 에틸 아세테이트 (0~50% 구배)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]-1H-피라졸 (B21; 1.1 g)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 284 $[M+H]^+$.

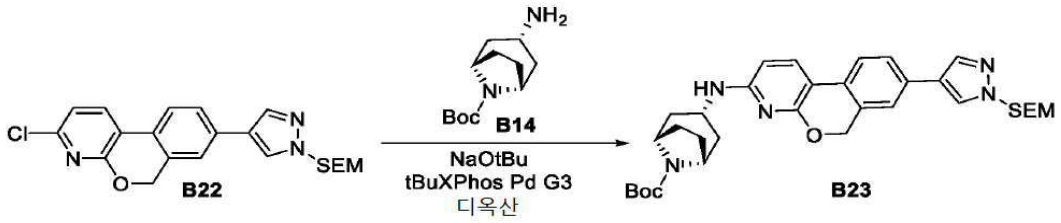
[0530] *중간체 B22의 합성*



[0531]

[0532] 수소화나트륨 (0.17 g, 4 mmol)을 디메틸포름아미드 (20 mL) 중 4-[3-클로로-6 H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]-1H-피라졸 (1 g, 4 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반시켰다. 다음, [2-(클로로메톡시)에틸]트리메틸실란 (0.59 g, 4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다 잔사를 헥산 중 에틸 아세테이트 (0~50%)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘-8-일]-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸] 피라졸 (B22; 326 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*):414 $[M+H]^+$.

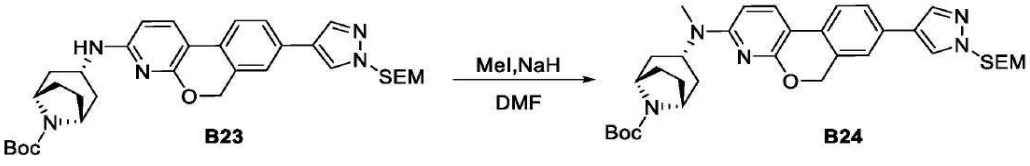
[0533] *중간체 B23의 합성*



[0534]

[0535] 소듐 tert-부톡시드 (83.6 mg, 0.87 mmol), tert-부틸-3-아미노-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B14; 72.2 mg, 0.33 mmol), 및 t-BuXPhos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (46.1 mg, 0.058 mmol)를 디옥산 (12 mL) 중 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘-8-일]-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸] 피라진 (B22; 120 mg, 0.29 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 농축시키고, 헥산 중 에틸 아세테이트 (0~50% 구배)로 용출시키는 컬럼 크로마토그래프에 의해 정제하여 tert-부틸-3-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B23; 75 mg)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 604 $[M+H]^+$.

[0536] *중간체 B24의 합성*



[0537]

[0538] 수소화나트륨 (11.8 mg, 0.49 mmol)을 디메틸포름아미드 (15 mL) 중 4-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (B23; 95 mg, 0.16 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (35 mg, 0.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. 반응물을 0℃의 물 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 320 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (1R,5S)-3-[메틸[8-(1- [[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B24; 46 mg)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, m/z): 618 $[M+H]^+$.

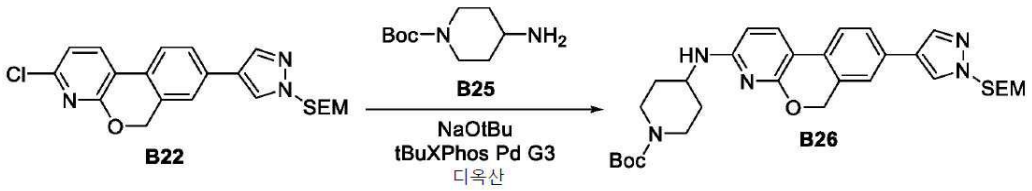
[0539] *화합물 108의 합성*

[0540]

[0541] 트리플루오로아세트산 (1 mL, 13.5 mmol)을 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-[메틸 [8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B24; 45 mg, 0.073 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반시키고, 이어서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 2, 구배 2)로 정제하여 (1R,5S)-N-메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘-3-일]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-3-아민 (화합물 108; 21.4 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 387$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.94 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.71 (q, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 7H), 1.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H).

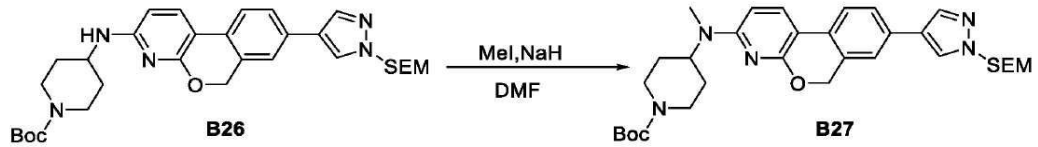
[0542] **실시예 5: 화합물 116의 합성**

[0543] *중간체 B26의 합성*

[0544] 

[0545] 소듐 tert-부톡시드 (76.6 mg, 0.8 mmol), tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (B25; 58.5 mg, 0.29 mmol) 및 t-BuXPhos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (42.2 mg, 0.05 mmol)를 디옥산 (11 mL) 중 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]-1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸 피라졸 (실시예 4로부터의 B22; 110 mg, 0.27 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반시켰다 (질소 분위기 하에). 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 물 중 메탄올 (10분 내에 10%에서 50%까지의 구배)로 용출시키면서 C18 실리카 겔 컬럼을 사용하여 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일] 아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (B26; 80 mg)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 578 $[M+H]^+$.

[0546] *중간체 B27의 합성*

[0547] 

[0548] 수소화나트륨 (11.8 mg, 0.49 mmol)을 디메틸포름아미드 (15 mL) 중 tert-부틸 4-[[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (95 mg, 0.164 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (35 mg, 0.25 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 추가 30분 동안 교반시키고, 이어서 0℃의 물 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 tert-부톡시(4-[메틸[8-(1-[[2-(트리메틸실릴) 에톡시] 메틸] 피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘-3-일] 아미노] 피페리딘-1-일) 메탄올 (B27; 46 mg)을 고체로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 592 $[M+H]^+$.

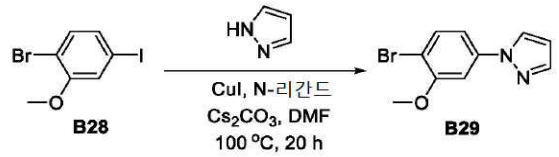
[0549] *화합물 116의 합성*

[0550]

[0551] 트리플루오로아세트산 (3 mL, 40 mmol)을 디클로로메탄 (9 mL) 중 tert-부톡시(4-[메틸[8-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]피페리딘-1-일)메탄올 (B27; 55 mg, 0.093 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 2, 구배 2)로 정제하여 N-메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-4-아민 (화합물 116; 8.3 mg)을 고체로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 362 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.02 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H).

[0552] **실시예 6: 화합물 118의 합성**

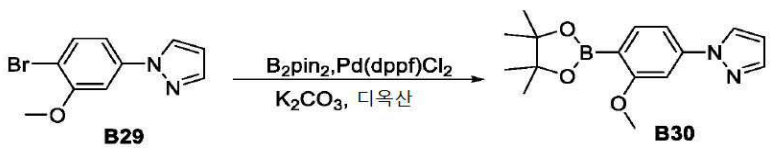
[0553] *중간체 B29의 합성*



[0554]

[0555] 디메틸포름아미드 (600 mL) 중 1-브로모-4-요오도-2-메톡시벤젠 (B28; 30 g, 96 mmol), 피라졸 (9.1 g, 0.13 mol), 2-(피리딘-2-일)-1H-1,3-벤조디아졸 (1.87 g, 10 mmol), 요오드화구리 (1.8 g, 10 mmol), Cs_2CO_3 (94 g, 0.29 mol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 20시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3 x 300 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3 x 300 mL)로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (9:50)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(4-브로모-3-메톡시페닐)피라졸 (B29; 18 g)을 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 253 $[M+H]^+$.

[0556] *중간체 B30의 합성*

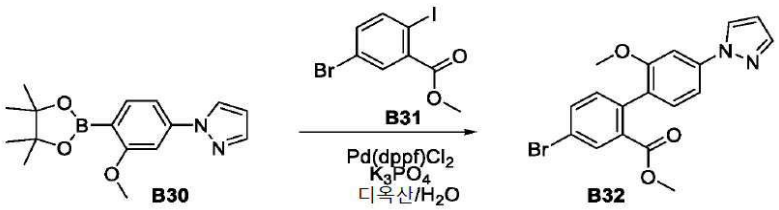


[0557]

[0558] 디옥산 (15 mL) 중 1-(4-브로모-3-메톡시페닐)피라졸 (B29; 8 g, 31.6 mmol), K_2CO_3 (4.37 g, 31.6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2.58 g, 3.2 mmol), 및 B_2pin_2 (14.45 g, 56.9 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 8시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고,

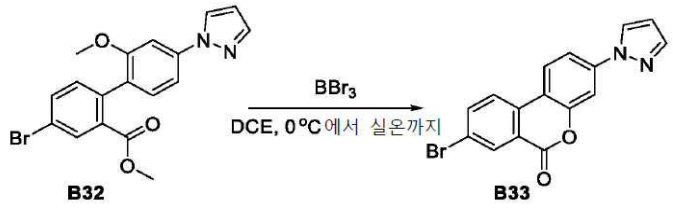
합한 유기 층을 포화 NaCl (100 mL)로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (B30; 6.7 g)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 301 $[M+H]^+$.

[0559] *중간체 B32의 합성*

[0560] 

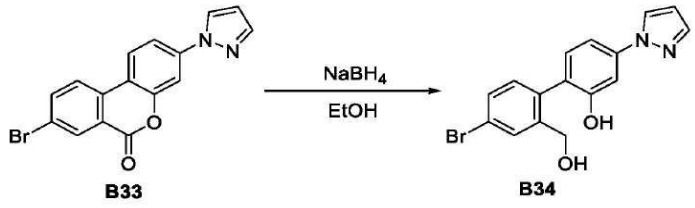
[0561] 디옥산/H_2O (100 mL) 중 1-[3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (B30; 3.3 g, 11 mmol), 메틸 5-브로모-2-요오도벤조에이트 (B31; 3.37 g, 9.9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (0.9 g, 1.1 mmol), 및 K_3PO_4 (7 g, 33 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl (30 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 4-브로모-2'-메톡시-4'-(피라졸-1-일)-[1,1'-바이페닐]-2-카르복실레이트 (B32, 1.8 g)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*):387 $[M+H]^+$.

[0562] *중간체 B33의 합성*

[0563] 

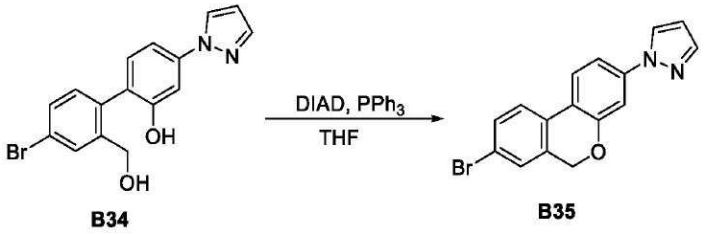
[0564] 디클로로메탄 (500 mL) 중 메틸 4-브로모-2 (1.8 g, 4.77 mmol) 및 삼브롬화붕소 (17.9 g, 0.07 mol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 용액의 pH 값을 $NaHCO_3$을 사용하여 8로 조정하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 여과시켜 8-브로모-3-(1-메틸-2-메틸리덴히드라진-1-일)벤조[c]크로멘-6-온 (B33; 1.4 g)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*):341 $[M+H]^+$.

[0565] *중간체 B34의 합성*

[0566] 

[0567] 에탄올 (120 mL) 중 8-브로모-3-(피라졸-1-일) 벤조[c]크로멘-6-온 (1.4 g, 4.1 mmol) 및 수소화붕소나트륨 (1.24 g, 0.03 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켜 조 4'-브로모-2'-(히드록시메틸)-4-(피라졸-1-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올 (B34; 3 g)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*):345 $[M+H]^+$.

[0568] *중간체 B35의 합성*

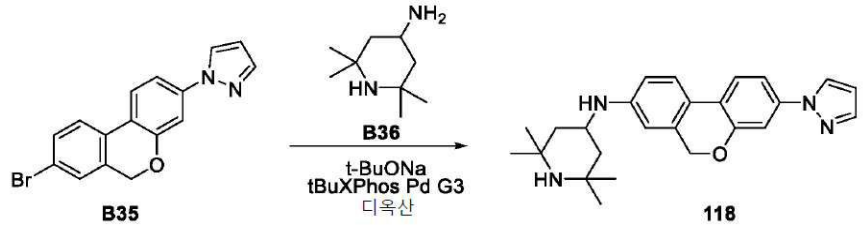


B34 B35

[0569]

[0570] 테트라히드로푸란 (150 mL) 중 4'-브로모-2'-(히드록시메틸)-4-(피라졸-1-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올 (B34; 2.9 g 조 물질), 트리페닐포스핀 (3.31 g, 12.6 mmol), 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (2.55 g, 12.6 mmol)의 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (7:50)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[8-브로모-6H-벤조[c]크로멘-3-일]피라졸 (1.2 g)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 327 $[M+H]^+$.

[0571] *화합물 118의 합성*

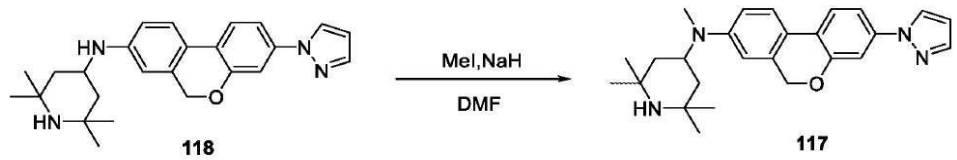


B35 118

[0572]

[0573] 디옥산 중 1-[8-브로모-6H-벤조[c]크로멘-3-일]피라졸 (B35; 200 mg, 0.61 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-아민 (B36; 191 mg, 1.22 mmol), t-BuXPhos Phos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (48.6 mg, 0.06 mmol), 및 t-BuONa (117 mg, 1.22 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 8시간 동안 교반시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (4:5)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,2,6,6-테트라메틸-N-[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-8-일]피페리딘-4-아민 (화합물 118; 146 mg)을 고체로서 수득하였다. 상기 물질의 일부를 분취용 HPLC (조건 1, 구배 2)로 추가로 정제하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 403 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 1.84 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.27 - 1.22 (m, 6H), 1.09 - 1.05 (m, 6H), 0.98 (s, 2H).

[0574] **실시예 7: 화합물 117의 합성**



118 117

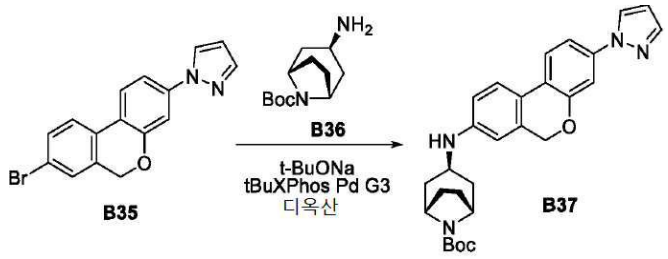
[0575]

[0576] DMF (5 mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸-N-[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-8-일]피페리딘-4-아민 (화합물 118; 100 mg, 0.25 mmol), 수소화나트륨 (59.6 mg, 2.5 mmol), 및 메틸 요오다이드 (176 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 1, 구배 2)로 정제하여 N,2,2,6,6-펜타메틸-N-[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-8-일]피페리딘-4-아민 (화합물 117; 8.9 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):417 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H),

7.50 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.14 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.10 (s, 6H).

[0577] **실시예 8: 화합물 119의 합성**

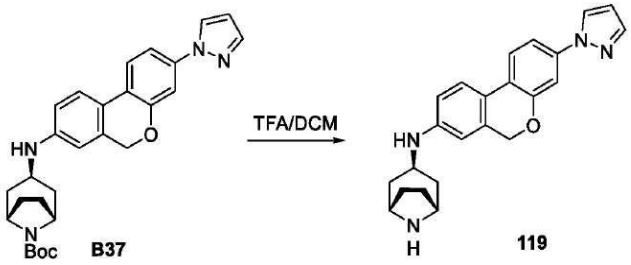
[0578] *중간체 B37의 합성*



[0579]

[0580] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 1-[8-브로모-6H-벤조[c]크로멘-3-일]피라졸 (B35; 100 mg, 0.3 mmol), tert-부틸-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (69 mg, 0.3 mmol), tBuXPhos Pd G3 (24.28 mg, 0.03 mmol), 및 t-BuONa (58.7 mg, 0.61 mmol)의 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반시키고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (4:25)로 용출시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸-3-[[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-8-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B37; 20 mg)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):473 $[M+H]^+$.

[0581] *화합물 119의 합성*

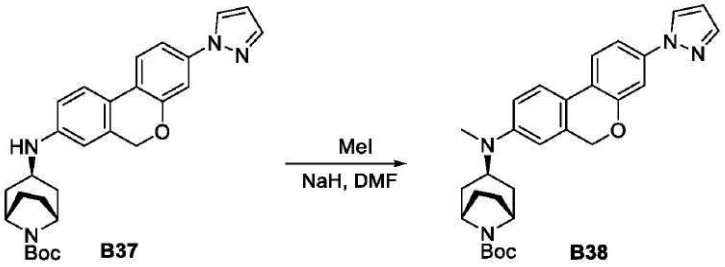


[0582]

[0583] tert-부틸-3-[메틸[3-(피라졸-1-일) -6H-벤조[c]크로멘-8-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (20 mg, 1 당량) 및 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (5:1, 10 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 1, 구배 2)로 정제하여 N-메틸-N-[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (화합물 119; 1.4 mg)을 고체로서 제공하였다. **LCMS**: (ES, *m/z*):373 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.92 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.37 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 0.08 (s, 1H).

[0584] **실시예 9: 화합물 130의 합성**

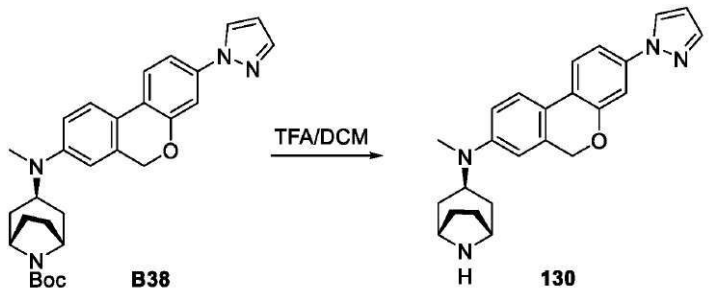
[0585] *중간체 B38의 합성*



[0586]

[0587] 디메틸포름아미드 (2 mL) 중 tert-부틸-3-[[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c] 크로멘-8-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B37; 220 mg, 0.47 mmol), 수소화나트륨 (16.8 mg, 0.7 mmol), 및 메틸 요오다이드 (264 mg, 1.86 mmol)의 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸-3-[메틸[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-8-일] 아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B38; 200 mg)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):487 $[M+H]^+$.

[0588] *화합물 130의 합성*

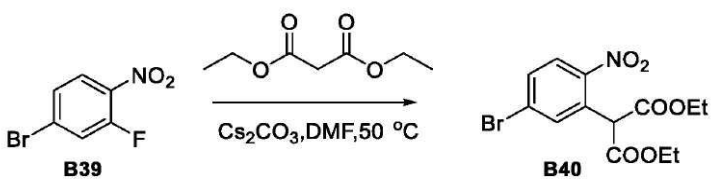


[0589]

[0590] tert-부틸-3-[메틸[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-8-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (200 mg) 및 DCM/TFA (5:1 10 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 1, 구배 2)로 정제하여 N-메틸-N-[3-(피라졸-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-8-일]-8-아자바이시클로[3.2.1] 옥탄-3-아민 (화합물 130; 34.7 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):387 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.07 (dt, *J* = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 5H), 1.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H).

[0591] **실시예 10: 화합물 131의 합성**

[0592] *중간체 B40의 합성*

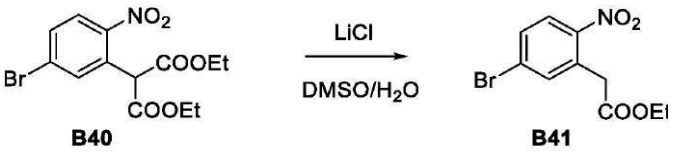


[0593]

[0594] 디메틸포름아미드 (650 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로벤젠 (B39; 65.3 g, 297 mmol), 디에틸 말로네이트 (52 g, 327 mmol), 및 Cs_2CO_3 (116 g, 356 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 물/얼음 (1.5 L)의 첨가에 의해 켄칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1,3-디에틸 2-(5-브로모-2-니트로

페닐) 프로판디오에이트 (B40; 92 g)를 고체로서 수득하였다.

[0595] *중간체 B41의 합성*



[0596]

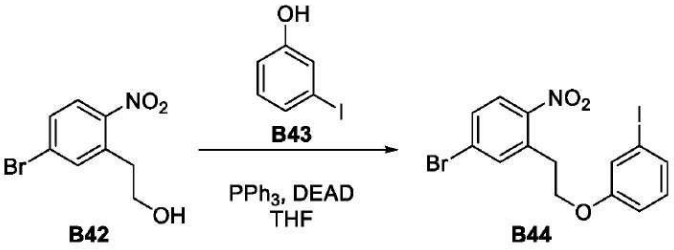
[0597] DMSO/H_2O (10:1, 1.1 L) 중 1,3-디에틸 2-(5-브로모-2-니트로페닐) 프로판디오에이트 (B40; 89.7 g, 249 mmol) 및 염화리튬 (15.8 g, 374 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 물/얼음 (1.5 L)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 1 L)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 n-헥산 (3 x 150 mL)으로 세척하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 에틸 2-(5-브로모-2-니트로페닐) 아세테이트 (B41; 57 g)를 고체로서 제공하였다.

[0598] *중간체 B42의 합성*

[0599]

[0600] 에탄올 (600 mL) 중 에틸 2-(5-브로모-2-니트로페닐) 아세테이트 (B41; 53.2 g, 185 mmol) 및 수소화붕소나트륨 (27.94 g, 739 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 아세톤 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 디클로로메탄 (3 x 500 mL)으로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-브로모-2-니트로페닐) 에탄올 (B42; 36 g)을 오일로서 수득하였다.

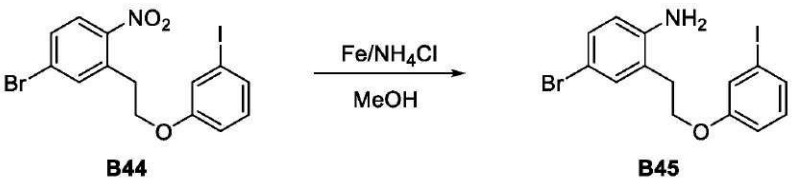
[0601] *중간체 B44의 합성*



[0602]

[0603] 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 2-(5-브로모-2-니트로페닐) 에탄올 (B42; 18 g, 73.1 mmol) 및 3-요오도페놀 (B43; 319 g, 87.8 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 10분 동안 교반시켰다. 이어서 트리페닐포스핀 (38.37 g, 146 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트 (25.5 g, 146 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물/얼음 (300 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 조 4-브로모-2-[2-(3-요오도페녹시) 에틸]-1-니트로벤젠 (B44; 65)을 고체로서 제공하였다.

[0604] *중간체 B45의 합성*



[0605]

[0606] 메탄올 (650 mL) 중 4-브로모-2-[2-(3-요오도페녹시) 에틸]-1-니트로벤젠 (B44; 65 g, 145 mmol), 염화암모늄 (77.6 g, 1.45 mol), 및 철 (81 g, 1.45 mol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 65℃에서 3시간 동안 교반시켰다.

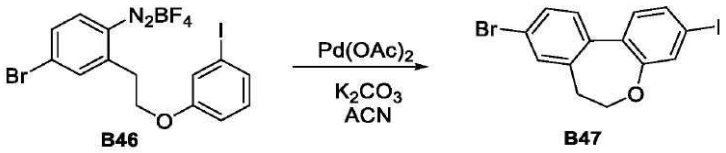
이어서 혼합물을 여과시키고, 진공 하에 농축시키고, 반응물을 물 (300 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-브로모-2-[2-(3-요오도페녹시) 에틸] 아닐린 (B45; 15 g)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 418 $[M+H]^+$.

[0607] *중간체 B46의 합성*

[0608]

[0609] 4-브로모-2-[2-(3-요오도페녹시) 에틸] 아닐린 (B45; 8.5 g, 20 mmol), HCl (1 M, 85 mL) 및 아질산나트륨 (1.68 g, 24 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서 소듐 테트라플루오로보레이트 (4.47 g, 40.7 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 메틸 tert-부틸 에테르 (3 x 40 mL)로 세척하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 (E)-[4-브로모-2-[2-(3-요오도페녹시)에틸] 페닐] (테트라플루오로-λ5-보라닐) 디아젠 (B46; 6.4 g)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 429 $[M+H]^+$.

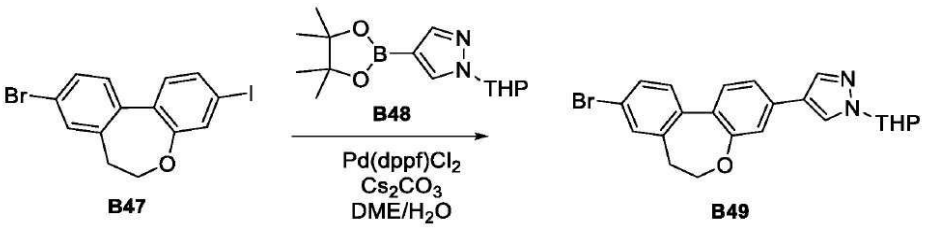
[0610] *중간체 B47의 합성*



[0611]

[0612] 아세토니트릴 (150 mL) 중 (E)-[4-브로모-2-[2-(3-요오도페녹시) 에틸] 페닐] (테트라플루오로- λ5-보라닐) 디아젠 (4 g, 7.74 mmol), K_2CO_3 (2.14 g, 15.5 mmol), 및 아세틸(옥소)팔라듐 (0.17 g, 0.77 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 13-브로모-5-요오도-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^ [2,7]] 펜타데카-1(15),2(7),3,5,11,13-헥사엔 (B47; 145 mg)을 고체로서 수득하였다.

[0613] *중간체 B49의 합성*

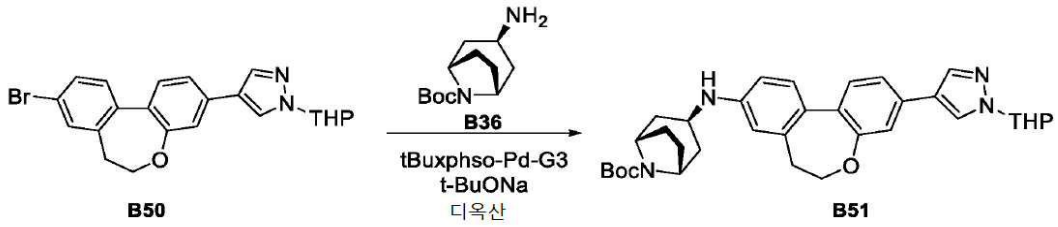


[0614]

[0615] DME/H_2O (5:1; 5 mL) 중 13-브로모-5-요오도-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^ [2,7]] 펜타데카-1(15),2(7),3,5,11,13-헥사엔 (B47; 145 mg, 0.362 mmol), 1-(옥산-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피라졸 (B48; 120.7 mg, 0.43 mmol), Cs_2CO_3 (236 mg, 0.72 mmol), 및 $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (29.5 mg, 0.036 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-[13-브로모-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^ [2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]-1-

(옥산-2-일) 피라졸 (B49; 110 mg)을 반고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 425 $[M+H]^+$.

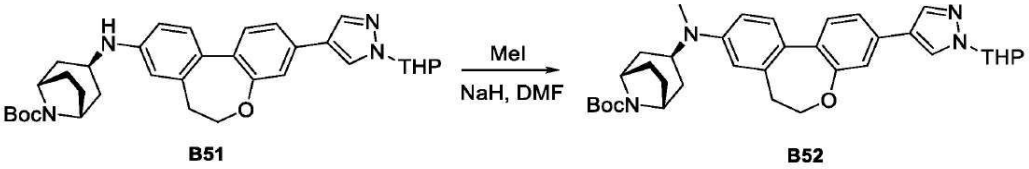
[0616] *중간체 B50의 합성*



[0617]

[0618] 디옥산 (5 mL) 중 4- [13-브로모-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^ [2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]-1-(옥산-2-일) 피라졸 (B50; 110 mg, 0.26 mmol), tert-부틸-3-아미노-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (117 mg, 0.52 mmol), t-BuONa (49.7 mg, 0.52 mmol), 및 t-BuXPhos-Pd-G3 (20.5 mg, 0.026 mmol, 0.1 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:20)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸-3-([5-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일]-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^ [2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일] 아미노)-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B51; 109 mg)를 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 571 $[M+H]^+$.

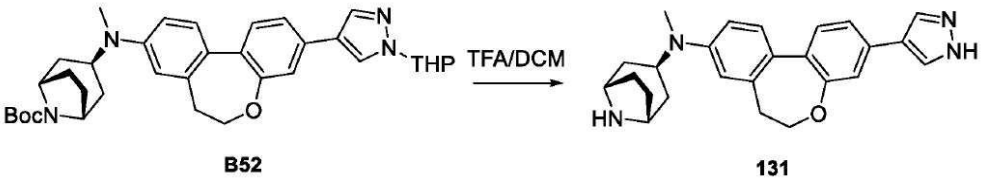
[0619] *중간체 B52의 합성*



[0620]

[0621] 디메틸포름아미드 (3 mL) 중 tert-부틸-3-([5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1 (11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일]아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B51; 65 mg, 0.114 mmol) 및 수소화나트륨 (13.7 mg, 0.57 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (162 mg, 1.14 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물/얼음 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 감압 하에 오븐에서 건조시키고, 고체를 여과시키고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 tert-부틸-3-[메틸([5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일])아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B52; 70 mg)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 585 $[M+H]^+$.

[0622] *화합물 131의 합성*

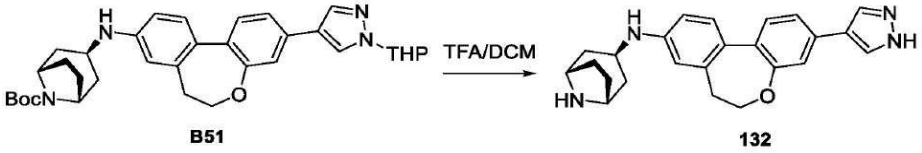


[0623]

[0624] tert-부틸-3-[메틸([5-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일]-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일]) 아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B52; 65 mg), 디클로로메탄 (2 mL), 및 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올 (3 mL)에 용해시키고, 분취용 HPLC (조건 3, 구배 1)로 정제하여 N-메틸-N-[5-(1H-피라졸-4-일)-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^ [2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-3-아민 (화합물 131; 1.7 mg)을 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 401 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.37 (s, 2H), 7.82

- 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.34 (tt, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.14 (dq, *J* = 13.0, 8.8, 6.4 Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 0.12 (s, 1H).

[0625] **실시예 11: 화합물 132의 합성**

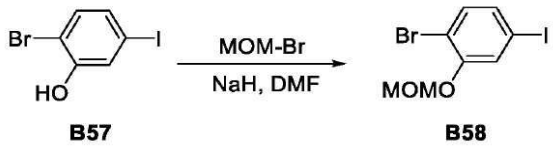


[0626]

[0627] tert-부틸-3-([5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-(11), (7),3,5,12,14-헥사엔-13-일] 아미노)-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B51; 39 mg), 디클로로메탄 (2 mL), 및 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 메탄올 (3 mL)에 용해시키고, 분취용 HPLC (조건 3, 구배 1)로 정제하여 N-[5-(1H-피라졸-4-일)-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-3-아민 (화합물 132; 4.4 mg)을 고체로서 제공하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 387 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.45 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 4.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 8.2 Hz, 0H), 2.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 2.17 (dd, *J* = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H).

[0628] **실시예 12: 화합물 134의 합성**

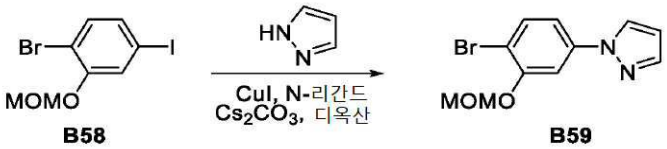
[0629] *중간체 B58의 합성*



[0630]

[0631] 디메틸포름아미드 (200 mL) 중 2-브로모-5-요오도페놀 (25 g, 83.6 mmol), 수소화나트륨 (4 g, 167 mmol), 메틸 브로모메틸 에테르 (15.7 g, 125 mmol)의 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 물 (100 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x200 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (3 x200 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (9:50)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠 (B58; 28g)을 오일로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):343 $[M+H]^+$.

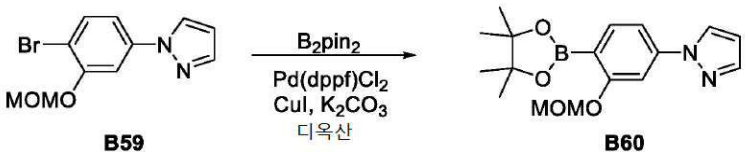
[0632] *중간체 B59의 합성*



[0633]

[0634] 디메틸포름아미드 (200 mL) 중 요오드화구리 (1.11 g, 5.83 mmol), Cs_2CO_3 (22.8 g, 70 mmol), 및 N-리간드 (1.14 g, 5.83 mmol)를 60℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 피라졸 (5.56 g, 81.7 mmol) 및 1-브로모-4-요오도-2-(메톡시메톡시)벤젠 (B58; 20 g, 58.3 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3 x200 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (200 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐]피라졸 (B59; 9.7)을 오일로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):283 $[M+H]^+$.

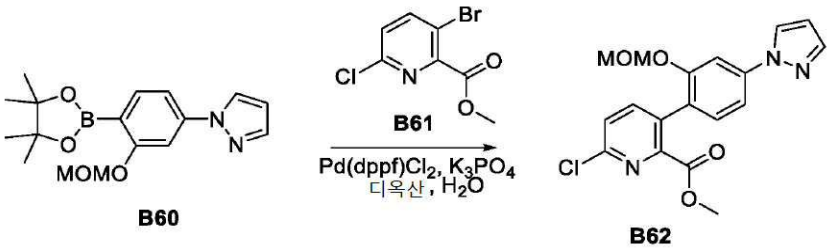
[0635] *중간체 B60의 합성*



[0636]

[0637] 디옥산 (80 mL) 중 1-[4-브로모-3-(메톡시메톡시)페닐]피라졸 (B59; 8 g, 28.3 mmol), B_2pin_2 (14.4 g, 56.5 mmol), K_2CO_3 (3.9 g, 28.3 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (2.3 g, 2.83 mmol), 및 요오드화구리 (0.54 g, 2.8 mmol)의 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (3:50)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 페닐]피라졸 (B60; 7 g)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*):331 $[M+H]^+$.

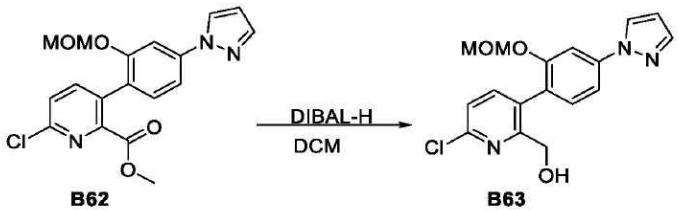
[0638] *중간체 B62의 합성*



[0639]

[0640] 디옥산/H_2O (40 mL) 중 메틸 3-브로모-6-클로로피리딘-2-카르복실레이트 (B61; 4 g, 16 mmol), 1-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (B60; 4.75 g, 14.4 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.17 g, 1.6 mmol), 및 K_3PO_4 (10.2 g, 47.9 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 8시간 동안 교반시키고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:10)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(피라졸-1-일)페닐]피리딘-2-카르복실레이트 (B62; 2.1 g)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*):374 $[M+H]^+$.

[0641] *중간체 B63의 합성*



[0642]

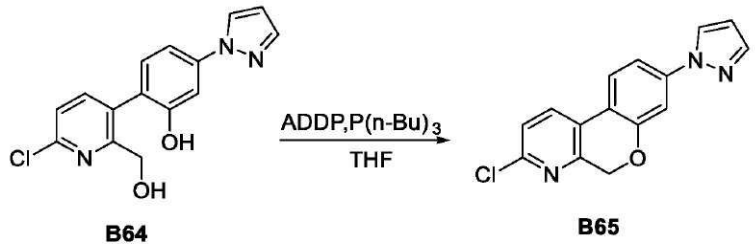
[0643] 디클로로메탄 (80 mL) 중 메틸 6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(피라졸-1-일) 페닐]피리딘 -2-카르복실레이트 (B62; 1.9 g, 5.1 mmol), 및 DIBAL-H (27 mL, 133 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 -30℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물/얼음 조로 냉각시키고, 20 mL의 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄 (3x40 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (40 mL)으로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 [6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(피라졸-1-일)페닐]피리딘-2-일]메탄올 (B63; 1.3 g)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*):346 $[M+H]^+$.

[0644] *중간체 B64의 합성*

[0645]

[0646] [6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(피라졸-1-일)페닐]피리딘-2-일]메탄올 (B63; 1.3 g, 3.76 mmol) 및 디옥산 중 HCl (20 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄/메탄올 (50:3)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[6-클로로-2-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-5-(피라졸-1-일)페놀 (B64; 760 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):302 $[M+H]^+$.

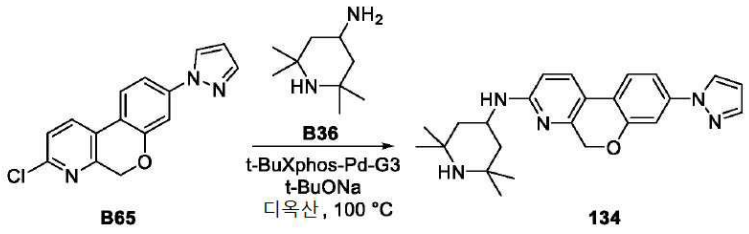
[0647] *중간체 B65의 합성*



[0648]

[0649] 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 2-[6-클로로-2-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-5-(피라졸-1-일)페놀 (B64; 800 mg, 2.65 mmol), $P(t\text{-}Bu)_3$ (1.61 g, 7.95 mmol), 및 1,1′ -(아조디카르보닐)디피페리딘 (2 g, 7.95 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 6시간 동안 교반시켰다. 이어서 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-[3-클로로-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]피라졸 (B65; 400 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):284 $[M+H]^+$.

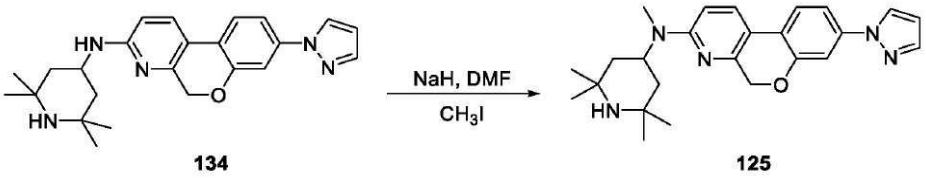
[0650] *화합물 134의 합성*



[0651]

[0652] 디옥산 (5 mL) 중 1-[3-클로로-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]피라졸 (B65; 200 mg, 0.71 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-아민 (B36; 220 mg, 1.41 mmol), tBuXPhos Pd G3 (56 mg, 0.07 mmol), 및 t-BuONa (135 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 밀봉 튜브에서 80℃에서 8시간 동안 교반시켰다. 이어서, 생성된 혼합물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄/메탄올 (10:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,2,6,6-테트라메틸-N-[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노 [3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-4-아민 (화합물 134; 260 mg)을 폼으로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*):404 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.56 - 6.47 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 1.81 (dd, *J* = 12.3, 3.6 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.03 (d, *J* = 20.4 Hz, 8H).

[0653] **실시예 13: 화합물 125의 합성**



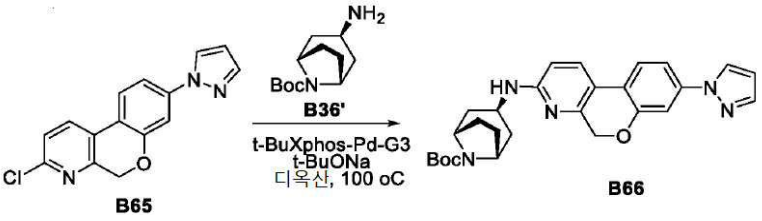
134 125

[0654]

[0655] 2,2,6,6-테트라메틸-N-[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노 [3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-4-아민 (실시예 12로부터의 화합물 134; 60 mg, 0.15 mmol), 수소화나트륨 (17.8 mg, 0.75 mmol), 및 메틸 요오다이드 (42.2 mg, 0.3 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 실온에서 8시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 5 mL의 물/얼음의 첨가에 의해 켄칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x5 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 5 mL의 포화 NaCl 용액으로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 1, 구배 2)로 정제하여 N,2,2,6,6-펜타메틸-N-[8-(피라졸-1-일) -5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-4-아민 (화합물 125; 11.8 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*):418 [M+H]$^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.21 (dd, *J* = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 12H), 0.12 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H).

[0656] **실시예 14: 화합물 124의 합성**

[0657] *중간체 B66의 합성*

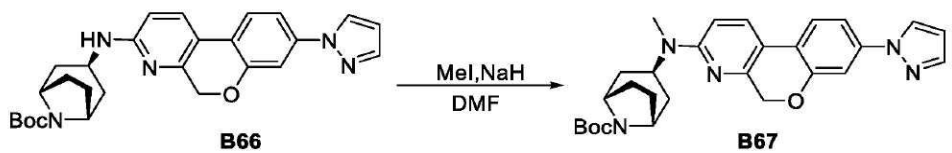


B65 B66

[0658]

[0659] 디옥산 (10 mL) 중 1-[3-클로로-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]피라졸 (B65; 200 mg, 0.71 mmol), tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B36'; 319 mg, 1.41 mmol), tBuXPhos Pd G3 (56 mg, 0.07 mmol), 및 t-BuONa (135 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 밀봉 튜브에서 80℃에서 8시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 여과시키고, 여과액을 에틸 아세테이트 (3 x10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:4)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B66; 270 mg)를 폼으로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*):474 [M+H]$^+$.

[0660] *중간체 B67의 합성*



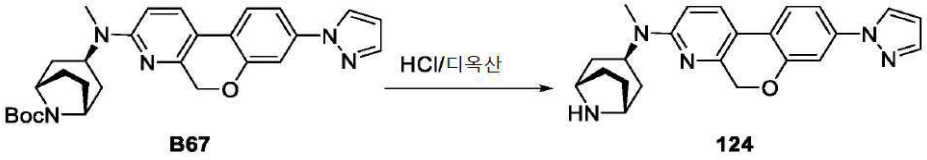
B66 B67

[0661]

[0662] 디메틸포름아미드 (10 mL) 중 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B66; 150 mg, 0.32 mmol, 수소화나트륨 (76mg, 3.17 mmol), 및 메틸 요오다이드 (450 mg, 3.17 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 밀봉 튜브에서 0℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노 [3,4-b]피리딘-3-일]아미

노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B67; 140 mg)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*):488 $[M+H]^+$.

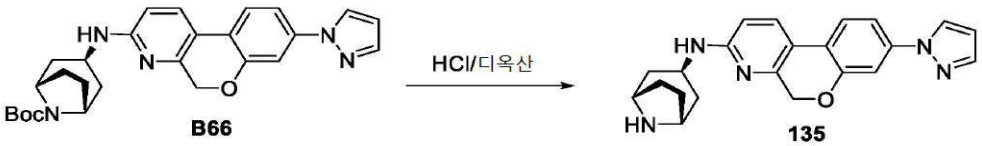
[0663] *화합물 124의 합성*



[0664]

[0665] tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B67; 150 mg), 및 디옥산 중 HCl (10 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 1, 구배 2)로 정제하여 (1R,3S,5S)-N-메틸-N-[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노 [3,4-b]피리딘-3-일]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (화합물 124; 20.3 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*):387 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.04 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.96 (s, 5H), 1.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H).

[0666] **실시예 15: 화합물 135의 합성**

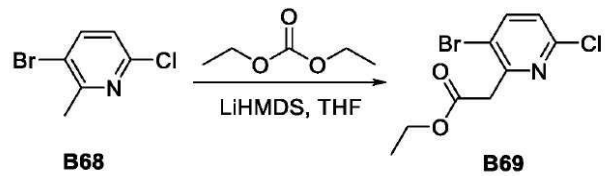


[0667]

[0668] tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B66; 80 mg, 0.17 mmol) 및 디옥산 중 HCl (10 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 1, 구배 2)로 정제하여 (1R,3S,5S)-N-[8-(피라졸-1-일)-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (화합물 135; 18.3 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*):373 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.56 - 6.47 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 2H).

[0669] **실시예 16: 화합물 128의 합성**

[0670] *중간체 B69의 합성*

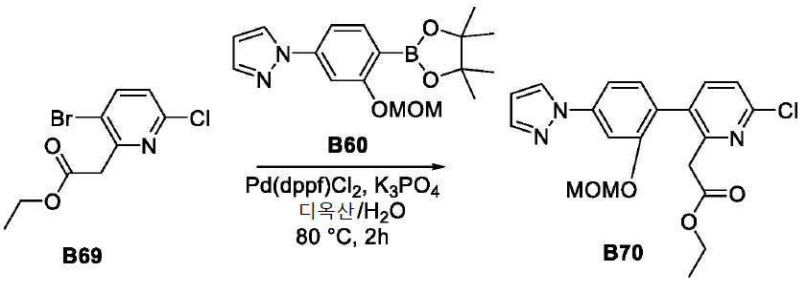


[0671]

[0672] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (5 g, 30 mmol)를 질소 분위기 하에 실온에서 테트라히드로푸란 (60 mL) 중 3-브로모-6-클로로-2-메틸피리딘 (B68; 2.1 g, 10 mmol)의 용액에 일부씩 첨가하고, 혼합물을 추가 0.5시간 동안 교반시켰다. 이어서 디에틸 카르보네이트 (1.89 g, 16 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 수성 상을 분리하고, 추가로 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (9:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)아세테이트 (B69; 2.3g)를 오일로

서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 278 $[M+H]^+$.

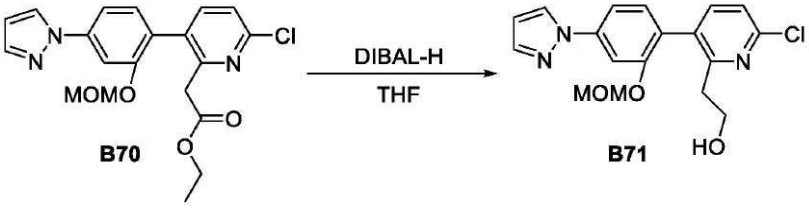
[0673] *중간체 B70의 합성*



[0674]

[0675] 인산삼칼륨 (1.14 g, 5.4 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (146 mg, 0.18 mmol)를 디옥산 (10 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 1-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피라졸 (실시예 12로부터의 B60; 593 mg, 1.8 mmol) 및 에틸 2-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)아세테이트 (B69; 500 mg, 1.8 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-[6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(피라졸-1-일)페닐]피리딘-2-일]아세테이트 (B70; 300 mg)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 402 $[M+H]^+$.

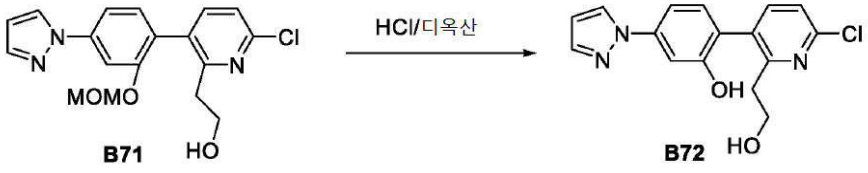
[0676] *중간체 B71의 합성*



[0677]

[0678] DIBAL-H (531 mg, 3.74 mmol)를 질소 분위기 하에 -40℃에서 디클로로메탄 (5 mL) 중 에틸 2-[6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(피라졸-1-일)페닐]피리딘-2-일]아세테이트 (B70; 300 mg, 0.75 mmol)의 용액에 일부씩 첨가하고, 생성된 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 포화 NaOH (수성)로 pH 10까지 염기성화하였다. 이어서 수성 상을 분리하고, 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(피라졸-1-일)페닐]피리딘-2-일]에탄올 (B71; 170 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 360 $[M+H]^+$.

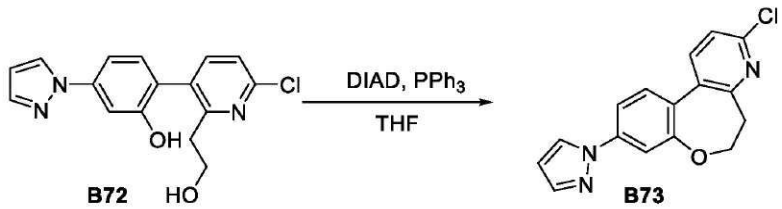
[0679] *중간체 B72의 합성*



[0680]

[0681] 2-[6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-(피라졸-1-일)페닐]피리딘-2-일]에탄올 (B71; 200 mg, 0.56 mmol), 1,4-디옥산 중 HCl (2 mL, 35 mmol), 및 메탄올 (1 ml)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 농축시켰다. 이어서 메탄올 및 트리에틸아민을 첨가하여 pH를 중화시키고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[6-클로로-2-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일]-5-(피라졸-1-일)페놀 (B72; 102 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 316 $[M+H]^+$.

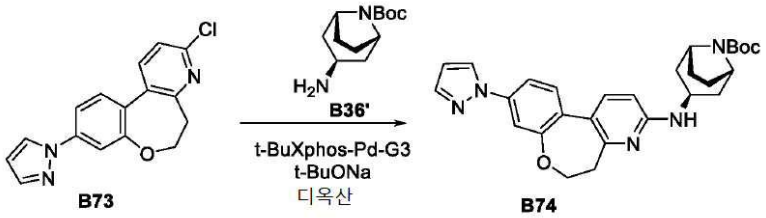
[0682] *중간체 B73의 합성*



[0683]

[0684] 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (141 mg, 0.7 mmol)를 0℃의 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 2-[6-클로로-2-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일]-5-(피라졸-1-일)페놀 (B72; 110 mg, 0.35 mmol) 및 트리페닐포스핀 (183 mg, 0.7 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서 상기 혼합물을 농축시키고, 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3:1)로 용출시키는 분취용 TLC로 정제하여 5-클로로-13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔 (B73; 49 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 298 $[M+H]^+$.

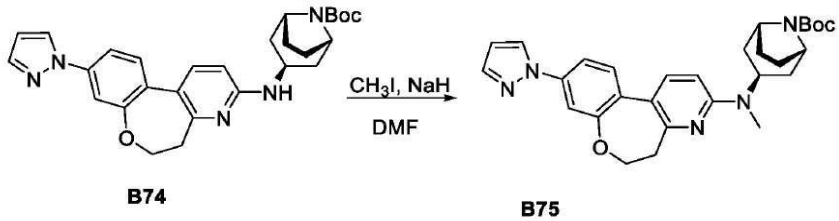
[0685] *중간체 B74의 합성*



[0686]

[0687] 소듐 tert-부톡시드 (41.6 mg, 0.43 mmol) 및 t-BuXPhos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (11.5 mg, 0.014 mmol)를 디옥산 (3 mL) 중 5-클로로-13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔 (B73; 43 mg, 0.14 mmol) 및 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B36'; 49 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 하룻밤 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B74; 42 mg)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 488 $[M+H]^+$.

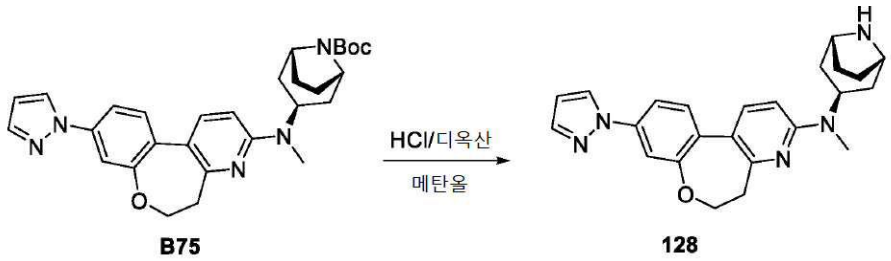
[0688] *중간체 B75의 합성*



[0689]

[0690] 수소화나트륨 (4.1 mg, 0.17 mmol)을 디메틸포름아미드 (2 mL) 중 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B74; 42 mg, 0.09 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (24.5 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응물을 0℃의 물 (10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3x15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B75; 21 mg)를 수득하고, 이를 직접적으로 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ES, m/z): 502 $[M+H]^+$.

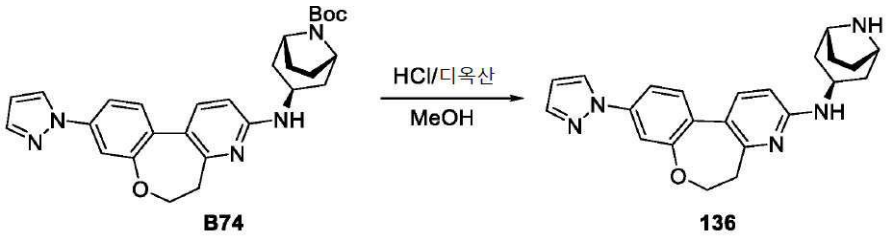
[0691] *화합물 128의 합성*



[0692]

[0693] tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B75; 27 mg, 0.054 mmol), 디옥산 중 4 M HCl (1 mL), 및 메탄올 (1 mL)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 생성된 잔사를 분취용 HPLC (조건 2, 구배 1)로 정제하여 N-[(1R,3S,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-N-메틸-13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (화합물 128; 6.1 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 402 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 5H), 2.03 - 1.90 (m, 6H), 1.75 - 1.65 (m, 2H).

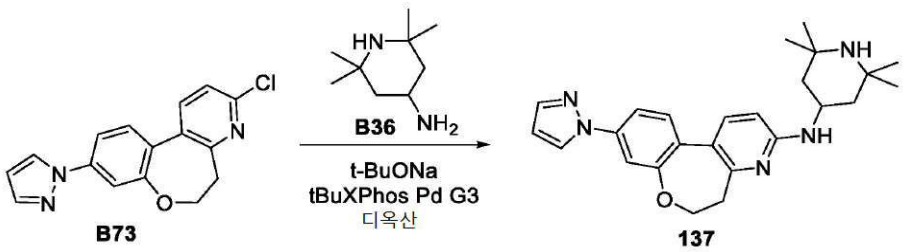
[0694] **실시예 17: 화합물 136의 합성**



[0695]

[0696] tert-부틸(1R,3S,5S)-3-[[13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (실시예 16으로부터의 B74; 30 mg, 0.062 mmol), 디옥산 중 4 M HCl (1 mL) 및 메탄올 (1 mL)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 이어서 용매를 증발시키고, 잔사를 분취용 HPLC (조건 2, 구배 1)로 정제하여 N-[(1R,3S,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (화합물 136; 6.2 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 388 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4, *ppm*) δ 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 - 6.54 (m, 2H), 4.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 2H).

[0697] **실시예 18: 화합물 137의 합성**



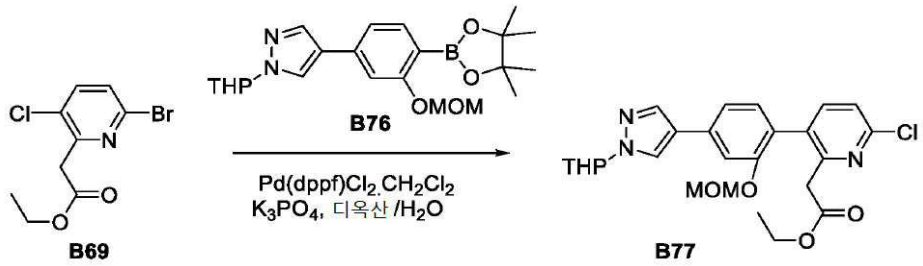
[0698]

[0699] 소듐 tert-부톡시드 (145 mg, 1.5 mmol) 및 t-BuXPhos Phos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (40 mg, 0.05 mmol)를 디옥산 (2 mL) 중 5-클로로-13-(피라졸-1-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카

-1(11),2(7),3, 5,12,14-헥사엔 (실시예 16으로부터의 B73; 150 mg, 0.5 mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-아민 (B36; 118 mg, 0.76 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 하룻밤 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄/메탄올로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, 이어서 분취용 HPLC (조건 2, 구배 1)에 의해 정제하여 13-(피라졸-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로 [9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (화합물 137; 23.3 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 418 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 6.60 - 6.53 (m, 2H), 4.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 2.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 7H), 1.31 - 1.25 (m, 7H).

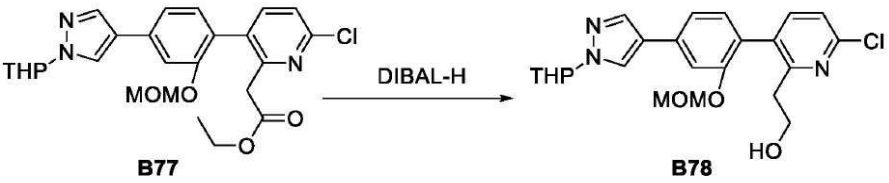
[0700] **실시예 19: 화합물 127의 합성**

[0701] *중간체 B77의 합성*

[0702] 

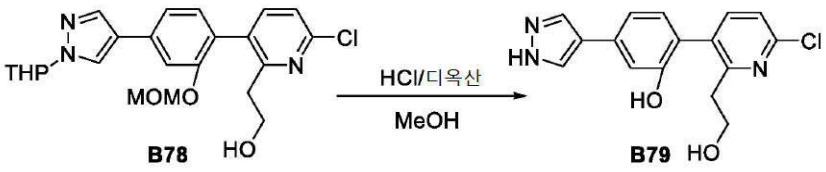
[0703] 인산삼칼륨 (4.57 g, 21.5 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (585 mg, 0.72 mmol)를 디옥산 (50 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 4-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-(옥산-2-일)피라졸 (B76; 2.97 g, 7.18 mmol) 및 에틸 2-(3-브로모-6-클로로피리딘-2-일)아세테이트 (실시예 16으로부터의 B69; 2 g, 7.18 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-[6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]피리딘-2-일]아세테이트 (B77; 1.71 g)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 486 $[M+H]^+$.

[0704] *중간체 B78의 합성*

[0705] 

[0706] 톨루엔 (35 mL) 중 DIBAL-H (5 g, 35 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 -78℃에서 톨루엔 (5 mL) 중 에틸 2-[6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐] 피리딘-2-일]아세테이트 (B77; 1.71 g, 3.52 mmol)의 용액에 적가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 -50℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 H_2O (1.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반시키고, 이어서 15분 동안 교반시키면서 15% 수성 수산화나트륨 (1.5 mL)을 첨가하였다. 다음, 물 (3.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성된 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 세척하고, 여과액을 감압 하에 농축시켜 조 2-[6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]피리딘-2-일]에탄올 (B78; 235 mg)을 오일로서 수득하고, 이를 직접적으로 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ES, m/z): 444 $[M+H]^+$.

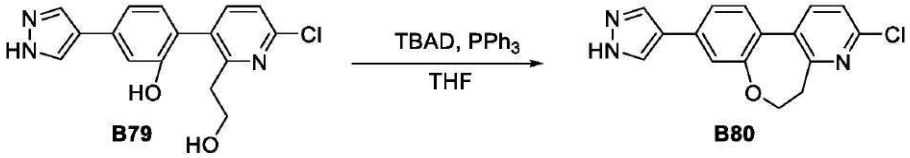
[0707] *중간체 B79의 합성*



[0708]

[0709] 메탄올 (2 mL) 중 2-[6-클로로-3-[2-(메톡시메톡시)-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]피리딘-2-일]에탄올 (B78; 253 mg, 0.57 mmol), 및 1,4-디옥산 중 HCl (2 mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 용매를 증발시키고, 잔사를 메탄올 (2 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민으로 염기성화하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔사를 디클로로메탄/메탄올 (12:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 조 2-[6-클로로-2-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 (B79; 203 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 416 $[M+H]^+$.

[0710] *중간체 B80의 합성*



[0711]

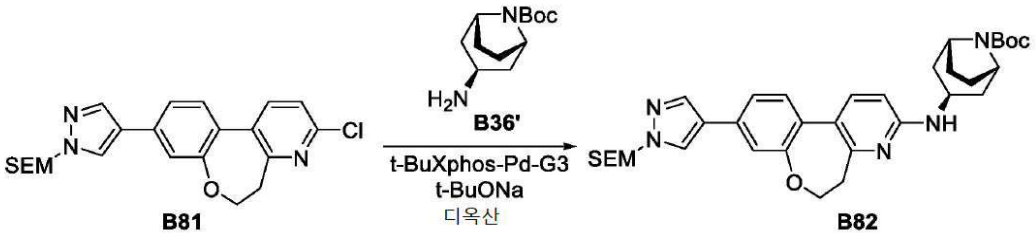
[0712] 테트라히드로푸란 (4 mL) 중 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (265 mg, 1.15 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 2-[6-클로로-2-(2-히드록시에틸)피리딘-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 (B79; 121 mg, 0.38 mmol) 및 트리페닐포스핀 (201 mg, 0.77 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 용매를 증발시키고, 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 조 5-클로로-13-(1H-피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔 (B80; 130 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 298 $[M+H]^+$.

[0713] *중간체 B81의 합성*

[0714]

[0715] 수소화나트륨 (19.5 mg, 0.81 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 디메틸포름아미드 (3 mL) 중 5-클로로-13-(1H-피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔 (121 mg, 0.406 mmol)의 용액에 일부씩 첨가하였다. 30분 동안 교반시킨 후, SEMCl (203 mg, 1.22 mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 0℃의 물 (5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-클로로-13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔 (B81; 131 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 428 $[M+H]^+$.

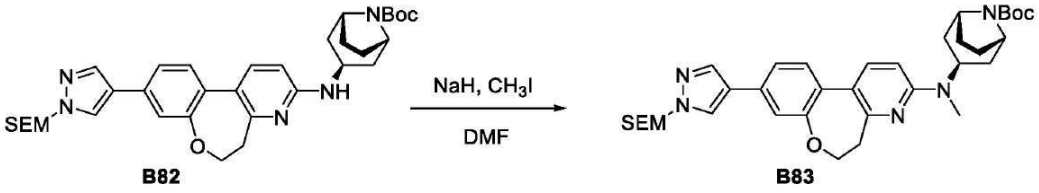
[0716] *중간체 B82의 합성*



[0717]

[0718] 소듐 tert-부톡시드 (47 mg, 0.49 mmol) 및 t-BuXPhos Phos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (13 mg, 0.016 mmol)를 디옥산 (3 mL) 중 5-클로로-13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔 (B81; 70 mg, 0.16 mmol) 및 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B36'; 74 mg, 0.33 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트 (5:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B82; 41 mg)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 618 $[M+H]^+$.

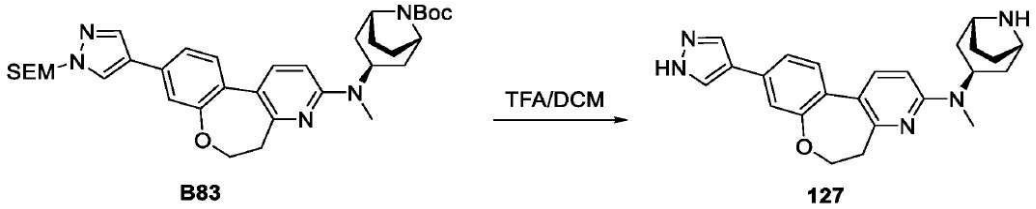
[0719] *중간체 B83의 합성*



[0720]

[0721] 수소화나트륨 (6.4 mg, 0.27 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 디메틸포름아미드 (2 mL) 중 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B82; 41 mg, 0.066 mmol)의 용액에 일부씩 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (28.3 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응물을 0℃의 물 (5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B83; 32 mg)를 고체로서 수득하고, 이를 직접적으로 다음 단계에 사용하였다. LCMS (ES, m/z): 632 $[M+H]^+$.

[0722] *화합물 127의 합성*



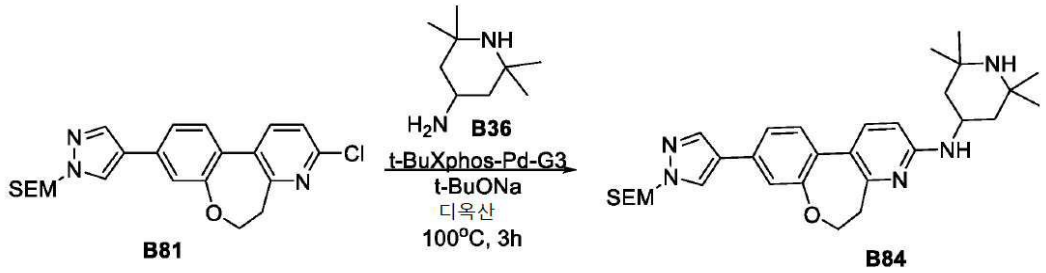
[0723]

[0724] 디클로로메탄 (1 mL) 중 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B83; 12 mg, 0.019 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 용매를 증발시키고, 생성된 잔사를 분취용 HPLC (조건 2, 구배 4)로 정제하여 N-[(1R,3S,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-N-메틸-13-(1H-피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (화합물 127; 3.1 mg)을 고체로서 수득하였

다. LCMS (ES, m/z): 402 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.99 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 1H), 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 5H), 2.01 - 1.92 (m, 6H), 1.77 - 1.66 (m, 2H).

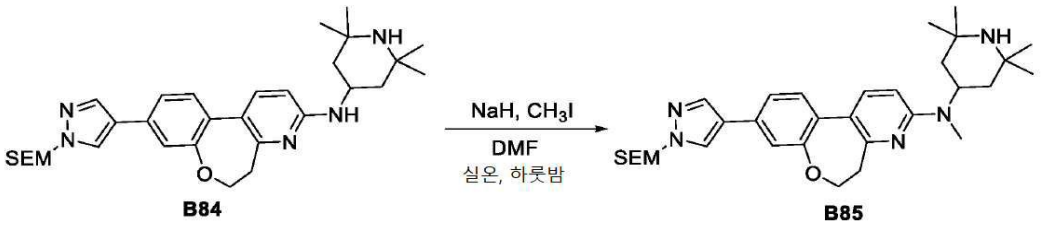
[0725] **실시예 20: 화합물 114의 합성**

[0726] *중간체 B84의 합성*

[0727] 

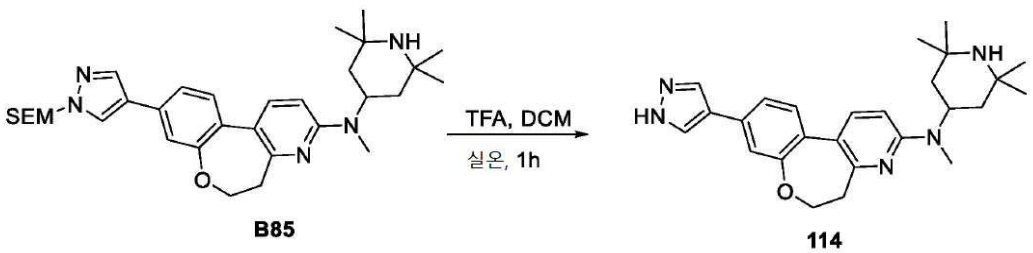
[0728] 소듐 tert-부톡시드 (59 mg, 0.62 mmol) 및 tBuXPhos Pd G3 (16 mg, 0.02 mmol)을 디옥산 (3 mL) 중 5-클로로-13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로 [9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔 (실시예 21로부터의 B81; 88 mg, 0.22 mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-아민 (B36; 64 mg, 0.41 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 디클로로메탄/메탄올 (10:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (B84; 51 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 548 $[M+H]^+$.

[0729] *중간체 B85의 합성*

[0730] 

[0731] 수소화나트륨 (4.5 mg, 0.19 mmol)을 질소 분위기 하에 0℃에서 디메틸포름아미드 (2 mL) 중 N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로 [9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (B84; 51 mg, 0.093 mmol)의 용액에 일부씩 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (39.6 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응물을 0℃의 물 (0.5 mL)로 켄칭하고, 물 중 아세토니트릴 (10분에 걸쳐 10%에서 50%까지)로 용출시키는 C18 컬럼에서의 역 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-메틸-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로 [9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (B85; 21 mg)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 562 $[M+H]^+$.

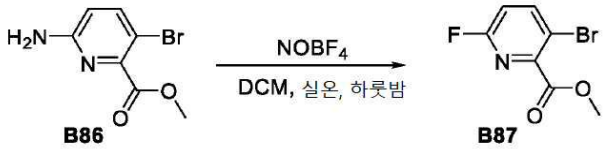
[0732] *화합물 114의 합성*

[0733] 

[0734] 디클로로메탄 (1 mL) 중 N-메틸-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (B85; 6 mg, 0.011 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 용매를 증발시키고, 생성된 잔사를 분취용 HPLC (조건 2, 구배 4)로 정제하여 N-메틸-13-(1H-피라졸-4-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (화합물 114; 0.6 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 432 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.99 (s, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.59 (s, 1H), 2.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 12H).

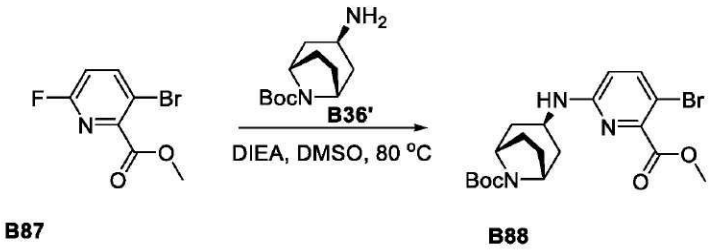
[0735] **실시예 21: 화합물 121의 합성**

[0736] *중간체 B87의 합성*

[0737] 

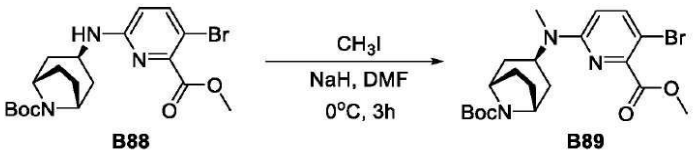
[0738] 디클로로메탄 (30 mL) 중 메틸 6-아미노-3-브로모피리딘-2-카르복실레이트 (B86; 4.5 g, 19.5 mmol) 및 니트로소늄 테트라플루오로보레이트 (2.96 g, 0.03 mmol)의 혼합물을 0℃에서 36시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼에 적용하고, 에틸 아세테이트/석유 에테르 (3:25)로 용출시켰다. 생성된 혼합물을 포화 NaCl (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 3-브로모-6-플루오로피리딘-2-카르복실레이트 (B87; 3.2 g)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 234 $[M+H]^+$.

[0739] *중간체 B88의 합성*

[0740] 

[0741] 디메틸 술폭시드 (30 mL) 중 메틸 3-브로모-6-플루오로피리딘-2-카르복실레이트 (B87; 1.6 g, 6.84 mmol), tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B36'; 3.09 g, 13.7 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (2.65 g, 20.5 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 80℃에서 5분 동안 교반시켰다. 이어서, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (3:10)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[5-브로모-6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일]아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B88; 2 g)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 440 $[M+H]^+$.

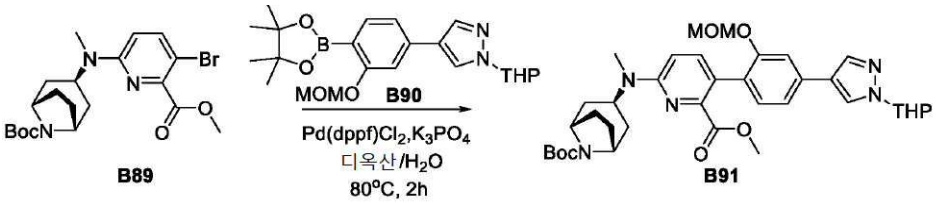
[0742] *중간체 B89의 합성*

[0743] 

[0744] 디메틸포름아미드 (10 mL) 중 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[5-브로모-6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일]아미노]-

8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B88; 1 g, 2.27 mmol), 수소화나트륨 (0.27 g, 11.4 mmol), 및 메틸 요오다이드 (0.64 g, 4.5 mmol)의 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반시키고, 이어서 얼음물 (10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[5-브로모-6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일](메틸)아미노] -8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B89; 0.9 g)를 오일로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 454 $[M+H]^+$.

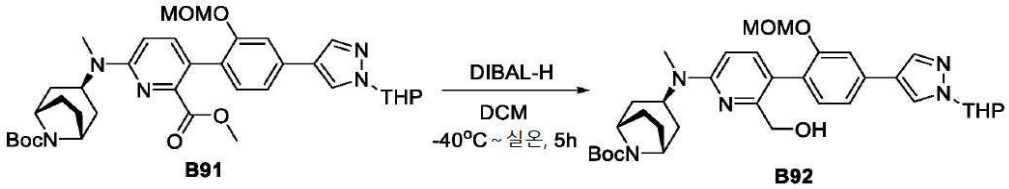
[0745] *중간체 B91의 합성*



[0746]

[0747] 디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[5-브로모-6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일](메틸)아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B89; 900 mg, 1.98 mmol), K_3PO_4 (1.26 g, 5.94 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (161 mg, 0.2 mmol), 4-[(3E)-4-(메톡시메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)펜타-1,3-디엔-2-일]-1-(옥산-2-일)피라졸 (B90; 801 mg, 1.98 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 40 mL 밀봉 튜브에서 80℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 이어서 혼합물을 여과시키고, 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (20 mL)로 세척하고, 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산 (3:10)으로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[6-(메톡시카르보닐)-5-[2-(메톡시메톡시)-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]피리딘-2-일](메틸)아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B91; 1 g)를 오일로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 663 $[M+H]^+$.

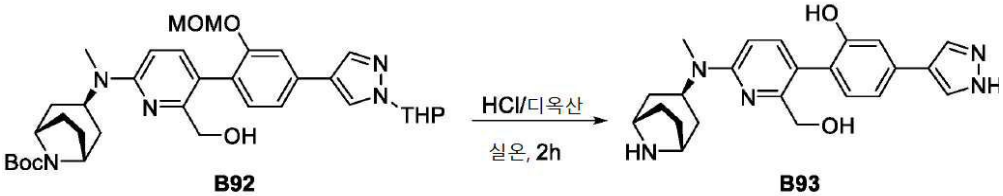
[0748] *중간체 B92의 합성*



[0749]

[0750] tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[6-(메톡시카르보닐)-5-[2-(메톡시메톡시)-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]피리딘-2-일](메틸)아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B91; 1 g, 1.51 mmol), DIBAL-H (6 mL, 6 mmol), 및 톨루엔 (20 mL)의 혼합물을 처음에 -40℃의 온도에서 5시간 동안 교반시켰다 (이를 점차적으로 실온까지 가온함). 이어서, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 물 (0.3 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반시켰다. 이어서, 15% 수산화나트륨 수용액 (0.3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 다음, 물 (0.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaCl (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[6-(히드록시메틸)-5-[2-(메톡시메톡시)-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일] 페닐]피리딘-2-일](메틸)아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B92; 0.8 g)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 634 $[M+H]^+$.

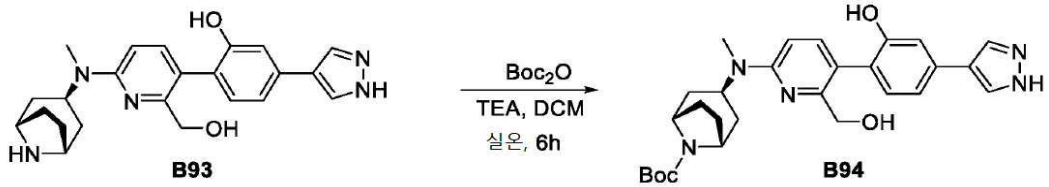
[0751] *중간체 B93의 합성*



[0752]

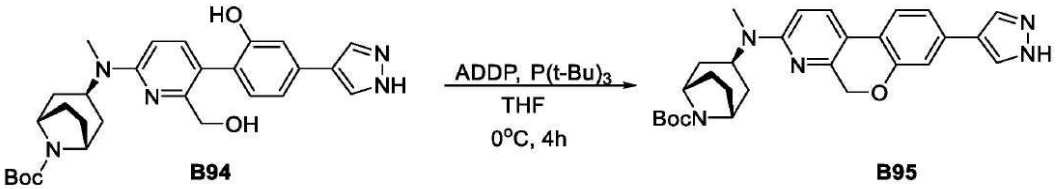
[0753] tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[6-(히드록시메틸)-5-[2-(메톡시메톡시)-4-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]피리딘-2-일](메틸)아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B92; 700 mg, 1.1 mmol) 및 디옥산 중 HCl (2 M, 10 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (2:5)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-[6-[(1R,3S,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일(메틸)아미노]-2-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 (B93; 400 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 406 $[M+H]^+$.

[0754] *중간체 B94의 합성*

[0755] 

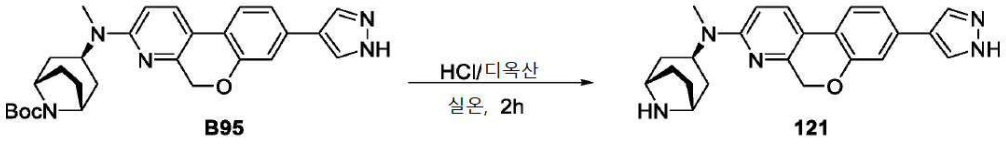
[0756] 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-[6-[(1R,3S,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일(메틸)아미노]-2-(히드록시메틸)피리딘-3-일]-5-(1H-피라졸-4-일)페놀 (B93; 400 mg, 0.99 mmol), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (215 mg, 0.99 mmol), 및 트리플루오로아세트산 (337 mg, 2.96 mmol)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl (10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-([5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-6-(히드록시메틸)피리딘-2-일](메틸)아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B94; 380 mg)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 506 $[M+H]^+$.

[0757] *중간체 B95의 합성*

[0758] 

[0759] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 tert-부틸(1R,3S,5S)-3-([5-[2-히드록시-4-(1H-피라졸-4-일)페닐]-6-(히드록시메틸)피리딘 -2-일](메틸)아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B94; 380 mg, 0.75 mmol), $P(t\text{-}Bu)_3$ (760 mg, 3.76 mmol), 및 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (941 mg, 3.76 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 포화 NaCl (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[8-(1H-피라졸-4-일)-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일] 아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B95; 170 mg)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 488 $[M+H]^+$.

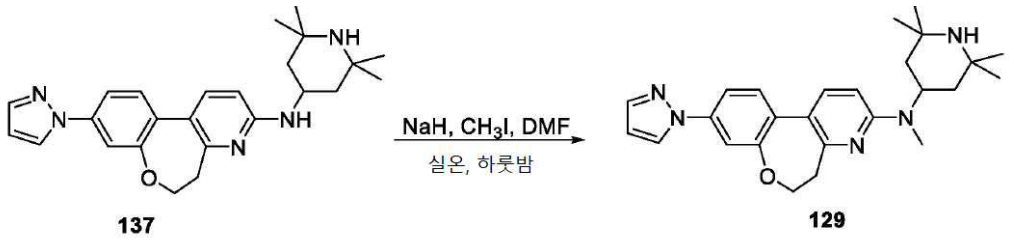
[0760] *화합물 121의 합성*

[0761] 

[0762] tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[8-(1H-피라졸-4-일)-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B95; 70 mg, 0.14 mmol) 및 디옥산 중 HCl (10 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 메탄올 (2 mL)에 용해시키고, 여과시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 1; 구배 3)로 정제하여 (1R,3S,5S)-N-메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-5H-크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (화합물 121; 15 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 388 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 12.93 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*

= 8.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.50 (d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 2.86 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 1.74 (s, 9H), 1.49 (s, 3H).

[0763] **실시예 22: 화합물 129의 합성**



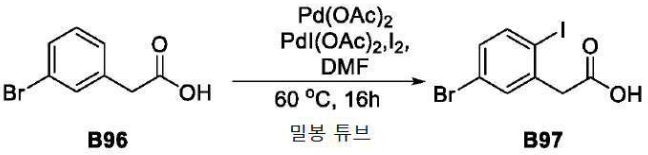
137 129

[0764]

[0765] 수소화나트륨 (1.7 mg, 0.072 mmol)을 디메틸포름아미드 (1 mL) 중 13-(피라졸-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (실시예 19로부터의 화합물 137; 15 mg, 0.036 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (10.2 mg, 0.072 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응물을 0℃의 메탄올 (1 mL)로 켄칭하고, 분취용 HPLC (조건 2, 구배 5)로 정제하여 N-메틸-13-(피라졸-1-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (화합물 129; 4.9 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 432 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.26 (dd, *J* = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.58 - 6.54 (m, 2H), 4.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 2.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.15 (m, 12H).

[0766] **실시예 23: 화합물 138의 합성**

[0767] *중간체 B97의 합성*

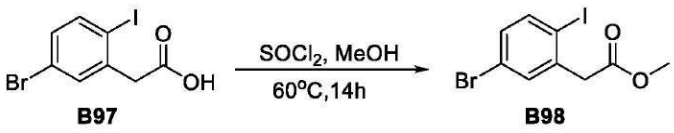


B96 B97

[0768]

[0769] 디메틸포름아미드 (120 mL) 중 메타-브로모페닐아세트산 (B96; 10 g, 46.5 mmol), (디아세톡시요오도)벤젠 (11.2 g, 34.9 mmol), 요오드 (8.85 g, 34.9 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (1.04 g, 4.65 mmol)의 혼합물을 250 mL 밀봉 튜브에서 60℃에서 16시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 물 (150 mL)로 켄칭하고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x150 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산 (1:3)으로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5-브로모-2-요오도페닐) 아세트산 (B97; 10.7 g)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 341 $[M+H]^+$.

[0770] *중간체 B98의 합성*



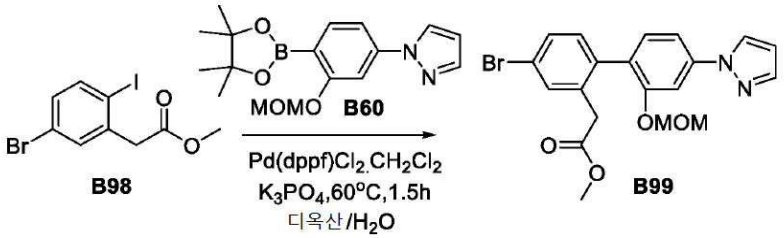
B97 B98

[0771]

[0772] 메탄올 (150 mL) 중 (5-브로모-2-요오도페닐) 아세트산 (B97; 10.7 g, 31.3 mmol)의 혼합물을 0℃에서 티오닐 클로라이드 (7.47 g, 62. 8 mmol)로 처리하고, 이어서, 생성된 용액을 60℃에서 14시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물 (200 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x200 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 석유 에테르 (2 x30 mL)로

세척하고, 여과시켜 메틸 2-(5-브로모-2-요오도페닐) 아세테이트 (B98; 6.4 g)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 355 $[M+H]^+$.

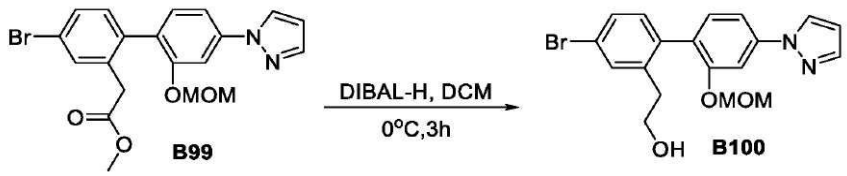
[0773] *중간체 B99의 합성*



[0774]

[0775] 디옥산/H_2O (4:1; 50 mL) 중 메틸 2-(5-브로모-2-요오도페닐) 아세테이트 (B98; 500 mg, 5.63 mmol), 1-[3-(메톡시메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 페닐] 피라졸 (B60; 2.23 g, 6.76 mmol), K_3PO_4 (3.59 g, 16.9 mmol), 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.23 g, 0.28 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 60℃에서 1.5시간 동안 조사하였다. 이어서, 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:3)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-[4-브로모-2'-(메톡시메톡시)-4'-(피라졸-1-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일] 아세테이트 (B99; 900 mg)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 431 $[M+H]^+$.

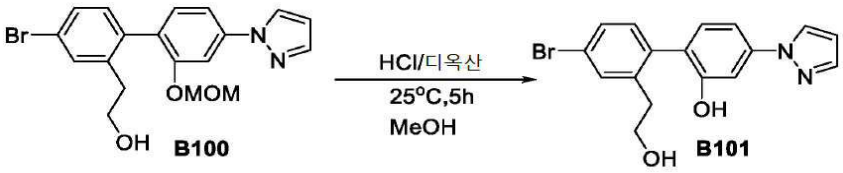
[0776] *중간체 B100의 합성*



[0777]

[0778] DIBAL-H (4 mL, 19.7 mmol)를 질소 분위기 하에 -40℃에서 디클로로메탄 (35 mL) 중 메틸 2-[4-브로모-2'-(메톡시메톡시)-4'-(피라졸-1-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일] 아세테이트 (B99; 850 mg, 1.97 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 0℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 물 (30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 여과시키고, 디클로로메탄 (3x35 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 2-[4-브로모-2'-(메톡시메톡시)-4'-(피라졸-1-일)-[1,1'-바이페닐]-2-일] 에탄올 (B100; 830 mg)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 403 $[M+H]^+$.

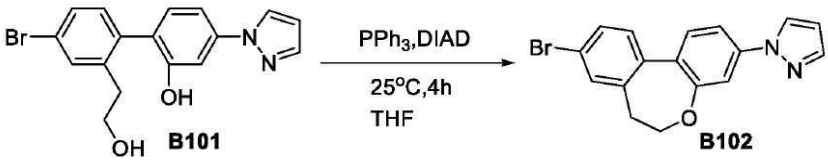
[0779] *중간체 B101의 합성*



[0780]

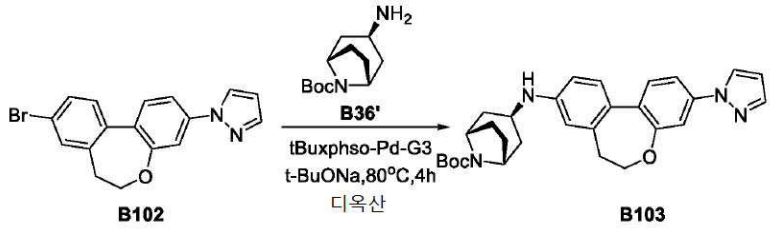
[0781] 2-[4-브로모-2 (B100; 870 mg, 2.16 mmol), 메탄올 (10 mL), 및 1,4-디옥산 중 HCl (3 mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에 25℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4'-브로모-2'-(2-히드록시에틸)-4-(피라졸-1-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올 (B101; 310 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 359 $[M+H]^+$.

[0782] *중간체 B102의 합성*



[0783]

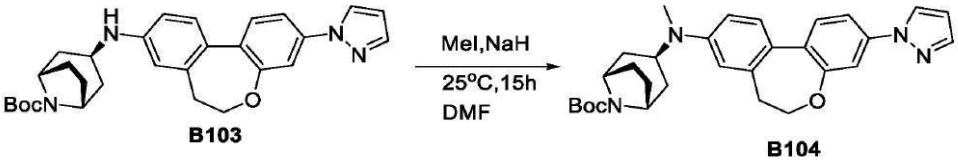
[0784] 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 4'-브로모-2'-(2-히드록시에틸)-4-(피라졸-1-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올 (B101; 250 mg, 0.7 mmol) 및 트리페닐포스핀 (365 mg, 1.4 mmol)의 혼합물을 0℃에서 디이소프로필아조디카르복실레이트 (281 mg, 1.39 mmol)로 처리하고, 생성된 용액을 질소 분위기 하에 25℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 얼음물 (30 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄 (3x30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:5)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1- [13-브로모-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^ [2,7]] 펜타데카-1(15),2(7),3,5,11,13-헥사엔-5-일] 피라졸 (B102; 150 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 341 $[M+H]^+$. *중간체 B103의 합성*



[0785]

[0786] 디옥산 (5 mL) 중 1-[13-브로모-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(15),2(7),3,5,11,13-헥사엔-5-일]피라졸 (B102; 140 mg, 0.41 mmol), tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B36'; 186 mg), 소듐 tert-부톡시드 (79 mg, 0.82 mmol), 및 t-BuXPhos Phos 팔라듐(II) 바이페닐-2-아민 메실레이트 (16.3 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응물을 15 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1:2)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[5-(피라졸-1-일)-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일]아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B103; 145 mg)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 487 $[M+H]^+$.

[0787] *중간체 B104의 합성*



[0788]

[0789] 디메틸포름아미드 (5 mL) 중 tert-부틸(1R,3S,5S)-3-[[5-(피라졸-1-일)-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일] 아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B103; 100 mg, 0.21 mmol)의 혼합물을 0℃에서 수소화나트륨 (24.7 mg, 1.03 mmol)으로 처리하고, 생성된 용액을 질소 분위기 하에 0.5시간 동안 교반시켰다. 이어서 메틸 요오다이드 (292 mg, 2.06 mmol)를 1분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응물을 15 mL의 얼음/물의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[메틸[5-(피라졸-1-일)-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일]아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B104; 100 mg)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 501 $[M+H]^+$.

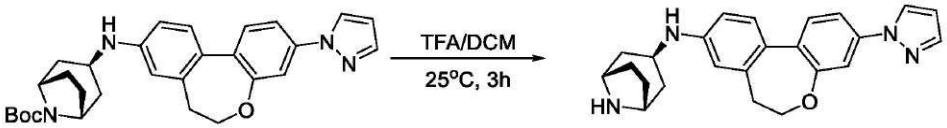
[0790] *화합물 138의 합성*

B104 138

[0791]

[0792] 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-부틸(1R,3S,5S)-3-[메틸[5-(피라졸-1-일)-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7), 3,5,12,14-헥사엔-13-일] 아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B104; 90 mg, 0.18 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올 (3 mL)에 용해시키고, 분취용 HPLC (조건 2, 구배 6)로 정제하여 (1R,3S,5S)-N-메틸-N-[5-(피라졸-1-일)-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]] 펜타데카-1(11),2(7), 3,5,12,14-헥사엔-13-일]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-3-아민 (화합물 138; 26.4 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 401 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 4.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.08 (tt, *J* = 11.1, 5.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 5H), 1.81 - 1.69 (m, 6H), 1.54 (dt, *J* = 12.9, 4.0 Hz, 2H).

[0793] **실시예 24: 화합물 139의 합성**

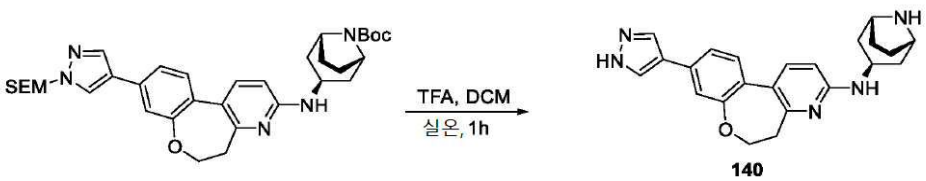


B103 139

[0794]

[0795] 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[5-(피라졸-1-일)-8-옥사트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔 -13-일]아미노]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (실시예 25로부터의 B103; 50 mg, 0.1 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)의 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 메탄올 (3 mL)에 용해시키고, 분취용 HPLC (조건 2, 구배 6)로 정제하여 (1R,3S,5S)-N-[5-(피라졸-1-일)-8-옥사트리시클로 [9.4.0.0^ [2,7]] 펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-13-일]-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-3-아민 (화합물 139; 13.1 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 387 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.52 (m, 3H), 5.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.72 (tq, *J* = 9.2, 5.4 Hz, 4H), 1.40 - 1.29 (m, 2H).

[0796] **실시예 25: 화합물 140의 합성**



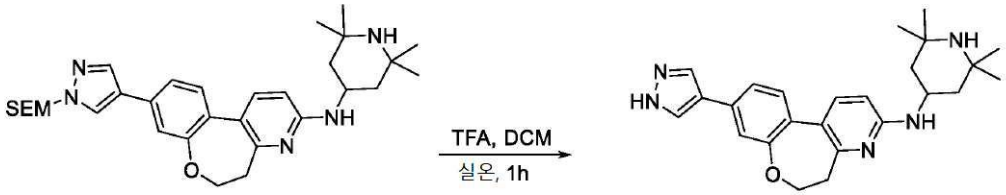
B83 140

[0797]

[0798] 디클로로메탄 (1 mL) 중 tert-부틸 (1R,3S,5S)-3-[[13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸]피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-일]아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (34 mg, 0.055 mmol) 및 트리플루오르아세트산 (1 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 용매를 증발시키고, 생성된 잔사를 분취용 HPLC (조건 2, 구배 4)로 정제하여 N-[(1R,3S,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일]-13-(1H-피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (화합물 140; 11 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES,

m/z): 388 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.99 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 2H).

[0799] **실시예 26: 화합물 141의 합성**



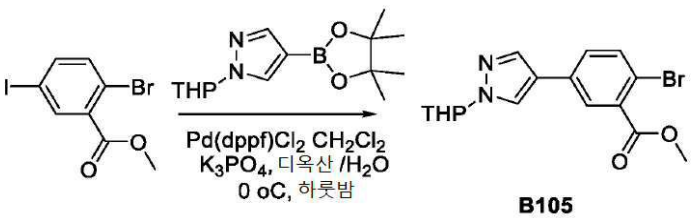
B85 141

[0800]

[0801] 디클로로메탄 (1 mL) 중 N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-13-(1-[[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸] 피라졸-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (실시예 20으로부터의 B84; 10 mg, 0.018 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 용매를 증발시키고, 잔사를 분취용 HPLC (조건 2, 구배 4)로 정제하여 13-(1H-피라졸-4-일)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-10-옥사-6-아자트리시클로[9.4.0.0^[2,7]]펜타데카-1(11),2(7),3,5,12,14-헥사엔-5-아민 (화합물 141; 1.5 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 418 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.00 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.36 - 1.32 (m, 2H).

[0802] **실시예 27: 화합물 142의 합성**

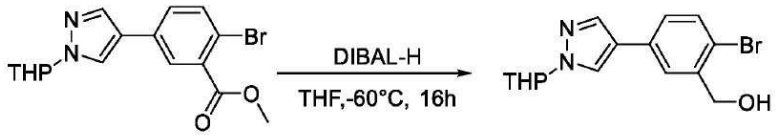
[0803] *중간체 B105의 합성*



[0804] B105

[0805] N_2 분위기 하에 디옥산 (40 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 메틸 2-브로모-5-요오도벤조에이트 (5.00 g, 14.665 mmol), 1-(옥산-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (4895.14 mg, 17.598 mmol) 및 K_3PO_4 (7.78 g, 36.662 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (536.53 mg, 0.733 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 18시간 동안 교반시키고, EtOAc (60 mL) 및 물 (70 mL)로 희석시키고, 이어서 수성 층을 EtOAc (2 x 60 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 염수 (120 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (80g 실리카 겔 컬럼, PE 중 37% EA)에 의해 정제하여 메틸 2-브로모-5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]벤조에이트 (4.2 g, 78.41%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 336.90 [M+H]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (dq, *J* = 11.6, 3.3, 2.6 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 11.5, 8.1, 5.8 Hz, 1H), 2.14 (tdd, *J* = 12.5, 10.2, 4.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.70 (ddt, *J* = 17.5, 15.0, 6.2 Hz, 1H), 1.55 (tq, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 2H).

[0806] *중간체 B106의 합성*

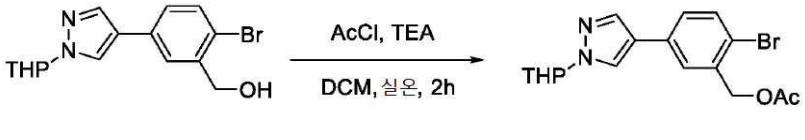


B105 **B106**

[0807]

[0808] 분위기 하에 -70℃에서 THF (50 mL) 중 메틸 2-브로모-5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]벤조에이트 (4.2 g, 11.5 mmol)의 용액에 DIBAL (57.5 mL, 0.055 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -60℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 -60℃의 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공에서 농축시켜 [2-브로모-5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일] 페닐]메탄올 (3.2 g, 82.52%)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 336.90 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (dq, *J* = 11.6, 3.3, 2.6 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 11.5, 8.1, 5.8 Hz, 1H), 2.14 (tdd, *J* = 12.5, 10.2, 4.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.70 (ddt, *J* = 17.5, 15.0, 6.2 Hz, 1H), 1.55 (tq, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 2H).

[0809] *중간체 B107의 합성*

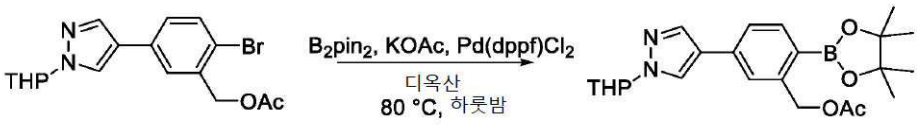


B106 **B107**

[0810]

[0811] DCM (10 mL) 중 [2-브로모-5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]메탄올 (1.00 g, 2.965 mmol) 및 TEA (1.03 mL, 7.412 mmol)의 용액에 AcCl (0.25 mL, 3.558 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 PE/EtOAc (3:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 [2-브로모-5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]메틸 아세테이트 (950 mg, 84.47%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 378.95 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.44 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 2.13 (s, 4H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.56 (dq, *J* = 10.5, 6.5, 5.0 Hz, 2H).

[0812] *중간체 B108의 합성*



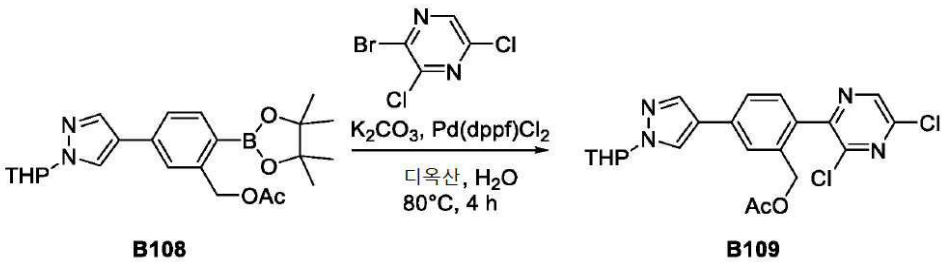
B107 **B108**

[0813]

[0814] 디옥산 (10 mL) 중 [2-브로모-5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]메틸 아세테이트 (950 mg, 2.505 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (1.272 g, 5.010 mmol, 2.00 당량), 및 KOAc (737.52 mg, 7.515 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl_2 (183.28 mg, 0.250 mmol)를 첨가하였다. 질소 분위기 하에 100℃에서 하룻밤 교반시킨 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)와 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 (45 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 [5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸 아

세테이트 (2 g)를 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 427.05 $[M+H]^+$.

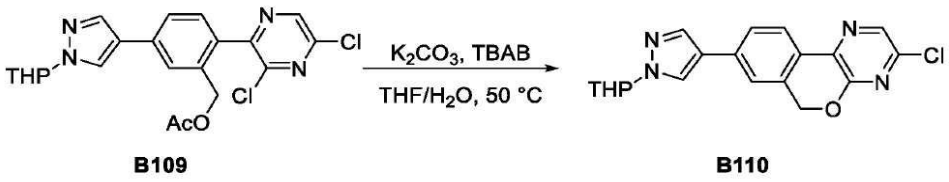
[0815] *중간체 B109의 합성*



[0816]

[0817] 디옥산 (16 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 2-브로모-3,5-디클로로피라진 (1.00 g, 4.388 mmol), [5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸 아세테이트 (1.87 g, 4.388 mmol), 및 K_2CO_3 (1.82 g, 13.165 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (160.55 mg, 0.219 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (30 mL)와 물 (45 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 염수 (80 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40g 실리카 겔 컬럼, PE 중 35% EA)에 의해 정제하여 [2-(3,5-디클로로피라진-2-일)-5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]메틸 아세테이트 (990 mg, 50.43%)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 447.00 $[M+H]^+$.

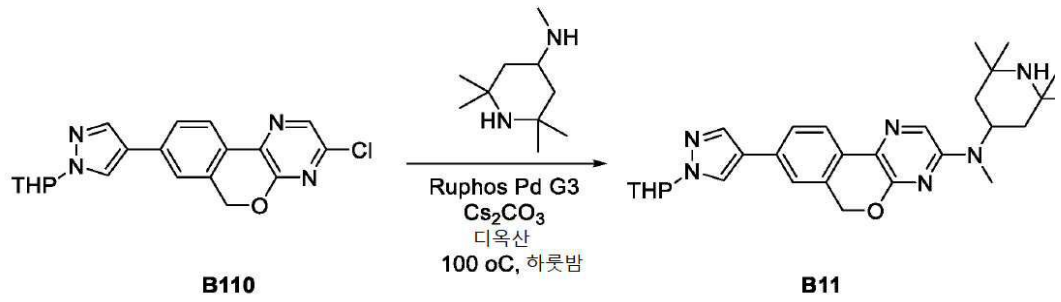
[0818] *중간체 B110의 합성*



[0819]

[0820] THF (20 mL) 및 H_2O (20 mL) 중 [2-(3,5-디클로로피라진-2-일)-5-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]페닐]메틸 아세테이트 (750 mg, 1.677 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2250.03 mg, 16.280 mmol) 및 TBAB (54.05 mg, 0.168 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3일 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (25 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-8-일]-1-(옥산-2-일)피라졸 (400 mg, 64.68%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 369.00 $[M+H]^+$.

[0821] *중간체 B111의 합성*

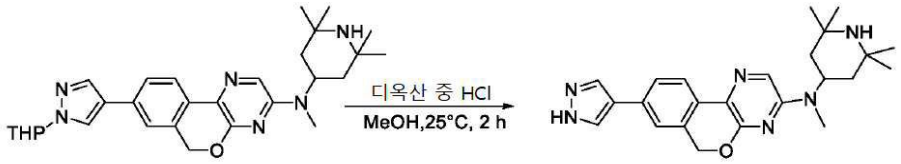


[0822]

[0823] N_2 분위기 하에 디옥산 (1 mL) 중 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-8-일]-1-(옥산-2-일)피라졸 (100 mg, 0.271 mmol), N,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-아민 (92.35 mg, 0.542 mmol), 및 Cs_2CO_3 (265.02 mg, 0.813 mmol)의 용액에 RuPhos Palladacycle Gen.3 (22.68 mg, 0.027 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (5 mL)와 물 (5 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세

테이트 (2x5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 분취용 TLC (PE/EA=1:1)로 정제하여 N,2,2,6,6-펜타메틸-N- [8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노 [3,4-b]피라진-3-일]피페리딘-4-아민 (20 mg, 14.67%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*):503.15 $[M+H]^+$.

[0824] *중간체 B112의 합성*



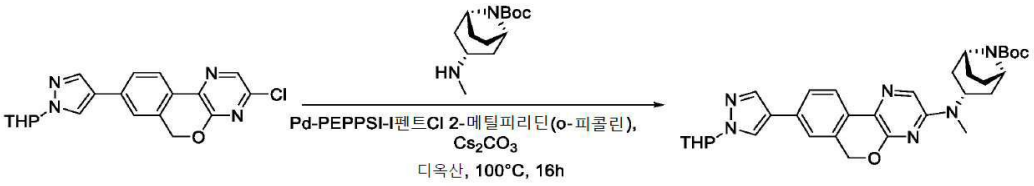
B111 B112

[0825]

[0826] 메탄올 (1 mL) 중 N,2,2,6,6-펜타메틸-N-[8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노[3,4-b] 피라진-3-일]피페리딘-4-아민 (20 mg, 0.040 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (가스) (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 잔사를 수득하였다. 잔사를 분취용 HPLC (조건 2, 구배 7)로 정제하여 N,2,2,6,6-펜타메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일) -6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-3-일]피페리딘-4-아민 (6.9 mg, 41.43%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 419.15$[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 12.97 (s, 1H), 8.19-7.95 (m, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.11 (s, 6H).

[0827] **실시예 28: 화합물 144의 합성**

[0828] *중간체 B113의 합성*

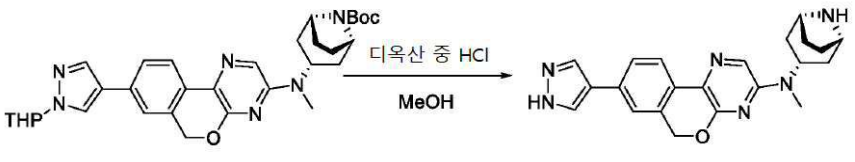


B110 B113

[0829]

[0830] 디옥산 (1 mL) 중 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-8-일]-1-(옥산-2-일)피라졸 (100 mg, 0.271 mmol), tert-부틸(엑소)-3-(메틸아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (130.33 mg, 0.542 mmol), 및 Cs_2CO_3 (265.02 mg, 0.813 mmol)의 용액에 Pd-PEPPSI-IPentCl 2-메틸피리딘(o-피콜린) (22.81 mg, 0.027 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (10 ml)와 물 (10 ml) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 증발시키고, 잔사를 분취용 TLC(PE/EA=1:1)로 정제하여 tert-부틸 (엑소)-3-[메틸([8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-3-일])아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(40 mg, 25.76%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 573.20$[M+H]^+$.

[0831] *화합물 144의 합성*



B113 144

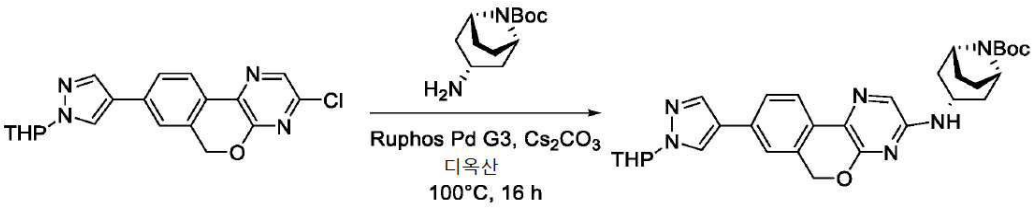
[0832]

[0833] 메탄올 (1 mL) 중 tert-부틸 (엑소)-3-[메틸([8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노 [3,4-b]피라진-

3-일])아미노]-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (35 mg, 0.061 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (가스) (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC (조건 2, 구배 8)로 정제하여 (엑소)-N-메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-3-일] -8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (6.2 mg, 24.23%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, *m/z*): 389.10 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.84 -7.77 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.78 (dt, *J* = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.74 (td, *J* = 15.1, 10.0 Hz, 6H), 1.48 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H).

[0834] **실시예 29: 화합물 143의 합성**

[0835] *중간체 B114의 합성*

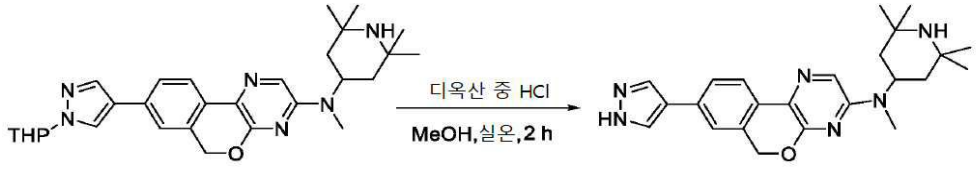


B110 **B114**

[0836]

[0837] 디옥산 (1 mL) 중 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-8-일]-1-(옥산-2-일)피라졸 (100 mg, 0.271 mmol), tert-부틸 (엑소)-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (122.73 mg, 0.542 mmol), 및 Cs_2CO_3 (265.02 mg, 0.813 mmol)의 용액에 RuPhos Palladacycle Gen.3 (22.68 mg, 0.027 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (10 ml)와 물 (10 ml) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 증발시키고, 잔사를 분취용 TLC(PE/EA=1:1)로 정제하여 tert-부틸 (엑소)-3-([8-[1-(옥산-2-일) 피라졸-4-일]-6H-이소크로메노[3,4-b] 피라진-3-일]아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트(40 mg, 26.41%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, *m/z*): 559.25 $[M+H]^+$.

[0838] *화합물 143의 합성*



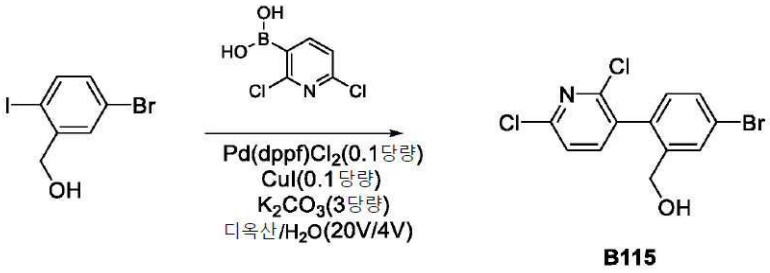
B114 **143**

[0839]

[0840] 메탄올 (1 mL) 중 tert-부틸 (엑소)-3-([8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-3-일] 아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (35 mg, 0.063 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (가스) (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 잔사를 얻었다. 잔사를 분취용 HPLC (조건 2, 구배 9)로 정제하여 (엑소)-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피라진-3-일] -8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (4.7 mg, 19.12%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, *m/z*): 375.00 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.47 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H).

[0841] **실시예 30: 화합물 147의 합성**

[0842] *중간체 B115의 합성*

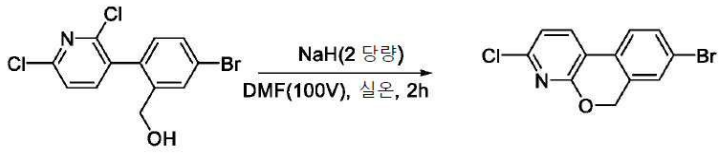


B115

[0843]

[0844] 디옥산 (8 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 (5-브로모-2-요오도페닐)메탄올 (1 g, 3.196 mmol), 2,6-디클로로피리딘-3-일보론산 (1.23 g, 6.391 mmol), 및 K_2CO_3 (1.32 g, 9.587 mmol)의 용액에 CuI (60.86 mg, 0.320 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (233.82 mg, 0.320 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40g 실리카 겔 컬럼)에 의해 정제하여 [5-브로모-2-(2,6-디클로로피리딘-3-일)페닐]메탄올 (780 mg, 73.30%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, *m/z*):331.75[M+H]$^+$.

[0845] *중간체 B116의 합성*

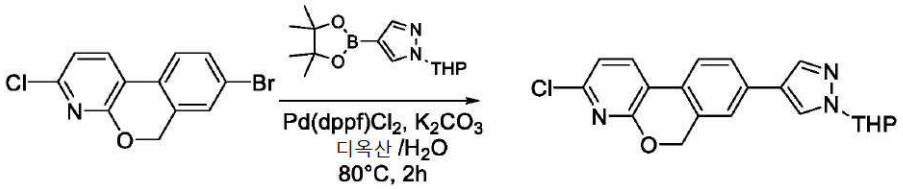


B115 **B116**

[0846]

[0847] DMF (70 mL, 904.523 mmol) 중 [5-브로모-2-(2,6-디클로로피리딘-3-일)페닐]메탄올 (700 mg, 2.102 mmol)의 용액에 NaH (168.15 mg, 4.204 mmol, 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (100 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배하였다 (0℃에서). 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40g 실리카 겔 컬럼, PE 중 30% EA)에 의해 정제하여 8-브로모-3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (440 mg, 70.59%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, *m/z*):295.8[M+H]$^+$.

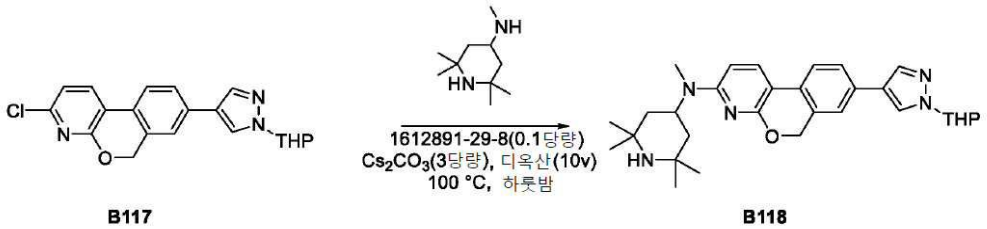
[0848] *중간체 B117의 합성*



[0849]

[0850] 디옥산 (1.6 mL) 및 H_2O (0.4 mL) 중 8-브로모-3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (200 mg, 0.674 mmol) 및 1-(옥산-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (225.12 mg)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (49.35 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (40g 실리카 겔 컬럼, PE 중 30% EA)에 의해 정제하여 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]-1-(옥산-2-일)피라졸 (160 mg, 64.50%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, *m/z*): 368.10[M+H]$^+$.

[0851] *중간체 B118의 합성*

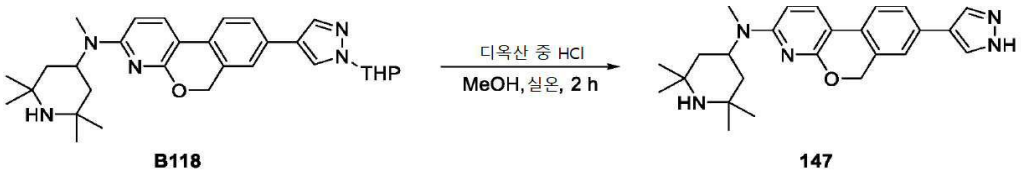


B117 B118

[0852]

[0853] 디옥산 (2 mL) 중 4-[3-클로로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]-1-(옥산-2-일)피라졸 (140 mg, 0.381 mmol), N,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-아민 (129.64 mg, 0.761 mmol), 및 Cs_2CO_3 (372.03 mg, 1.142 mmol)의 용액에 Pd-PEPPSI-IPentCl 2-메틸피리딘 (o-피콜린) (31.98 mg, 0.038 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (10 ml)와 물 (10 ml) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (2x10 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 증발시키고, 잔사를 분취용 TLC(PE/EA=1:1)로 정제하여 N,2,2,6,6-펜타메틸-N-[8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-4-아민 (55 mg, 28.8%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, *m/z*):502.35 $[M+H]^+$.

[0854] *화합물 147의 합성*



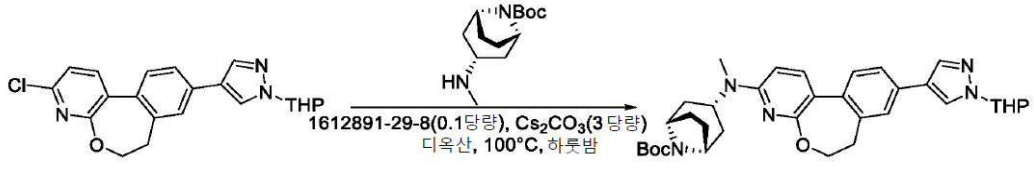
B118 147

[0855]

[0856] 메탄올 (1 mL) 중 N,2,2,6,6-펜타메틸-N-[8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노 [3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-4-아민 (50 mg, 0.100 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (가스) (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC (조건 1, 구배 4)로 정제하여 N,2,2,6,6-펜타메틸-N-[8-(1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-4-아민 (21.8 mg, 52.38%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, *m/z*): 418.6 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.16 (s, 6H).

[0857] **실시예 31: 화합물 146의 합성**

[0858] *중간체 B120의 합성*



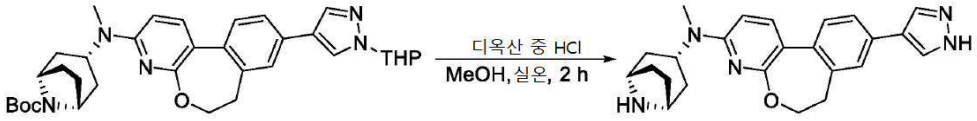
B119 B120

[0859]

[0860] 디옥산 (1 mL) 중 3-클로로-9-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6,7-디히드로벤조[4,5] 옥세피노[2,3-b]피리딘 (20 mg, 0.052 mmol), tert-부틸 (엑소)-3-(메틸아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (25.18 mg, 0.105 mmol), 및 Cs_2CO_3 (51.19 mg, 0.157 mmol)의 용액에 Pd-PEPPSI-IPentCl 2-메틸피리딘 (4.40 mg, 0.005 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (10 ml)와 물 (10 ml) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 잔사를 얻고, 잔사를 분취용

TLC(PE/EA=1:1)로 정제하여 tert-부틸 (엑소)-3-(메틸(9-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6,7-디히드로벤조[4,5]옥세피노[2,3-b]피리딘-3-일)아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (110 mg,71.71%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 586.10 $[M+H]^+$.

[0861] *화합물 146의 합성*



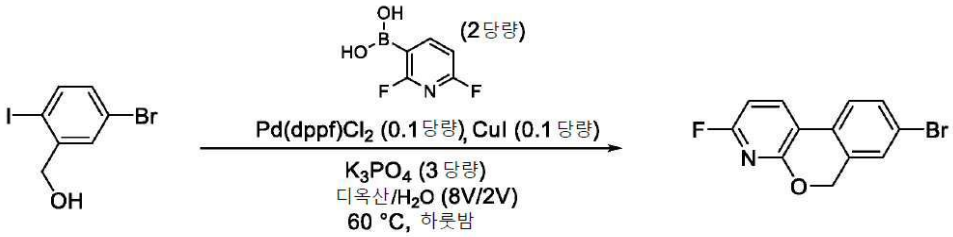
B120 146

[0862]

[0863] 메탄올 (1 mL) 중 tert-부틸 (엑소)-3-(메틸(9-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6,7- 디히드로벤조[4,5]옥세피노[2,3-b]피리딘-3-일)아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (100 mg, 0.171 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (가스) (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 진공에서 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC (조건 1, 구배 5)로 정제하여 N-((엑소)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-N-메틸 -9-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6,7-디히드로벤조[4,5]옥세피노[2,3-b]피리딘-3-아민 (39.8mg, 48%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 402.10 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 15.3 Hz, 5H), 1.73 (t, *J* = 10.6 Hz, 6H), 1.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H).

[0864] **실시예 32: 화합물 149의 합성**

[0865] *중간체 B121의 합성*

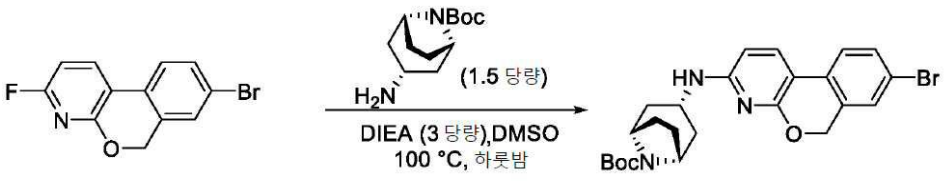


B121

[0866]

[0867] 물 (20 mL)과 디옥산 (80 mL)의 혼합물 중 (5-브로모-2-요오도페닐)메탄올 (10 g, 32.0 mmol), 2,6-디플루오로피리딘-3-일보론산 (10.16 g, 63.9 mmol), 및 K_3PO_4 (5.04 g, 23.7 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.60 g, 3.2 mmol) 및 CuI (0.61 g, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반시키고, 에틸 아세테이트 (150 mL)와 물 (150 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 염수 (400 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 30% EA)에 의해 정제하여 8-브로모-3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (2.5 g, 27.93%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 279.90 $[M+H]^+$.

[0868] *중간체 B122의 합성*



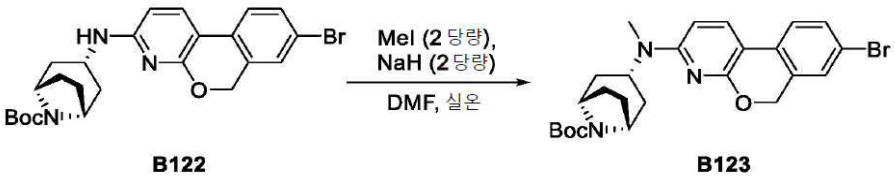
B121 B122

[0869]

[0870] DMSO (25 mL, 352 mmol) 중 8-브로모-3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (2.2 g, 7.9 mmol)의 용액에 tert-부틸 (1R,3R,5S)-3-아미노-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (2.67 g, 11.8 mmol) 및 DIEA

(4.10 mL, 23.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 하룻밤 교반시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 30% EA)에 의해 정제하여 tert-부틸 (엑소)-3-({8-브로모-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일}아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (2.6 g, 68.05%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 486.15 [M+H].

[0871] *중간체 B123의 합성*

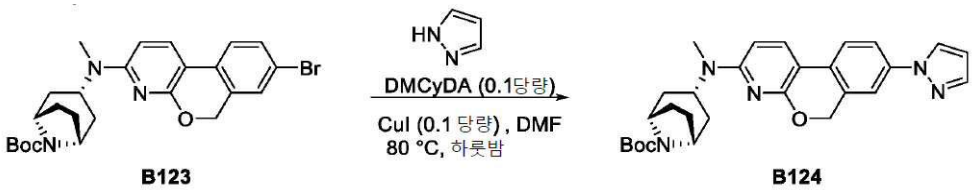


B122 B123

[0872]

[0873] DMF (50 mL) 중 tert-부틸 (엑소)-3-({8-브로모-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일}아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (4.6 g, 9.5 mmol)의 용액에 NaH (0.45 g, 18.9 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. 이어서 MeI (2.68 g, 18.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃의 물의 첨가 (100 mL)에 의해 켄칭하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 80 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 30% EA)에 의해 정제하여 tert-부틸 (엑소)-3-({8-브로모-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일}(메틸)아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (3.7 g, 78.18%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 500.00 [M+H].

[0874] *중간체 B124의 합성*

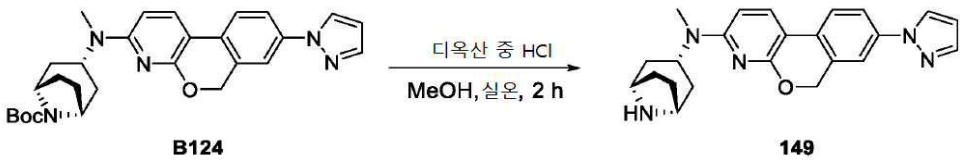


B123 B124

[0875]

[0876] DMF (2 mL, 25.844 mmol, 143.70 당량) 중 tert-부틸 (엑소)-3-({8-브로모-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일}(메틸)아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (90 mg, 0.180 mmol), 피라졸 (24.49 mg, 0.360 mmol) 및 Cs_2CO_3 (175.79 mg, 0.540 mmol)의 용액에 CuI (3.43 mg, 0.018 mmol) 및 (1R,2R)-1-N,2-N-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (2.56 mg, 0.018 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (10 mL)와 물 (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 세척하고, 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 TLC (PE/EA=1:1)로 정제하여 tert-부틸 (엑소)-3-{메틸[8-(피라졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노}-8-아자바이시클로[3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (50 mg)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 487.75 [M+H].

[0877] *화합물 149의 합성*



B124 149

[0878]

[0879] MeOH (2 mL) 중 tert-부틸 (엑소)-3-{메틸[8-(피라졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]아미노}-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (45 mg)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (가스) (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC (조건 4)로 정제하여 (엑소)-N-메틸-N-[8-(피라졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]-8-아자바이

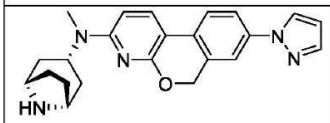
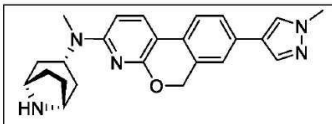
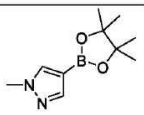
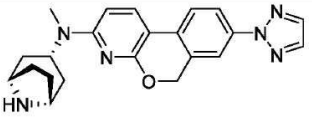
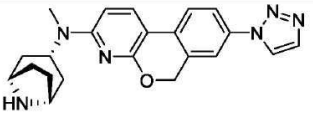
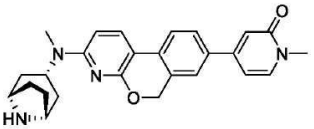
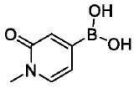
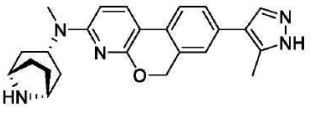
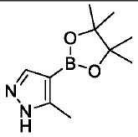
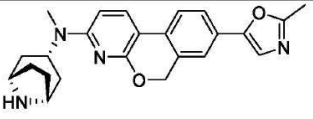
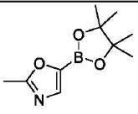
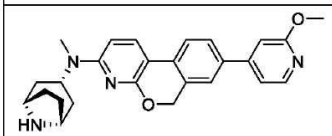
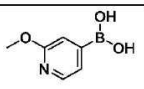
시클로[3.2.1]옥탄-3-아민 (18.9 mg, 52.27%)을 고체로서 수득하였다.

[0880] 화합물 150~164, 172, 및 206을 이 실시예 32에 약술되고 도식 C에 의해 일반화된 상기 절차에 따라 제조하였다. 하기 표 2는 이러한 절차에 사용된 중간체 및 최종 화합물 특성화 데이터를 제공한다.

[0881] [표 2]

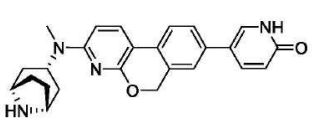
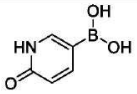
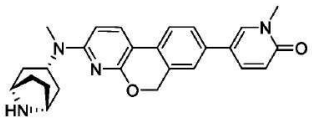
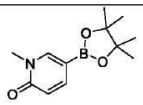
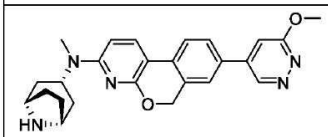
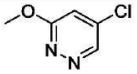
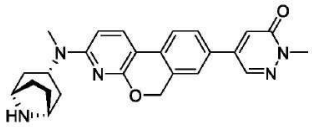
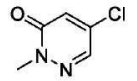
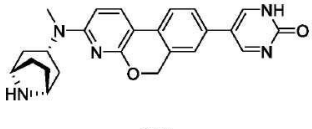
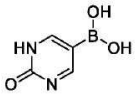
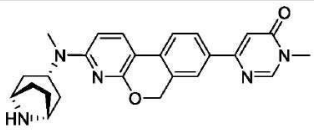
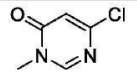
실시예 32의 프로토콜 및 일반 도식 C에 따라 제조된 화합물에 대한 특성화 데이터 및 중간체

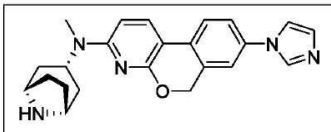
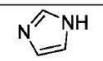
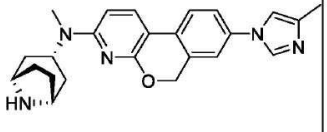
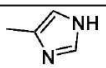
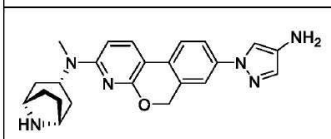
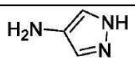
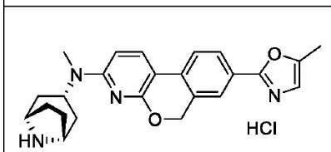
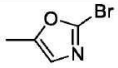
[0882]

화합물 번호 및 구조	도식 C 의 B-LG[1]	LCMS (ESI, *m/z*) $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ
 149		388.15	8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 4H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.48 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.71 (tdt, *J* = 13.4, 9.6, 4.5 Hz, 6H), 1.45 (ddd, *J* = 12.4, 6.0, 2.8 Hz, 2H)
 150		402.00	8.12 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.70 (q, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 6H), 1.44 (q, *J* = 5.6, 5.1 Hz, 2H)
 151		389.20	8.12 (s, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.70 (dt, *J* = 11.8, 8.5 Hz, 6H), 1.50 – 1.40 (m, 2H)
 152		389.10	8.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.71 (ddd, *J* = 20.8, 11.3, 5.2 Hz, 6H), 1.45 (ddd, *J* = 12.4, 5.6, 2.6 Hz, 2H)
 153		429.20	8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 5H), 2.82 (s, 3H), 1.77 – 1.62 (m, 6H), 1.49 – 1.40 (m, 2H)
 154		401.75	7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.46 (s, 2H)
 155		402.90	8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.76 – 1.63 (m, 6H), 1.49 – 1.40 (m, 2H)
 156		429.25	8.22 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 6H), 1.49 – 1.42 (m, 2H)

[0883]

[0884]

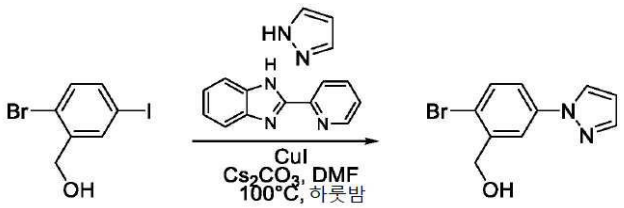
 157		415.1	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.86-4.83 (s, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.76 – 1.62 (m, 6H), 1.44 (ddd, J = 12.5, 5.4, 2.6 Hz, 2H)
 158		428.85	8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.70 (dtt, J = 15.6, 7.9, 2.9 Hz, 6H), 1.44 (ddd, J = 12.6, 5.8, 2.6 Hz, 2H)
 159		430.15	9.37 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.82 7.82 (m, 1H) 7.50 (s, 1H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.83 (s, 3H) 1.74 1.46 (m, 6H), 1.47 - 1.45 (m, 2H)
 160		430.25	8.37 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.75 7.31(m, 2H), 7.22 (2, 1H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.74 1.67 (m, 6H), 1.47 - 1.45 (m, 2H)
 161		416.15	8.63 (s, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.90 – 4.82 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.71 (qd, J = 13.3, 12.4, 4.6 Hz, 6H), 1.46 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 2H)
 162		430.15	8.54 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.48 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 6H), 1.45 (dt, J = 12.7, 3.6 Hz, 2H)

 163		388.15	8.24 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.77 – 1.64 (m, 6H), 1.50 – 1.40 (m, 2H)
 164		402	8.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.48 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.78 – 1.62 (m, 6H), 1.44 (ddd, J = 12.7, 5.7, 2.7 Hz, 2H)
 172		403	7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.72 (q, J = 10.0, 8.5 Hz, 6H), 1.50 – 1.42 (m, 2H)
 206		439	9.30 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.64 (m, 2H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.0 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 2.04 (q, J = 7.5, 6.0 Hz, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H)

[0885]

[0886] **실시예 33: 화합물 148의 합성**

[0887] *중간체 B125의 합성*

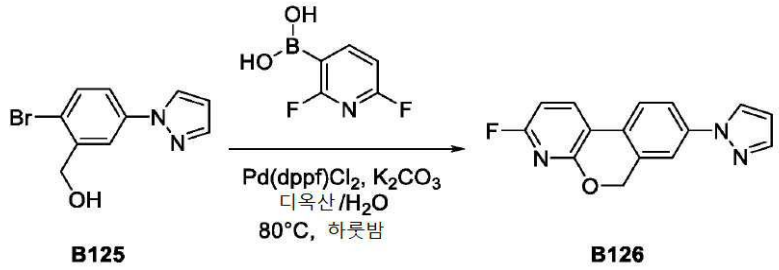


B125

[0888]

[0889] N_2 하에 DMF (10 mL, 129 mmol) 중 (2-브로모-5-요오도페닐)메탄올 (1 g, 3.196 mmol), 피라졸 (0.33 g, 4.794 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.08 g, 6.392 mmol)의 용액에 2-(피리딘-2-일)-1H-1,3-벤조디아졸 (0.06 g, 0.320 mmol) 및 CuI (0.06 g, 0.320 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 하룻밤 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (40 mL)와 물 (40 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 세척하였다. 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)에 의해 정제하여 [2-브로모-5-(피라졸-1-일)페닐]메탄올 (600 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, m/z): 252.90 [M+H].

[0890] *중간체 B126의 합성*

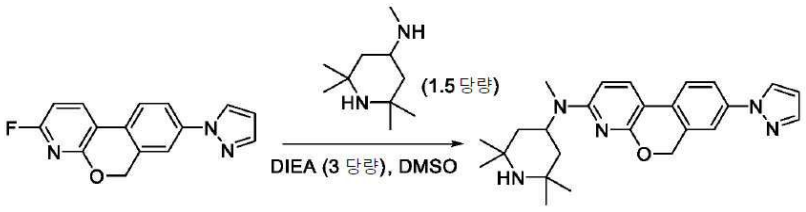


B125 B126

[0891]

[0892] N_2 하에 물과 디옥산의 혼합물 중 [2-브로모-5-(피라졸-1-일)페닐]메탄올 (300 mg, 1.185 mmol) 및 K_2CO_3 (491.45 mg, 3.555 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (96.56 mg, 0.119 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (50 mL)와 물 (50 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 포화 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 30% EA)에 의해 정제하여 1-{3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일}피라졸 (180 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ESI, *m/z*): 268.00 [M+H].

[0893] *화합물 148의 합성*



B126 148

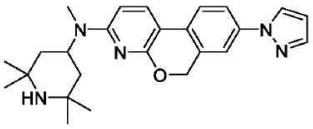
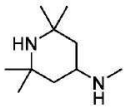
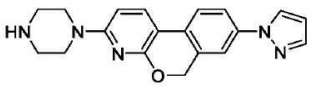
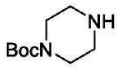
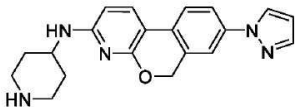
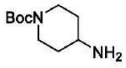
[0894]

[0895] DMSO (20 mL) 중 1-[3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일]피라졸 (160.00 mg, 0.599 mmol)의 용액에 DIEA (0.31 mL, 1.797 mmol) 및 N,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-아민 (152.93 mg, 0.898 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 하룻밤 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취용 HPLC (조건 1, 구배 6)로 정제하여 N,2,2,6,6-펜타메틸-N-[8-(피라졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-4-아민 (22.8 mg)을 고체로서 수득하였다.

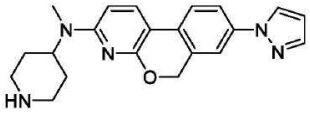
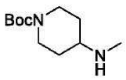
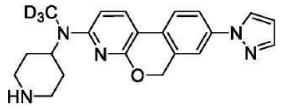
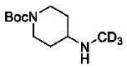
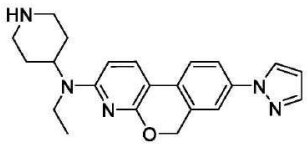
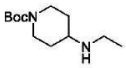
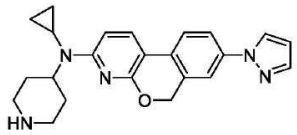
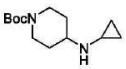
[0896] 화합물 165~171 및 173~205를 이 실시예 33에 약술되고 도식 D에 의해 일반화된 상기 절차에 따라 제조하였다. 하기 표 3은 이러한 절차에 사용된 중간체 및 최종 화합물 특성화 데이터를 제공한다.

[0897] [표 3]

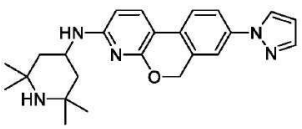
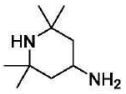
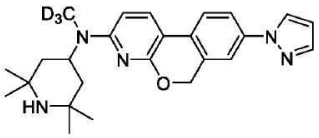
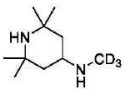
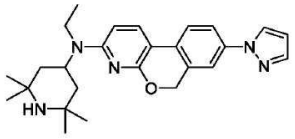
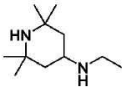
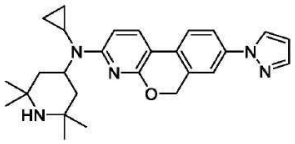
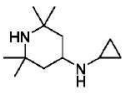
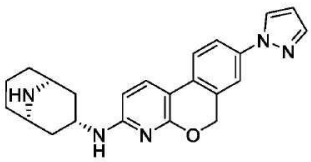
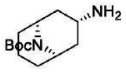
실시예 33의 프로토콜 및 일반 도식 D에 따라 제조된 화합물에 대한 특성화 데이터 및 중간체

화합물 번호 및 구조	도식 D 의 A-L-H	LCMS (ESI, *m/z*) $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ
 **148**		418.15	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 20.9, 8.7, 2.2 Hz, 4H), 6.55 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.45 (dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.08 (s, 6H)
 **173**		334	(400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 4H), 6.55 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.47 – 3.40 (m, 4H), 2.80 – 2.73 (m, 4H)
 **174**		348	(400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.84 (td, *J* = 10.5, 9.1, 5.3 Hz, 1H), 3.15 (dt, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 2H), 2.80 (td, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 2H), 1.96 (dd, *J* = 13.4, 3.6

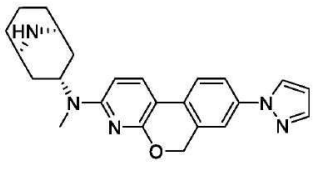
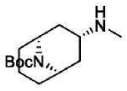
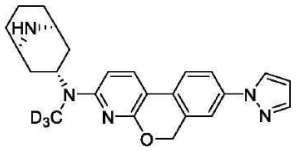
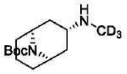
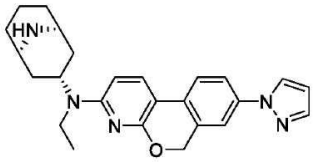
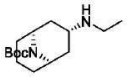
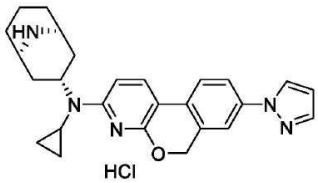
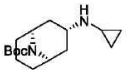
[0898]

			Hz, 2H), 1.51 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 2H)
 **175**		362	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 3H), 6.58 – 6.53 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.68 – 1.47 (m, 4H)
 **176**		409	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 4H), 6.59 – 6.52 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.57 (td, *J* = 12.1, 2.6 Hz, 2H), 1.60 (qd, *J* = 11.8, 4.1 Hz, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 2H)
 **177**		347	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 4H), 6.55 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 1.56 (dd, *J* = 8.2, 3.3 Hz, 4H), 1.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)
 **202**		361	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 4H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.27 (ddt, *J* = 12.1, 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.68 (p, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.00 – 0.91 (m, 2H), 0.62 (dt, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 2H)

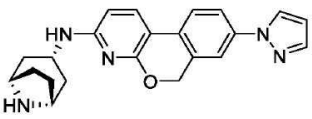
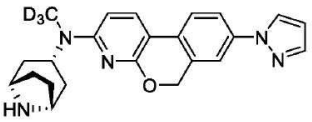
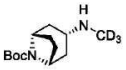
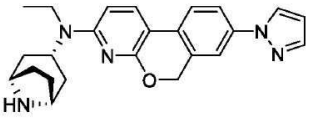
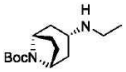
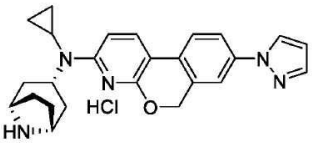
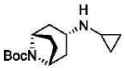
[0899]

 **165**		404	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.12 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 12.2, 3.6 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.99 (t, J = 12.0 Hz, 2H)
 **199**		421	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 – 6.52 (m, 1H), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.26 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 9.6 Hz, 12H)
 **189**		432	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 4H), 6.58 – 6.52 (m, 1H), 6.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (s, 6H)
 **204**		444	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.60 (s, 4H), 1.22 (d, J = 15.2 Hz, 6H), 1.07 (s, 6H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.60 (s, 2H)
		388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.1, 4.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.97 (dd,

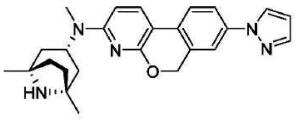
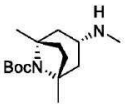
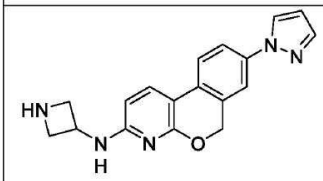
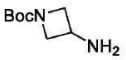
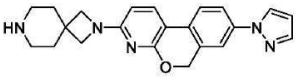
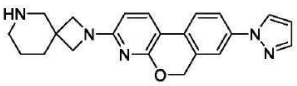
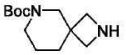
[0900]

190			J = 12.5, 5.9 Hz, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.64 (t, J = 17.0 Hz, 3H), 1.56 (td, J = 12.2, 4.8 Hz, 2H)
 **178**		401	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 20.9, 8.6, 2.4 Hz, 4H), 6.55 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.6 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.07 – 1.93 (m, 3H), 1.91 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 2H), 1.87 –1.66 (m, J = 13.9, 5.6 Hz, 3H), 1.57 (dd, J = 12.6, 6.0 Hz, 2H)
 **200**		405	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 5H), 6.55 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.1-1.91 (m, 3H), 1.91 (ttd, J = 34.9, 12.7, 6.9 Hz, 3H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 2H)
 **195**		416	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 3H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.75 (tt, J = 12.4, 5.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 2.1-2.0 (dt, J = 13.6, 7.0 Hz, 2H), 2.00 – 1.98 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 5H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
 **203**		428	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (s, 1H), 8.70 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.39 (dt, J = 12.9, 7.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.00 (dt, J = 19.3, 6.4 Hz, 5H), 1.86 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.75 (d, J

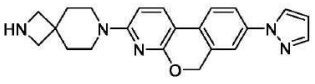
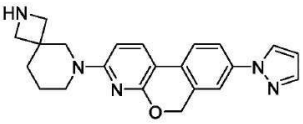
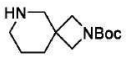
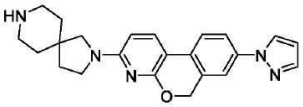
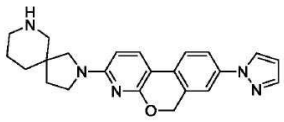
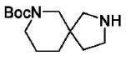
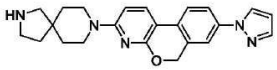
[0901]

			= 6.5 Hz, 1H), 0.97 (dd, *J* = 7.1, 5.1 Hz, 2H), 0.70 (q, *J* = 4.0, 3.6 Hz, 2H)
 **179**		373	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.4 (m, 2H), 1.82 (dt, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 4H), 1.35 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H)
 **201**		391	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 3H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.72 (ddd, *J* = 14.5, 10.2, 5.2 Hz, 6H), 1.50 – 1.41 (m, 2H)
 **191**		402	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.68 (t, *J* = 12.8 Hz, 6H), 1.52 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)
 **205**		414	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.53 (dd, *J* = 20.3, 2.5 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 25.7 Hz, 2H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.61 – 6.54 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.72 (dt, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 14.9 Hz, 3H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.24 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.05-1.79 (m, 8H), 0.95 (dd, *J* =

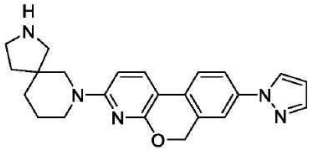
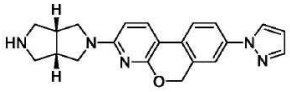
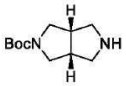
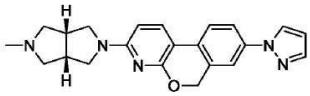
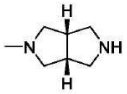
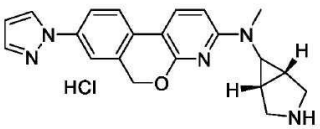
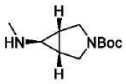
[0902]

			6.9, 5.1 Hz, 2H), 0.66 (q, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 2H)
 **180**		416	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 4H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 6H), 1.17 (s, 6H)
 **166**		320	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.96 (m, 3H)
 **167**		374	(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.9 (s, 4H), 2.97 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H)
 **168**		374	(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.86 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.72 (s, 2H)

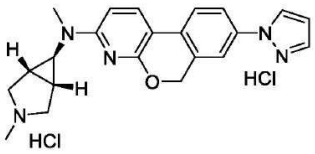
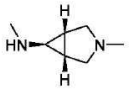
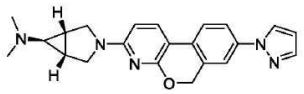
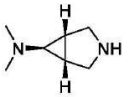
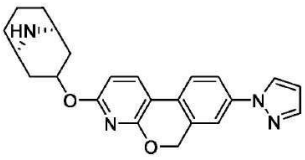
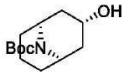
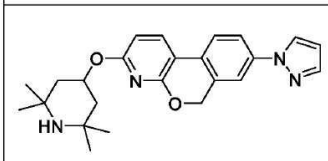
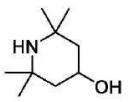
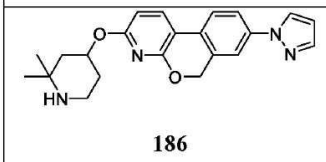
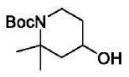
[0903]

 **169**		374	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 4H), 6.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.50 (s, 5H), 3.29 (s, 2H), 1.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H)
 **181**		374	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.48 (dt, *J* = 23.5, 6.8 Hz, 4H), 3.2 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.52 (s, 2H)
 **182**		388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.82 – 2.60 (m, 4H), 1.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H)
 **183**		388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 9.4, 2.1 Hz, 4H), 6.55 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.54 – 3.38 (m, 3H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.70 (dt, *J* = 12.4, 8.3 Hz, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 1.53 – 1.36 (m, 3H)
 **184**		388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.56 (dtt, *J* = 31.5, 13.1, 6.8 Hz, 4H), 3.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.61 (s,

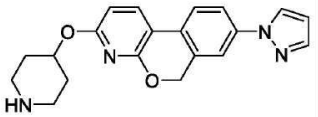
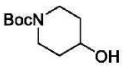
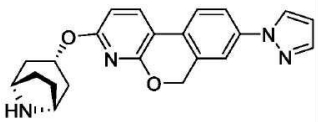
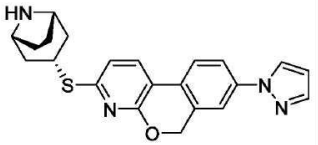
[0904]

			1H), 1.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.52 (dt, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 5H)
 **192**		388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 4H), 6.60 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 13.4 Hz, 3H), 3.37 (q, *J* = 14.1, 10.6 Hz, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H)
 **185**		361	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 12.0, 7.7, 2.3 Hz, 4H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.58 (ddd, *J* = 23.6, 10.7, 7.1 Hz, 3H), 3.21 (ddd, *J* = 20.6, 10.9, 3.6 Hz, 3H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1H)
 **170**		374	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 6.56 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.59 (dd, *J* = 10.7, 8.0 Hz, 2H), 3.30 (dd, *J* = 11.0, 3.1 Hz, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.45 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H)
 **194**		460	(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.52 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 4H), 6.60 – 6.53 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.54 (dd, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 2H)

[0905]

 **196**		373	(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H)
 **197**		374	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 4H), 6.55 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.59 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.72 (s, 1H), 1.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H)
 **198**		388	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 4H), 6.60 – 6.55 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.78 (tt, *J* = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.11 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 1.73 (dq, *J* = 12.0, 8.1, 5.4 Hz, 6H), 1.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H)
 **171**		405	(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.52 – 6.43 (m, 2H), 5.50 (tt, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.11 (dd, *J* = 12.6, 4.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 8H), 1.25 (s, 6H)
 **186**		376	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 6.57 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.14 (tt, *J* =

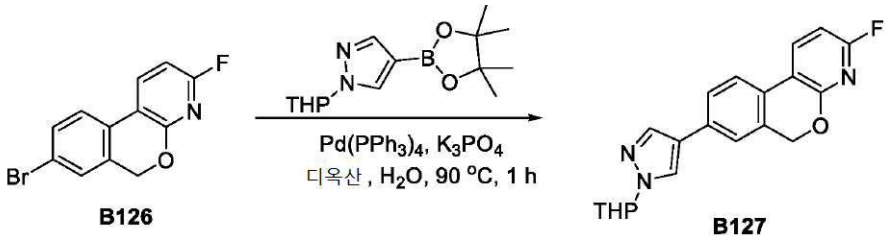
[0906]

			10.6, 4.4 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 13.2, 4.9, 3.3 Hz, 1H), 2.76 (td, *J* = 13.3, 12.4, 2.9 Hz, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 12.0, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.39 – 1.21 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 4.3 Hz, 6H)
 **187**		348	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 6.60 – 6.51 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.96 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H)
 **188**		375	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 6.57 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.24 – 5.17 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 4H), 1.51 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H)
 **193**		391	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 13.1, 2.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.29 (ddd, *J* = 14.5, 7.6, 4.0 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 4H)

[0907]

[0908] **실시예 34: 화합물 207의 합성**

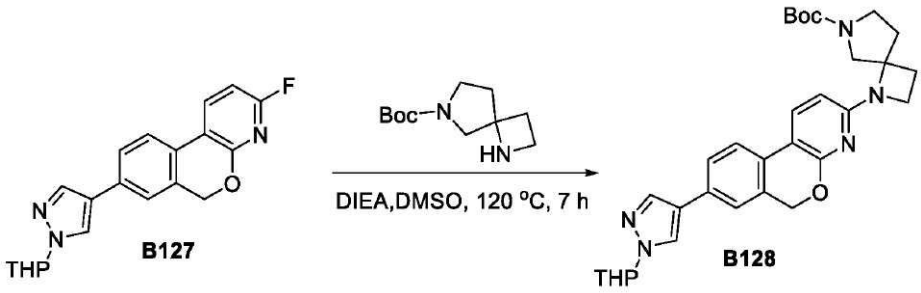
[0909] *중간체 B127의 합성*



[0910]

[0911] 디옥산 (20 mL)/H_2O (2 mL) 중 8-브로모-3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (B126, 1.50 g, 5.355 mmol, 1.0 당량) 및 1-(옥산-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (1.49 g, 5.355 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 K_3PO_4 (1.71 g, 8.033 mmol, 1.5 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.62 g, 0.536 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 1시간 동안 교반시키고, 생성된 혼합물을 여과시키고, 여과된 것을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 생성물을 PE / EA (5:1)로 용출시켜 3-플루오로-8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H- 이소크로메노[3,4-b]피리딘 (1.9 g, 83.80%)을 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 352 $[M+H]^+$

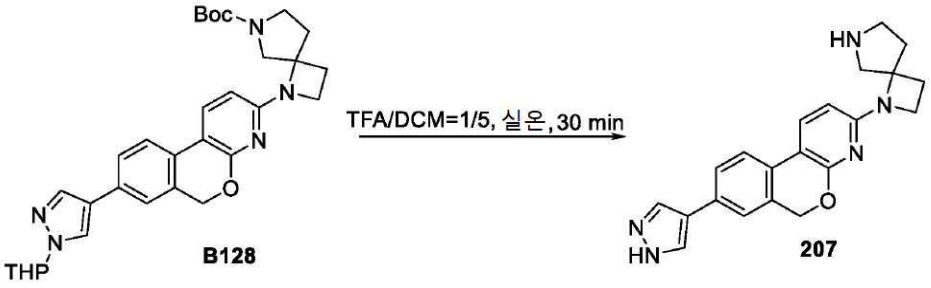
[0912] *중간체 B128의 합성*



[0913]

[0914] DMSO (1 mL) 중 3-플루오로-8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노 [3,4-b]피리딘 (B127, 100.0 mg, 0.285 mmol, 1.0 당량) 및 tert-부틸 1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-카르복실레이트 (90.6 mg, 0.427 mmol, 1.5 당량)의 교반 혼합물에 DIEA (110.3 mg, 0.855 mmol, 3.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 7시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, PE / EA (1:1)로 용출시켜 tert-부틸 1-(8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-카르복실레이트 (B128, 110 mg, 68.96%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, m/z): 544 $[M+H]^+$

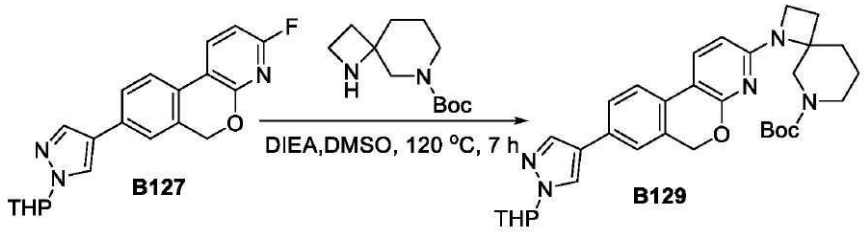
[0915] *화합물 207의 합성*



[0916]

[0917] DCM (0.70 mL) 중 tert-부틸 1-(8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H- 이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-카르복실레이트 (B128, 70.0 mg, 0.129 mmol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에 TFA (0.14 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 하기 조건 (조건 2, 구배 5)을 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 8-(1H-피라졸-4-일)-3-(1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (화합물 207, 13 mg, 28.09%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, m/z): 360 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 2H), 7.99 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.09 (dd, J = 19.4, 8.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.29 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.35 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 3H), 1.87 (s, 1H).

[0918] **실시예 35: 화합물 210의 합성**

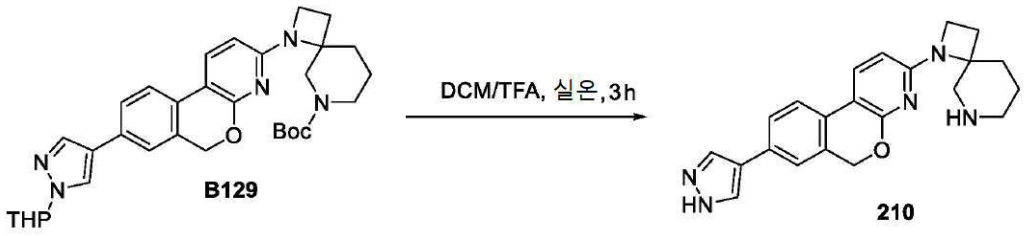


[0919]

[0920] DMSO (2 mL, 28.157 mmol, 49.47 당량) 중 4-{3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일}-1-(옥산-2-일)피라졸 (B127, 200.0 mg, 0.569 mmol, 1.00 당량) 및 tert-부틸 1,6-디아자스피로[3.5]노난-6-카르복실레이트

(128.8 mg, 0.569 mmol, 1 당량)의 교반 혼합물에 DIEA (220.7 mg, 1.707 mmol, 3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 7시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시키고, 이어서 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE / EA (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 1-{8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일}-1,6- 디아자스피로[3.5]노난-6-카르복실레이트 (B129, 115 mg)를 오일로서 수득하였다. **LCMS** (ES, m/z): 558 $[M+H]^+$

[0921] *화합물 210의 합성*

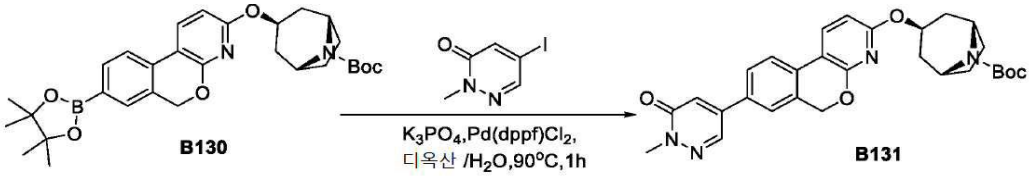


[0922]

[0923] DCM (2.0 mL) 중 tert-부틸 1-{8-[1-(옥산-2-일)피라졸-4-일]-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3- yl}-1,6-디아자스피로[3.5]노난-6-카르복실레이트 (B129, 105 mg, 0.188 mmol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에 TFA (1.0 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 하기 조건 (조건 2, 구배 10)을 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 8-(1H-피라졸-4-일)-3-(1,6-디아자스피로[3.5]노난-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (화합물 210, 50 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, m/z): 374 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93-12.92 (m, 1H), 8.31-7.86 (m, 3H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.45-2.14 (m, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H).

[0924] **실시예 36: 화합물 216의 합성**

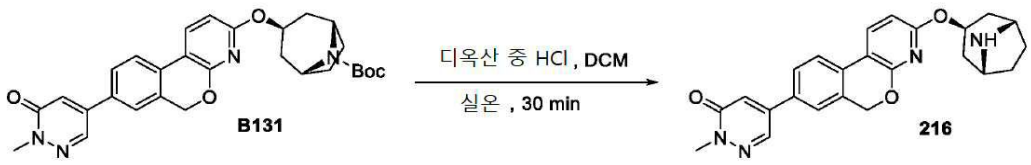
[0925] *중간체 B131의 합성*



[0926]

[0927] 디옥산 /H_2O (10:1, 0.7 mL) 중 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6H- 이소크로메노[3,4-b] 피리딘-3-일) 옥시)-8-아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B130, 70.0 mg, 0.131 mmol, 1.0 당량) 및 5-요오도-2-메틸피리다진-3-온 (30.9 mg, 0.131 mmol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에 K_3PO_4 (55.6 mg, 0.262 mmol, 2.0 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (9.6 mg, 0.013 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE / EA (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)옥시)-8-아자바이시클로[3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B131, 56.6 mg)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 517 $[M+H]^+$.

[0928] *화합물 216의 합성*

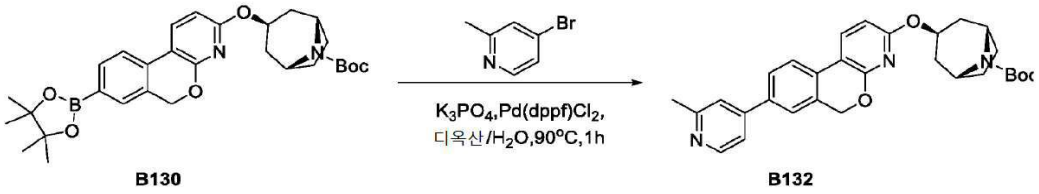


[0929]

[0930] DCM (0.74 mL) 중 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-4-일)-6H- 이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)옥시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B131, 56.6 mg, 0.136 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl(가스) (0.17 mL)을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 이어서 혼합물을 포화 Na_2CO_3 (수성)으로 pH 7까지 중화시켰다. 조 생성물을 하기 조건 (조건 2, 구배 5)을 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 5-(3-(((1R,3s,5S)-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-3-일) 옥시)-6H-이소크로메노-[3,4-b]-피리딘-8-일)-2-메틸피리다진-3(2H)-온 (화합물 216, 14.5 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 417 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.73 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H).

[0931] **실시예 37: 화합물 209의 합성**

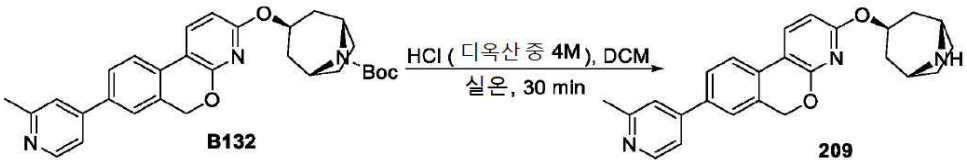
[0932] *중간체 B132의 합성*



[0933]

[0934] 디옥산/H_2O (1 mL /0.1 mL) 중 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6H- 이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일) 옥시)-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B130, 80.0 mg, 0.150 mmol, 1.0 당량) 및 4-브로모-2-메틸피리딘 (25.8 mg, 0.150 mmol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에 K_3PO_4 (63.6 mg, 0.300 mmol, 2.0 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (11.0 mg, 0.015 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(2-메틸피리딘-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)옥시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (58.7 mg)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 500 $[M+H]^+$

[0935] *화합물 209의 합성*



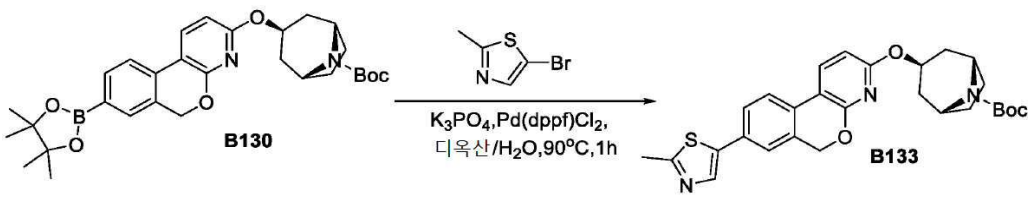
[0936]

[0937] DCM (0.8 mL) 중 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(2-메틸피리딘-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘-3-일)옥시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (B132, 58.7 mg, 0.147mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl(가스) (0.2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 이어서 포화 Na_2CO_3 (수성)으로 pH 7까지 중화시켰다. 조 생성물을 조건 2, 구배 11을 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 3-(((1R,3s,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)-8-(2-메틸피리딘-4-일)- 6H-이소크로메노 [3,4-b] 피리딘 (화합물 209, 24.7 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 400 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR**

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.72 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.30-5.09 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 2H).

[0938] **실시예 38: 화합물 208의 합성**

[0939] *중간체 B133의 합성*



[0940]

[0941] 디옥산 /H_2O (1 mL /0.1 mL) 중 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6H-이소크로메노 [3,4-b] 피리딘-3-일) 옥시)-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트 (B130, 80 mg, 0.150 mmol, 1.0 당량) 및 5-브로모-2-메틸-1,3-티아졸 (26.65 mg, 0.150 mmol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에 K_3PO_4 (63.55 mg, 0.300 mmol, 2.0 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2 (10.95 mg, 0.015 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에 실온에서 일부씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 90℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 감압 하에 농축시키고, PE / EA (1:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(2-메틸티아졸-5-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)옥시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (80 mg, 99.36%)를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 506 $[M+H]^+$

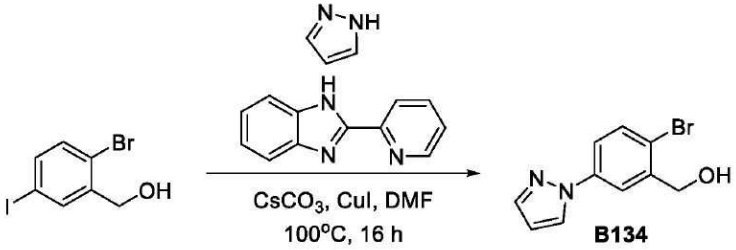
[0942] *화합물 208의 합성*

[0943]

[0944] DCM (1.0 mL) 중 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(2-메틸티아졸-5-일)-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘-3-일)옥시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (72 mg, 0.143 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl(가스) (0.2 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 Na_2CO_3 (수성)으로 pH 7까지 중화시키고, 조 생성물을 조건 2, 구배 11을 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 3-(((1R,3s,5S)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일)옥시)-8-(2-메틸티아졸-5-일)- 6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (화합물 208, 32.1 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, m/z): 406 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-$d6$) δ 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.20 (dt, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.51 (t, J = 11.3 Hz, 2H).

[0945] **실시예 39: 화합물 214의 합성**

[0946] *중간체 B134의 합성*

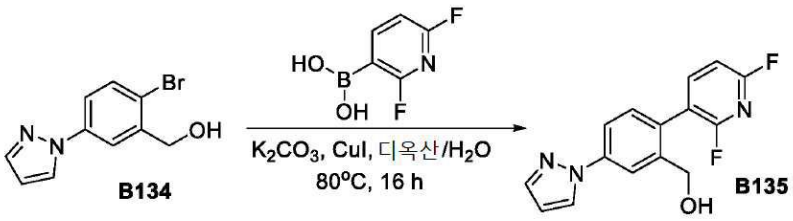


[0947]

[0948] DMF 중 (2-브로모-5-요오도페닐) 메탄올 (5.00 g, 15.978 mmol, 1.0 당량) 및 2-(피리딘-2-일)-1H-1,3-벤조

디아졸 (0.31 g, 1.598 mmol, 0.1 당량) 및 피라졸 (1.60 g, 23.967 mmol, 1.5 당량)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (10.40 g, 31.956 mmol, 2.0 당량) 및 CuI (0.30 g, 1.598 mmol, 0.1 당량)를 N_2 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반시키고, 이어서 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시키고, PE/EA (2/1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-브로모-5-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄올 (1.32 g, 32.64%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 253 $[M+H]^+$

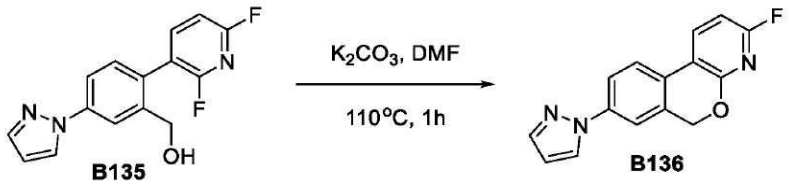
[0949] *중간체 B135의 합성*



[0950]

[0951] 디옥산/H_2O (10/1, 13 mL) 중 [2-브로모-5-(피라졸-1-일)페닐]메탄올 (1.30 g, 5.136 mmol, 1.0 당량) 및 2,6-디플루오로피리딘-3-일보론산 (1.63 g, 10.272 mmol, 2.0 당량) 및 K_2CO_3 (2.13 g, 15.408 mmol, 3.0 당량)의 교반 혼합물에 CuI (0.10 g, 0.514 mmol, 0.1 당량) 및 Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (0.38 g, 0.514 mmol, 0.1 당량)를 N_2 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 교반시키고, 이어서 진공 하에 농축시키고, PE/EA (2/1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-5-(1H-피라졸-1-일)페닐)메탄올 (940 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 288 $[M+H]^+$

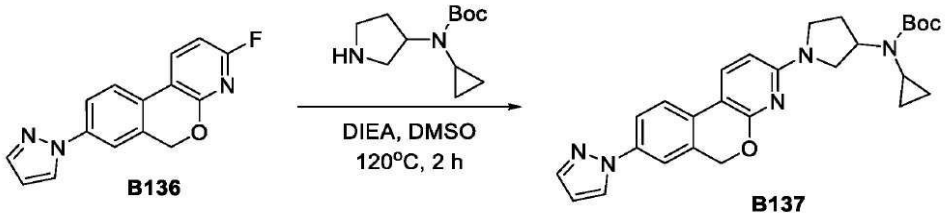
[0952] *중간체 B136의 합성*



[0953]

[0954] DMF (8.9 mL) 중 [2-(2,6-디플루오로피리딘-3-일)-5-(피라졸-1-일)페닐]메탄올 (940 mg, 3.272 mmol, 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (1357 mg, 9.816 mmol, 3.0 당량)을 N_2 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA (2/1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-{3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일}피라졸 (450 mg, 51.46%)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 268 $[M+H]^+$

[0955] *중간체 B137의 합성*

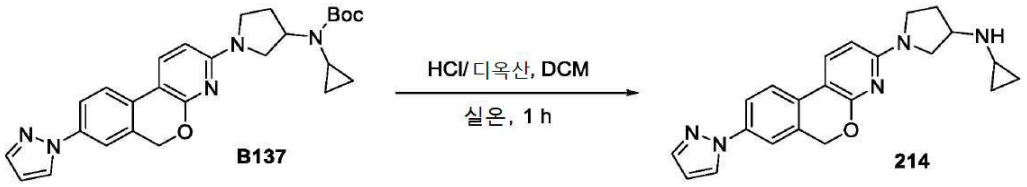


[0956]

[0957] DMSO (0.6 mL) 중 1-{3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일}피라졸 (60.0 mg, 0.224 mmol, 1.0 당량) 및 tert-부틸 N-시클로프로필-N-(피롤리딘-3-일)카르바메이트 (101.6 mg, 0.448 mmol, 2.0 당량)의 교반 혼합

물에 DIEA (87.0 mg, 0.672 mmol, 3.0 당량)를 N_2 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 N-시클로프로필-N-{1-[8-(피라졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일] 피롤리딘-3-일}카르바메이트 (140 mg, 99.68 %)를 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 474 $[M+H]^+$

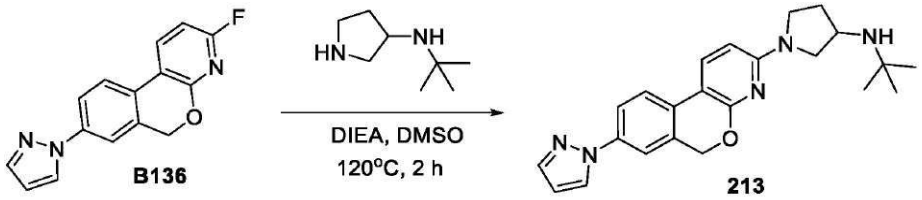
[0958] *화합물 214의 합성*



[0959]

[0960] DCM (1.4 mL) 중 tert-부틸 N-시클로프로필-N-{1-[8-(피라졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘-3-일]피롤리딘-3-일}카르바메이트 (140 mg, 0.224 mmol, 1.0 당량)의 교반 혼합물에 4 M HCl/디옥산 (1.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 이어서 조 생성물을 조건 2, 구배 12를 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 N-시클로프로필-1-[8-(피라졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]피롤리딘-3-아민 (화합물 214, 13 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 374 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 4H), 6.55 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 15.0, 10.8, 6.6 Hz, 2H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.22 (dd, *J* = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 2.10 (ddt, *J* = 13.7, 11.1, 4.9 Hz, 2H), 1.86 (dq, *J* = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 0.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.24 (dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 2H).

[0961] **실시예 40: 화합물 213의 합성**

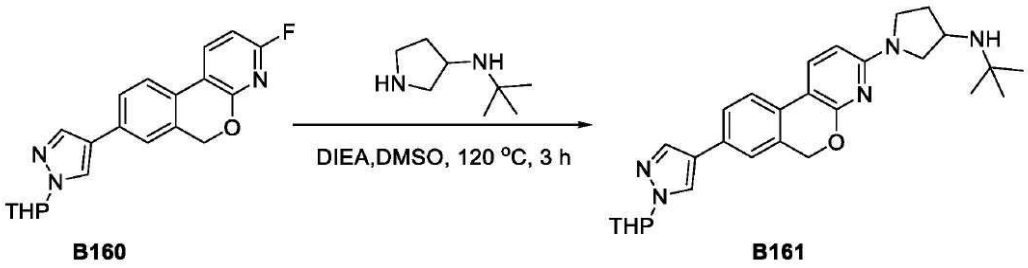


[0962]

[0963] DMSO (10 mL) 중 1-{3-플루오로-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-8-일}피라졸 (40.0 mg, 0.150 mmol, 1.00 당량)의 교반 혼합물에 DIEA (58.0 mg, 0.450 mmol, 3.0 당량)를 N_2 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 조 생성물을 조건 2, 구배 5를 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 N-tert-부틸-1-[8-(피라졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일]피롤리딘-3-아민 (화합물 213, 21.1 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 390 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.91-7.58 (m, 4H), 6.58-6.52 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 12.6, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.08 (s, 9H).

[0964] **실시예 41: 화합물 212의 합성**

[0965] *중간체 B161의 합성*



[0966]

[0967] DMSO (0.8 mL) 중 3-플루오로-8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노 [3,4-b] 피리딘 (80 mg, 0.228 mmol, 1.0 당량) 및 N-tert-부틸피롤리딘-3-아민 (64.8 mg, 0.456 mmol, 2.0 당량)의 교반 혼합물에 DIEA (88.3 mg, 0.684 mmol, 3.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켜 N-(tert-부틸)-1-(8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H- 피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)피롤리딘-3-아민 (107 mg, 조 물질)을 제공하였다. 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 474 $[M+H]^+$

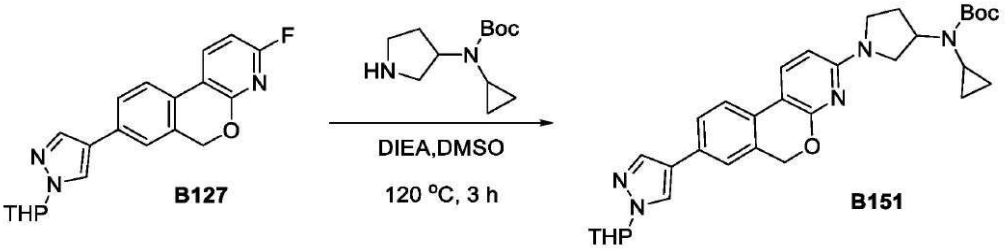
[0968] *화합물 212의 합성*

[0969]

[0970] DCM (1.1 mL) 중 N-(tert-부틸)-1-(8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H- 이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)피롤리딘-3-아민 (107 mg, 0.226 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl(가스) (1.1 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 Na_2CO_3 (수성)으로 pH 7까지 중화시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 1-(8-(1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노 [3,4-b]피리딘-3-일)- N-(tert-부틸)피롤리딘-3-아민 (화합물 212, 43.3 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 390 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.44 (s, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.1, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (dq, *J* = 15.0, 5.3, 4.3 Hz, 2H), 3.38 (dt, *J* = 10.2, 7.6 Hz, 1H), 2.49-2.29 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

[0971] **실시예 42: 화합물 211의 합성**

[0972] *중간체 B151의 합성*

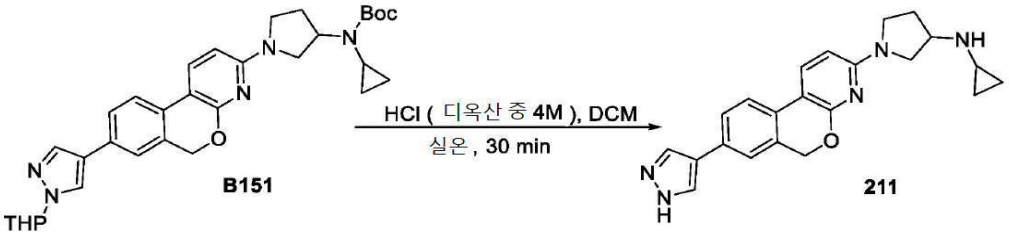


[0973]

[0974] DMSO (0.8 mL) 중 3-플루오로-8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노 [3,4-b]피리딘 (80 mg, 0.228 mmol, 1.0 당량) 및 tert-부틸 시클로프로필(피롤리딘-3-일) 카르바메이트 (103 mg, 0.456 mmol, 2.0 당량)의 교반 혼합물에 DIEA (88 mg, 0.684 mmol, 3.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세

척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다 여과 후, 여과액을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 시클로프로필(1-(8-(1- (테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (126 mg, 조 물질)를 제공하였다. 이것을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ES, *m/z*): 558 $[M+H]^+$

[0975] *화합물 211의 합성*

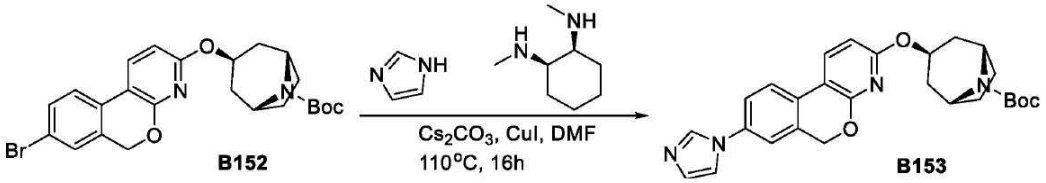


[0976]

[0977] DCM (1.25 mL) 중 tert-부틸 시클로프로필(1-(8-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)피롤리딘-3-일)카르바메이트 (126 mg, 조 물질)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4 M HCl (가스) (1.25 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 이어서 포화 Na_2CO_3 (수성)으로 pH 7까지 중화시켰다. 조 생성물을 조건 2, 구배 5를 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 1-(8-(1H-피라졸-4-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)-N-시클로프로필피롤리딘-3-아민 (화합물 211, 26.6 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 374 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.94 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 0.40 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 0.24 (dd, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 2H).

[0978] **실시예 43: 화합물 215의 합성**

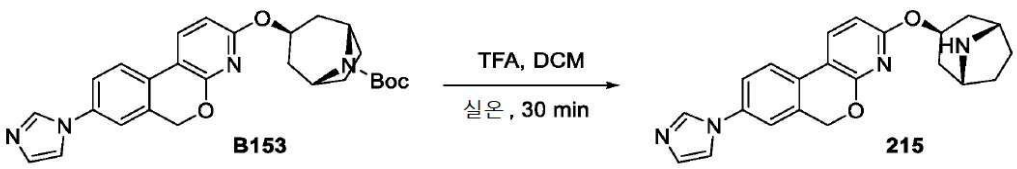
[0979] *중간체 B152의 합성*



[0980]

[0981] DMF (1.4 mL) 중 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-브로모-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)옥시)-8- 아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (70.0 mg, 0.144 mmol, 1.0 당량) 및 이미다졸 (19.6 mg, 0.288 mmol, 2.0 당량)의 교반 혼합물에 Cs_2CO_3 (140.4 mg, 0.432 mmol, 3.0 당량), CuI (2.7 mg, 0.014 mmol, 0.1 당량) 및 (1R,2S)-N1,N2-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (2.0 mg, 0.014 mmol, 0.1 당량)을 질소 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 110℃에서 19시간 동안 교반시키고, 이어서 EtOAc (3 x 3mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3x5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다 여과 후에, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2/MeOH (20:1)로 용출시키는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(1H-이미다졸-1-일)-6H- 이소크로메노[3,4-b]피리딘-3-일)옥시)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (50 mg, 66.76%)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES, *m/z*): 475 $[M+H]^+$

[0982] *화합물 215의 합성*



[0983]

[0984] DCM (0.5 mL) 중 tert-부틸 (1R,3s,5S)-3-((8-(1H-이미다졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b] 피리딘- 3-일)옥

시)-8-아자바이시클로 [3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (50 mg, 0.105 mmol, 1.0 당량)의 교반 용액에 TFA (0.1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 조건 2, 구배 5를 이용하여 분취용 HPLC로 정제하여 3-(((1R,3s,5S)-8-아자바이시클로 [3.2.1] 옥탄-3-일) 옥시)-8-(1H-이미다졸-1-일)-6H-이소크로메노[3,4-b]피리딘 (13.3 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ES, *m/z*): 375 [M+H]$^+$ **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.32-8.22 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.26-5.16(m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.51 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H).

[0985] **실시예 44: 스플라이스 변이체의 발현 수준을 모니터링하기 위한 예시적인 스플라이싱 분석**

[0986] 본원에 기술된 화합물을 사용하여 세포에서 RNA 전사체 존재비를 조절하였다. 표준 전사체에서의 엑손-엑손 접합부(CJ)의 형성을 탐지함으로써 표적 mRNA의 발현을 측정하였다. 대체 엑손과의 새로운 접합부(AJ)의 형성 증가를 관찰함으로써 화합물 매개 엑손-포함 이벤트를 탐지하였다. 실시간 qPCR 분석을 사용하여 이러한 스플라이싱 스위치를 탐지하고, 상이한 표적 유전자들에 대한 다양한 화합물들의 효력을 조사하였다. 고처리량 실시간 정량적 PCR(RT-qPCR) 분석은, 정규화에 사용되는, 대조 항존 유전자, GAPDH 또는 GUSB 또는 PPIA와 함께 예시적 유전자 HTT에 대한 이 2가지 이소형의 mRNA(CJ 및 AJ)를 측정하기 위해 개발되었다. 간략하게는, A673 또는 K562 세포주를 본원에 기술된 다양한 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)로 처리하였다. 처리 후, cDNA 합성, 이어서 qPCR에 의해 세포 용해물의 각 샘플로부터 HTT mRNA 표적의 수준을 결정하였다.

[0987] *재료:*

[0988] Cells-to-C_T 1단계 키트: ThermoFisher A25602, Cells-to-C_T 용해 시약: ThermoFisher 4391851C, TaqMan™ Fast Virus 1-Step Master Mix: ThermoFisher 4444436

[0989] GAPDH: VIC-PL, ThermoFisher 4326317E (분석: Hs99999905_m1) - K562/현탁 세포주에 사용

[0990] GUSB: VIC-PL, ThermoFisher 4326320E (분석: Hs99999908_m1) - K562/현탁 세포주에 사용

[0991] PPIA: VIC-PL, ThermoFisher 4326316E (분석: Hs99999904_m1) - A673/부착성 세포주에 사용

[0992] *프로브/프라이머 서열*

[0993] 표준 접합부(CJ)

[0994] HTT 프라이머 1: TCCTCCTGAGAAAGAGAAGGAC

[0995] HTT 프라이머 2: GCCTGGAGATCCAGACTCA

[0996] HTT CY5-프로브: /5Cy5/TGGCAACCCTTGAGGCCCTGTCCT/3IAbRQSp/

[0997] 대체 접합부(AJ)

[0998] HTT 프라이머 1: TCCTGAGAAAGAGAAGGACATTG

[0999] HTT 프라이머 2: CTGTGGGCTCCTGTAGAAATC

[1000] HTT FAM-프로브: /56-FAM/TGGCAACCC/ZEN/TTGAGAGGCAAGCCCT/3IABkFQ/

[1001] *설명*

[1002] A673 세포주를 10% FBS가 포함된 DMEM에서 배양하였다. 세포를 완전 성장 배지로 희석시키고, 96웰 플레이트에 플레이팅하였다(웰당 100 ul 배지 중 15,000개 세포). 플레이트를 37℃에서 5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션하여 세포가 부착되도록 하였다. 화합물의 11-포인트 3배 연속 희석물을 DMSO에서 만들고, 이어서 중간 플레이트에서 배지에서 희석시켰다. 화합물을 웰에서 10 uM의 최종 농도에서 최고 용량으로 중간 플레이트에서 세포 플레이트로 옮겼다. 최종 DMSO 농도를 0.25% 이하로 유지하였다. 세포 플레이트를 37℃에서 5% CO_2에서 추가 24시간 동안 인큐베이터로 되돌렸다.

[1003] K562 세포주를 10% FBS가 포함된 IMDM에서 배양하였다. K562의 경우, 세포를 완전 성장 배지로 희석시키고, 96웰 플레이트(웰당 50 uL 배지 중 50,000개 세포) 또는 384웰 플레이트(웰당 45 uL 배지 중 8,000~40,000개 세포)에 플레이팅하였다. 화합물의 11-포인트 3배 연속 희석물을 DMSO에서 만들고, 이어서 중간 플레이트에서 배지에서 희석시켰다. 화합물을 웰에서 10 uM의 최종 농도에서 최고 용량으로 중간 플레이트에서 세포 플레이트로

옮겼다. 최종 DMSO 농도를 0.25% 이하로 유지하였다. 최종 부피는 96웰 플레이트의 경우 100 uL이고 384웰 플레이트의 경우 50 uL였다. 이어서 세포 플레이트를 37℃에서 5% CO2에서 24시간 동안 인큐베이터에 두었다.

[1004] 이어서 세포를 50 uL ~ 100 uL의 차가운 PBS로 부드럽게 세척한 후 용해 완충액을 첨가하였다. 30 uL ~ 50 uL의 실온 용해 완충액 + DNAse I(및 선택적으로 RNAsin)을 각 웰에 첨가하였다. 세포를 실온에서 5~10분 동안 철저히 진탕/혼합하여 용해가 일어나도록 하고, 이어서 실온 정지 용액 3 uL ~ 5 uL를 첨가하고, 웰을 다시 진탕/혼합하였다. 2~5분 후, 세포 용해물 플레이트를 RT-qPCR 반응 셋업을 위해 얼음으로 옮겼다. 또한 용해물을 나중에 사용하기 위해 -80℃에서 동결시킬 수 있다.

[1005] 일부 경우에, 직접적 용해 완충액을 사용하였다. 적절한 부피의 3X 용해 완충액(10 mM 트리스, 150 mM NaCl, 1.5%~2.5% Igepal 및 0.1~1 U/uL RNAsin, pH 7.4)을 배지 중 K562 또는 A673 세포에 직접 첨가하고, 3회 피펫팅하여 혼합하였다. 이어서 플레이트를 20~50분 동안 실온에서 진탕/로킹(rocking)하면서 인큐베이션하여 용해가 일어나도록 하였다. 이 시간 후, 세포 용해물 플레이트를 얼음으로 옮겨 RT-qPCR 반응을 셋업하였다. 또한 용해물을 나중에 사용하기 위해 -80℃에서 동결시킬 수 있다.

[1006] 10 uL RT-qPCR 반응을 설정하기 위해 세포 용해물을 하기 표에 따른 마스터 믹스가 포함된 384웰 qPCR 플레이트로 옮겼다. 플레이트를 밀봉하고, 부드럽게 와동시키고, 스핀다운시킨 후 실행하였다. 반응이 20 uL로 수행되는 일부 경우에 부피를 이에 따라 조정하였다. 하기 표는 RT-qPCR 반응물의 성분을 요약한 것이다:

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

[1007]

[1008] 하기의 빠른 사이클링 조건 하에 QuantStudio(ThermoFisher)를 사용하여 RT-qPCR 반응을 수행하였다. 모든 샘플 및 표준을 적어도 이중으로 분석하였다. 일부 경우에, qPCR을 이용한 진행 전에 모든 플레이트에 대해 5~10분의 벌크 실온(RT) 단계를 완료하였다. 하기 표는 PCR 사이클을 요약한 것이다.

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

[1009]

[1010] 먼저 ΔCt 대 항존 유전자를 결정함으로써 데이터 분석을 수행하였다. 이어서 이 ΔCt를 DMSO 대조군(ΔΔCt)에 대해 정규화하고, 2^(-ΔΔCt) 방정식을 사용하여 RQ(상대적인 정량화)로 변환하였다. 이어서 HTT-CJ에 대해 3.5 ΔCt의 분석 창 및 HTT-AJ에 대해 9 ΔCt의 분석 창을 임의로 설정하여 RQ를 응답 백분율로 변환하였다. 이러한 분석 창은 가장 큰 활성을 갖는 화합물의 고농도에서 관찰된 최대 조절에 상응한다. 이어서 응답 백분율을 4 매개변수 로지스틱 방정식에 피팅하여 화합물 처리의 농도 의존성을 평가하였다. AJ mRNA의 증가는 AC_{50}(AJ 증가에서 50% 응답을 갖는 화합물 농도)으로 보고되는 반면 CJ mRNA 수준의 감소는 IC_{50}(CJ 감소에서 50% 응답을 갖는 화합물 농도)으로 보고된다.

[1011] 이러한 결과의 요약이 표 4에 예시되어 있으며, 여기서, "A"는 100 nM 미만의 AC_{50}/IC_{50}을 나타내며; "B"는 100 nM 내지 1 μM의 AC_{50}/IC_{50}을 나타내며; "C"는 1 μM 내지 10 μM의 AC_{50}/IC_{50}을 나타내며; "D"는 10 μM 초과의

AC_{50}/IC_{50}을 나타낸다.

[1012] [표 4]

예시적인 화합물에 의한 RNA 스플라이싱의 조절

화합물 번호	HTT AJ AC_{50} (nM)	HTT CJ IC_{50} (nM)
101	D	-
102	D	D
104	D	D
105	D	D
108	A	A
109	B	B
113	D	D
114	A	B
116	C	B
117	D	D
118	D	D
119	D	D
121	B	B
124	C	C
125	D	D
127	D	D
128	D	D
129	D	D
132	D	D
134	C	C
135	C	C
136	D	D
137	C	C
138	C	C
139	D	D
140	D	D
141	D	D
142	B	B
143	B	B
144	B	B
145	D	D
146	C	C
147	B	B
148	C	C
149	A	B
150	A	A
151	A	A

화합물 번호	HTT AJ AC_{50} (nM)	HTT CJ IC_{50} (nM)
152	A	B
153	A	A
154	B	B
155	A	A
156	A	A
157	C	C
158	B	B
159	A	A
160	A	A
161	D	D
162	A	A
163	A	A
164	A	A
165	B	B
166	D	D
167	D	D
168	D	D
169	B	B
170	C	C
171	C	C
172	B	B
173	D	D
174	D	D
175	C	D
176	C	C
177	D	D
178	A	A
179	B	B
180	A	A
181	D	D
182	D	D
183	D	D
184	C	C
185	D	D
186	C	C
187	D	C
188	B	B

[1013]

화합물 번호	HTT AJ AC_{50} (nM)	HTT CJ IC_{50} (nM)
189	C	D
190	B	A
191	C	B
192	D	D
193	D	D
194	C	C
196	D	D
197	D	C
198	B	B

화합물 번호	HTT AJ AC_{50} (nM)	HTT CJ IC_{50} (nM)
199	C	C
200	A	A
201	B	B
202	D	C
203	C	C
204	D	C
205	B	C
206	B	B

[1014]

[1015] 위에 제공된 프로토콜을 사용하여 더 큰 유전자 패널에 대해 추가 연구를 수행하였다. 측접 상류 및 하류 엑손 사이의 접합을 사용하여 표준 접합 qPCR 분석을 설계하였다. 정방향 프라이머, 역방향 프라이머 또는 CY5-표지된 5' 뉴클레아제 프로브(ZEN / Iowa Black FQ와 같은 3' 소광제 포함) 중 적어도 하나는 CJ mRNA 전사체를 포

획하기 위해 엑손 접합부와 중첩되도록 설계하였다. BLAST를 사용하여 프로브 세트의 특이성을 확인하였으며, 그의 설계 동안 용융 온도, GC 함량, 앰플리콘 크기 및 프라이머 이량체 형성과 같은 파라미터를 고려한다. 이 패널에서 분석된 3개의 예시적인 유전자(HTT, SMN2 및 표적 C)에 대한 CJ mRNA 수준의 감소에 대한 데이터는 IC_{50}(CJ 감소에서 50% 응답을 갖는 화합물 농도)으로 보고된다.

[1016] 패널로부터의 결과의 요약이 표 5에 예시되어 있으며, 여기서, "A"는 100 nM 미만의 IC_{50}을 나타내며; "B"는 100 nM 내지 1 μM의 IC_{50}을 나타내며; "C"는 1 μM 내지 10 μM의 IC_{50}을 나타내며; "D"는 10 μM 초과의 IC_{50}을 나타낸다.

[1017] [표 5]

예시적인 화합물에 의한 RNA 스플라이싱의 조절

[1018]

화합물 번호	HTT	SMN2	표적 C
101	-	-	D
102	D	-	D
104	D	-	D
105	D	D	-
108	A	A	A
112	-	-	D
113	D	D	D
114	B	-	A
116	B	B	B
117	D	D	-
118	D	D	-
119	D	-	C
121	B	B	B
124	C	C	C
125	D	D	D
127	D	D	-
128	D	-	D
129	D	D	D
132	D	-	D
134	C	C	A
135	C	C	C
136	D	D	D
137	D	D	C
138	C	-	C
139	D	D	D
140	D	D	-
141	D	-	C
142	B	B	C
143	B	B	B
144	B	D	B
145	D	C	C
146	C	D	D
147	B	D	B
148	C	B	C
149	B	B	B
150	A	D	B
151	A	A	B
152	B	A	B
153	A	A	A
154	B	B	B
155	A	A	B
156	A	B	B
157	C	B	C
158	B	B	B
159	A	A	A
160	A	A	A
161	D	D	D
162	A	A	A
163	A	A	B
164	A	A	B
165	B	A	B
166	D	C	D
167	D	D	D
168	D	D	D
169	B	B	B
170	C	C	D
171	C	B	C
172	B	A	B
173	D	C	D
174	D	C	D
175	D	C	D
176	C	C	D
177	D	D	D
178	A	A	B
179	B	B	B
180	A	A	B
181	D	D	D
182	D	D	D
183	D	B	D
184	C	C	C
185	D	C	D
186	C	B	D
187	C	C	D
188	B	B	C
189	D	C	D
190	A	A	B
191	B	B	C
192	D	D	D
193	C	D	D
194	D	D	D
195	B	B	C
196	D	D	D
197	C	D	D
198	B	B	C
199	C	C	D
200	A	A	B
201	B	A	B
202	C	D	D

[1019]

[1020] **등가물 및 범위**

[1021] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 논문, 및 기타 간행물을 언급하며, 이들 모두는 본원에 참고로 포함된다. 포함된 참고 문헌 중 임의의 것과 본 명세서 사이에 충돌이 있는 경우 본 명세서가 우선한다. 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정 실시 형태는 임의의 하나 이상의 청구항에서 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 실시 형태는 당업자에게 공지된 것으로 간주되므로, 배제가 본원에 명시적으로 기재되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정 실시 형태는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부에 관계없이 어떤 이유로든 청구항으로부터 배제될 수 있다.

[1022] 당업자는 본원에 기술된 특정 실시 형태에 대한 많은 등가물을 단지 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기술된 본 발명의 실시 형태의 범위는 상기 설명, 도면 또는 실시예에 한정되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같다. 당업자는 하기 청구범위에 정의된 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어남이 없이 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.