

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2022-0147575**(43) 공개일자** 2022년11월03일**(51) 국제특허분류(Int. Cl.)***C07H 21/00* (2006.01) *A61K 31/7088* (2006.01)*A61K 48/00* (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)*C12N 15/11* (2006.01)**(52) CPC특허분류***C07H 21/00* (2013.01)*A61K 31/7088* (2013.01)**(21) 출원번호** 10-2022-7021941**(22) 출원일자(국제)** 2020년11월25일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년06월27일**(86) 국제출원번호** PCT/US2020/062333**(87) 국제공개번호** WO 2021/108640

국제공개일자 2021년06월03일

(30) 우선권주장

62/941,549 2019년11월27일 미국(US)

(71) 출원인

디티엑스 파마, 인크.

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 소렌토 밸리
로드 10655 스위트 100**(72) 발명자**

숙교우 아서 티

미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 소렌토 밸리
로드 10655

앨러슨 찰스

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 빈우드 코트
12815

투썸 파미오 씨

미국 92103 캘리포니아주 샌디에이고 셔터 스트리트
1329**(74) 대리인**

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 뒤시엔스 근위축증의 치료를 위한 화합물 및 방법**(57) 요약**

디스트로핀 pre-mRNA의 일부에 상보적인 핵염기 서열을 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 조성물, 이의 제조, 및 뒤시엔스 근위축증의 치료를 위한 이의 용도가 본원에 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2013.01)

A61P 21/00 (2018.01)

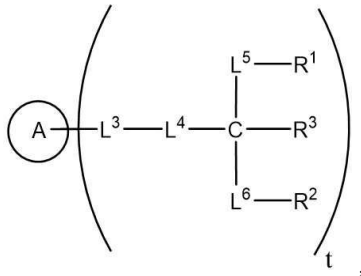
C12N 15/11 (2022.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조를 갖는 화합물:



[식 중,

A는 디스트로펜 pre-mRNA의 일부에 상보적인 핵염기 서열을 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드이고; t는 1 내지 5의 정수이고;

L^3 및 L^4 는 독립적으로 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이고;

L^5 는 $-L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-$ 이고;

L^6 는 $-L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-$ 이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_{25} 알킬이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 미치환된 C_9-C_{19} 알킬이고;

R^3 은 수소, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴이고;

L^{5A} , L^{5B} , L^{5C} , L^{5D} , L^{5E} , L^{6A} , L^{6B} , L^{6C} , L^{6D} 및 L^{6E} 는 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이고;

R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬임].

청구항 2

제1항에 있어서, t가 1인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, t가 2인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, t가 3인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 가 각각 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_3 알킬인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 3' 탄소에 부착되어 있는, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 3' 질소에 부착되어 있는, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 5' 탄소에 부착되어 있는, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 6' 탄소에 부착되어 있는, 화합물.

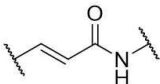
청구항 10

제1항에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있는, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, L^3 및 L^4 가 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, L^3 이 독립적으로 인, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, L^3 이 독립적으로 $-OPO_2-O-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-$ 인, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, L^3 이 독립적으로 $-O-$ 인, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, L^3 이 독립적으로 $-C(O)-$ 인, 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, L^3 이 독립적으로 $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$ 인, 화합물.

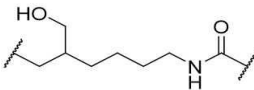
청구항 17

제1항에 있어서, L^4 가 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌인, 화합물.

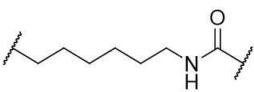
청구항 18

제1항에 있어서, L^4 가 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이며, 여기서 L^7 은 치환된 또는 미치환된 알킬렌인, 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, L^4 가 독립적으로 인, 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, L^4 가 독립적으로 인, 화합물.

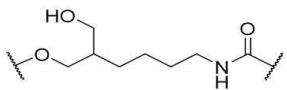
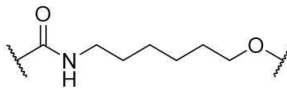
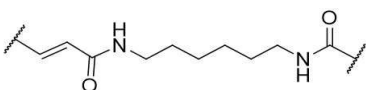
청구항 21

제1항에 있어서, $-L^3-L^4$ 가 독립적으로 $-O-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-O-L^7-C(O)-NH-$ 이며, 여기서 L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알케닐렌인, 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, $-L^3-L^4$ 가 독립적으로 $-O-L^7-NH-C(O)-$ 이며, 여기서 L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_5-C_8 알킬렌인, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, $-L^3-L^4$ 가 독립적으로 ,  또는 인, 화합물.

청구항 24

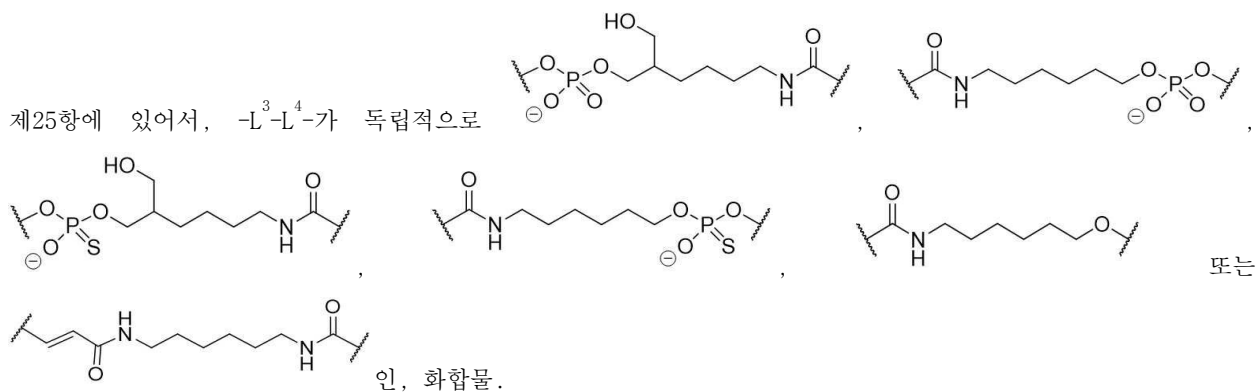
제1항에 있어서, $-L^3-L^4$ 가 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이며, 여기서 L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌인, 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, $-L^3-L^4$ 가 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 이며, 여기서 L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_5-C_8 알킬렌인, 화합물.

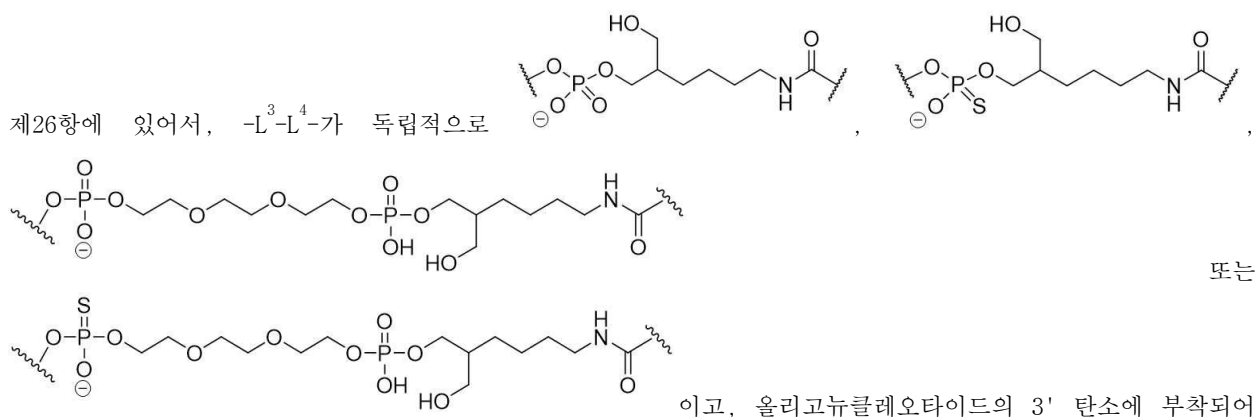
청구항 26

제25항에 있어서, -L³-L⁴-가 독립적으로



청구항 27

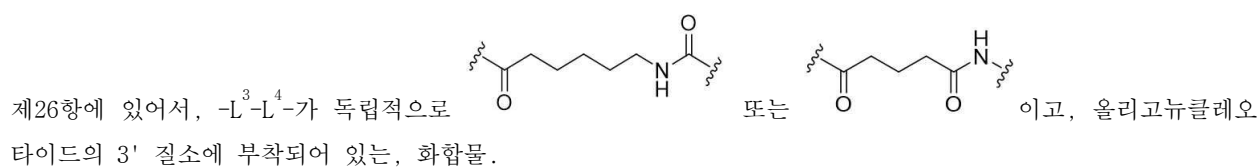
제26항에 있어서, -L³-L⁴-가 독립적으로



있는, 화합물.

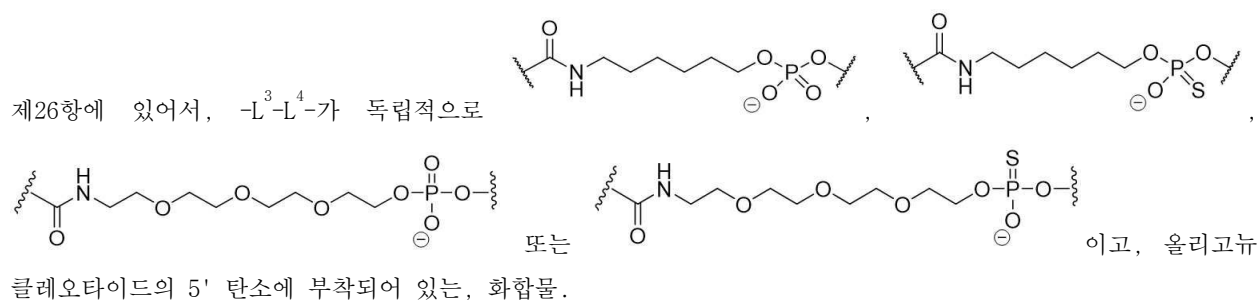
청구항 28

제26항에 있어서, -L³-L⁴-가 독립적으로



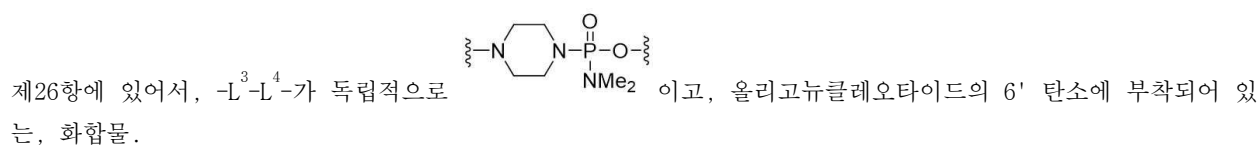
청구항 29

제26항에 있어서, -L³-L⁴-가 독립적으로

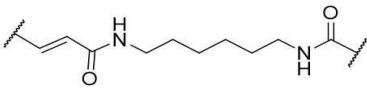


청구항 30

제26항에 있어서, -L³-L⁴-가 독립적으로



청구항 31

제26항에 있어서, $-L^3-L^4-$ 가 독립적으로  이고, 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있는, 화합물.

청구항 32

제1항에 있어서, R^3 이 독립적으로 수소인, 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서, L^6 이 독립적으로 $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌인, 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, L^6 이 독립적으로 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

청구항 35

제33항에 있어서,

L^{6A} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고;

L^{6B} 가 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 아릴렌이고;

L^{6C} 가 독립적으로 결합, 미치환된 알킬렌 또는 미치환된 아릴렌이고;

L^{6D} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고;

L^{6E} 가 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

청구항 36

제33항에 있어서,

L^{6A} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

L^{6B} 가 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 페닐렌이고;

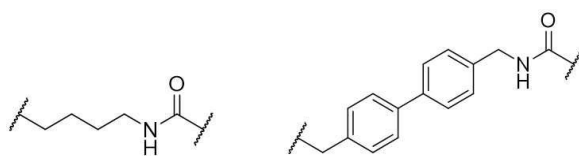
L^{6C} 가 독립적으로 결합, 미치환된 C_2-C_8 알킬렌 또는 미치환된 페닐렌이고;

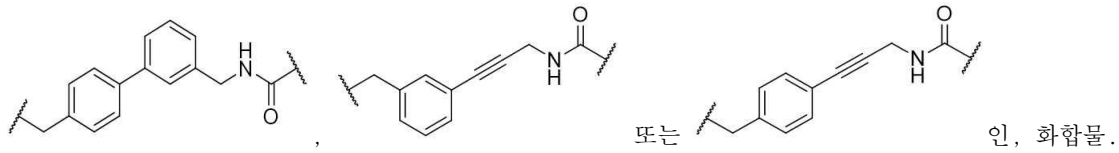
L^{6D} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

L^{6E} 가 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

청구항 37

제1항에 있어서, L^6 이 독립적으로 결합,





청구항 38

제1항에 있어서, L⁵가 독립적으로 -NHC(O)-, -C(O)NH-, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌인, 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서, L⁵가 독립적으로 -NHC(O)-인, 화합물.

청구항 40

제1항에 있어서,

L^{5A}가 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고;

L^{5B} 가 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 아릴렌이고;

L^{5C}가 독립적으로 결합, 미치환된 알킬렌 또는 미치환된 아릴렌이고;

L^{5D} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고;

L^{5E} 가 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서,

L^{5A}가 독립적으로 결합 또는 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이고;

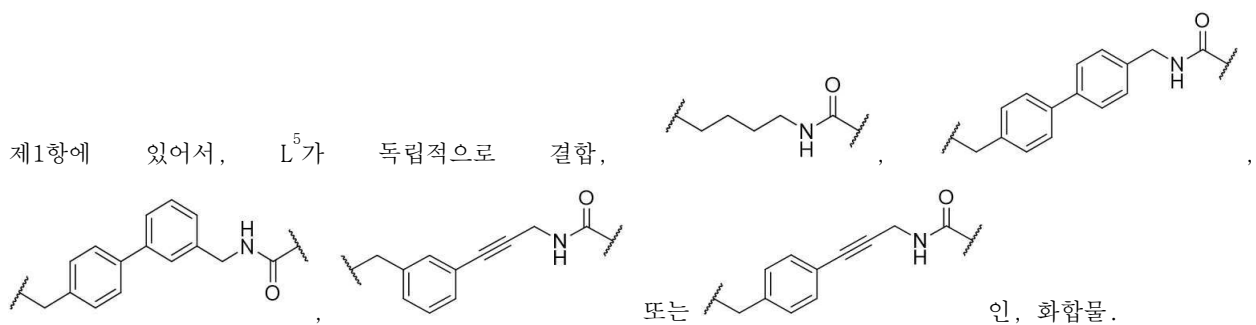
L^{5B}가 독립적으로 결합, -NHC(O)- 또는 미치환된 페닐렌이고;

L^{5C} 가 독립적으로 결합, 미치환된 C_2-C_8 알킬닐렌 또는 미치환된 페닐렌이고;

L^{5D} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 C_1 - C_8 알킬렌이고;

L^{5E} 가 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

청구항 42



청구항 43

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 44

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

청구항 45

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

청구항 46

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.

청구항 47

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 48

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

청구항 49

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

청구항 50

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.

청구항 51

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 52

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 포화 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

청구항 53

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 포화 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

청구항 54

제1항에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 포화 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.

청구항 55

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 56

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

청구항 57

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 C_{13} - C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 58

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 C_{14} - C_{15} 알킬인, 화합물.

청구항 59

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 C_1 - C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 60

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 C_{11} - C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 61

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 C_{13} - C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 62

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 C_{14} - C_{15} 알킬인, 화합물.

청구항 63

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 포화 C_1 - C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 64

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 포화 C_{11} - C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 65

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 포화 C_{13} - C_{17} 알킬인, 화합물.

청구항 66

제1항에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 포화 C_{14} - C_{15} 알킬인, 화합물.

청구항 67

제1항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 유도하는, 화합물.

청구항 68

제67항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 디스트로핀 pre-mRNA의 스플라이스 공여 부위, 스플라이스 수용 부위, 엑손 스플라이싱 인핸서(ESE: exonic splicing enhancer), 스플라이싱 분기점, 엑손 인식 서열 또는 스플라이스 인핸서에 상보적인, 화합물.

청구항 69

제67항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 표 2에서 선택되는 어닐링 부위에 상보적인, 화합물.

청구항 70

제1항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이가 25개 내지 30개 뉴클레오타이드인, 화합물.

청구항 71

제1항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 표 2의 핵염기 서열에서 선택되는, 화합물.

청구항 72

제71항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG-3'(서열번호 1)인, 화합물.

청구항 73

제71항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3'(서열번호 2)인, 화합물.

청구항 74

제71항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3'(서열번호 3)인, 화합물.

청구항 75

제71항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3'(서열번호 4)인, 화합물.

청구항 76

제71항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-CGCTGCCCAATGCCAUCC-3'(서열번호 5)인, 화합물.

청구항 77

제71항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-CCTCCGGTCTGAAGGTGTTTC-3'(서열번호 6)인, 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 하나 이상의 변형된 당 모이어티를 포함하는, 화합물.

청구항 79

제1항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 변형된 당 모이어티를 포함하는, 화합물.

청구항 80

제79항에 있어서, 변형된 당 모이어티가 2'-변형을 포함하는, 화합물.

청구항 81

제79항에 있어서, 2'-변형이 2'-플루오로 변형, 2'-O-메틸 변형, 2'-O-메톡시에틸 변형 및 이중고리형 당(bicyclic sugar) 변형에서 선택되는, 화합물.

청구항 82

제81항에 있어서, 이중고리형 당 변형이 4'-CH(CH₃)-O-2' 연결, 4'-(CH₂)₂-O-2' 연결, 4'-CH(CH₃)-O-2' 연결, 4'-CH(CH₂-OMe)-O-2' 연결, 4'-CH(CH₂)-N(H)-O-2' 연결 또는 5'-CH(CH₂)-N(CH₃)-O-2'에서 선택되는, 화합물.

청구항 83

제78항에 있어서, 변형된 당 모이어티가 잠금 해제된(unlocked) 당 변형인, 화합물.

청구항 84

제78항에 있어서, 변형된 당 모이어티가 모르폴리노 모이어티인, 화합물.

청구항 85

제1항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함하는, 화합물.

청구항 86

제85항에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결과 포스포로디아미다이트 연결에서 선택되는, 화합물.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 키랄 제어된 뉴클레오타이드간 연결인, 화합물.

청구항 88

제87항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 Sp 입체형태의 뉴클레오타이드간 연결을 복수개 포함하는, 화합물.

청구항 89

제87항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 Rp 입체형태의 뉴클레오타이드간 연결을 복수개 포함하는, 화합물.

청구항 90

제72항에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티가 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결되어 있는, 화합물.

청구항 91

제72항에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.

청구항 92

제72항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.

청구항 93

제73항에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.

청구항 94

제73항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.

청구항 95

제74항에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고,

각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.

청구항 96

제74항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.

청구항 97

제75항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.

청구항 98

제75항에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.

청구항 99

제75항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티가 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결되어 있는, 화합물.

청구항 100

제75항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-변형을 포함하며, 여기서 2'-변형은 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 Sp 입체형태의 포스포로티오에이트 연결과 포스포디에스테르 연결에서 선택되는, 화합물.

청구항 101

제76항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-변형을 포함하며, 여기서 2'-변형은 2'-O-메틸 변형 또는 4'-(CH₂)₂-O-2' 연결을 갖는 이중고리형 당 변형이고, 각각의 연결이 포스포디에스테르 연결인, 화합물.

청구항 102

제77항에 있어서, 각각의 뉴클레오타이드가 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티가 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결되어 있는, 화합물.

청구항 103

제1항에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 표 4의 구조에서 선택되는 구조인, 화합물.

청구항 104

세포를 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 접촉이 시험관내에서 일어나는, 방법.

청구항 106

제104항에 있어서, 접촉이 생체내에서 일어나는, 방법.

청구항 107

세포를 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 유도하는 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 세포가 시험관내에 있는, 방법.

청구항 109

제107항에 있어서, 세포가 생체내에 있는, 방법.

청구항 110

제1항의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 111

제1항의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 뒤시엔느 근위축증(Duchenne muscular dystrophy)을 치료하는 방법.

청구항 112

제110항 또는 제111항에 있어서, 대상이 엑손 스킵핑을 처리할 수 있는(amenable to exon skipping) 디스트로핀 유전자 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 대상인, 방법.

청구항 113

제107항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 디스트로핀 pre-mRNA의 하나 이상의 엑손이 상기 화합물의 부재에 비해 증가된 수준으로 스킵핑되는, 방법.

청구항 114

제1항에 있어서, 요법에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 115

제1항에 있어서, 약제의 제조에 사용하기 위한, 화합물.

청구항 116

제1항의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2019년 11월 27일자 출원된 미국 임시출원 제62/941,549호를 우선권 주장하며, 상기 문헌은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0003] ASCII 파일로 제출된 "서열목록", 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0004] 기계 형식 IBM-PC, MS Windows 운영 체제로, 2020년 11월 20일자 생성된, 46,377바이트 크기의 DTX-004-01WO_ST25.TXT 파일로 작성된 서열목록은, 본원에 참조로서 인용된다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 개시내용은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 생물학적 활성 화합물 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 디스트로핀(dystrophin) 유전자를 표적으로 하는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물, 및 뒤시엔느 근위축증(Duchenne muscular dystrophy)의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 뒤시엔느 근위축증(DMD)은 대략 5,000명의 신생아 남아 중 1명에서 발생하는 X-연관 치명적 근육 질환(문헌[Fairclough et al., 2013, Nat Rev Genet., 14: 373-378])으로, 디스트로핀 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다(문헌[Hoffman et al., 1987, Cell, 51: 919-928]). 기능성 디스트로핀 단백질의 손실은 주로 유전자의 프레

임시프트(frameshift) 돌연변이로 인해 발생한다. 디스트로핀은 횡문근형질막(sarcolemma)과 세포외 기질을 역틴 세포골격에 연결하여, 수축 동안 근세포막 통합성을 유지하는, 디스트로핀 연관 당단백질 복합체(DGC: dystrophin-associated glycoprotein complex)의 중요한 구성요소이다. 기능성 디스트로핀이 없으면, DMD 환자는 유아기에서부터 시작되는 골격근 허약을 나타낸다. 환자는 나이가 들어감에 따라, 점진적인 근육량 손실, 척추 만곡(척추후만증), 마비가 발생하며, 전형적으로 중증 근무력증의 심장 및 호흡기 합병증으로 인해 30세 이상 생존하지 못한다(문헌[Matsumura et al., 2011, Rinsho Shinkeigaku, 51: 743-750]). 수십 년 동안 유전적 원인을 알고 있음에도 불구하고, 현재 DMD에 대한 치유법은 없으며, 승인된 치료법은 효능이 제한적이다(문헌[Landfeldt et al., 2014, Neurology, 83: 529-536]).

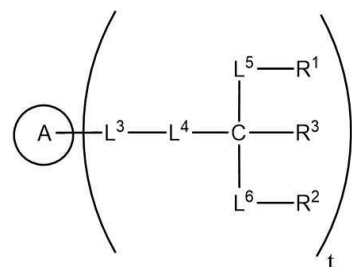
[0008] 상당한 관심 대상이 되는 치료 전략은, 디스트로핀 단백질의 수준을 적어도 부분적으로 회복시키기 위해 스플라이스 전환 올리고뉴클레오타이드의 일종인 엑손 스킵핑(exon-skipping) 올리고뉴클레오타이드를 이용하는 것이다. 엑손 스킵핑 안티센스 올리고뉴클레오타이드는, 선택된 엑손의 스플라이싱 신호에 혼성화되어 이를 차폐함으로써 최종 mRNA에 포함되는 것을 방지하고(즉, 엑손의 '스킵핑'을 유도함), 더 짧기는 하지만 기능성인 인프레임(in-frame) 단백질 생산을 유도하도록 설계되어 있다. 표적화된 엑손은 돌연변이 특성과 생성된 번역 산물, 예를 들어 조기 종결 코돈의 번역을 유도하는 돌연변이에 기반하여 선택된다. 디스트로핀의 경우, 디스트로핀 pre-mRNA의 선택된 스플라이스 신호를 표적으로 하는 엑손 스킵핑 올리고뉴클레오타이드는, 엑손의 스킵핑과 더 짧지만 적어도 부분적으로 기능성인 디스트로핀 단백질의 번역을 유도한다.

[0009] 스플라이스 변경 전략은 DMD 환자의 대부분(약 83%)에 적용 가능한 것으로 보이며(문헌[Aartsma et al., 2009, Hum Mut., 2009, 30(3): 293-299]), 디스트로핀 유전자의 상이한 돌연변이에 특이적인 엑손 스킵핑 올리고뉴클레오타이드를 평가하는 몇 가지 임상 개발 프로그램이 존재한다. 이러한 프로그램 중 하나인 Sarepta Therapeutics의 프로그램은, 엑손 51 스킵핑을 처리할 수 있는 돌연변이가 함유된 디스트로핀 유전자를 갖는 DMD 환자를 위한, DMD의 치료용으로 승인된 첫 번째 스킵핑 올리고뉴클레오타이드인 EXONDYS 51™을 만들어 냈다. EXONDYS 51™은 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 51에 혼성화되어, 내부적으로 절단된 디스트로핀 단백질의 mRNA 처리 및 번역 동안 엑손 51을 배제시킨다. EXONDYS 51™이 DMD 환자의 근육에서 디스트로핀 단백질 수준을 증가시키는 것으로 밝혀졌지만, 임상적 이점은 아직 충분히 확립되지 않았다. 엑손 스킵핑 올리고뉴클레오타이드를 기반으로 하는 다른 임상 프로그램이 진행 중이다. 이러한 치료 분야에서의 활성화에도 불구하고, 현재까지 어떠한 엑손 스킵핑 올리고뉴클레오타이드도 임상적 이점의 증거를 보여주지 못했다. 또한, EXONDYS 51™ 및 기타 엑손 스킵핑 올리고뉴클레오타이드는 세포 흡수 및 생체분포(biodistribution) 문제로 인해 제한된다. 따라서, DMD 환자의 질환 진행에 유의미한 영향을 미치는 디스트로핀을 표적으로 하는 엑손 스킵핑 올리고뉴클레오타이드에 대한 필요성이 여전히 남아있다.

발명의 내용

[0010] 특히, 흡수 모티프(uptake motif)에 공유결합으로 결합된 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하며, 여기서 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 디스트로핀 pre-mRNA를 표적으로 하는 화합물 또는 화합물들이 본원에 제공된다.

[0011] 구현예에서, 흡수 모티프는 하기 구조를 갖는다:



[0012] (IV). t는 1 내지 5의 정수이다.

[0013] A는 디스트로핀 pre-mRNA에 상보적인 핵염기 서열을 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드이다. L³ 및 L⁴는 독립적으로 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, -OPO₂-O-, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이다. L⁵

는 $-L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}$ -이다. L^6 은 $-L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}$ -이다.

[0014] L^{5A} , L^{5B} , L^{5C} , L^{5D} , L^{5E} , L^{6A} , L^{6B} , L^{6C} , L^{6D} 및 L^{6E} 는 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이다.

[0015] R^1 및 R^2 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_{25} 알킬이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 미치환된 C_9-C_{19} 알킬이다. R^3 은 수소, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴이다.

[0016] 일 양태에서, 세포를 상기 화합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0017] 일 양태에서, 세포를 상기 화합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 (A)를 포함하는 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 유도하는 방법이 제공된다.

[0018] 일 양태에서, 상기 화합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0019] 일 양태에서, 상기 화합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 엑손 스킵핑을 처리할 수 있는(amenable to exon skipping) 디스트로핀 유전자 돌연변이가 있는 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0020] 일 양태에서, 요법에 사용하기 위한 화합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물이 제공된다.

[0021] 일 양태에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 대상 내 세포에 도입하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0022] 일 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물과 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0023] 다른 양태는 하기에 개시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 정의

[0025] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어, 과학 용어, 약어, 화학 구조 및 화학식은 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 제시된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에 공지된 표준 화학 원자가 규칙에 따라 구성된다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 언급된 모든 특허, 특허출원, 공개된 출원 및 기타 간행물은 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다. 달리 지시되지 않는 한, 질량분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상의 방법이 이용된다. 나아가, "포함하여"라는 용어, 및 "포함한다", "포함된다" 및 "포함되는"과 같은 다른 형태의 사용은 제한하는 것이 아니다. 본 명세서에 사용된 바, 접속구 또는 청구범위의 본문에서든, "포함한다" 및 "포함하는"의 용어는, 제약을 두지 않는 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 즉, 상기 용어는 "적어도 ~를 갖는" 또는 "적어도 ~를 포함하는"이라는 구절과 같은 뜻으로 해석되어야 한다. 공정의 맥락에서 사용될 때, "포함하는"이라는 용어는, 해당 공정이 적어도 언급된 단계를 포함하지만, 추가의 단계를 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치의 맥락에서 사용될 때, "포함하는"이라는 용어는, 해당 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 언급된 특징 또는 구성요소를 포함하지만, 추가의 특징 또는 구성요소를 포함할 수도 있음을 의미한다.

[0026] 치환기가 좌측에서 우측으로 작성된 이의 통상적인 화학식으로 명시되는 경우, 이는 우측에서 좌측으로 구조를 작성하여 유도되는 화학적으로 동일한 치환기를 동등하게 포함하며, 예를 들어 $-CH_2O-$ 는 $-OCH_2-$ 와 동일하다.

[0027]

"알킬"이라는 용어는, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 완전 포화, 단일불포화 또는 다중불포화일 수 있고, 1가, 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있는, 직쇄(즉, 미분지형) 또는 분지형 탄소 사슬(또는 탄소), 또는 이들의 조합을 의미한다. 알킬은 지정된 수의 탄소를 포함할 수 있다(예를 들어, C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 의미함). 알킬은 고리화되지 않은 사슬이다. 포화 탄화수소 라디칼의 예에는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 메틸, 등의 동족체 및 이성질체, 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등과 같은 기가 포함된다. 불포화 알킬기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화 알킬기의 예에는, 비제한적으로, 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1-프로피닐 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 보다 고급의 동족체 및 이성질체가 포함된다. 알콕시는 산소 링커(-O-)를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬이다. 알킬 모이어티는 알케닐 모이어티일 수 있다. 알킬 모이어티는 알키닐 모이어티일 수 있다. 알킬 모이어티는 완전히 포화될 수 있다. 알케닐은 하나 이상의 이중 결합에 더하여 하나 초과 이중 결합 및/또는 하나 이상의 삼중 결합을 포함할 수 있다. 알키닐은 하나 이상의 삼중 결합에 더하여 하나 초과 삼중 결합 및/또는 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0028]

구현예에서, "시클로알킬"이라는 용어는, 단일고리형, 이중고리형 또는 다중고리형 시클로알킬 고리 시스템을 의미한다. 구현예에서, 단일고리형 고리 시스템은, 3개 내지 8개의 탄소 원자를 함유하며, 포화 또는 불포화될 수 있지만, 방향족은 아닌 고리형 탄화수소기이다. 구현예에서, 시클로알킬기는 완전히 포화된다. 단일고리형 시클로알킬의 예에는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 포함된다. 이중고리형 시클로알킬 고리 시스템은 브릿지된 단일고리형 고리 또는 융합된 이중고리형 고리이다. 구현예에서, 브릿지된 단일고리형 고리는 단일고리형 시클로알킬 고리를 함유하며, 여기서 단일고리형 고리의 2개의 인접하지 않은 탄소 원자는 1개 내지 3개의 추가 탄소 원자의 알킬렌 브릿지(즉, (CH₂)_w 형태의 브릿지기, 여기서 w는 1, 2 또는 3임)에 의해 연결된다. 이중고리형 고리 시스템의 대표적인 예에는, 비제한적으로, 바이시클로[3.1.1]헵탄, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄, 바이시클로[3.2.2]노난, 바이시클로[3.3.1]노난 및 바이시클로[4.2.1]노난이 포함된다. 구현예에서, 융합된 이중고리형 시클로알킬 고리 시스템은 페닐, 단일고리형 시클로알킬, 단일고리형 시클로알케닐, 단일고리형 헤테로시클릴 또는 단일고리형 헤테로아릴에 융합된 단일고리형 시클로알킬 고리를 함유한다. 구현예에서, 브릿지된 또는 융합된 이중고리형 시클로알킬은 단일고리형 시클로알킬 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모(parent) 분자 모이어티에 부착되어 있다. 구현예에서, 시클로알킬기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 구현예에서, 융합된 이중고리형 시클로알킬은 페닐 고리, 5원 또는 6원 단일고리형 시클로알킬, 5원 또는 6원 단일고리형 시클로알케닐, 5원 또는 6원 단일고리형 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 단일고리형 헤테로아릴에 융합된 5원 또는 6원 단일고리형 시클로알킬 고리이며, 여기서 융합된 이중고리형 시클로알킬은 독립적으로 옥소 또는 티아인 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 구현예에서, 다중고리형 시클로알킬 고리 시스템은 (i) 이중고리형 아릴, 이중고리형 헤테로아릴, 이중고리형 시클로알킬, 이중고리형 시클로알케닐 및 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 고리 시스템; 또는 (ii) 페닐, 이중고리형 아릴, 단일고리형 또는 이중고리형 헤테로아릴, 단일고리형 또는 이중고리형 시클로알킬, 단일고리형 또는 이중고리형 시클로알케닐, 및 단일고리형 또는 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 2개의 다른 고리 시스템에 융합된 단일고리형 시클로알킬 고리(기본 고리(base ring))이다. 구현예에서, 다중고리형 시클로알킬은 기본 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착되어 있다. 구현예에서, 다중고리형 시클로알킬 고리 시스템은 (i) 이중고리형 아릴, 이중고리형 헤테로아릴, 이중고리형 시클로알킬, 이중고리형 시클로알케닐 및 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 고리 시스템; 또는 (ii) 페닐, 단일고리형 헤테로아릴, 단일고리형 시클로알킬, 단일고리형 시클로알케닐 및 단일고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 2개의 다른 고리 시스템에 융합된 단일고리형 시클로알킬 고리(기본 고리)이다. 다중고리형 시클로알킬기의 예에는, 비제한적으로, 테트라데카히드로페난트레닐, 퍼히드로페노티아진-1-일 및 퍼히드로페녹사진-1-일이 포함된다.

[0029]

구현예에서, 시클로알킬은 시클로알케닐이다. "시클로알케닐"이라는 용어는, 이의 통상의 일반적 의미에 따라 사용된다. 구현예에서, 시클로알케닐은 단일고리형, 이중고리형 또는 다중고리형 시클로알케닐 고리 시스템이다. 구현예에서, 단일고리형 시클로알케닐 고리 시스템은, 3개 내지 8개의 탄소 원자를 함유하며, 불포화되어 있지만(즉, 적어도 하나의 고리모양 탄소-탄소 이중 결합을 함유함), 방향족은 아닌 고리형 탄화수소기이다. 단일고리형 시클로알케닐 고리 시스템의 예에는, 시클로펜테닐과 시클로헥세닐이 포함된다. 구현예에서, 이중고리형 시클로알케닐 고리는 브릿지된 단일고리형 고리 또는 융합된 이중고리형 고리이다. 구현예에서, 브

릿지된 단일고리형 고리는 단일고리형 시클로알케닐 고리를 함유하며, 여기서 단일고리형 고리의 2개의 인접하지 않은 탄소 원자는 1개 내지 3개의 추가 탄소 원자의 알킬렌 브릿지(즉, $(CH_2)_w$ 형태의 브릿징기, 여기서 w 는 1, 2 또는 3임)에 의해 연결된다. 이중고리형 시클로알케닐의 대표적인 예에는, 비제한적으로, 노르보르네닐 및 바이시클로[2.2.2]옥트-2-에닐이 포함된다. 구현예에서, 융합된 이중고리형 시클로알케닐 고리 시스템은 페닐, 단일고리형 시클로알킬, 단일고리형 시클로알케닐, 단일고리형 헤테로시클릴 또는 단일고리형 헤테로아릴에 융합된 단일고리형 시클로알케닐 고리를 함유한다. 구현예에서, 브릿지된 또는 융합된 이중고리형 시클로알케닐은 단일고리형 시클로알케닐 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착되어 있다. 구현예에서, 시클로알케닐기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 구현예에서, 다중고리형 시클로알케닐 고리는 (i) 이중고리형 아릴, 이중고리형 헤테로아릴, 이중고리형 시클로알킬, 이중고리형 시클로알케닐 및 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 고리 시스템; 또는 (ii) 페닐, 이중고리형 아릴, 단일고리형 또는 이중고리형 헤테로아릴, 단일고리형 또는 이중고리형 시클로알킬, 단일고리형 또는 이중고리형 시클로알케닐, 및 단일고리형 또는 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 2개의 고리 시스템에 융합된 단일고리형 시클로알케닐 고리(기본 고리)를 함유한다. 구현예에서, 다중고리형 시클로알케닐은 기본 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착되어 있다. 구현예에서, 다중고리형 시클로알케닐 고리는 (i) 이중고리형 아릴, 이중고리형 헤테로아릴, 이중고리형 시클로알킬, 이중고리형 시클로알케닐 및 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 고리 시스템; 또는 (ii) 페닐, 단일고리형 헤테로아릴, 단일고리형 시클로알킬, 단일고리형 시클로알케닐 및 단일고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 2개의 고리 시스템에 융합된 단일고리형 시클로알케닐 고리(기본 고리)를 함유한다.

[0030]

구현예에서, 헤테로시클로알킬은 헤테로시클릴이다. 본원에 사용된 "헤테로시클릴"이라는 용어는, 단일고리형, 이중고리형 또는 다중고리형 헤테로사이클을 의미한다. 헤테로시클릴 단일고리형 헤테로사이클은, O, N 및 S로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하며, 포화되거나 불포화되어 있지만, 방향족은 아닌 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리이다. 3원 또는 4원 고리는 O, N 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1개의 헤테로원자를 함유한다. 5원 고리는 0개 또는 1개의 이중 결합과, O, N 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 6원 또는 7원 고리는 0개, 1개 또는 2개의 이중 결합과, O, N 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 헤테로시클릴 단일고리형 헤테로사이클은 헤테로시클릴 단일고리형 헤테로사이클 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 헤테로시클릴 단일고리형 헤테로사이클의 대표적인 예에는, 비제한적으로, 아제티디닐, 아제파닐, 아지리디닐, 디아제파닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디티올라닐, 1,3-디티아닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥시도티오모르폴리닐(티오모르폴린 설펜), 티오피라닐 및 트리티아닐이 포함된다. 헤테로시클릴 이중고리형 헤테로사이클은 페닐, 단일고리형 시클로알킬, 단일고리형 시클로알케닐, 단일고리형 헤테로사이클 또는 단일고리형 헤테로아릴에 융합된 단일고리형 헤테로사이클이다. 헤테로시클릴 이중고리형 헤테로사이클은 이중고리형 고리 시스템의 단일고리형 헤테로사이클 부분 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 임의의 질소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 연결된다. 이중고리형 헤테로시클릴의 대표적인 예에는, 비제한적으로, 2,3-디히드로벤조푸란-2-일, 2,3-디히드로벤조푸란-3-일, 인돌린-1-일, 인돌린-2-일, 인돌린-3-일, 2,3-디히드로벤조티엔-2-일, 데카히드로퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 옥타히드로-1H-인돌릴 및 옥타히드로벤조푸라닐이 포함된다. 구현예에서, 헤테로시클릴기는 독립적으로 옥소 또는 티아인 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 특정 구현예에서, 이중고리형 헤테로시클릴은 페닐 고리, 5원 또는 6원 단일고리형 시클로알킬, 5원 또는 6원 단일고리형 시클로알케닐, 5원 또는 6원 단일고리형 헤테로시클릴, 또는 5원 또는 6원 단일고리형 헤테로아릴에 융합된 5원 또는 6원 단일고리형 헤테로시클릴 고리이며, 여기서 이중고리형 헤테로시클릴은 독립적으로 옥소 또는 티아인 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 다중고리형 헤테로시클릴 고리 시스템은 (i) 이중고리형 아릴, 이중고리형 헤테로아릴, 이중고리형 시클로알킬, 이중고리형 시클로알케닐 및 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 고리 시스템; 또는 (ii) 페닐, 이중고리형 아릴, 단일고리형 또는 이중고리형 헤테로아릴, 단일고리형 또는 이중고리형 시클로알킬, 단일고리형 또는 이중고리형 시클로알케닐, 및 단일고리형 또는 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 2개의 다른 고리 시스템에 융합된 단일고리형 헤테로시클릴 고리(기본 고리)이다. 다중고리형 헤테로시클릴은 기본 고리 내에 함유된 임의의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자

모이어티에 부착되어 있다. 구현예에서, 다중고리형 헤테로시클릴 고리 시스템은 (i) 이중고리형 아릴, 이중고리형 헤테로아릴, 이중고리형 시클로알킬, 이중고리형 시클로알케닐 및 이중고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 고리 시스템; 또는 (ii) 페닐, 단일고리형 헤테로아릴, 단일고리형 시클로알킬, 단일고리형 시클로알케닐 및 단일고리형 헤테로시클릴로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 2개의 다른 고리 시스템에 융합된 단일고리형 헤테로시클릴 고리(기본 고리)이다. 다중고리형 헤테로시클릴기의 예에는, 비제한적으로, 10H-페노티아진-10-일, 9,10-디히드로아크리딘-9-일, 9,10-디히드로아크리딘-10-일, 10H-페녹사진-10-일, 10,11-디히드로-5H-디벤조[b,f]아제핀-5-일, 1,2,3,4-테트라히드로피리도[4,3-g]이소퀴놀린-2-일, 12H-벤조[b]페녹사진-12-일 및 도데카히드로-1H-카르바졸-9-일이 포함된다.

[0031] "알킬렌"이라는 용어는, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 비제한적으로, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 로 예시되는, 알킬에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌)기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 본원에서는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은, 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 갖는, 단쇄 알킬기 또는 알킬렌기이다. "알케닐렌"이라는 용어는, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 알켄에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다.

[0032] "헤테로알킬"이라는 용어는, 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합으로, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나의 탄소 원자와 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si 또는 P)를 포함하는 안정한 직쇄 또는 분지형 사슬, 또는 이들의 조합을 의미하며, 여기서 질소 원자와 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들)(예를 들어, O, N, S, Si 또는 P)는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치, 또는 알킬기가 분자의 나머지 부분에 부착된 위치에 배치될 수 있다. 헤테로알킬은 고리화되지 않은 사슬이다. 이의 예에는, 비제한적으로, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$ 및 $-CN$ 이 포함된다. 예를 들어 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 와 같이 최대 2개 또는 3개의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 하나의 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 2개의 선택적으로 상이한 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 3개의 선택적으로 상이한 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 4개의 선택적으로 상이한 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 5개의 선택적으로 상이한 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si 또는 P)를 포함할 수 있다. 헤테로알킬 모이어티는 최대 8개의 선택적으로 상이한 헤테로원자(예를 들어, O, N, S, Si, 또는 P)를 포함할 수 있다. "헤테로알케닐"이라는 용어는, 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합으로, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 헤테로알킬을 의미한다. 헤테로알케닐은 하나 이상의 이중 결합에 더하여 하나 초과인 이중 결합 및/또는 하나 이상의 삼중 결합을 선택적으로 포함할 수 있다. "헤테로알키닐"이라는 용어는, 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합으로, 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 헤테로알킬을 의미한다. 헤테로알키닐은 하나 이상의 삼중 결합에 더하여 하나 초과인 삼중 결합 및/또는 하나 이상의 이중 결합을 선택적으로 포함할 수 있다.

[0033] 유사하게, "헤테로알킬렌"이라는 용어는, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 비제한적으로, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 로 예시되는, 헤테로알킬에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌기의 경우, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 한쪽 또는 양쪽을 차지할 수 있다(예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 나아가, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 화학식이 작성된 방향이 연결기의 배향을 의미하지는 않는다. 예를 들어, 화학식 $-C(O)_2R'$ -는 $-C(O)_2R'$ -와 $-R'C(O)_2-$ 둘 모두를 나타낸다. 본원에 사용된 상기 기재된 바와 같은 헤테로알킬기에는, 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 기, 예컨대 $-C(O)R'$, $-C(O)NR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-SR'$ 및/또는 $-SO_2R'$ 가 포함된다. "헤테로알킬"이 언급되고, 이어서 $-NR'R''$ 등과 같은 특정 헤테로알킬기가 언급되는 경우, 헤테로알킬 및 $-NR'R''$ 라는 용어는 중복되거나 상호 배타적이지 않은 것으로 이해될 것이다. 오히려, 명확성을 부가하기 위해 특정 헤테로알킬기가 언급된다. 따라서, "헤테로알킬"이라는 용어는, 본원에서 $-NR'R''$ 등과 같은 특정 헤테로알킬기를 배제하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0034] "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"이라는 용어는, 그 자체로 또는 다른 용어와 조합으로, 달리 언급되지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 고리형 버전을 의미한다. 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 방향족이 아니

다. 또한, 헤테로시클로알킬의 경우, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지에 부착된 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예에는, 비제한적으로, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등이 포함된다. 헤테로시클로알킬의 예에는, 비제한적으로, 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘), 1-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등이 포함된다. "시클로알킬렌" 및 "헤테로시클로알킬렌"은, 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 각각, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다.

[0035] "할로" 또는 "할로겐"이라는 용어는, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 플루오린, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 또한, "할로알킬"과 같은 용어는, 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, "할로(C₁-C₄)알킬"이라는 용어에는, 비제한적으로, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등이 포함된다.

[0036] "아실"이라는 용어는, 달리 언급되지 않는 한, -C(O)R을 의미하며, 여기서 R은 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴이다.

[0037] "아릴"이라는 용어는, 달리 언급되지 않는 한, 함께 융합되거나(즉, 융합 고리 아릴) 공유결합으로 연결된 단일 고리 또는 다중 고리(바람직하게는 1 내지 3개의 고리)일 수 있는, 다중불포화된 방향족 탄화수소 치환기를 의미한다. 융합 고리 아릴은, 융합된 고리 중 적어도 하나가 아릴 고리인 함께 융합된 다중 고리를 나타낸다. "헤테로아릴"이라는 용어는, N, O 또는 S와 같은 헤테로원자를 적어도 하나 함유하는 아릴기(또는 아릴 고리)를 나타내며, 여기서 질소 원자와 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화된다. 따라서, "헤테로아릴"이라는 용어는, 융합 고리 헤테로아릴기(즉, 융합된 고리 중 적어도 하나가 헤테로방향족 고리인 함께 융합된 다중 고리)를 포함한다. 5,6-융합 고리 헤테로아릴렌은, 하나의 고리가 5원이고, 다른 하나의 고리가 6원이며, 여기서 적어도 하나의 고리가 헤테로아릴 고리인, 함께 융합된 2개의 고리를 나타낸다. 마찬가지로, 6,6-융합 고리 헤테로아릴렌은, 하나의 고리가 6원이고, 다른 하나의 고리가 6원이며, 여기서 적어도 하나의 고리가 헤테로아릴 고리인, 함께 융합된 2개의 고리를 나타낸다. 그리고, 6,5-융합 고리 헤테로아릴렌은, 하나의 고리가 6원이고, 다른 하나의 고리가 5원이며, 여기서 적어도 하나의 고리가 헤테로아릴 고리인, 함께 융합된 2개의 고리를 나타낸다. 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 아릴기와 헤테로아릴기의 비제한적인 예에는, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 퓨리닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸란, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티오펜일, 이소퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 퀴놀릴, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴놀살리닐, 5-퀴놀살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴이 포함된다. 상기 언급된 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템 각각에 대한 치환기는, 하기 기재되는 허용 가능한 치환기의 군에서 선택된다. "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은, 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 각각, 아릴 및 헤테로아릴에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴기 치환기는 고리 헤테로원자 질소에 -O- 결합될 수 있다.

[0038] 스피로시클릭 고리는, 인접한 고리들이 단일 원자를 통해 부착된 2개 이상의 고리이다. 스피로시클릭 고리 내 개별 고리는 동일하거나 상이할 수 있다. 스피로시클릭 고리에서 개별 고리는 치환 또는 미치환될 수 있고, 스피로시클릭 고리 세트 내 다른 개별 고리와 상이한 치환기를 가질 수 있다. 스피로시클릭 고리 내 개별 고리에 대한 가능한 치환기는, 스피로시클릭 고리의 일부가 아닌 경우 동일한 고리에 대한 가능한 치환기(예를 들어, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리에 대한 치환기)이다. 스피로시클릭 고리는 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌일 수 있고, 스피로시클릭 고리기 내 개별 고리는 모든 고리가 하나의 유형인 것(예를 들어, 모든 고리는, 각각의 고리가 동일하거나 상이한 치환된 헤테로시클로알킬렌일 수 있는 치환된 헤테로시클로알킬렌임)을 포함하여, 바로 이전 목록 중 임의의 것일 수 있다. 스피로시클릭 고리 시스템을 언급할 때, 헤테로시클릭 스피로시클릭 고리는, 적어도 하나의 고리가 헤테로시클릭 고리이고, 각각의 고리가 상이한 고리일 수 있는 스피로시클릭 고리를 의미한다. 스피로시클릭 고리 시스템을 언급할 때, 치환된 스피로시클릭 고리는,

적어도 하나의 고리가 치환된 것이고, 각각의 치환기가 선택적으로 상이할 수 있는 것을 의미한다.

[0039] "~~~~"이라는 기호는, 분자 또는 화학식의 나머지 부분에 대한 화학적 모이어티의 부착 지점을 나타낸다.

[0040] 본원에 사용된 "옥소"라는 용어는, 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.

[0041] "알킬아릴렌"이라는 용어는, 알킬렌 모이어티(본원에서 알킬렌 링커로도 지칭됨)에 공유결합으로 결합된 아릴렌 모이어티를 의미한다. 구현예에서, 알킬아릴렌기는 하기 화학식을 갖는다:



[0043] 알킬아릴렌 모이어티는 알킬렌 모이어티 또는 아릴렌 링커 상에서(예를 들어, 탄소 2, 3, 4 또는 6에서) 할로젠, 옥소, $-N_3$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CN$, $-CHO$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, 치환된 또는 미치환된 C_1-C_5 알킬, 또는 치환된 또는 미치환된 2원 내지 5원 헤테로알킬로(예를 들어, 치환기로) 치환될 수 있다. 구현예에서, 알킬아릴렌은 치환되지 않는다.

[0044] 상기 용어(예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")는 각각, 지시된 라디칼의 치환된 형태와 미치환된 형태를 모두 포함한다. 각 유형의 라디칼에 대한 바람직한 치환기는 하기에 제공된다.

[0045] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼(종종 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클로알케닐로 지칭되는 기들 포함)에 대한 치환기는, 0 내지 $(2m+1)$ 범위의 수소(여기서 m 는 이러한 라디칼의 총 탄소 원자 수임), 비제한적으로, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로젠$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR''NR''R'''$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'C(O)-OR''$, $-NR'OR''$ 에서 선택되는 다양한 기들 중 하나 이상일 수 있다. R' , R'' , R''' 및 R'''' 는, 각각 바람직하게는, 독립적으로 수소, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴(예를 들어, 1 내지 3개의 할로젠으로 치환된 아릴), 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 알킬기, 알콕시기 또는 티오알콕시기, 또는 아릴알킬기를 나타낸다. 본원에 기재된 화합물이 하나 초과 R 기를 포함하는 경우, 예를 들어 하나 초과 이러한 기가 존재할 때, 각각의 R 기는 독립적으로 각각의 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기와 같이 선택된다. R' 과 R'' 가 동일한 질소 원자에 부착되어 있는 경우, 이들은 질소 원자와 결합되어 4원, 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-NR'R''$ 에는, 비제한적으로, 1-피롤리디닐과 4-모르폴리닐이 포함된다. 치환기에 대한 상기 논의로부터, 당업자는, "알킬"이라는 용어가, 수소 기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예컨대 할로알킬(예를 들어, $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실(예를 들어, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)을 포함하는 것으로 여겨진다는 것을 이해할 것이다.

[0046] 알킬 라디칼에 대하여 기재된 치환기와 유사하게, 아릴기와 헤테로아릴기에 대한 치환기는 다양하고, 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 총 개방 원자가 수의 범위로, 예를 들어 $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로젠$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(O)NR''NR''R'''$, $-CN$, $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시 및 플루오로(C_1-C_4)알킬, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'C(O)-OR''$, $-NR'OR''$ 에서 선택되며, 여기서 R' , R'' , R''' 및 R'''' 는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 및 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴에서 선택된다. 본원에 기재된 화합물이 하나 초과 R 기를 포함하는 경우, 예를 들어 하나 초과 이러한 기가 존재할 때, 각각의 R 기는 독립적으로 각각의 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기와 같이 선택된다.

[0047] 고리(예를 들어, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬렌, 헤테로시클로알킬렌, 아릴렌

또는 헤테로아릴렌)에 대한 치환기는, 고리의 특정 원자가 아닌 고리 상의 치환기로 도시될 수 있다(통상적으로 부유(floating) 치환기로 지칭됨). 이러한 경우, 치환기는 임의의 고리 원자에 부착될 수 있으며(화학 원자들의 규칙을 준수함), 융합 고리 또는 스피로시클릭 고리의 경우, 융합 고리 또는 스피로시클릭 고리의 하나의 구성원과 관련된 것으로 도시된 치환기(단일 고리 상의 부유 치환기)는 임의의 융합 고리 또는 스피로시클릭 고리 상의 치환기(다중 고리 상의 부유 치환기)일 수 있다. 치환기가 특정 원자가 아닌 고리에 부착되어 있고(부유 치환기), 치환기에 대한 아래 첨자가 1 초과인 정수인 경우, 다중 치환기는 동일한 원자, 동일한 고리, 상이한 원자, 상이한 융합 고리, 상이한 스피로시클릭 고리 상에 존재할 수 있으며, 각각의 치환기는 선택적으로 상이할 수 있다. 분자의 나머지 부분에 대한 고리의 부착 지점이 단일 원자에 제한되지 않는 경우(부유 치환기), 부착 지점은 고리의 임의의 원자일 수 있고, 융합 고리 또는 스피로시클릭 고리의 경우, 화학 원자들의 규칙을 준수하면서, 임의의 융합 고리 또는 스피로시클릭 고리의 임의의 원자일 수 있다. 고리, 융합 고리 또는 스피로시클릭 고리가 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 고리, 융합 고리 또는 스피로시클릭 고리가 하나 이상의 부유 치환기(비제한적으로, 분자의 나머지에 대한 부착 지점 포함)를 갖는 것으로 제시되는 경우, 부유 치환기는 헤테로원자에 결합될 수 있다. 부유 치환기를 갖는 구조 또는 화학식에서 고리 헤테로원자가 하나 이상의 수소에 결합된 것으로 제시되는 경우(예를 들어, 고리 원자에 대한 2개의 결합 및 수소에 대한 제3 결합을 갖는 고리 질소), 헤테로원자가 부유 치환기에 결합될 때, 치환기는 화학 원자들의 규칙을 준수하면서, 수소를 대체하는 것으로 이해될 것이다.

[0048] 2개 이상의 치환기는 선택적으로 연결되어, 아릴기, 헤테로아릴기, 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있다. 이러한 소위 고리-형성 치환기는, 반드시는 아니지만 전형적으로, 고리형 기본 구조에 부착된 것으로 확인된다. 하나의 구현예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 인접한 구성원에 부착되어 있다. 예를 들어, 고리형 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된 2개의 고리-형성 치환기는 융합 고리 구조를 생성한다. 또 다른 구현예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 단일 구성원에 부착되어 있다. 예를 들어, 고리형 기본 구조의 단일 구성원에 부착된 2개의 고리-형성 치환기는 스피로시클릭 구조를 생성한다. 또 다른 구현예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 인접하지 않은 구성원에 부착되어 있다.

[0049] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개는 선택적으로 화학식 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ (식 중, T 및 U는 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수임)의 고리를 형성할 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개는 선택적으로 화학식 $-A-(CH_2)_r-B-$ (식 중, A 및 B는 독립적으로 $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수임)의 치환기로 대체될 수 있다. 이와 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개는 선택적으로 화학식 $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-$ (식 중, s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2NR'-$ 임)의 치환기로 대체될 수 있다. 치환기 R, R', R'' 및 R'''는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 및 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴에서 선택된다.

[0050] 본원에 사용된 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"라는 용어는, 산소(O), 질소(N), 황(S), 인(P) 및 규소(Si)를 포함하는 것으로 여겨진다.

[0051] 본원에 사용된 "치환기"는, 하기 모이어티에서 선택되는 기를 의미한다:

[0052] (A) 옥소, 할로젠, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CI_3$, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CHBr_2$, $-CHI_2$, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CN$, $-N_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SCH_3$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHOH$, $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCBr_3$, $-OCI_3$, $-OCHF_2$, $-OCHCl_2$, $-OCHBr_2$, $-OCHI_2$, $-OCH_2F$, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2Br$, $-OCH_2I$, 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬), 미치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2원 내지 8원 헤테로알킬, 2원 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2원 내지 4원 헤테로알킬), 미치환된 시클로알킬(예를 들어, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_5-C_6 시클로알킬), 미치환된 헤테로시클로알킬(예를 들어, 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클로알킬), 미치환된 아릴(예를 들어, C_6-C_{10} 아릴, C_{10} 아릴 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 5원 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴), 및

- [0053] (B) 하기 (i) 및 (ii)에서 선택되는 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴:
- [0054] (i) 옥소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, 미치환된 알킬(예를 들어, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬), 미치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2원 내지 8원 헤테로알킬, 2원 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2원 내지 4원 헤테로알킬), 미치환된 시클로알킬(예를 들어, C_3 - C_8 시클로알킬, C_3 - C_6 시클로알킬 또는 C_5 - C_6 시클로알킬), 미치환된 헤테로시클로알킬(예를 들어, 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클로알킬), 미치환된 아릴(예를 들어, C_6 - C_{10} 아릴, C_{10} 아릴 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 5원 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴), 및
- [0055] (ii) 하기 (a) 및 (b)에서 선택되는 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴:
- [0056] (a) 옥소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, 미치환된 알킬(예를 들어, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬), 미치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2원 내지 8원 헤테로알킬, 2원 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2원 내지 4원 헤테로알킬), 미치환된 시클로알킬(예를 들어, C_3 - C_8 시클로알킬, C_3 - C_6 시클로알킬 또는 C_5 - C_6 시클로알킬), 미치환된 헤테로시클로알킬(예를 들어, 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클로알킬), 미치환된 아릴(예를 들어, C_6 - C_{10} 아릴, C_{10} 아릴 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 5원 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴), 및
- [0057] (b) 옥소, 할로젠, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CI}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCI}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{I}$, 미치환된 알킬(예를 들어, C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_4 알킬), 미치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2원 내지 8원 헤테로알킬, 2원 내지 6원 헤테로알킬, 또는 2원 내지 4원 헤테로알킬), 미치환된 시클로알킬(예를 들어, C_3 - C_8 시클로알킬, C_3 - C_6 시클로알킬 또는 C_5 - C_6 시클로알킬), 미치환된 헤테로시클로알킬(예를 들어, 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬, 3원 내지 6원 헤테로시클로알킬, 또는 5원 또는 6원 헤테로시클로알킬), 미치환된 아릴(예를 들어, C_6 - C_{10} 아릴, C_{10} 아릴 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5원 내지 10원 헤테로아릴, 5원 내지 9원 헤테로아릴, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴)에서 선택되는 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴.
- [0058] 본원에 사용된 "크기 제한된 치환기"는, "치환기"에 대하여 상기 기재된 모든 치환기에서 선택되는 기를 의미하며, 여기서 각각의 치환된 또는 미치환된 알킬은 치환된 또는 미치환된 C_1 - C_{20} 알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 시클로알킬은 치환된 또는 미치환된 C_3 - C_8 시클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬은 치환된 또는 미치환된 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 아릴은 치환된 또는 미치환된 C_6 - C_{10} 아릴이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 미치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다.
- [0059] 본원에 사용된 "저급 치환기"는, "치환기"에 대하여 상기 기재된 모든 치환기에서 선택되는 기를 의미하며, 여기서 각각의 치환된 또는 미치환된 알킬은 치환된 또는 미치환된 C_1 - C_8 알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 시클로알킬은

치환된 또는 미치환된 C_3-C_7 시클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬은 치환된 또는 미치환된 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 아릴은 치환된 또는 미치환된 C_6-C_{10} 아릴이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 미치환된 5원 내지 9원 헤테로아릴이다.

[0060] 구현예에서, 치환된 또는 미치환된 모이어티(예를 들어, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 및/또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌)는 치환되지 않는다(예를 들어, 각각, 미치환된 알킬, 미치환된 헤테로알킬, 미치환된 시클로알킬, 미치환된 헤테로시클로알킬, 미치환된 아릴, 미치환된 헤테로아릴, 미치환된 알킬렌, 미치환된 헤테로알킬렌, 미치환된 시클로알킬렌, 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 미치환된 아릴렌, 및/또는 미치환된 헤테로아릴렌임). 구현예에서, 치환된 또는 미치환된 모이어티(예를 들어, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 및/또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌)는 치환된다(예를 들어, 각각, 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 시클로알킬렌, 치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 아릴렌 및/또는 치환된 헤테로아릴렌임).

[0061] 구현예에서, 치환된 모이어티(예를 들어, 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 시클로알킬렌, 치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 아릴렌 및/또는 치환된 헤테로아릴렌)는 적어도 하나의 치환기로 치환되며, 여기서 치환된 모이어티가 복수의 치환기로 치환되는 경우, 각각의 치환기는 선택적으로 상이할 수 있다. 구현예에서, 치환된 모이어티가 복수의 치환기로 치환되는 경우, 각각의 치환기는 상이하다.

[0062] 구현예에서, 치환된 모이어티(예를 들어, 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 시클로알킬렌, 치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 아릴렌 및/또는 치환된 헤테로아릴렌)는 적어도 하나의 크기 제한된 치환기로 치환되며, 여기서 치환된 모이어티가 복수의 크기 제한된 치환기로 치환되는 경우, 각각의 크기 제한된 치환기는 선택적으로 상이할 수 있다. 구현예에서, 치환된 모이어티가 복수의 크기 제한된 치환기로 치환되는 경우, 각각의 크기 제한된 치환기는 상이하다.

[0063] 구현예에서, 치환된 모이어티(예를 들어, 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 시클로알킬렌, 치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 아릴렌 및/또는 치환된 헤테로아릴렌)는 적어도 하나의 저급 치환기로 치환되며, 여기서 치환된 모이어티가 복수의 저급 치환기로 치환되는 경우, 각각의 저급 치환기는 선택적으로 상이할 수 있다. 구현예에서, 치환된 모이어티가 복수의 저급 치환기로 치환되는 경우, 각각의 저급 치환기는 상이하다.

[0064] 구현예에서, 치환된 모이어티(예를 들어, 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 시클로알킬렌, 치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 아릴렌 및/또는 치환된 헤테로아릴렌)는 적어도 하나의 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환되며; 여기서 치환된 모이어티가 치환기, 크기 제한된 치환기 및 저급 치환기에서 선택되는 복수의 기로 치환되는 경우, 각각의 치환기, 크기 제한된 치환기 및/또는 저급 치환기는 선택적으로 상이할 수 있다. 구현예에서, 치환된 모이어티가 치환기, 크기 제한된 치환기 및 저급 치환기에서 선택되는 복수의 기로 치환되는 경우, 각각의 치환기, 크기 제한된 치환기 및/또는 저급 치환기는 상이하다.

[0065] 본원의 화합물의 구현예에서, 각각의 치환된 또는 미치환된 알킬은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_1-C_{20} 알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 시클로알킬은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬은

치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 아릴은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_6-C_{10} 아릴이고/이거나, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴이다. 본원의 구현예에서, 각각의 치환된 또는 미치환된 알킬렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_3-C_8 시클로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 3원 내지 8원 헤테로시클로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 아릴렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_6-C_{10} 아릴렌이고/이거나, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴렌이다.

[0066] 구현예에서, 각각의 치환된 또는 미치환된 알킬은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 시클로알킬은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_3-C_7 시클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 아릴은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_6-C_{10} 아릴이고/이거나, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 5원 내지 9원 헤테로아릴이다. 구현예에서, 각각의 치환된 또는 미치환된 알킬렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_3-C_7 시클로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌은 치환된 또는 미치환된 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬렌이고, 각각의 치환된 또는 미치환된 아릴렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 C_6-C_{10} 아릴렌이고/이거나, 각각의 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌은 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 5원 내지 9원 헤테로아릴렌이다. 구현예에서, 상기 화합물은 하기 실시예 섹션, 도면 또는 표에 제시된 화학 종이다.

[0067] 본원에 제공된 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합을 포함하며; 이의 거울상 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하이성질체, 절대 입체화합물의 관점에서 아미노산의 경우 (R)- 또는 (S)-, 또는 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는 입체이성질체 형태, 및 개별 이성질체는 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 본원에 제공된 화합물은 합성 및/또는 단리하기에 너무 불안정한 것으로 당업계에 공지된 것들을 포함하지 않는다. 본원에 제공된 화합물은 라세미 형태와 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함한다. 광학 활성인 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는, 키랄 신포(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 사용하여 분리될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 상기 화합물은 E 기하 이성질체와 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다.

[0068] 본 명세서에 사용된 "이성질체"라는 용어는, 동일한 수 및 종류의 원자, 따라서 동일한 분자량을 갖지만, 원자의 구조적 배열 또는 입체배치의 관점에서 상이한 화합물을 나타낸다.

[0069] 본원에 사용된 "호변이성질체"라는 용어는, 평형 상태로 존재하며, 하나의 이성질체 형태에서 또 다른 형태로 용이하게 전환되는 2개 이상의 구조 이성질체 중 하나를 나타낸다.

- [0070] 본원에 제공된 특정 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 상기 화합물의 모든 이러한 호변이성질체 형태가 본 개시내용의 범위 내에 속한다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.
- [0071] 본원에 개시된 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 이는 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체로, 또는 라세미체를 비롯한 이러한 이성질체들의 혼합물로 존재할 수 있다. 개별 이성질체의 분리 또는 개별 이성질체의 선택적 합성은, 당업자에게 널리 공지된 다양한 방법을 적용하여 달성된다. 달리 지시되지 않는 한, 모든 이러한 이성질체 및 이들의 혼합물은 본원에 개시된 화합물의 범위에 포함된다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 해당 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 (*R*) 및 (*S*) 입체배치를 포함하는 것으로 여겨진다. 따라서, 일반적으로 당업자에게 안정한 것으로 인식되는, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐 아니라, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은, 본 개시내용의 범위 내에 속한다.
- [0072] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 농축된 원자의 존재에 있어서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 플루오라이드가 ^{18}F 로 대체되거나, 탄소가 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소로 대체된 것을 제외하고 본 발명의 구조를 갖는 화합물은, 본 개시내용의 범위 내에 속한다.
- [0073] 본원에 제공된 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은, 예를 들어 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성표지될 수 있다. 본원에 제공된 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성인지 여부에 관계없이, 본 개시내용에 포함된다.
- [0074] 본 출원 전반에 걸쳐, 대안들이 마쿠쉬(Markush) 그룹, 예를 들어 하나 초과와 가능한 아미노산을 함유하는 각각의 아미노산 위치로 작성되어 있다는 점에 유의해야 한다. 특히, 마쿠쉬 그룹의 각각의 구성원은 개별적으로 고려되어 또 다른 구현예를 구성해야 하며, 마쿠쉬 그룹은 단일 단위로 이해되지 않아야 한다고 고려된다.
- [0075] "유사체"는, 화학 및 생물학 내에서 이의 통상의 일반적 의미에 따라 사용되며, 또 다른 화합물(즉, 소위 "참조" 화합물)과 구조적으로 유사하지만, 조성, 예를 들어 하나의 원자의 상이한 원소의 원자로의 대체, 또는 특정 관능기의 존재, 또는 하나의 관능기의 또 다른 관능기로의 대체, 또는 참조 화합물의 하나 이상의 키랄 중심의 절대 입체화합에 있어서 상이한 화학적 화합물을 나타낸다. 따라서, 유사체는 기능 및 외관이 참조 화합물과 유사하거나 이에 필적하지만, 구조 또는 기원은 참조 화합물과 유사하거나 이에 필적하지 않은 화합물이다.
- [0076] 본원에 사용된 단수 표현은 하나 이상을 의미한다. 또한, 본원에 사용된 "[n]개로 치환된"이라는 구절은, 명시된 기가 명명된 치환기 중 임의의 하나 이상 또는 전부로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 알킬기 또는 헤테로아릴기와 같은 기가 "미치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 알킬, 또는 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬로 치환된" 경우, 상기 기는 하나 이상의 미치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 알킬 및/또는 하나 이상의 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬을 함유할 수 있다.
- [0077] 모이어티가 R 치환기로 치환되는 경우, 해당 기는 "R-치환된" 것으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우, 상기 모이어티는 적어도 하나의 R 치환기로 치환되며, 각각의 R 치환기는 선택적으로 상이하다. 특정한 R 기가 화학식(예컨대, 화학식 (I))의 설명에 존재하는 경우, 특정한 R 기의 각각의 존재를 구별하기 위해 로마자 십진 기호가 사용될 수 있다. 예를 들어, 다수의 R^{13} 치환기가 존재하는 경우, 각각의 R^{13} 치환기는 $\text{R}^{13.1}$, $\text{R}^{13.2}$, $\text{R}^{13.3}$, $\text{R}^{13.4}$ 등으로 구별될 수 있으며, 여기서 $\text{R}^{13.1}$, $\text{R}^{13.2}$, $\text{R}^{13.3}$, $\text{R}^{13.4}$ 등은 각각 R^{13} 의 정의의 범위 내에서 선택적으로 상이하게 정의된다. 본원에 사용된 단수 표현은 하나 이상을 의미한다. 또한, 본원에 사용된 "[n]개로 치환된"이라는 구절은, 명시된 기가 명명된 치환기 중 임의의 하나 이상 또는 전부로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 알킬기 또는 헤테로아릴기와 같은 기가 "미치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 알킬, 또는 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬로 치환된" 경우, 상기 기는 하나 이상의 미치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 알킬 및/또는 하나 이상의 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬을 함유할 수 있다.
- [0078] 본원에 제공된 화합물의 설명은 당업자에게 공지된 화학 결합의 원리에 의해 제한된다. 따라서, 기가 다수의 치환기 중 하나 이상으로 치환될 수 있는 경우, 이러한 치환은 화학 결합의 원리를 따르고, 본질적으로 불안정하지 않고/않거나, 수성, 중성 및 몇몇 공지된 생리적 조건과 같은 주위 조건 하에서 불안정할 가능성이 있는 것으로 당업자에게 공지된 화합물을 제공하도록 선택된다. 예를 들어, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 당업

자에게 공지된 화학 결합의 원리에 따라 고리 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되어, 본질적으로 불안정한 화합물을 회피한다.

[0079] "약학적으로 허용 가능한 염"이라는 용어는, 약제에서의 사용을 위해 생물학적으로 또는 달리 비(非)바람직하지 않은 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 나타낸다. 다수의 경우, 본원의 화합물은 아미노기 및/또는 카르복실기, 또는 이와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기를 형성할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 무기 산과 유기 산을 이용하여 형성될 수 있다. 염을 유도할 수 있는 무기 산에는, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 염을 유도할 수 있는 유기 산에는, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등이 포함된다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 무기 염기와 유기 염기를 이용하여 형성될 수 있다. 염을 유도할 수 있는 무기 염기에는, 예를 들어 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등이 포함되며; 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염이 특히 바람직하다. 염을 유도할 수 있는 유기 염기에는, 예를 들어 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 고리형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 특히, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민이 포함된다. 다수의 이러한 염은 1987년 9월 11일자 공개된 WO 87/05297(Johnston et al.)(이는 그 전문이 본원에 참조로서 인용됨)에 기재된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.

[0080] "접촉시킴"은 이의 통상의 일반적 의미에 따라 사용되며, 2개의 별개의 종(예를 들어, 화학적 화합물, 생체분자 또는 세포)이 반응, 상호작용 또는 물리적으로 접촉할 수 있도록 충분히 근접하게 되는 과정을 나타낸다. 예를 들어, 접촉시킴은 화합물이 세포 표면 수용체에 결합할 수 있도록 세포에 충분히 근접하게 되는 과정을 포함한다.

[0081] 본원에 사용된 "세포를 접촉시킴"은, 화합물 또는 물질의 다른 조성물이 세포와 직접 접촉하고 있거나, 세포에서 목적하는 생물학적 효과를 유도하기에 충분히 근접한 상태를 나타낸다.

[0082] 본원에 사용된 "저해", "저해하다", "저해하는" 등의 용어는, 저해제 부재 하의 활성 또는 기능에 비해 활성 또는 기능에 부정적으로 영향을 미치는 것(예를 들어, 감소시킴)을 의미한다. 구현예에서, 저해는 저해제 부재 하에서의 생체분자의 농도 또는 수준에 비해, 단백질 또는 mRNA와 같은 생체분자의 농도 또는 수준에 부정적으로 영향을 미치는 것(예를 들어, 감소시킴)을 의미한다. 예를 들어, 저해는 세포에서 mRNA 발현 수준을 감소시키는 것을 포함한다. 구현예에서, 저해는 단백질 표적 또는 mRNA 표적과 같은 특정 생체분자 표적의 활성 감소를 나타낸다. 따라서, 저해에는, 적어도 부분적으로, 자극을 부분적 또는 전체적으로 차단하는 것, 활성화를 감소시키거나, 방지하거나 또는 지연시키는 것, 또는 신호전달 또는 효소 활성 또는 생체분자의 양을 불활성화시키거나, 탈감각화시키거나 또는 하향조절하는 것이 포함된다. 구현예에서, 저해는 직접 상호작용(예를 들어, 저해제가 표적 단백질에 결합함)으로 인한 표적 생체분자의 활성 감소를 나타낸다. 구현예에서, 저해는 간접 상호작용(예를 들어, 저해제가 표적 단백질을 활성화시키는 단백질에 결합하여, 표적 단백질 활성화를 방지함)으로 인한 표적 생체분자의 활성 감소를 나타낸다.

[0083] "저해제"라는 용어는 또한, 주어진 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 검출 가능하게 감소시킬 수 있는 화합물, 조성물 또는 물질을 나타낸다. 예를 들어, 저해제는 발현 또는 활성을, 저해제 부재 하의 대조군과 비교하여, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소시킬 수 있다. 저해제에는, 예를 들어 합성 분자 또는 생물학적 분자, 예컨대 올리고뉴클레오타이드가 포함된다.

[0084] 본원에 사용된 "발현" 및 "유전자 발현"이라는 용어는, mRNA 발현과 단백질 발현을 포함하는 핵산의 단백질로의 번역에 수반되는 단계를 나타낸다. 발현은 핵산 또는 단백질의 검출을 위한 통상적인 기술(예를 들어, PCR, ELISA, 서던 블롯팅(Southern blotting), 웨스턴 블롯팅(Western blotting), 유세포분석, FISH, 면역형광, 면역조직화학)을 사용하여 검출될 수 있다.

[0085] "유효량"은, 화합물의 부재에 비해 언급된 목적을 달성하기에(예를 들어, 질환을 치료하거나, 효소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증가시키거나, 신호전달 경로를 감소시키거나, 또는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 감소시키는 것과 같이, 화합물이 투여되는 경우의 효과를 달성하기에) 충분한 화합물의 양이다. 본원에 사용된 "활성 감소량"은, 안타고니스트의 부재에 비해 효소의 활성을 감소시키는데 필요한 안타고니스트의 양을 나타낸다. 본원에 사용된 "기능 방해량"은, 안타고니스트의 부재에 비해 효소 또는 단백질의 기능을 방해하는데 필요한 안타고니스트의 양을 나타낸다.

- [0086] 본원에 사용된 "생체내"라는 용어는, 대상의 신체 내에서 일어나는 과정을 의미한다.
- [0087] 본원에 사용된 "대상"이라는 용어는, 치료 또는 요법을 위해 선택되는 인간 또는 비(非)인간 동물을 의미한다. 구현예에서, 대상은 인간이다.
- [0088] 본원에 사용된 "생체외"라는 용어는, 처리된 조직 또는 세포가 1차 세포를 포함하는 단리된 조직 또는 세포에서 시험관내에서 일어나는 과정을 의미한다. 당업계에서 공지된 바와 같이, 이러한 과정에 사용되는 임의의 배지는 조직 또는 세포를 생존 불가능하게 하지 않도록 수성 및 비(非)독성일 수 있다. 구현예에서, 생체외 과정은 1차 세포를 사용하여 시험관내에서 일어난다.
- [0089] "투여"라는 용어는, 대상에게 약학적 작용제 또는 조성물을 제공하는 것을 의미하며, 의료 전문가에 의해 수행되는 투여와 자가 투여를 포함한다.
- [0090] "요법"이라는 용어는, 적어도 하나의 지표, 또는 질환 또는 병태의 개선을 위해 사용되는 하나 이상의 특정 절차의 적용을 의미한다. 구현예에서, 특정 절차는 1종 이상의 약학적 작용제의 투여이다.
- [0091] "조절하다"라는 용어는, 당업자가 이해하는 바와 같은 이의 일반적 의미에 따라 사용되며, 따라서 하나 이상의 특성을 변화 또는 변경시키는 작용을 나타낸다. 예를 들어, 표적 분자에 대한 조절인자의 영향의 맥락에서, 조절한다는 것은 표적 분자의 특성 또는 기능, 또는 표적 분자의 양을 증가시키거나 감소시키는 방식으로 변화시키는 것을 의미한다. 질환 조절인자는 표적 질환의 증상, 원인 또는 특징을 감소시킨다.
- [0092] "핵산"이라는 용어는, 함께 공유결합으로 연결된 적어도 2개의 뉴클레오타이드 단량체를 함유하는 화합물을 의미한다. 핵산에는, 폴리뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오타이드(이중가닥 올리고뉴클레오타이드와 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 포함), 및 이들의 변형된 버전이 포함된다.
- [0093] "폴리뉴클레오타이드"라는 용어는, 더 긴 길이의 핵산, 예를 들어 길이가 200개, 300개, 500개, 1000개, 2000개, 3000개, 5000개, 7000개 또는 10,000개 뉴클레오타이드인 핵산을 의미한다. 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예에는, 유전자, 유전자 단편, 엑손, 인트론, 유전자간 DNA(비제한적으로, 이염색질 DNA 포함), 메신저 RNA(mRNA), 긴 비(非)코딩 RNA, 전달 RNA, 리보솜 RNA, 리보자임, cDNA, 재조합 폴리뉴클레오타이드, 분지형 폴리뉴클레오타이드, 플라스미드, 벡터, 서열의 단리된 DNA 및 서열의 단리된 RNA가 포함된다. 본 개시내용의 방법에 유용한 폴리뉴클레오타이드는 천연 핵산 서열 및 이의 변이체, 인공 핵산 서열, 또는 이러한 서열들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0094] "올리고뉴클레오타이드"라는 용어는, 더 짧은 길이의 핵산, 예를 들어 길이가 100개 뉴클레오타이드 미만인 핵산을 의미한다. 올리고뉴클레오타이드는 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 자연 발생 리보뉴클레오타이드, 자연 발생 데옥시리보뉴클레오타이드, 및/또는 자연 발생 말단, 당, 핵염기 및/또는 뉴클레오타이드간 연결에 대한 하나 이상의 변형을 갖는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오타이드의 비제한적인 예에는, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 소형 간섭 RNA(siRNA), 마이크로RNA 모방체, 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 단일가닥 소형 간섭 RNA(ssRNAi), RNaseH 올리고뉴클레오타이드, 항-마이크로RNA 올리고뉴클레오타이드, 입체 차단 올리고뉴클레오타이드, 엑손 스킵 올리고뉴클레오타이드, CRISPR 가이드 RNA 및 압타머가 포함된다.
- [0095] "단일가닥 올리고뉴클레오타이드"라는 용어는, 상보적 가닥에 혼성화되지 않은 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 비제한적인 예에는, 단일가닥 소형 간섭 RNA(ssRNAi), RNaseH 올리고뉴클레오타이드(표적 RNA의 RNaseH 매개 분해를 유도하도록 화학적으로 변형된 올리고뉴클레오타이드), 항-마이크로RNA 올리고뉴클레오타이드(마이크로RNA에 상보적인 올리고뉴클레오타이드), 입체 차단 올리고뉴클레오타이드(표적 RNA를 분해시키지 않으면서 표적 RNA 활성을 방해하는 올리고뉴클레오타이드), 엑손 스킵 올리고뉴클레오타이드(엑손 어닐링 부위에 혼성화되어 스플라이싱을 변경하는 올리고뉴클레오타이드), CRISPR 가이드 RNA 및 압타머가 포함된다.
- [0096] "혼성화하다"라는 용어는, 핵염기 서열 상보성에 기반하여 하나의 핵산을 또 다른 핵산에 어닐링하는 것을 의미한다. 구현예에서, 안티센스 가닥은 센스 가닥에 혼성화된다. 구현예에서, 안티센스 가닥은 표적 mRNA 서열에 혼성화된다.
- [0097] "상보적"이라는 용어는, 수소 결합을 통해 비(非)공유결합으로 쌍을 이루는 능력을 갖는 핵염기를 의미한다.
- [0098] "완전히 상보적인"이라는 용어는, 제1 핵산의 각각의 핵염기가 제2 핵산의 각각의 핵염기에 상보적이라는 것을 의미한다. 구현예에서, 안티센스 가닥은 이의 표적 mRNA에 완전히 상보적이다. 구현예에서, 이중가닥 올리고뉴

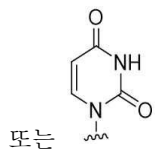
클레오타이드의 센스 가닥과 안티센스 가닥은 이들의 전체 길이에 걸쳐 완전히 상보적이다. 구현예에서, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥과 안티센스 가닥은 siRNA의 이중가닥 영역의 전체 길이에 걸쳐 완전히 상보적이며, 어느 한 가닥의 한쪽 또는 양쪽 말단은 단일가닥 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0099] "뉴클레오시드"라는 용어는, 핵염기와 펜토피라노실 당(예를 들어, 리보오스 또는 데옥시리보오스)의 단량체를 의미한다. 뉴클레오시드는 핵염기 및/또는 당에서 변형될 수 있다. 구현예에서, 뉴클레오시드는 데옥시리보뉴클레오시드이다. 구현예에서, 뉴클레오시드는 리보뉴클레오시드이다.

[0100] "뉴클레오타이드"라는 용어는, 펜토피라노실 당의 5'-탄소에서 포스페이트기에 공유결합으로 연결된 뉴클레오시드를 의미한다. 뉴클레오타이드는 핵염기, 당 또는 포스페이트기 중 하나 이상에서 변형될 수 있다. 뉴클레오타이드는 직접 또는 링커를 통해 부착된 리간드를 가질 수 있다. 구현예에서, 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드이다.

[0101] "핵염기"라는 용어는, 뉴클레오시드 또는 뉴클레오타이드의 헤테로시클릭 염기 모이어티를 의미한다. 핵염기의 비제한적인 예에는, 시토신 또는 이의 유도체(예를 들어, 시토신 유사체), 구아닌 또는 이의 유도체(예를 들어, 구아닌 유사체), 아데닌 또는 이의 유도체(예를 들어, 아데닌 유사체), 티민 또는 이의 유도체(예를 들어, 티민 유사체), 우라실 또는 이의 유도체(예를 들어, 우라실 유사체), 히포잔틴 또는 이의 유도체(예를 들어, 히포잔틴 유사체), 잔틴 또는 이의 유도체(예를 들어, 잔틴 유사체), 7-메틸구아닌 또는 이의 유도체(예를 들어, 7-메틸구아닌 유사체), 데아자아데닌 또는 이의 유도체(예를 들어, 데아자아데닌 유사체), 데아자구아닌 또는 이의 유도체(예를 들어, 데아자구아닌), 데아자히포잔틴 또는 이의 유도체, 5,6-디히드로우라실 또는 이의 유도체(예를 들어, 5,6-디히드로우라실 유사체), 5-메틸시토신 또는 이의 유도체(예를 들어, 5-메틸시토신 유사체), 또는 5-히드록시메틸시토신 또는 이의 유도체(예를 들어, 5-히드록시메틸시토신 유사체) 모이어티가 포함된다. 구현예에서, 핵염기는 아데닌, 구아닌, 히포잔틴, 잔틴, 테오브로민, 카페인, 요산 또는 이소구아닌이며, 이는 선택

적으로 치환되거나 변형될 수 있다. 구현예에서, 핵염기는



또는 이며, 이는 선택적으로 치환되거나 변형될 수 있다.

[0102] "변형된 뉴클레오타이드"라는 용어는, 자연 발생 뉴클레오타이드에 비해 하나 이상의 변형을 갖는 뉴클레오타이드를 의미한다. 변형은 뉴클레오타이드의 뉴클레오시드간 연결, 핵염기 및/또는 당 모이어티에 존재할 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드는, 예를 들어 증강된 세포 흡수, 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산 표적에 대한 증강된 친화성, 뉴클레아제 존재 하에서 증가된 안정성, 및/또는 감소된 면역 자극과 같은 바람직한 특성으로 인해 변형되지 않은 형태에 비해 선택될 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 당 모이어티와 변형되지 않은 포스페이트기를 가질 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드는 변형되지 않은 당 모이어티와 변형된 포스페이트기를 가질 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 당 모이어티와 변형되지 않은 핵염기를 가질 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 당 모이어티와 변형된 포스페이트기를 가질 수 있다. 핵산, 폴리뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0103] 본원에 사용된 "보체"라는 용어는, 상보적 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드의 서열과 염기쌍을 형성할 수 있는 뉴클레오타이드(예를 들어, RNA 또는 DNA) 또는 뉴클레오타이드의 서열을 나타낸다. 본원에 기재되고 당업계에 통상적으로 공지된 바와 같이, 아데노신의 상보적(매칭되는(matching)) 뉴클레오타이드는 티미딘이고, 구아노신의 상보적(매칭되는) 뉴클레오타이드는 시토신이다. 따라서, 보체는 제2 핵산 서열의 상응하는 상보적 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함할 수 있다. 보체의 뉴클레오타이드는 제2 핵산 서열의 뉴클레오타이드와 부분적으로 또는 완전히 매칭될 수 있다. 보체의 뉴클레오타이드가 제2 핵산 서열의 각각의 뉴클레오타이드와 완전히 매칭되는 경우, 보체는 제2 핵산 서열의 각각의 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다. 보체의 뉴클레오타이드가 제2 핵산 서열의 뉴클레오타이드와 부분적으로 매칭되는 경우, 보체의 뉴클레오타이드 중 일부만 제2 핵산 서열의 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다. 상보적 서열의 예에는 코딩 서열과 비코딩 서열이 포함되며, 여기서 비코딩 서열은 코딩 서열에 상보적인 뉴클레오타이드를 함유하기 때문에 코딩 서열의 보체를 형성한다. 상보적 서열의 추가 예는 센스 서열과 안티센스 서열이며, 여기서 센스 서열은 안

티센스 서열에 상보적인 뉴클레오타이드를 함유하기 때문에 안티센스 서열의 보체를 형성한다.

- [0104] 본원에 기재된 바와 같이, 서열의 상보성은 부분적이거나(핵산의 일부만 염기쌍 형성에 따라 매칭되는 경우), 완전할 수 있다(모든 핵산이 염기쌍 형성에 따라 매칭되는 경우). 따라서, 서로 상보적인 2개의 서열은, 핵염기의 염기쌍 형성에 참여하는 뉴클레오타이드를 특정 백분율(즉, 명시된 영역에 걸쳐 약 60% 상보성, 바람직하게는 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 상보성)로 가질 수 있다.
- [0105] "혼성화하다"는, 잘 알려진 서열 상보성의 원리에 기반하여 하나의 단일가닥 핵산(예컨대, 프라이머)을 또 다른 핵산에 어닐링하는 것을 의미할 수 있다. 일 구현예에서, 다른 하나의 핵산은 단일가닥 핵산이다. 핵산 사이의 혼성화 경향은 이들 환경의 온도 및 이온 강도, 핵산의 길이, 및 상보성 정도에 따라 달라진다. 혼성화에 대한 이러한 매개변수의 영향은, 예를 들어 문헌[Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T., Molecular cloning: a laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1989)]에 기재되어 있다. 본원에 사용된 프라이머 또는 DNA 연장 산물의 혼성화는, 각각, 이와 함께 포스포디에스테르 결합을 형성할 수 있는 이용 가능한 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체와 포스포디에스테르 결합을 형성하는 방식으로 연장 가능하다.
- [0106] 둘 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 맥락에서 "동일한" 또는 "동일성" %라는 용어는, 하기 기재되는 디폴트 매개변수를 이용한 BLAST 또는 BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 사용하거나, 수동 정렬 및 육안 검사(예를 들어, NCBI 웹사이트 등 참조)를 통해 측정 시, 동일하거나, 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드를 특정 백분율(즉, 비교 범위 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 대응율에 대해 비교되거나 정렬될 때, 명시된 영역에 걸쳐 적어도 60% 동일성, 또는 적어도 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 상기 값들 중 임의의 둘 이상에 의해 정의된 범위 내의 동일성)로 갖는 둘 이상의 서열 또는 하위서열을 나타낸다. 이러한 정의는 또한 시험 서열의 보체를 나타내거나, 이에 적용될 수 있다. 이러한 정의는 또한 결실 및/또는 부가를 갖는 서열뿐 아니라, 치환을 갖는 서열을 포함한다. 하기 기재되는 바와 같이, 바람직한 알고리즘은 갭, 삽입 등을 설명할 수 있다. 서열 동일성 %를 결정하기 위한 정렬은, 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술에 속하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬 측정을 위한 적절한 매개변수는, 공지된 방법에 따라 결정될 수 있다.
- [0107] "디스트로핀 pre-mRNA"라는 용어는, 엑손 1 내지 엑손 79와 플랭킹 인트론을 함유하는 디스트로핀 전사체를 의미한다. 인간 디스트로핀 pre-mRNA는 2019년 7월 17일자 생성된 NCBI 참조 서열 NG_012232.1에 따라 정의된 유전자에 의해 인코딩된다.
- [0108] "엑손 스킵핑을 처리할 수 있는"이라는 용어는, 리딩 프레임이 프레임을 벗어나도록 하여 pre-mRNA의 번역을 방해하는 방식으로 기능성 또는 반기능성 디스트로핀을 생성할 수 없게 하는 디스트로핀 유전자의 하나 이상의 돌연변이를 의미한다. 이러한 돌연변이를 함유하는 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 유도하면, 리딩 프레임이 복원되어, 기능성 또는 반기능성 디스트로핀의 생성이 가능해진다. 대상이 엑손 스킵핑을 처리할 수 있는 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 것은, 뒤시엔스 근위축증에 대한 표준 진단 정밀검사를 통해 이루어질 수 있다(예를 들어, 문헌[Bello et al., 2016, Neurology, 87:401-409] 참조).
- [0109] "어닐링 부위"라는 용어는, 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열에 상보적인 디스트로핀 pre-mRNA의 영역을 의미한다. 어닐링 부위는 S# A/D(+/-x : +/-y)의 표기법으로 기재되며, 여기서 "S"는 종을 나타내고, "#"는 엑손 번호를 나타내고, "A"는 스플라이스 수용 부위를 나타내고, "D"는 스플라이스 공여 부위를 나타내고, "x" 및 "y"는 어닐링 좌표를 나타내고, "+"는 엑손 뉴클레오타이드 위치를 나타내고, "-"는 인트론 뉴클레오타이드 위치를 나타낸다. 스플라이스 수용 부위를 포함하는 어닐링 부위의 예로서, A(-3+22)는 명명된 엑손 앞에 있는 인트론의 마지막 3개 뉴클레오타이드와 명명된 엑손의 처음 22개 염기를 나타낸다. 스플라이스 공여 부위를 포함하는 어닐링 부위의 예로서, D(+5-20)는 명명된 엑손의 마지막 5개 뉴클레오타이드와 명명된 엑손 다음 인트론의 처음 20개 뉴클레오타이드를 나타낸다. 예를 들어, 어닐링 부위 H51A(+66+95)는 인간 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 51의 시작부터 66번째 뉴클레오타이드와 95번째 뉴클레오타이드 사이의 부위를 나타낸다. 디스트로핀 유전자 내 인트론과 엑손의 위치에 대한 정보는 Ensembl 데이터베이스의 유전자 레코드 ENSG00000198947에서 확인할 수 있다.
- [0110] "인트론"이라는 용어는, 유전자의 코딩 서열을 플랭킹하는 뉴클레오타이드 서열을 의미한다. 인트론에는 양쪽

말단에 2개의 별개의 뉴클레오타이드가 있다. 5' 말단에서 DNA 뉴클레오타이드는 "GT"(pre-mRNA의 GU)이고, 3' 말단에서 이는 "AG"이다. 이러한 뉴클레오타이드는 스플라이싱 부위의 일부이다. 각각의 인트론은 스플라이싱이 일어나는 데 필요한 3개의 부위를 함유한다: 스플라이스 공여 부위, 스플라이스 수용 부위 및 스플라이싱 분기점.

[0111] "엑손"이라는 용어는, 유전자의 코딩 서열을 의미한다.

[0112] "스플라이스 공여 부위"라는 용어는, DNA의 "NGT" 서열 또는 pre-mRNA의 "NGU" 서열(여기서, "N"은 A, C, G, T 또는 U임)을 갖는 인트론의 5' 말단에 있는 스플라이싱 부위를 의미하며, 여기서 스플라이싱은 "G" 앞에서 일어난다.

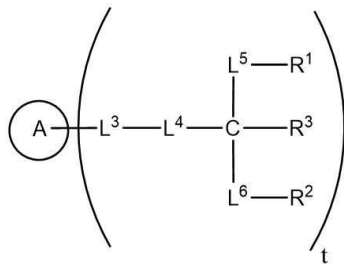
[0113] "스플라이스 수용 부위"라는 용어는, "NAGNN"(여기서, "N"은 A, C, G, T 또는 U임)의 서열을 갖는 인트론의 3' 말단에 있는 스플라이싱 부위를 의미하며, 여기서 스플라이싱은 "G" 다음에 일어난다. "AG" 서열은 인트론의 말단을 나타낸다.

[0114] "엑손 스플라이싱 인핸서" 또는 "ESE"라는 용어는, SR 단백질이 결합하여 엑손 스플라이스 부위 인식을 촉진시키는 비(非)스플라이스 부위를 의미한다.

[0115] "스플라이싱 분기점"이라는 용어는, 분지형 RNA 래리엇(lariat)의 형성을 촉진시키는 방식으로 스플라이싱에 참여하는 인트론의 뉴클레오타이드를 의미한다.

[0116] 화합물

[0117] 일 양태에서, 상기 화합물은 화학식 (IV)를 갖는다:



[0118] [식 중, t는 1 내지 5의 정수임].

[0119] 구현예에서, t는 1이다. 구현예에서, t는 2이다. 구현예에서, t는 3이다. 구현예에서, t는 4이다. 구현예에서, t는 5이다.

[0120] A는 디스트로핀 pre-mRNA에 상보적인 핵염기 서열을 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드이다.

[0121] L^3 및 L^4 는 독립적으로 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헥테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헥테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헥테로아릴렌이다. R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬이다.

[0122] L⁵는 -L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-이고, L⁶은 -L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-이다. L^{5A}, L^{5B}, L^{5C}, L^{5D}, L^{5E}, L^{6A}, L^{6B}, L^{6C}, L^{6D} 및 L^{6E}는 독립적으로 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이다.

[0123] R^1 및 R^2 는 독립적으로 미치환된 C_1 - C_{25} 알킬이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 미치환된 C_9 - C_{19} 알킬이다.

구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 미치환된 C_1 - C_{20} 알킬이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 미치환된 C_9 -

C₁₉ 알킬이다.

- [0124] R³은 수소, -NH₂, -OH, -SH, -C(O)H, -C(O)NH₂, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHC(O)NH₂, -C(O)OH, -OC(O)H, -N₃, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴이다.
- [0125] 구현예에서, 하나의 L³은 3' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 3' 탄소에 부착되어 있다.
- [0126] 구현예에서, 하나의 L³은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 3' 질소(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 3' 질소)에 부착되어 있다.
- [0127] 구현예에서, 하나의 L³은 5' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 5' 탄소에 부착되어 있다.
- [0128] 구현예에서, 하나의 L³은 5' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 6' 탄소(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 6' 탄소)에 부착되어 있다.
- [0129] 구현예에서, 하나의 L³은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 2' 탄소에 부착되어 있다. 구현예에서, 하나의 L³은 5' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 2' 탄소에 부착되어 있다. 구현예에서, 하나의 L³은 3' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 2' 탄소에 부착되어 있다.
- [0130] 구현예에서, 하나의 L³은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있다. 구현예에서, 하나의 L³은 3' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있다. 구현예에서, 하나의 L³은 5' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있다.
- [0131] 구현예에서, L³은 결합, -N(R²³)-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -N(R²³)C(O)N(R²⁴)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R²³)C(O)O-, -OC(O)N(R²⁴)-, -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²⁵)-O-, -O-P(S)(R²⁵)-O-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -P(O)(NR²³R²⁴)-O-, -P(S)(NR²³R²⁴)-O-, -S-S-, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이다.
- [0132] 구현예에서, L³은 결합이다. 구현예에서, L³은 -N(R²³)-이다. 구현예에서, L³은 -O- 또는 -S-이다. 구현예에서, L³은 -C(O)-이다. 구현예에서, L³은 -N(R²³)C(O)- 또는 -C(O)N(R²⁴)-이다. 구현예에서, L³은 -N(R²³)C(O)N(R²⁴)-이다. 구현예에서, L³은 -C(O)O- 또는 -OC(O)-이다. 구현예에서, L³은 -N(R²³)C(O)O- 또는 -OC(O)N(R²⁴)-이다. 구현예에서, L³은 -OPO₂-O-, -O-P(O)(S)-O-, -O-P(O)(R²⁵)-O-, -O-P(O)(NR²³R²⁴)-N- 또는 -O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-이다. 구현예에서, L³은 -P(O)(NR²³R²⁴)-N-, -P(S)(NR²³R²⁴)-N-, -P(O)(NR²³R²⁴)-O- 또는 -P(S)(NR²³R²⁴)-O-이다. 구현예에서, L³은 -S-S-이다.
- [0133] 구현예에서, L³은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₃, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, L³은 독립적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₃, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, L³은 독립적으로 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₃, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, L³은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C₁-C₂₃ 알킬렌이다. 구현예에서, L³은 독립적으로 치환된 C₁-C₂₃ 알킬렌이다. 구현예에서, L³은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C₁-C₁₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L³은 독립적으로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬렌이다.

구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 메틸렌이다.

[0134]

구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 23원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 23원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 23원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 23원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 2원 내지 23원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 23원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 미치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다.

[0135]

구현예에서, L^4 는 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이다.

[0136]

구현예에서, L^4 는 결합이다. 구현예에서, L^4 는 $-N(R^{23})-$ 이다. 구현예에서, L^4 는 $-O-$ 또는 $-S-$ 이다. 구현예에서, L^4 는 $-C(O)-$ 이다. 구현예에서, L^4 는 $-N(R^{23})C(O)-$ 또는 $-C(O)N(R^{24})-$ 이다. 구현예에서, L^4 는 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 이다. 구현예에서, L^4 는 $-C(O)O-$ 또는 $-OC(O)-$ 이다. 구현예에서, L^4 는 $-N(R^{23})C(O)O-$ 또는 $-OC(O)N(R^{24})-$ 이다. 구

현예에서, L^4 는 $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 또는 $O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 이다. 구현예에서, L^4 는 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 또는 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 이다. 구현예에서, L^4 는 $-S-S-$ 이다.

[0137]

구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{23} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{23} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{23} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{23} 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 C_1-C_{23} 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 메틸렌이다.

[0138]

구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 23원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 23원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 23원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 23원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 2원 내지 23원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 4원

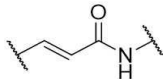
또는 5원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다.

[0139] R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{23} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{23} 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0140] R^{24} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{24} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^{24} 는 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{24} 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_{24} 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0141] R^{25} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^{25} 는 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{25} 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 는 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0142] 구현예에서, L^3 및 L^4 는 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌이다.

[0143] 구현예에서, L^3 은 독립적으로 이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 $-OPO_2-O-$ 이다. 구현예에서, L^3

은 독립적으로 $-O-P(O)(S)-O-$ 이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 $-O-$ 이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 $-S-$ 이다.

[0144] 구현예에서, L^3 은 모르폴리노 모이어티의 3' 질소에 부착되어 있다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 $-C(O)-$ 이다. 구현예에서, L^3 은 모르폴리노 모이어티의 6' 탄소에 부착되어 있다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$ 이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$ 이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$ 이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$ 이다.

[0145] 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다.

[0146] 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 옥소-치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다.

[0147] 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다.

[0148] 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립

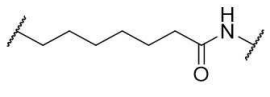
적으로 치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 미치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 미치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C₁-C₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 치환된 C₁-C₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C₁-C₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C₁-C₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L⁷은 독립적으로 미치환된 C₁-C₂ 알킬렌이다.

[0149] 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다.

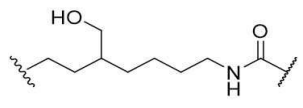
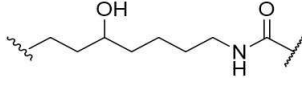
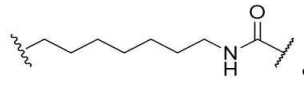
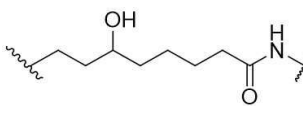
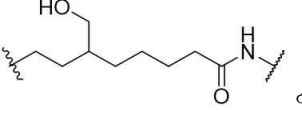
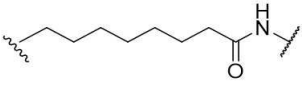
[0150] 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_3-C_8 알킬렌이다.

[0151] 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_5-C_8 알킬렌이다.

[0152] 구현예에서, L^4 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 옥틸

L^4 는 독립적으로 이다.

[0157]

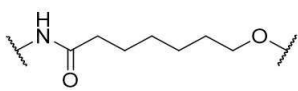
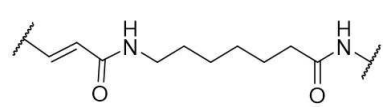
구현예에서, L^4 는 독립적으로 이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 이다. 구현예에서, L^4 는 독립적으로 이다.

[0158]

구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 옥소-치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 옥소-치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 헤테로알케닐렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다.

[0159]

구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 옥소-치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 12원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 2원 내지 12원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 옥소-치환된 2원 내지 12원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 12원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 10원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 2원 내지 10원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 옥소-치환된 2원 내지 10원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 10원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 옥소-치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로

현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 이다.

[0169] 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌이다.

[0170] 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다.

[0171] 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다.

[0172] 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다.

[0173] 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8

알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다.

[0174] 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_3-C_8 알킬렌이다.

[0175] 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_3-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ 는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_3-C_8 알킬렌이다.

[0176] 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_5-C_8 알킬렌이다.

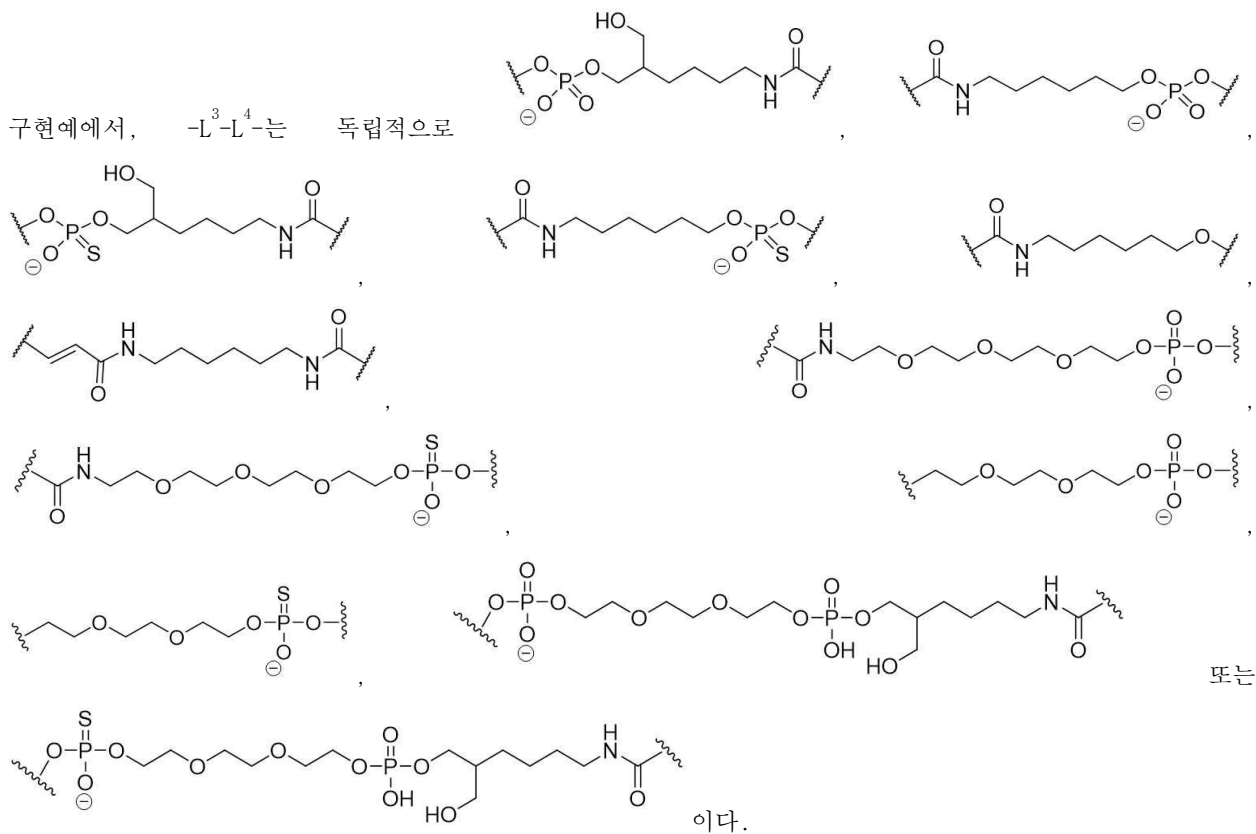
[0177] 구현예에서, $-L^3-L^4$ -는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ -는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ -는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ -는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 히드록시메틸-치환된 C_5-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4$ -는 독립적으로 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH$ -이고; L^7 은 독립적으로 미치환된 C_5-C_8 알킬렌이다.

[0178] 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 이고; L^7 은 독립적으로 히드록시(OH)-치환된 C_1-C_8 알킬렌

으로 미치환된 C₅-C₈ 알킬렌이다.

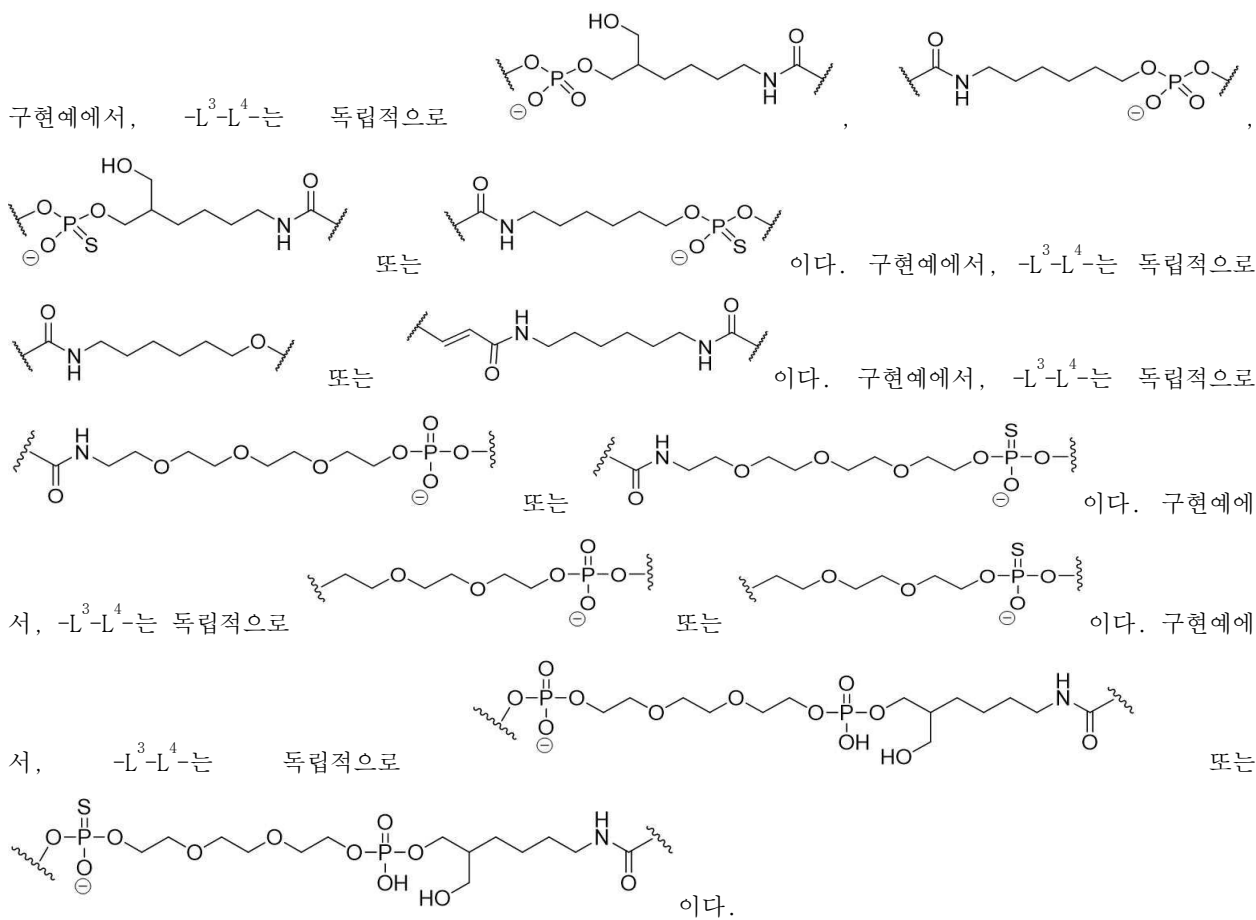
[0184]

구현예에서, $-L^3-L^4$ -는 독립적으로



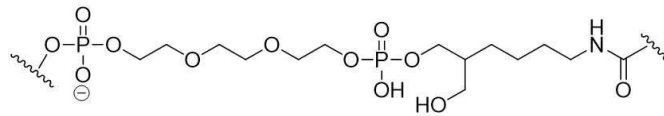
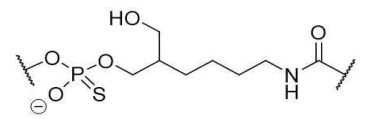
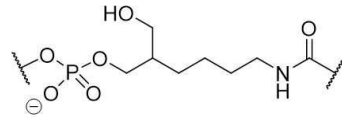
[0185]

구현예에서, $-L^3-L^4$ -는 독립적으로

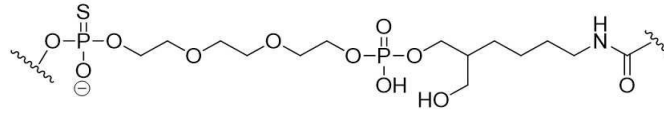


[0186]

구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로



또는

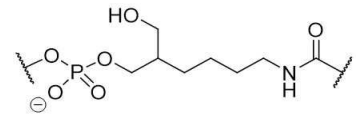


이고, 올리고뉴클레오타이드의 3' 탄소에 부착되어

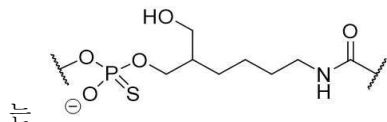
있다.

[0187]

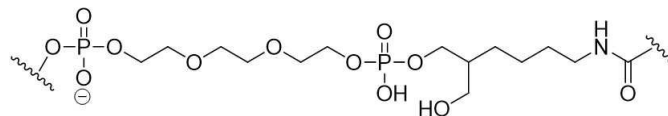
구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 올리고뉴클레오타이드의 3' 탄소에 부착된



또

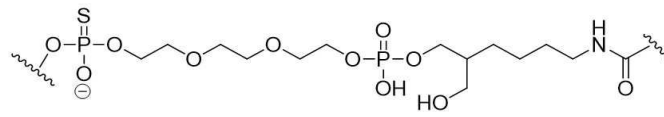


는 이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 올리고뉴클레오타이드의 3' 탄소에



부착된

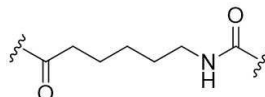
또는



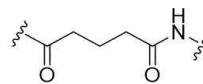
이다.

[0188]

구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로



또는

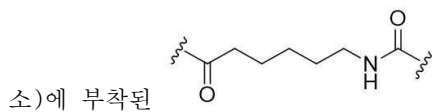


이고, 올리고뉴클레오타이드

의 3' 질소(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 3' 질소)에 부착되어 있다.

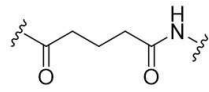
[0189]

구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 올리고뉴클레오타이드의 3' 질소(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 3' 질



소)에 부착된 이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 올리고뉴클레오타이드의 3' 질소

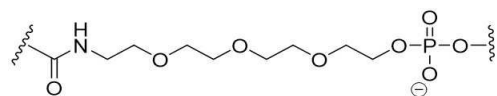
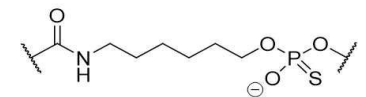
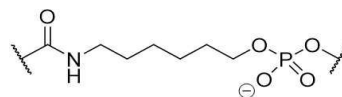
(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 3' 질소)에 부착된



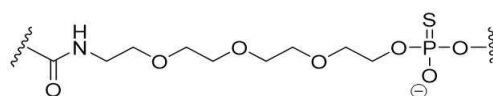
이다.

[0190]

구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로

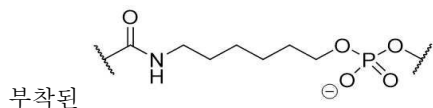


또는



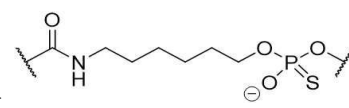
이고, 올리고뉴

클레오타이드의 5' 탄소에 부착되어 있다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로 올리고뉴클레오타이드의 5' 탄소에



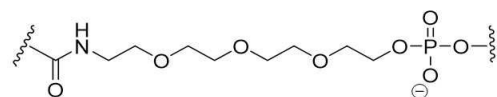
부착된

또는

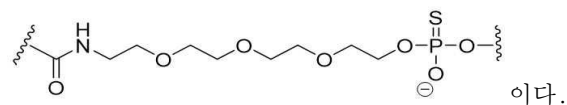


이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적

으로 올리고뉴클레오타이드의 5' 탄소에 부착된

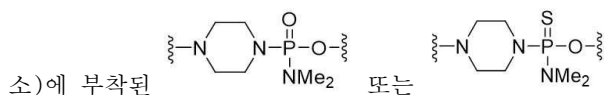


또는

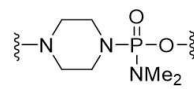


이다.

[0191] 구현예에서, -L³-L⁴-는 독립적으로 올리고뉴클레오타이드의 6' 탄소(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 6' 탄

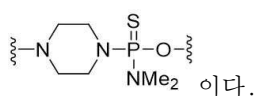


소)에 부착된 또는



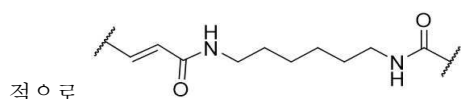
이드의 6' 탄소(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 6' 탄소)에 부착된

L⁴-는 독립적으로 올리고뉴클레오타이드의 6' 탄소(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 6' 탄소)에 부착된



이다.

[0192] 구현예에서, -L³-L⁴-는 독립적으로 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있다. 구현예에서, -L³-L⁴-는 독립



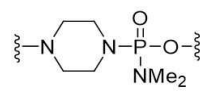
적으로 이고, 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있다.

[0193] 구현예에서, -L³-L⁴-는 3' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 3' 탄소에 부착되어 있다.

[0194] 구현예에서, -L³-L⁴-는 3' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 3' 질소(예를 들어, 모르폴리노 모이어티의 3' 질소)에 부착되어 있다.

[0195] 구현예에서, -L³-L⁴-는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 5' 탄소에 부착되어 있다.

[0196] 구현예에서, -L³-L⁴-는 5' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 6' 탄소(예를 들어, 모르폴리노 모이어

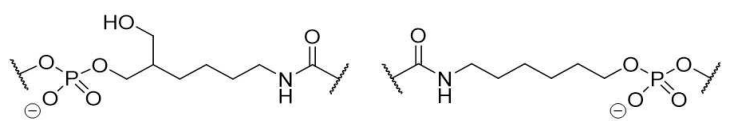


티의 6' 탄소)에 부착되어 있다. 구현예에서, -L³-L⁴-는 독립적으로

[0197] 구현예에서, -L³-L⁴-는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 2' 탄소에 부착되어 있다. 구현예에서, -L³-L⁴-는 3' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 2' 탄소에 부착되어 있다. 구현예에서, -L³-L⁴-는 5' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 2' 탄소에 부착되어 있다.

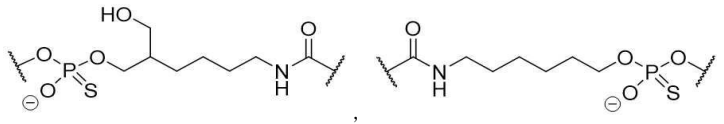
[0198] 구현예에서, -L³-L⁴-는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있다. 구현예에서, -L³-L⁴-는 3' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있다. 구현예에서, -L³-L⁴-는 5' 말단에 있는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있다.

[0199] 구현예에서, -L³-L⁴-는 독립적으로

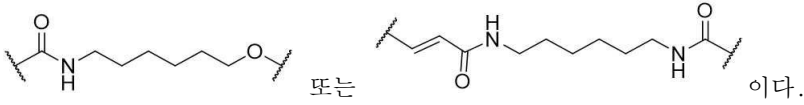


[0200]

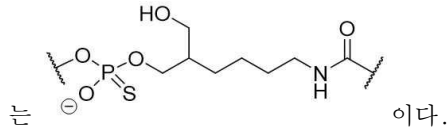
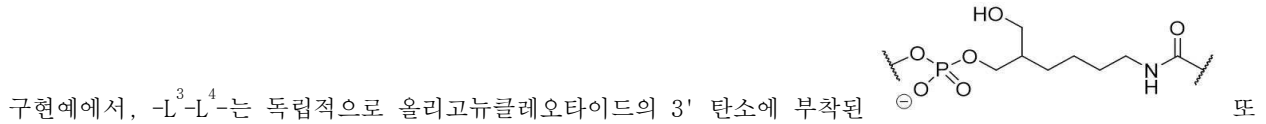
[0201]



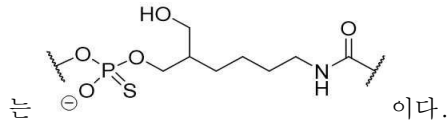
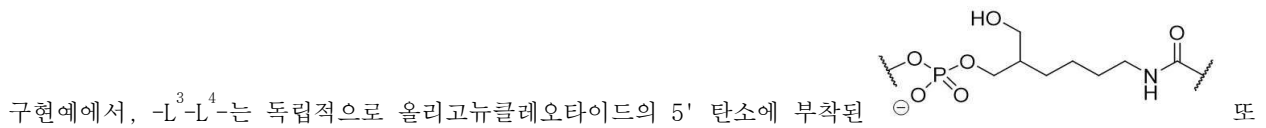
[0202]



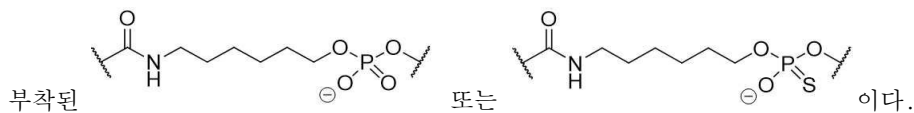
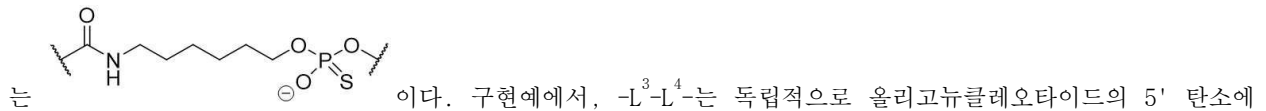
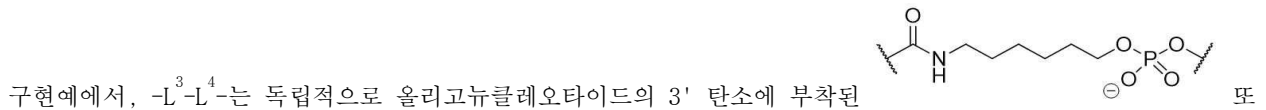
[0203]



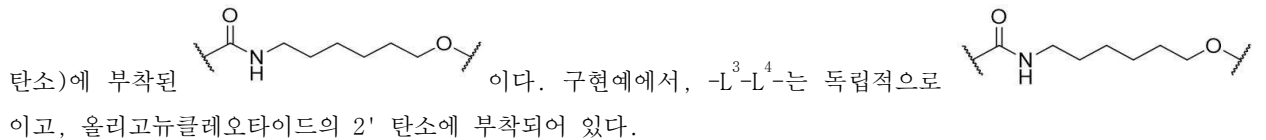
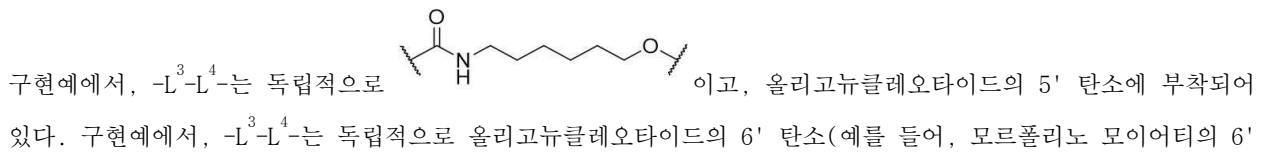
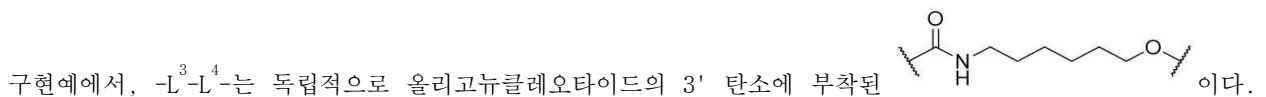
[0204]



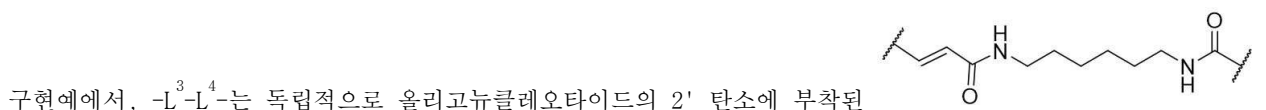
[0205]



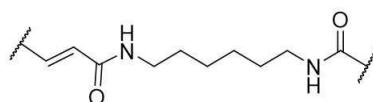
[0206]



[0207]



이다. 구현예에서, $-L^3-L^4-$ 는 독립적으로
기에 부착되어 있다.



이고, 올리고뉴클레오타이드의 핵염

[0208]

구현예에서, R^3 은 독립적으로 수소, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-NH_2$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-OH$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-SH$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-C(O)H$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-C(O)NH_2$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-NHC(O)H$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-NHC(O)OH$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-NHC(O)NH_2$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-C(O)OH$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-OC(O)H$ 이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 $-N_3$ 이다.

[0209]

구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 에틸이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 에틸이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 미치환된 에틸이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 메틸이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 치환된 메틸이다. 구현예에서, R^3 은 독립적으로 미치환된 메틸이다.

[0210]

구현예에서, L^6 은 독립적으로 $-NHC(O)-$ 이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 $-C(O)NH-$ 이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌이다.

[0211]

구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로

로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 메틸렌이다.

[0212]

구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로 미치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다.

[0213]

구현예에서, L^{6A} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고; L^{6B} 는 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 아릴렌이고; L^{6C} 는 독립적으로 결합, 미치환된 알킬렌 또는 미치환된 아릴렌이고; L^{6D} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고; L^{6E} 는 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 이다. 구현예에서, L^{6A} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6B} 는 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 아릴렌이다. 구현예에서, L^{6C} 는 독립적으로 결합, 미치환된 알킬렌 또는 미치환된 아릴렌이다. 구현예에서, L^{6D} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6E} 는 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 이다.

[0214]

구현예에서, L^{6A} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는

C₁-C₂)이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₂₀ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₁₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 결합이다.

[0215] 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 결합이다. 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 -NHC(O)-이다. 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 미치환된 아릴렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐)이다. 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 미치환된 C₆-C₁₂ 아릴렌이다. 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 미치환된 C₆-C₁₀ 아릴렌이다. 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 미치환된 페닐렌이다. 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 미치환된 나프틸렌이다. 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 미치환된 바이페닐렌이다.

[0216] 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₂₀ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₁₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₂-C₂₀, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, C₂-C₄ 또는 C₂-C₂)이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₂₀ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₁₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 아릴렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐)이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₆-C₁₂ 아릴렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 C₆-C₁₀ 아릴렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 페닐렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 미치환된 나프틸렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 결합이다.

[0217] 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₂₀ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₁₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 결합이다.

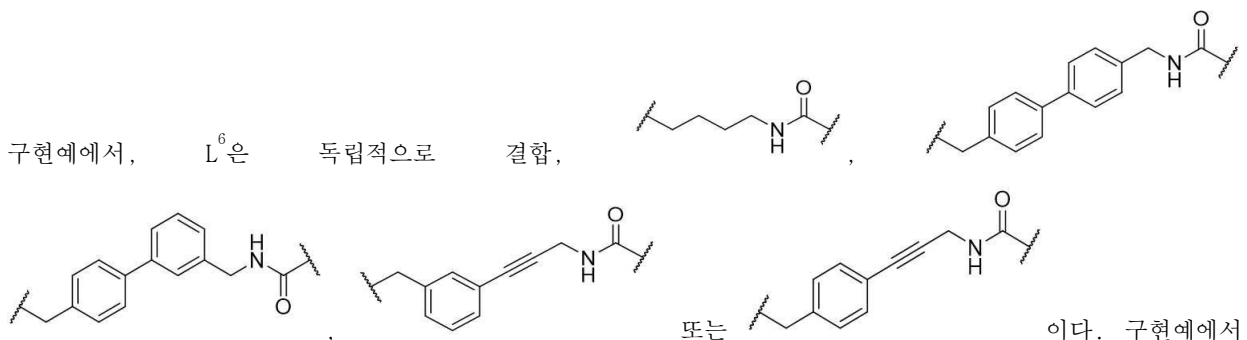
[0218] 구현예에서, L^{6E}는 독립적으로 결합이다. 구현예에서, L^{6E}는 독립적으로 -NHC(O)-이다.

[0219] 구현예에서, L^{6A}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6B}는 독립적으로 결합, -NHC(O)- 또는 미치환된 페닐렌이다. 구현예에서, L^{6C}는 독립적으로 결합, 미치환된 C₂-C₈ 알킬렌 또는 미치환

된 페닐렌이다. 구현예에서, L^{6D}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{6E}는 독립적으로 결합 또는 -NHC(O)-이다.

[0220]

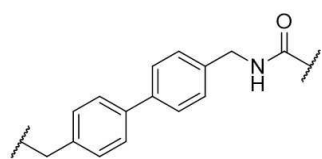
구현예에서, L^6 은 독립적으로 결합,



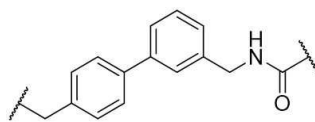
L^6 은 독립적으로 결합이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로

CCCCNC(=O)

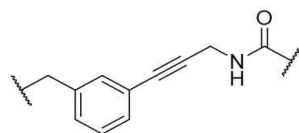
이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로



이다. 구현예에서, L^6 은 독립적으로



이다. 구현예에서,

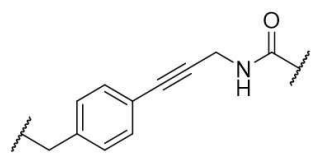
 L^6 은 독립적으로

이다.

구현예에서,

$$L^6 \frac{\partial}{\partial t}$$

독립적으로



이다.

[0221]

구현예에서, L⁵는 독립적으로 -NHC(O)-이다. 구현예에서, L⁵는 독립적으로 -C(O)NH-이다. 구현예에서, L⁵는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, L⁵는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헥테로알킬렌이다.

[0222]

구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다.

구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 메틸렌이다.

[0223]

구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원)이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 2원 내지 20원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 2원 내지 8원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 2원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 4원 내지 6원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 2원 또는 3원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 또는 미치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다. 구현예에서, L^5 는 독립적으로 미치환된 4원 또는 5원 헤테로알킬렌이다.

[0224]

구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고; L^{5B} 는 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 아릴렌이고; L^{5C} 는 독립적으로 결합, 미치환된 알킬렌 또는 미치환된 아릴렌이고; L^{5D} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고; L^{5E} 는 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5B} 는 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 아릴렌이다. 구현예에서, L^{5C} 는 독립적으로 결합, 미치환된 알킬렌 또는 미치환된 아릴렌이다. 구현예에서, L^{5D} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5E} 는 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 이다.

[0225]

구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_{12} 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_4 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^{5A} 는 독립적으로 결합이다.

[0226]

구현예에서, L^{5B} 는 독립적으로 결합이다. 구현예에서, L^{5B} 는 독립적으로 $-NHC(O)-$ 이다. 구현예에서, L^{5B} 는 독립적

으로 미치환된 아릴렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐)이다. 구현예에서, L^{5B}는 독립적으로 미치환된 C₆-C₁₂ 아릴렌이다. 구현예에서, L^{5B}는 독립적으로 미치환된 C₆-C₁₀ 아릴렌이다. 구현예에서, L^{5B}는 독립적으로 미치환된 페닐렌이다. 구현예에서, L^{5B}는 독립적으로 미치환된 나프틸렌이다.

[0227]

구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₂₀ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₁₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬닐렌(예를 들어, C₂-C₂₀, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, C₂-C₄ 또는 C₂-C₂)이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₂₀ 알킬닐렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₈ 알킬닐렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₆ 알킬닐렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₂-C₄ 알킬닐렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 에틸닐렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 아릴렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐)이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₆-C₁₂ 아릴렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 C₆-C₁₀ 아릴렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 페닐렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 미치환된 나프틸렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 결합이다.

[0228]

구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₂₀ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₁₂ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5A}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 미치환된 C₁-C₄ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 미치환된 에틸렌이다. 구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 미치환된 메틸렌이다. 구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 결합이다.

[0229]

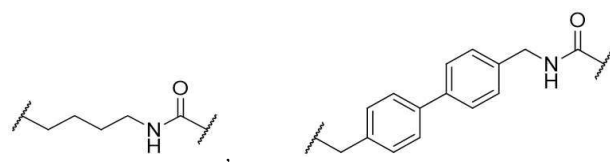
구현예에서, L^{5E}는 독립적으로 결합이다. 구현예에서, L^{5E}는 독립적으로 -NHC(O)-이다.

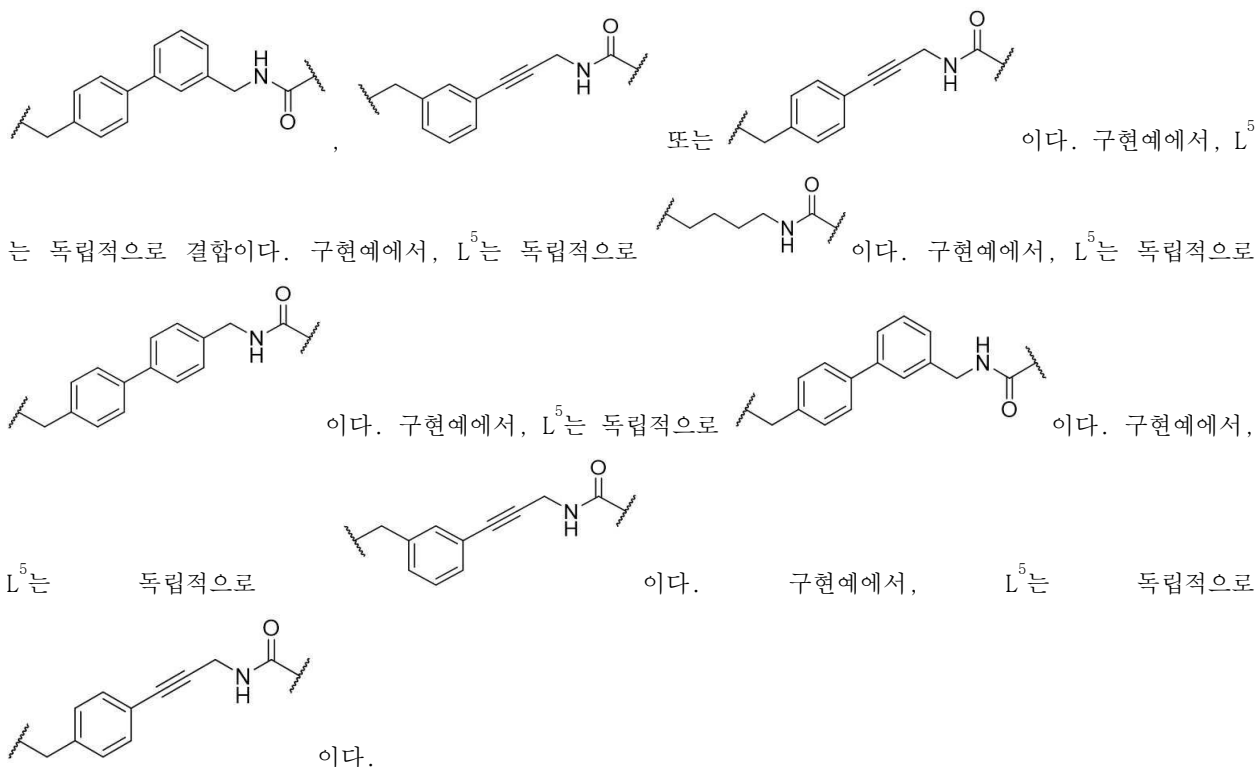
[0230]

구현예에서, L^{5A}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5B}는 독립적으로 결합, -NHC(O)- 또는 미치환된 페닐렌이다. 구현예에서, L^{5C}는 독립적으로 결합, 미치환된 C₂-C₈ 알킬닐렌 또는 미치환된 페닐렌이다. 구현예에서, L^{5D}는 독립적으로 결합 또는 미치환된 C₁-C₈ 알킬렌이다. 구현예에서, L^{5E}는 독립적으로 결합 또는 -NHC(O)-이다.

[0231]

구현예에서, L⁵는 독립적으로 결합,





[0232] 구현예에서, R¹은 미치환된 알킬(예를 들어, C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₇, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 알킬(예를 들어, C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₇, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 알킬(예를 들어, C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₇, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 불포화 알킬(예를 들어, C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₇, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다.

[0233] 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁₃-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁₄-C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁₄ 알킬이다.

[0234] 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁₃-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁₄-C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁₄ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁₅ 알킬이다.

[0235] 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁₃-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁₄-C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁₄ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁₅ 알킬이다.

[0236] 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 불포화 C₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 불포화 C₁₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 불포화 C₁₃-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 불포화 C₁₄-C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 불포화 C₁₄ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환

된 미분지형 불포화 C₁₅ 알킬이다.

[0237] 구현예에서, R²는 미치환된 알킬(예를 들어, C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₇, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다.

구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 알킬(예를 들어, C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₇, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 포화 알킬(예를 들어, C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₇, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다.

[0238] 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 불포화 알킬(예를 들어, C₁-C₂₅, C₁-C₂₀, C₁-C₁₇, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂)이다.

[0239] 구현예에서, R²는 미치환된 C₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 C₁₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 C₁₃-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 C₁₄-C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 C₁₄ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 C₁₅ 알킬이다.

[0240] 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 C₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 C₁₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 C₁₃-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 C₁₄-C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 C₁₄ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 C₁₅ 알킬이다.

[0241] 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 포화 C₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 포화 C₁₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 포화 C₁₃-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 포화 C₁₄-C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 포화 C₁₄ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 포화 C₁₅ 알킬이다.

[0242] 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 불포화 C₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 불포화 C₁₁-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 불포화 C₁₃-C₁₇ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 불포화 C₁₄-C₁₅ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 불포화 C₁₄ 알킬이다. 구현예에서, R²는 미치환된 미분지형 불포화 C₁₅ 알킬이다.

[0243] 구현예에서, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 미치환된 C₁-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 미치환된 C₉-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 미치환된 C₁₁-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 미치환된 C₁₃-C₁₉ 알킬이다.

[0244] 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 C₉-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁₁-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 C₁₃-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₉-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁₁-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 C₁₃-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₉-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁₁-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지형 포화 C₁₃-C₁₉ 알킬이다. 구현예에서, R¹은 미치환된 미분지

형 불포화 C_1-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 $C_{11}-C_{19}$ 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 $C_{13}-C_{19}$ 알킬이다.

[0245]

구현예에서, R^2 는 미치환된 C_1-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 $C_{11}-C_{19}$ 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 $C_{13}-C_{19}$ 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_1-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 $C_{11}-C_{19}$ 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 $C_{13}-C_{19}$ 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 $C_{11}-C_{19}$ 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 $C_{13}-C_{19}$ 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 $C_{11}-C_{19}$ 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 $C_{13}-C_{19}$ 알킬이다.

[0246]

L^3 은 독립적으로 결합, 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 결합, 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^3 은 독립적으로 결합, 결합,

$-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$, $-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^3 이 치환되는 경우, L^3 은 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^3 이 치환되는 경우, L^3 은 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^3 이 치환되는 경우, L^3 은 저급 치환기로 치환된다.

[0247]

L^4 는 독립적으로 결합, 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^4 는 결합, 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^4 는 결합, 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-$

$P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^4 가 치환되는 경우, L^4 는 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^4 가 치환되는 경우, L^4 는 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^4 가 치환되는 경우, L^4 는 저급 치환기로 치환된다.

[0248] R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{23} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{23} 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{23} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0249] R^{24} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{23} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^{24} 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{24} 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{23} 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{24} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0250] R^{25} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{23} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^{25} 은 독립적으로 수소이다. 구현예에서, R^{25} 은 독립적으로 미치환된 C_1-C_{23} 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^{25} 은 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0251] L^5 는 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어,

어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아틸렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아틸렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L⁵는 독립적으로 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌(예를 들어, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ 또는 C₅-C₆), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아틸렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아틸렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L⁵는 독립적으로 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂), 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ 또는 C₅-C₆), 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아틸렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아틸렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L⁵가 치환되는 경우, L⁵는 치환기로 치환된다. 구현예에서, L⁵가 치환되는 경우, L⁵는 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L⁵가 치환되는 경우, L⁵는 저급 치환기로 치환된다.

[0252]

L^{5A} 는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5A} 는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서,

L^{5A} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5A} 가 치환되는 경우, L^{5A} 는 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{5A} 가 치환되는 경우, L^{5A} 는 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{5A} 가 치환되는 경우, L^{5A} 는 저급 치환기로 치환된다.

[0253]

L^{5B} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5B} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5B} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5B} 가 치환되는 경우, L^{5B} 는 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{5B} 가 치환되는 경우, L^{5B} 는 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{5B} 가 치환되는 경우, L^{5B} 는 저급 치환기로 치환된다.

[0254]

L^{5C}는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₃), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는

C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ 또는 C₅-C₆), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5D}는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂), 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ 또는 C₅-C₆), 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아릴렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5D}가 치환되는 경우, L^{5D}는 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{5D}가 치환되는 경우, L^{5D}는 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{5D}가 치환되는 경우, L^{5D}는 저급 치환기로 치환된다.

[0256]

L^{5E}는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ 또는 C₅-C₆), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5E}는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌(예를 들어, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ 또는 C₅-C₆), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C₆-C₁₂, C₆-C₁₀, 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{5E}가 치환되는 경우, L^{5E}는 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{5E}가 치환되는 경우, L^{5E}는 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{5E}가 치환되는 경우, L^{5E}는 저급 치환

L^0 은 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된 (예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헥테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헥테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헥테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^0 은 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된 (예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헥테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌 (예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헥테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헥테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^0 은 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 미치환된 헥테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 미치환된 헥테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 미치환된 헥테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^0 이 치환되는 경우, L^0 은 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^0 이 치환되는 경우, L^0 은 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^0 이 치환되는 경우, L^0 은 저급 치환기로 치환된다.

L^{6A} 는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1 - C_{20} , C_1 - C_{12} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_4 또는 C_1 - C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3 - C_{10} , C_3 - C_8 , C_3 - C_6 , C_4 - C_6 또는 C_5 - C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6 - C_{12} , C_6 - C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{6A} 는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기,

L^{6C} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{6C} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{6C} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{6C} 가 치환되는 경우, L^{6C} 는 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{6C} 가 치환되는 경우, L^{6C} 는 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{6C} 가 치환되는 경우, L^{6C} 는 저급 치환기로 치환된다.

L^(6D)는 결합, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NH-, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C₁-C₂₀, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ 또는 C₁-C₂), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C₃-C₁₀, C₃-C₈, C₃-C₆, C₄-C₆ 또는 C₅-C₆), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기,

L^{GE} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{GE} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서,

L^{6E} 는 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 미치환된 시클로알킬렌(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 미치환된 헤테로시클로알킬렌(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 미치환된 아릴렌(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 미치환된 헤테로아릴렌(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, L^{6E} 가 치환되는 경우, L^{6E} 는 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{6E} 가 치환되는 경우, L^{6E} 는 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^{6E} 가 치환되는 경우, L^{6E} 는 저급 치환기로 치환된다.

[0263]

구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 알킬렌(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다.

[0264]

구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 미치환된 헤테로알킬렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알케닐렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 은 독립적으로 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알케닐렌(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 10원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 또는 2원 내지 4원)이다. 구현예에서, L^7 이 치환되는 경우, L^7 은 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^7 이 치환되는 경우, L^7 은 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예에서, L^7 이 치환되는 경우, L^7 은 저급 치환기로 치환된다.

[0265]

구현예에서, R^1 은 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0266]

구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 C_1-C_2 알킬이다.

[0267] 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 C_1-C_2 알킬이다.

[0268] 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_1-C_2 알킬이다.

[0269] 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 불포화 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_1-C_2 알킬이다.

[0270] 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_2 알킬이다.

[0271] 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_2 알킬이다.

[0272] 구현예에서, R^1 은 미치환된 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 분지형 불포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^1 은 미치환된 미분지형 불포화 C_9-C_{19} 알킬이다.

[0273] 구현예에서, R^2 는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_1-C_2 알킬이다.

[0274] 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 C_1-C_2 알킬이다.

[0275] 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_1-C_2 알킬이다.

[0276] 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_1-C_2 알킬이다.

[0277] 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 불포화 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 불포화 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_1-C_2 알킬이다.

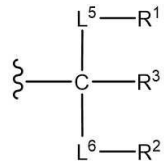
[0278] 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_2 알킬이다.

- [0279] 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 알킬(예를 들어, C_1-C_{25} , C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2)이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_{25} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_{20} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_{12} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_8 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_6 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_4 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_1-C_2 알킬이다.
- [0280] 구현예에서, R^2 는 미치환된 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 분지형 불포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 포화 C_9-C_{19} 알킬이다. 구현예에서, R^2 는 미치환된 미분지형 불포화 C_9-C_{19} 알킬이다.
- [0281] 구현예에서, R^3 은 수소, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 알킬(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로알킬(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 시클로알킬(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로시클로알킬(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 아릴(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 또는 미치환된 헤테로아릴(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, R^3 은 수소, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 알킬(예를 들어, C_1-C_{20} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 또는 C_1-C_2), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로알킬(예를 들어, 2원 내지 20원, 2원 내지 12원, 2원 내지 8원, 2원 내지 6원, 4원 내지 6원, 2원 또는 3원, 또는 4원 또는 5원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 시클로알킬(예를 들어, C_3-C_{10} , C_3-C_8 , C_3-C_6 , C_4-C_6 또는 C_5-C_6), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로시클로알킬(예를 들어, 3원 내지 10원, 3원 내지 8원, 3원 내지 6원, 4원 내지 6원, 4원 또는 5원, 또는 5원 또는 6원), 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 아릴(예를 들어, C_6-C_{12} , C_6-C_{10} , 또는 페닐), 또는 치환된(예를 들어, 치환기, 크기 제한된 치환기 또는 저급 치환기로 치환된) 헤테로아릴(예를 들어, 5원 내지 12원, 5원 내지 10원, 5원 내지 9원, 또는 5원 또는 6원)이다. 구현예에서, R^3 이 치환되는 경우, R^3 은 치환기로 치환된다. 구현예에서, R^3 이 치환되는 경우, R^3 은 크기 제한된 치환기로 치환된다. 구현예

에서, R^3 이 치환되는 경우, R^3 은 저급 치환기(예를 들어, 옥소)로 치환된다.

[0282] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은, 임의의 양태, 구현예, 청구범위, 도면, 표 (예를 들어, 표 1 내지 표 5 및 표 A 내지 표 O), 실시예 또는 반응식(예를 들어, 반응식 I, 반응식 II, 반응식 III 및 반응식 IV)을 포함하여 상기 기재된 모티프(예를 들어, 화학식 (IV) 또는 화학식 (IV-a))를 포함한다.

[0283] 구현예에서, 흡수 도메인은 하기 구조로 표시된다:

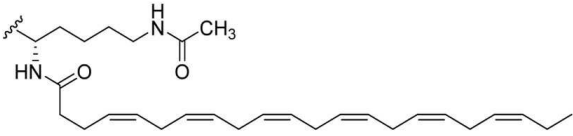
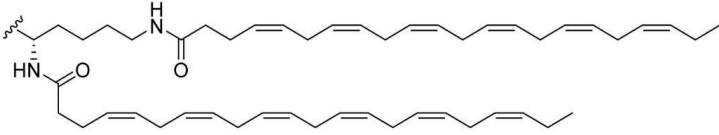
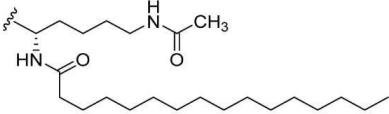
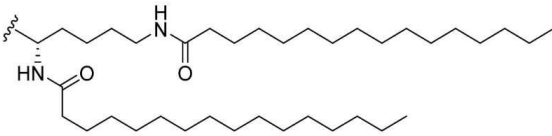
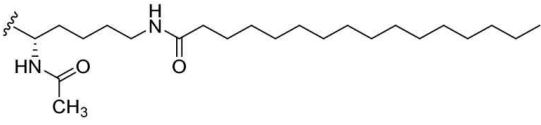
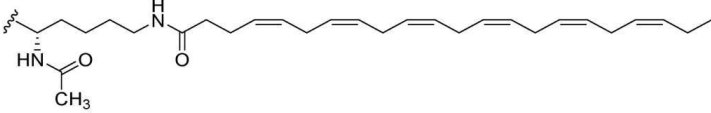
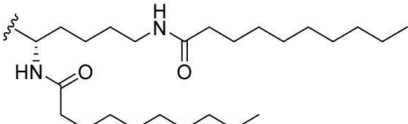


[0284] (IV-a). R^1 , R^2 , R^3 , L^5 및 L^6 은 상기 기재된 바와 같다.

[0285] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 하기 표 1에 제시된 구조를 갖는 흡수 도메인을 하나 이상 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-01 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-03 도메인 1을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-06 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-08 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-11 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-13 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-30 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-31 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-32 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-33 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-34 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-35 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-36 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-39 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-43 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-44 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-45 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-46 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-50 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-51 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-52 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-53 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-54 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-01-55 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-03-06 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-03-50 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-03-51 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-03-52 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-03-53 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-03-54 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-03-55 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-04-01 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-05-01 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-06-06 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-06-50 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-06-51 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-06-52 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-06-53 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-06-54 도메인을 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 1의 DTx-06-55 도메인

[illegible]

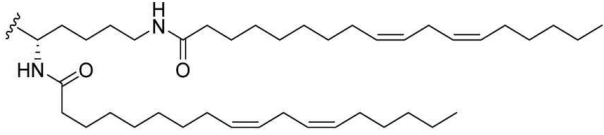
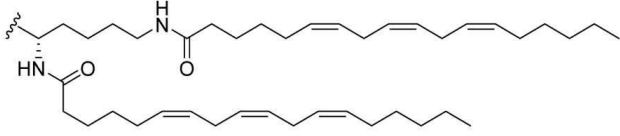
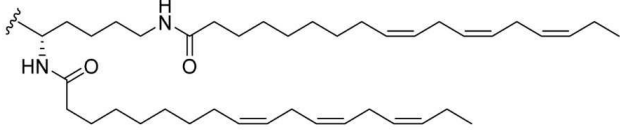
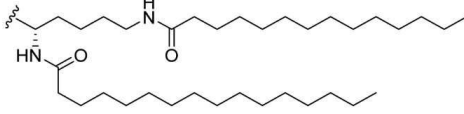
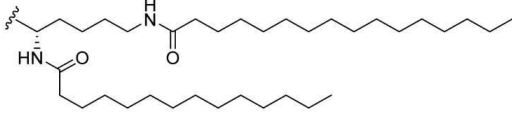
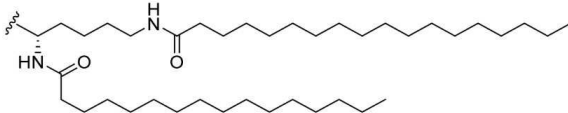
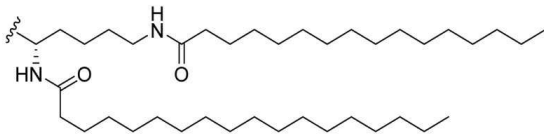
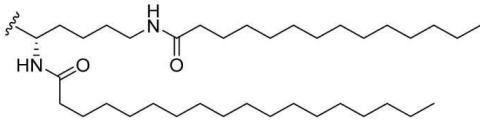
표 1: 흡수 도메인

모티프 명칭	구조
DTx-01-01	
DTx-01-03	
DTx-01-06	
DTx-01-08	
DTx-01-11	
DTx-01-13	
DTx-01-30	

[0286]

DTx-01-31	
DTx-01-32	
DTx-01-33	
DTx-01-34	
DTx-01-35	
DTx-01-36	
DTx-01-39	
DTx-01-43	

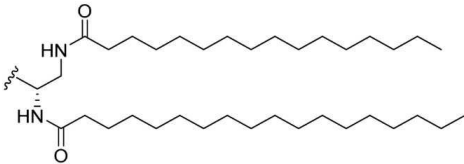
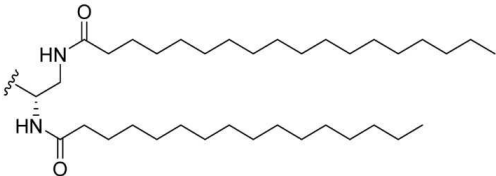
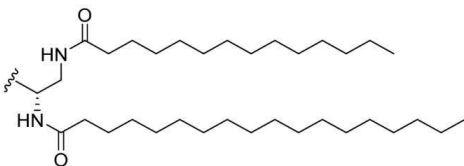
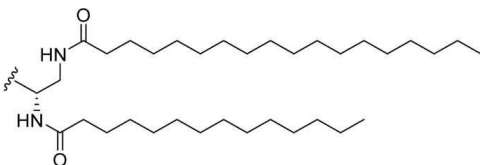
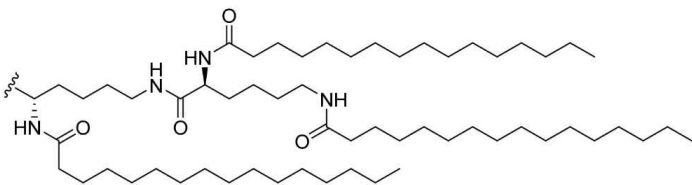
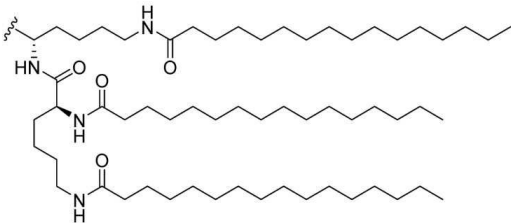
[0287]

DTx-01-44	
DTx-01-45	
DTx-01-46	
DTx-01-50	
DTx-01-51	
DTx-01-52	
DTx-01-53	
DTx-01-54	

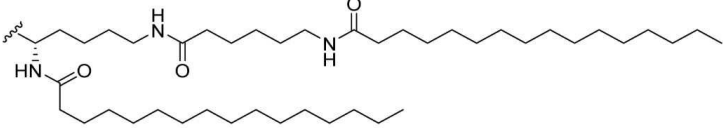
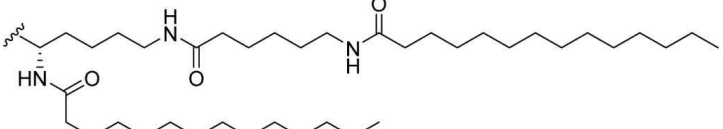
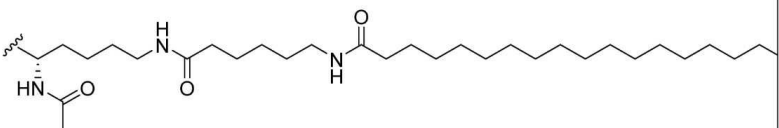
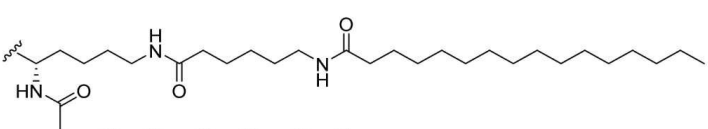
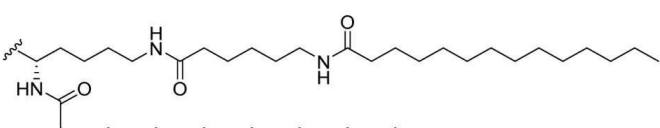
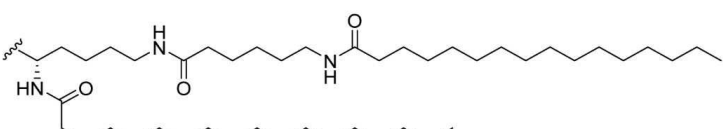
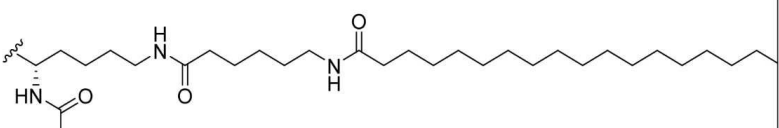
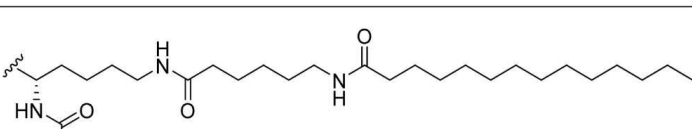
[0288]

DTx-01-55	
DTx-03-06	
DTx-03-08	
DTx-03-09	
DTx-03-50	
DTx-03-51	

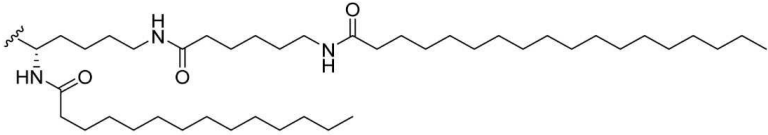
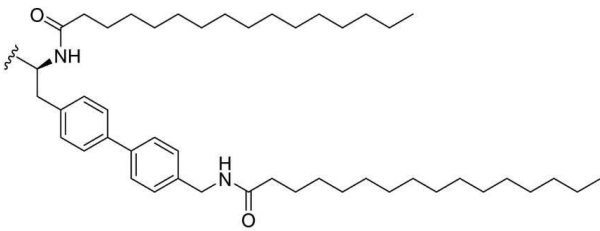
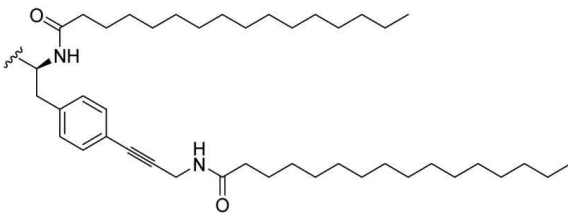
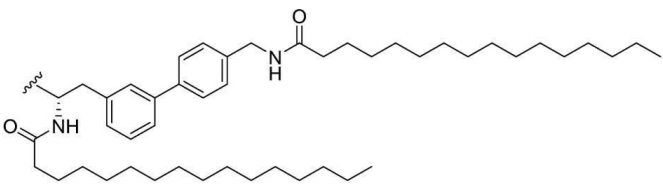
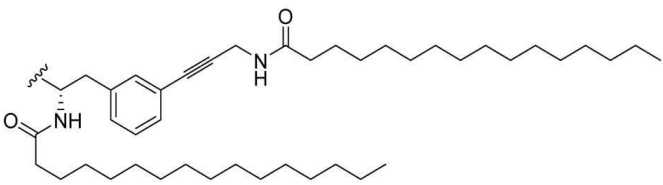
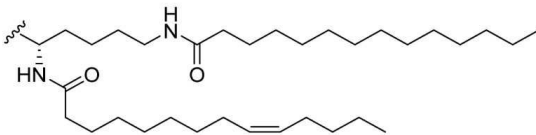
[0289]

DTx-03-52	
DTx-03-53	
DTx-03-54	
DTx-03-55	
DTx-04-01	
DTx-05-01	

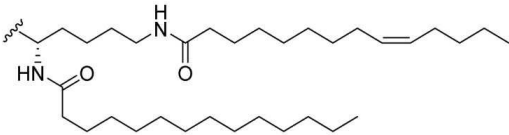
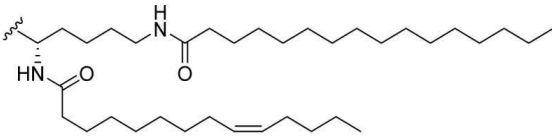
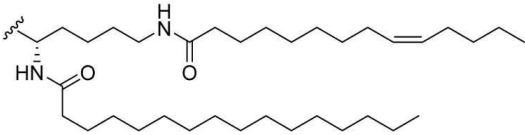
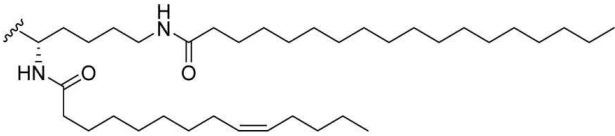
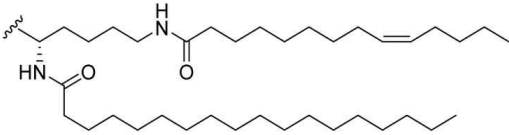
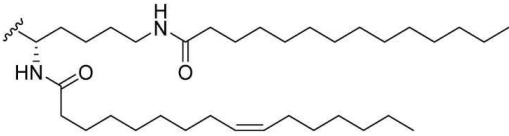
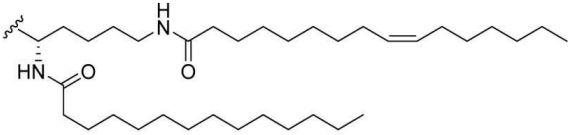
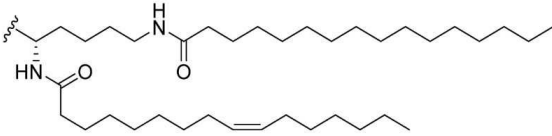
[0290]

DTx-06-06	
DTx-06-08	
DTx-06-09	
DTx-06-50	
DTx-06-51	
DTx-06-52	
DTx-06-53	
DTx-06-54	

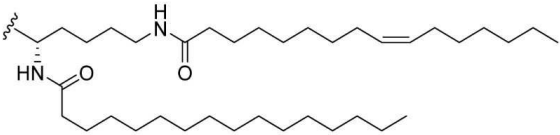
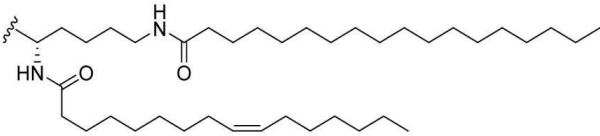
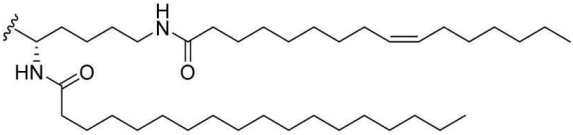
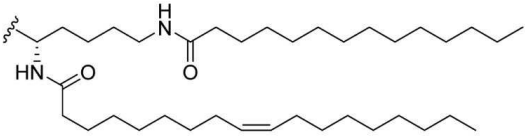
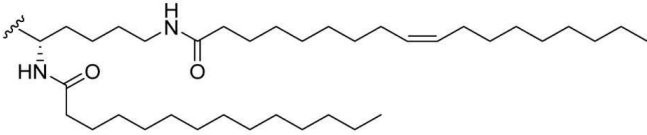
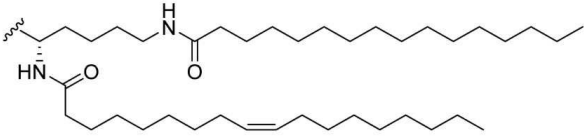
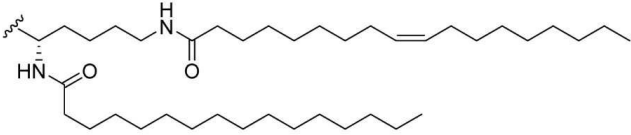
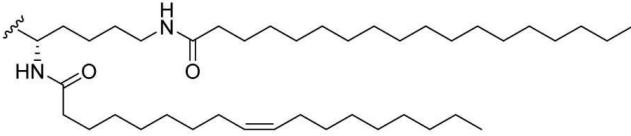
[0291]

DTx-06-55	
DTx-08-01	
DTx-09-01	
DTx-10-01	
DTx-11-01	
DTx-01-60	

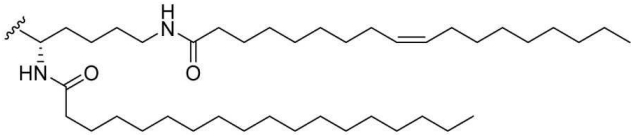
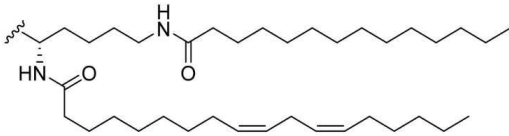
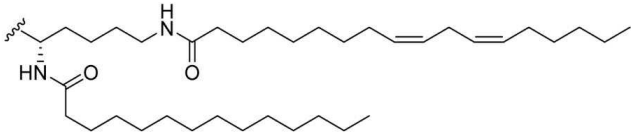
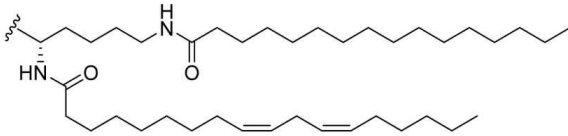
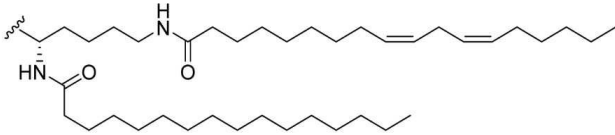
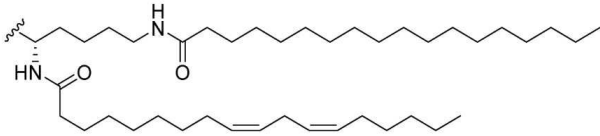
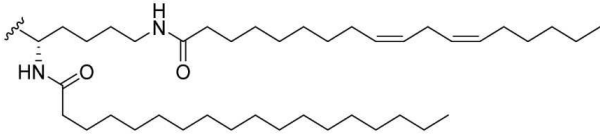
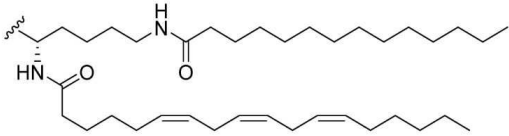
[0292]

DTx-01-61	
DTx-01-62	
DTx-01-63	
DTx-01-64	
DTx-01-65	
DTx-01-66	
DTx-01-67	
DTx-01-68	

[0293]

DTx-01-69	
DTx-01-70	
DTx-01-71	
DTx-01-72	
DTx-01-73	
DTx-01-74	
DTx-01-75	
DTx-01-76	

[0294]

DTx-01-77	
DTx-01-78	
DTx-01-79	
DTx-01-80	
DTx-01-81	
DTx-01-82	
DTx-01-83	
DTx-01-84	

[0295]

DTx-01-93	
DTx-01-94	
DTx-01-95	
DTx-01-96	
DTx-01-97	
DTx-01-98	
DTx-01-99	
DTx-01-100	
DTx-01-101v2	

구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 5'-말단 포스페이트기를 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 펜타푸라노실 당의 5' 탄소에 변형을 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 펜타푸라노실 당의 3' 탄소에 변형을 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 펜타푸라노실 당의 2' 탄소에 변형을 포함한다.

구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 당 모이어티를 포함한다. 구현예에서, 올리고

고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 당 모이어티를 포함한다. 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 2'-변형을 포함하며, 즉, 당 모이어티는 RNA의 자연 발생 2'-OH 또는 DNA의 2'-H에 비해 펜타푸라노실 당의 2' 탄소에서 변형되어 있다. 구현예에서, 2'-변형은 2'-플루오로, 2'-OCF₃, 2'-O-CH₃("2'-OMe" 또는 "2'-O-메틸"로도 지칭됨), 2'-OCH₂CH₂OCH₃("2'-O-메톡시에틸" 또는 "2'-MOE"로도 지칭됨), 2'-O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂-O-N(CH₃)₂, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ 및 -O-CH₂-C(=O)-N(H)CH₃에서 선택된다. 구현예에서, 2'-변형은 2'-플루오로 변형이다. 구현예에서, 2'-변형은 2'-O-메틸 변형이다. 구현예에서, 2'-변형은 2'-O-메톡시에틸 변형이다.

[0301] 구현예에서, 2'-변형은, 리보오스가 2' 탄소와 4' 탄소 사이에 공유결합 연결을 갖는 이중고리형 당(bicyclic sugar) 변형이다. 이러한 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드는 "이중고리형 핵산" 또는 "BNA"로 지칭될 수 있다. 구현예에서, 이중고리형 당 변형의 공유결합 연결은 "LNA"로도 공지된 4'-CH₂-O-2' 연결(메틸렌 옥시)이다. 구현예에서, 이중고리형 당 변형의 공유결합 연결은 "ENA"로도 공지된 4'-(CH₂)₂-O-2' 연결(에틸렌 옥시)이다. 구현예에서, 이중고리형 당 변형의 공유결합 연결은 "구속된(constrained) 에틸" 또는 "cEt"로도 공지된 4'-CH(CH₃)-O-2' 연결(메틸(메틸렌옥시))이다. 구현예에서, 이중고리형 당 변형의 공유결합 연결은 "c-MOE"로도 공지된 4'-CH(CH₂-OMe)-O-2' 연결이다. 구현예에서, 이중고리형 당 변형의 공유결합 연결은 4'-CH₂-N(CH₃)-O-2' 연결이다. 구현예에서, 이중고리형 당 변형의 공유결합 연결은 4'-CH₂-N(H)-O-2' 연결이다. 구현예에서, 이중고리형 당 변형은 알파 입체배치의 D 당이다. 이러한 특정 구현예에서, 이중고리형 당 변형은 베타 입체배치의 D 당이다. 이러한 특정 구현예에서, 이중고리형 당 변형은 알파 입체배치의 L 당이다. 이러한 특정 구현예에서, 이중고리형 당 변형은 베타 입체배치의 L 당이다.

[0302] 구현예에서, 변형된 당 모이어티는 "잠금 해제된 당(unlocked sugar) 변형"으로도 공지된, 당 고리의 2' 탄소와 3' 탄소 사이의 결합이 결여된 비(非)고리형 뉴클레오시드 유도체이다.

[0303] 구현예에서, 변형된 당 모이어티는, 펜타푸라노실 당이 6원 메틸렌모르폴린 고리로 대체된 모르폴리노 모이어티이다.

[0304] 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 모르폴리노 모이어티의 6' 탄소에 변형을 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 모르폴리노 모이어티의 3' 질소에 변형을 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 모르폴리노 모이어티의 2' 탄소에 변형을 포함한다.

[0305] 구현예에서, 펜타푸라노실 당의 산소가 황으로 대체되어, 티오-당이 형성된다. 구현예에서, 티오-당은 2' 탄소에서 변형되어 있다.

[0306] 구현예에서, 변형된 당 모이어티는, 펜타푸라노실 당이 6원 무수헥시톨(anhydrohexitol) 고리로 대체된 헥시톨 핵산 모이어티이다. 구현예에서, 헥시톨 뉴클레오타이드는 3' 위치에서 변형되어 있다.

[0307] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로디아미다이트 연결이다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 연결이다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 보라노포스포네이트 연결이다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 O-메틸포스포로아미다이트 연결이다. 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로아미데이트 연결이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 양이온성 백본을 함유한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 비이온성 백본을 함유한다.

[0308] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 변형된 핵염기는 5-히드록시메틸시토신, 7-테아자구아닌 및 7-테아자아데닌에서 선택된다. 구현예에서, 변형된 핵염기는 7-테아자아데닌, 7-테아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈에서 선택된다. 구현예에서, 변형된 핵염기는 2-아미노프로필아데닌, 5-프로필닐우라실 및 5-프로필닐시토신을 포함하는, 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린에서 선택된다.

[0309] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 유도한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 45의 스킵핑을 유도한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 51의 스킵핑을 유도한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클

레오타이드는 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 53의 스킵핑을 유도한다.

- [0310] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 디스트로핀 pre-mRNA의 스플라이스 공여 부위, 스플라이스 수용 부위, 엑손 스플라이싱 인핸서(ESE), 스플라이싱 분기점, 엑손 인식 서열 또는 스플라이스 인핸서에 상보적이다.
- [0311] 구현예에서 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 디스트로핀 pre-mRNA의 어닐링 부위에 상보적이다. 특정 어닐링 부위와 핵염기 서열은 표 2에 제시되어 있다. 구현예에서, 어닐링 부위는 표 2의 어닐링 부위 중 어느 하나에서 선택된다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택된다.
- [0312] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 8개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 9개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 10개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 11개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 12개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 13개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 14개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 15개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 16개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 17개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 18개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 19개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 20개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 21개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 22개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 23개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 24개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 25개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 26개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 27개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 28개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 29개의 연속된 핵염기를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 표 2에서 선택되는 핵염기 서열의 적어도 30개의 연속된 핵염기를 포함한다.

표 2: 디스트로핀을 표적으로 하는 어닐링 부위와 핵염기 서열

어닐링 부위	핵염기 서열 (5'→3')	서열번호
H51A(+66+95)	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	1
H53A(+36+60)	GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC	2
H45A(-03+19)	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	3
H51A(+68+87)	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	4
H53A(+36+56)	CGCTGCCCAATGCCAUCC	5
H45A(-10+8)	CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTC	6
H10A(+130+149)	UUAGAAAUCUCUCCUUGUGC	7
H10A(+98+119)	UCCUCAGCAGAAAGAAGCCACG	8
H10A(-33-14)	UAAAUUGGGUGUUACACAAU	9
H11A(+118+140)	CUUGAAUUUAGGAGAUUCAUCUG	10
H11A(+75+97)	CAUCUUCUGAUAAUUUCCUGUU	11
H11D(+11-09)	AGGACUUACUUGCUUUGUUU	12
H11D(+26+49)	CCCUGAGGCAUCCCAUCUUGAAU	13
H12A(+11+30)	UUCUGGAGAUCCAUAUAAAC	14
H12A(+52+75)	UCUUCUGUUUUUGUUAGCCAGUCA	15
H12A(-10+10)	UCUAUGUAAACUGAAAAUUU	16
H13A(+55+75)	UUCAUCAACUACCACCACCAU	17
H13A(+77+100)	CAGCAGUUGCGUGAUCUCCACUAG	18
H13D(+06-19)	CUAAGCAAAAUAUUCUGACCUUAAG	19
H14A(+14+35)	CAUCUACAGAUGUUUGCCCAUC	20
H14A(+37+64)	CUUGUAAAAGAACCCAGCGUCUUCUGU	21
H14A(+51+73)	GAAGGAUGUCUUGUAAAAGAACC	22
H14A(+61+80)	CAUUUGAGAAGGAUGUCUUG	23
H14A(-12+12)	AUCUCCCAAUACCUGGAGAAGAGA	24
H14D(+14-10)	CAUGACACACCUUGUUCUUCAGUAA	25
H14D(-02+18)	ACCUGUUCUUCAGUAAGACG	26
H15A(+08+28)	UUUCUGAAAGCCAUGCACUAA	27
H15A(+48+71)	UCUUUAAAGCCAGUUGUGUGAAUC	28
H15A(-12+19)	GCCAUGCACUAAAAGGCACUGCAAGACAUU	29
H15D(+17-08)	GUACAUACGCCAGUUUUUGAAGAC	30
H16A(+105+126)	GUUAUCCAGCCAUGCUUCCGUC	31
H16A(+12+37)	UGGAUUGCUUUUUCUUUUCUAGAUC	32
H16A(+45+67)	GAUCUUGUUUGAGUGAAUACAGU	33
H16A(+87+109)	CCGUCUUCUGGGUCACUGACUUA	34
H16A(+92+116)	CAUGCUUCCGUCUUCUGGGUCACUG	35
H16A(-06+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	36

[0313]

H16A(-06+25)	UCUUUUCUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	37
H16A(-07+13)	CCGCUUUUAAAACCUGUUA	38
H16A(-07+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	39
H16A(-12+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUAACAA	40
H16D(+05-20)	UGAUAUUUGGUAUCACUAACCUGUG	41
H16D(+12-11)	GUAUCACUAACCUGUGCUGUAC	42
H19A(+35+53)	CAGCAGUAGUUGUCAUCUGC	43
H19A(+35+65)	GCCUGAGCUGAUCUGCUGGCAUCUUGCAGUU	44
H20A(+149+168)	CUGCUGGCAUCUUGCAGUu	45
H20A(+149+170)	CAGCAGUAGUUGUCAUCUGCUC	46
H20A(+185+203)	AUCUGCAUUAACACCCUCUAGAAAG	47
H20A(+30+53)	CCGGCUGUUCAGUUGUUCUGAGGC	48
H20A(+44+63)	AUUCGAUCCACCGGCUGUUC	49
H20A(+44+71)	CUGGCAGAAUUCGAUCCACCGGCUGUUC	50
H20A(-08+17)	CCGGCUGUUCAGUUGUUCUGAGGC	51
H20A(-11+17)	AUCUGCAUUAACACCCUCUAGAAAGAAA	52
H20D(+08-20)	GAAGGAGAAGAGAUUCUUAACCUUACAAA	53
H21A(+08+31)	GUUGAAGAUCUGAUAGCCGGUUGA	54
H21A(+85+106)	CUGCAUCCAGGAACAUGGGUCC	55
H21A(+85+108)	GUCUGCAUCCAGGAACAUGGGUC	56
H21A(-06+16)	GCCGGUUGACUUAUCCUGUGC	57
H21D(+18-07)	UACUUCUGUCUGUAGCUuuuuu	58
H22A(+125+106)	CUGCAAUCCCCGAGUCUCUGC	59
H22A(+22+45)	CACUCAUGGUCUCCUGAUAGCGCA	60
H22A(+47+69)	ACUGCUGGACCCAUGUCCUGAUG	61
H22A(+80+101)	CUAAGUUGAGGUUAUGGAGAGU	62
H22D(+13-11)	UAUUCACAGACCUGCAAUuuccc	63
H23A(+18+39)	UAGGCCACUUGUUGCUCUUGC	64
H23A(+34+59)	ACAGUGGUGCUGAGAUAGUAUAGGCC	65
H23A(+72+90)	UUCAGAGGGCGCUUUCUUC	66
H24A(+48+70)	GGGCAGGCCAUUCCUCCUUCAGA	67
H24A(+9+36)	CTGGGCUGAAUUGUCUGAAUAUCACUG	68
H24A(-02+22)	UCUUCAGGGUUUGUAUGUGAUUCU	69
H25A(+131+156)	CUGUUGGCACAUGUGAUCCACUGAG	70
H25D(+16-08)	GUCUAUACCUGUUGGCACAUGUGA	71
H26A(+132+156)	UGC UUUCUGUAAUUAUCUGGAGUU	72
H26A(+68+92)	UGUGUCAUCCAUUCGUGCAUCUCUG	73
H26A(-07+19)	CCUCCUUUCUGGCAUAGACCUUCCAC	74
H27A(+82+106)	UUAAGGCCUCUUGUGCUACAGGUGG	75

[0314]

H27A(-4+19)	GGGCCUCUUCUUUAGCUCUCUGA	76
H27D(+19-03)	GACUCCAAAGUCUUGCAUUUC	77
H28A(+99+124)	CAGAGAUUUCUCAGCUCCGCCAGGA	78
H28A(-05+19)	GCCAACAUGCCCAAACUCCUAAAG	79
H28D(+16-05)	CUUACAUCUAGCACCUCAGAG	80
H29A(+18+42)	AUUUGGGUUAUCCUCUGAAUGUCGC	81
H29A(+57+81)	UCCGCCAUCUGUUAGGGUCUGUGCC	82
H29D(+17-05)	CAUACCUCUUAUGUAGUUCUC	83
H30A(+122+147)	CAUUUGAGCUGCGUCCACCUUGUCUG	84
H30A(+25+50)	UCCUGGGCAGACUGGAUGCUCUGUUC	85
H30D(+19-04)	UUGCCUGGGCUUCCUGAGGCAUU	86
H31A(+05+25)	GACUUGUCAAUUCAGAUUGGA	87
H31D(+03-22)	UAGUUUCUGAAAUAACAUAUACCUG	88
H31D(+04-20)	GUUUCUGAAAUAACAUAUACCUGU	89
H31D(+06-18)	UUCUGAAAUAACAUAUACCUGUGC	90
H32A(+10+32)	CGAAACUUAUGGAGACAUCUUG	91
H32A(+151+170)	CAAUGAUUUAGCUGUGACUG	92
H32A(+49+73)	CUUGUAGACGCUGCUCAAAAUUGGC	93
H32D(+04-16)	CACCAGAAAUAACUACCACA	94
H33A(+30+56)	GUCUUUAUCACCAUUUCCACUUCAGAC	95
H33A(+53+76)	UCUGUACAAUCUGACGUCCAGUCU	96
H33A(+64+88)	CCGUCUGCUUUUUCUGUACAAUCUG	97
H33D(+09-11)	CAUGCACACACCUUUGCUcc	98
H34A(+143+165)	CCAGGCAACUUCAGAAUCCAAAU	99
H34A(+46+70)	CAUUCAUUUCUUCGCAUCUACG	100
H34A(+72+96)	CUGUAGCUGCCAGCCAUUCUGUCAAG	101
H34A(+83+104)	UCCAUAUCUGUAGCUGCCAGCC	102
H34A(+95+120)	UGAUCUCUUUGUCAAUCCAUUUCUG	103
H34A(-20+10)	UUUCUGUUACCUGAAAAGAAUUAUAAUGAA	104
H34D(+10-20)	UUCAGUGAUUAGGUUUUACCUUCCCCAG	105
H35A(+116+135)	CCAGUUACUUAUUCAGAAGAC	106
H35A(+141+161)	UCUUCUGCUCGGGAGGUGACA	107
H35A(+24+43)	UCUUCAGGUGCACCUUCUGU	108
H36A(+26+50)	UGUGAUGUGGUCCACAUUCUGGUCA	109
H36A(-02+18)	CCAUGUGUUUCUGGUAAUcc	110
H37A(+134+157)	UUCUGUGUGAAAUGGCUGCAAUC	111
H37A(+26+50)	CGUGUAGAGUCCACCUUUGGGCGUA	112
H37A(+82+105)	UACUAAUUUCCUGCAGUGGUCACC	113
H38A(+59+83)	UGCUGAAUUUCAGCCUCCAGUGGUU	114

[0315]

H38A(+88+112)	UGAAGUCUCCUCUUUCAGAUUCAC	115
H38A(-01+19)	CCUUCAAAGGAAUGGAGGcc	116
H39A(+102+121)	UUGUCUGUAAACAGCUGCUGU	117
H39A(+39+58)	GUUGUAAGUUGUCUCCUCuu	118
H39A(+62+85)	CUGGCUUUCUCUCAUCUGUGAUUC	119
H39D(+10-10)	GCUCUAAUACCUUGAGAGCA	120
H3A(+30+50)	CUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	121
H3A(+30+54)	GCGCCUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	122
H3A(+30+60)	UAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	123
H3A(+35+65)	AGGUCUAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAGGU	124
H3A(+37+61)	CUAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAG	125
H3A(-06+20)	UCAAU AUGCUGCUUCCCAAACUGAAA	126
H3D(+19-03)	UACCAGUUUUUGCCCUGUCAGG	127
H3D(+46-21)	CUUCGAGGAGGUCUAGGAGGCGCCUC	128
H40A(+129+153)	CUUU AUUUUCCUUUCAUCUCUGGGC	129
H40A(-05+17)	CUUUGAGACCUCAAAUCCUU	130
H42A(+86+109)	GGGCUUGUGAGACAUGAGUGAUUU	131
H42A(-04+23)	AUCGUUUCUUCACGGACAGUGUGCUGG	132
H42D(+19-02)	ACCUUCAGAGGACUCCUCUUGC	133
H43A(+101+120)	GGAGAGAGCUUCCUGUAGcu	134
H43A(+78+100)	UCACCCUUUCCACAGGCGUUGCA	135
H43D(+10-15)	UAUGUGUUACCUACCCUUGUCGGUC	136
H44A(+85+104)	UUUGUGUCUUUCUGAGAAAC	137
H44A(-06+14)	AUCUGUCAAUUCGCCUGCAG	138
H44D(+10-10)	AAAGACUUACCUUAAGAUAC	139
H45A(+125+151)	UGCAGACCUCUGCCACCGCAGAUUCA	140
H45A(+71+90)	UGUUUUUGAGGAUUGCUGAA	141
H45A(+91+110)	UCCUGUAGAAUACUGGCAUC	142
H45A(-06+20)	CCAAUGCCAUCCUGGAGUCCUGUAA	143
H45D(+16-04)	CUACCUCUUUUUUCUGUCUG	144
H46A(+107+137)	CAAGCUUUUCUUUUAGUUGCUGCUCUUUCC	145
H46A(+50+77)	CUGCUUCCUCCAACCAUAAAACAAAUUC	146
H46A(+86+115)	CUCUUUCCAGGUUCAAGUGGGAUACUAGC	147
H46A(+90+109)	UCCAGGUUCAAGUGGGAUAC	148
H46A(-10+20)	UAUUCUUUUGUUCUUCUAGCCUGGAGAAAG	149
H46D(+16-04)	UUACCUUGACUUGCUCUAAAGC	150
H47A(+76+100)	GCUCUUCUGGGCUUAUGGGAGCACU	151
H47A(-9+12)	UUCACCAGUAACUGAAACAG	152
H47D(+25-02)	CUUCCACUCAGAGCUCAGAUCUUCUAA	153

[0316]

H4A(+11+40)	UGUUCAGGGCAUGAACUCUUGUGGAUCCUU	154
H4A(+13+32)	GCAUGAACUCUUGUGGAU ^{cc}	155
H4D(+04-16)	CCAGGGUACUACUUACAUUA	156
H4D(-24-44)	AUCGUGUGUCACAGCAUCCAG	157
H50A(+02+30)	CCACUCAGAGCUCAGAUUCUUAACUUCC	158
H50A(+07+33)	GGGAUCCAGUAUACUUACAGGCUCC	159
H50D(+07-18)	ACCUUUAUCCACUGGAGAUUUGUCUGC	160
H51A(+111+134)	UUCUGUCCAAGCCCGGUUGAAAUC	161
H51A(+175+195)	CACCCACCAUACCCUCUGUG	162
H51A(+199+220)	AUCAUCUCGUUGAUUAUCCUCAA	163
H51A(+61+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAGUUUGG	164
H51A(+66+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	165
H51A(+66+95)	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	166
H51A(-01+25)	ACCAGAGUAAACAGUCUGAGUAGGAGC	167
H51A/D(+08-17)&(-15+)	AUCAUUUUUUCUCAUACCUUCUGCUAGGAGCUAAAA	168
H51D(+08-17)	AUCAUUUUUUCUCAUACCUUCUGCU	169
H51D(+16-07)	CUCAUACCUUCUGCUUGAUGAUC	170
H52A(+12+41)	UCCAACUGGGGACGCCUCUGUCCAAAUCC	171
H52A(+17+37)	ACUGGGGACGCCUCUGUCCA	172
H52A(+93+112)	CCGUAAUGAUUGUUCUAG ^{cc}	173
H52A(-07+14)	UCCUGCAUUGUUGCCUGUAAG	174
H52D(+05-15)	UGUUAAAAAACUUACUUCGA	175
H53A(+07+26)	AUCCACUGAUUCUGAAUUC	176
H53A(+124+145)	UUGGCUCUGGCCUGUCCUAAGA	177
H53A(+150+176)	UGUAUAGGGACCCUCCUCCAUGACUC	178
H53A(+23+47)	CUGAAGGUGUUCUUGUACUUCAUCC	179
H53A(+39+62)	CUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	180
H53A(+39+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	181
H53A(+45+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUG	182
H53A(-07+18)	GAUUCUGAAUUCUUUCAACUAGAAU	183
H53A(-12+10)	AUUCUUUCAACUAGAAUAAAAG	184
H53D(+09-18)	GGUAUCUUUGAUACUAACCUUGGUUUC	185
H53D(+14-07)	UACUAACCUUGGUUUCUGUGA	186
H53D(+20-05)	CUAACCUUGGUUUCUGUGAUUUUCU	187
H5A(+05+35)	ACGAUGUCAGUACUCCAAUAUUCACUAAAU	188
H5A(+10+34)	CGAUGUCAGUACUCCAAUAUUCAC	189
H5A(+15+45)	AUUUCCAUCUACGAUGUCAGUACUCCAAUA	190
H5A(+20+50)	UUAUGAUUUCCAUCUACGAUGUCAGUACUUC	191

[0317]

H5A(-07+20)	CCAAUAUUCACUAAAUCAACCUGUUA	192
H5D(+10-15)	CAUCAGGAUUCUUACCUGCCAGUGG	193
H5D(+16-02)	ACCUGCCAGUGGAGGAUU	194
H5D(+18-12)	CAGGAUUCUUACCUGCCAGUGGAGGAUUAU	195
H5D(+25-05)	CUUACCUGCCAGUGGAGGAUUAUUAUCCAAA	196
H5D(-04-21)	ACCAUUCaucaggaUUCU	197
H6D(+04-21)	UGUCUCAGUAAUCUUCUUACCUAU	198
H6D(+18-04)	UCUUACCUAUGACUAUGGAUGAGA	199
H7A(+02+26)	CACUAUUCAGUCAAAUAGGUCUGG	200
H7A(+45+67)	UGCAUGUCCAGUCGUUGUGUGG	201
H7A(-18+03)	GGCCUAAAACACAUACACAUA	202
H7D(+15-10)	AUUUACCAACCUUCAGGAUCGAGUA	203
H8A(-03+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUG	204
H8A(-06+14)	GGUGGUAUCAACAUCUGUAA	205
H8A(-06+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUGUAA	206
H8A(-07+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUGUAAG	207
H8A(-10+10)	GUAUCAACAUCUGUAAGCAC	208
H10A(-05+16)	CAGGAGCUUCCAAAUGCUGCA	209
H10A(-05+24)	CUUGUCUUCAGGAGCUUCCAAAUGCUGCA	210

[0318]

[0319]

구현예에서, 어닐링 부위는 인간 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 51의 시작부터 66번째 뉴클레오타이드에서 95번째 뉴클레오타이드까지의 부위인 H51A(+66+95)이다. 구현예에서, 어닐링 부위는 인간 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 53의 시작부터 36번째 뉴클레오타이드에서 60번째 뉴클레오타이드까지의 부위인 H53A(+36+60)이다. 구현예에서, 어닐링 부위는 인간 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 45 앞에 있는 인트론의 마지막 3개 뉴클레오타이드에서 엑손 45의 19번째 뉴클레오타이드까지의 부위인 H45A(-03+19)이다. 구현예에서, 어닐링 부위는 인간 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 51의 시작부터 68번째 뉴클레오타이드에서 87번째 뉴클레오타이드까지의 부위인 H51A(+68+87)이다. 구현예에서, 어닐링 부위는 인간 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 53의 시작부터 36번째 뉴클레오타이드에서 56번째 뉴클레오타이드까지의 부위인 H53A(+36+56)이다. 구현예에서, 어닐링 부위는 인간 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 45 앞에 있는 인트론의 마지막 10개 뉴클레오타이드에서 엑손 45의 8번째 뉴클레오타이드까지의 부위인 H45A(-10+8)이다.

[0320]

구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CUCCAACAUCAAGGAAGGAUGGCAUUUCUAG-3'(서열번호 1)이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3'(서열번호 2)이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3'(서열번호 3)이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-UCAAGGAAGGAUGGCAUUUCU-3'(서열번호 4)이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CGCTGCCCAATGCCAUCC-3'(서열번호 5)이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CCTCCGGTCTGAAGGTGTTC-3'(서열번호 6)이다.

[0321]

구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 8개 내지 30개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 10개 내지 30개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 15개 내지 30개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 20개 내지 30개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 25개 내지 30개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 8개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 8개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 9개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 10개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 11개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 12개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 13개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 14개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 15개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 16개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 17개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 18개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 19개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오

타이드의 길이는 20개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 21개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 22개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 23개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 24개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 25개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 26개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 27개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 28개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 29개 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이는 30개 뉴클레오타이드이다.

[0322] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 당 변형, 2'-O-메톡시에틸 당 변형 및 2'-플루오로 당 변형에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 당 모이어티를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 당 변형과 2'-O-메톡시에틸 당 변형에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 당 모이어티를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 당 변형, 2'-O-메톡시에틸 당 변형 및 2'-플루오로 당 변형에서 독립적으로 선택되는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 당 변형과 2'-O-메톡시에틸 당 변형에서 독립적으로 선택되는 변형된 당 모이어티를 포함한다.

[0323] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CUGCAACAUCAAGGAAGGCAUUUCUAG-3'(서열번호 1)이고, 각각의 뉴클레오타이드는 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티는 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결된다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CUGCAACAUCAAGGAAGGCAUUUCUAG-3'(서열번호 1)이고, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CUGCAACAUCAAGGAAGGCAUUUCUAG-3'(서열번호 1)이고, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0324] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3'(서열번호 2)이고, 각각의 뉴클레오타이드는 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티는 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결된다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3'(서열번호 2)이고, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3'(서열번호 2)이고, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0325] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3'(서열번호 3)이고, 각각의 뉴클레오타이드는 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티는 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결된다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3'(서열번호 3)이고, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3'(서열번호 3)이고, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0326] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-UCAAGGAAGGCAUUUCU-3'(서열번호 4)이고, 각각의 뉴클레오타이드는 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티는 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결된다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-UCAAGGAAGGCAUUUCU-3'(서열번호 4)이고, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-UCAAGGAAGGCAUUUCU-3'(서열번호 4)이고, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0327] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CGCTGCCAATGCCAUCC-3'(서열번호 5)이고, 단일

가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-변형을 포함하며, 여기서 2'-변형은 2'-O-메틸 변형 또는 4'-(CH₂)₂-O-2' 연결을 갖는 이중고리형 당 변형이고, 여기서 각각의 연결은 포스포디에스테르 연결이다.

[0328] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3'(서열번호 4)이고, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 2'-변형을 포함하며, 여기서 2'-변형은 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형이고, 여기서 각각의 뉴클레오타이드간 연결은 Sp 입체형태의 포스포로티오에이트 연결과 포스포디에스테르 연결에서 선택된다.

[0329] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 5'-CCTCCGGTCTGAAGGTGTTC-3'(서열번호 6)이고, 각각의 뉴클레오타이드는 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티는 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결된다.

[0330] 특정 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 구조는 표 4에 제시되어 있으며, 여기서 각각의 뉴클레오타이드는 "NsI" 표기법(N은 핵염기이고, s는 당이고, I은 뉴클레오타이드간 링커임)으로 기재된다. 각각의 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단과 3' 말단이 또한 표시되어 있다. 각각의 당, 링커, 5' 말단 및 3' 말단 약어에 대한 설명은 표 3에 제시되어 있다. 핵염기는 A, G, T, C, U 및 mC(5-메틸시토신)로 표시된다. 흡수 모티프에 접합된 단일가닥 올리고뉴클레오타이드는 표 5에 제시되어 있으며, 여기에 흡수 도메인과 링커가 표시되어 있다.

[0331] 구현예에서, 화학식 (IV)의 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)는 표 4에 제시된 구조이다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물은 표 5에 제시된 구조이다.

표 3: 뉴클레오타이드 당 및 연결 약어

약어	정의
e	2'-O-메톡시에틸 당 변형
f	2'-플루오로 당 변형
m	2'-O-메틸 당 변형
b	아미노옥시 이중고리형 당 변형
k	cEt 당 변형
y	ENA 당 변형
o	모르폴리노 모이어티
d	2'-데옥시 (DNA)
r	2'-히드록시 (RNA)
o	포스포디에스테르 연결
s	포스포로티오에이트 연결
*s	Sp 입체배치의 포스포로티오에이트 연결
ps	포스포로디아미데이트 연결
a	아미드 연결
5'-SARC	모르폴리노 모이어티를 갖는 5' 말단 뉴클레오타이드의 6' 탄소에 연결된 사르코신
5'-HO	펜타푸라노실 당을 갖는 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 탄소에 연결된 히드록실
3'-H	모르폴리노 모이어티를 갖는 3' 말단 뉴클레오타이드의 3' 질소에 연결된 수소
3'-OH	펜타푸라노실 당을 갖는 3' 말단 뉴클레오타이드의 3' 탄소에 연결된 히드록실
EN5C6	포스포디에스테르 연결을 통해 연결된 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있는 C6 링커
EN3C6	포스포디에스테르 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 있는 C6 링커
EP5C6	모르폴리노 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있는 C6 링커
EP3C6	모르폴리노 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 사용된 C6 링커; 아미드 (a) 연결을 통해 3'-질소에 연결됨

EN3C7	포스포디에스테르 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 사용된 C7 링커
EP3AMC	모르폴리노 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 사용된 치환된 피페리딘 함유 링커; 아미드 (a) 연결을 통해 3'-질소에 연결됨
EP3TEG	모르폴리노 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 사용된 트리에틸렌글리콜 함유 링커; 아미드 (a) 연결을 통해 3'-질소에 연결됨

표 4: 디스트로핀을 표적으로 하는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드

화합물 번호	Nsl 표기법	서열 번호
DT-000089	[5'-HO][mCes][Tes][mCes][mCes][Aes][Aes][mCes][Aes][Tes][mCes][Aes][Aes][Ges][Ges][Aes][Aes][Ges][Aes][Tes][Ges][Ges][mCes][Aes][Tes][Tes][Tes][mCes][Tes][Aes][Ge][OH-3']	211
DT-000090	[5'-HO][Ums][Cms][Ams][Ams][Gms][Gms][Ams][Ams][Gms][Ams][Ums][Gms][Gms][Cms][Ams][Ums][Ums][Ums][Cms][Um][OH-3']	212
DT-000091	[5'-HO][Tes][mCes][Aes][Aes][Ges][Ges][Aes][Aes][Ges][Aes][Tes][Ges][Ges][mCes][Aes][Tes][Tes][Tes][mCes][Te][OH-3']	213
DT-000094	[5'-SARC][Gop][Top][Top][Gop][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Co][H-3']	214
DT-000095	[5'-HO][Gms][Ums][Ums][Gms][Cms][Cms][Ums][Cms][Cms][Gms][Gms][Ums][Ums][Cms][Ums][Gms][Ams][Ams][Gms][Gms][Ums][Gms][Ums][Ums][Cm][OH-3']	215
DT-000096	[5'-HO][Ges][Tes][Tes][Ges][Ces][mCes][Tes][mCes][mCes][Ges][Ges][Tes][Tes][mCes][Tes][Ges][Aes][Aes][Ges][Ges][Tes][Ges][Tes][Tes][mCe][OH-3']	214
DT-000097	[5'-SARC][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][To][H-3']	213
DT-000098	[5'-SARC][Cop][Top][Cop][Cop][Aop][Aop][Cop][Aop][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][Top][Aop][Go][H-3']	211
DT-000340	[5'-SARC][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Co][H-3']	216
DT-000341	[5'-SARC][Cop][Aop][Aop][Top][Gop][Cop][Cop][Aop][Top][Cop][Cop][Top][Gop][Gop][Aop][Gop][Top][Top][Cop][Cop][Top][Go][H-3']	217
DT-000348	[5'-HO][Ufs][Cfs][Afs][Afs][Gfs][Gfs][Amo][Afs][Gmo][Ams][Ufs][Gmo][Gmo][Cfs][Afs][Ufs][Ufs][Ufs][Cfs][Uf][OH-3']	212
DT-000348.1	[5'-HO][Uf*s][Cf*s][Af*s][Af*s][Gf*s][Gf*s][Amo][Af*s][Gmo][Ams][Uf*s][Gmo][Gmo][Cf*s][Af*s][Uf*s][Uf*s][Uf*s][Cf*s][Uf][OH-3']	212
DT-000349	[5'-HO][Cys][Gms][Cys][Tys][Gms][Cms][Cys][Cys][Ams][Ams][Tys][Gms][Cys][Cys][Ams][Ums][Cys][Cy][OH-3']	218

[0334]

표 5: 접합된 디스트로핀을 표적으로 하는 화합물

화합물 번호	Nsl 표기법	서열 번호
DT-000188	[5'-SARC][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][Toa][EP3C6][DTx-01-08]	213
DT-000189	[5'-SARC][Gop][Top][Top][Gop][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Coa][EP3C6][DTx-01-08]	214
DT-000192	[5'-HO][Ges][Tes][Tes][Ges][Ces][mCes][Tes][mCes][mCes][Ges][Ges][Tes][Tes][mCes][Tes][Ges][Aes][Aes][Ges][Ges][Tes][Ges][Tes][Tes][mCeo][EN3C7][DTx-01-08]	214
DT-000193	[5'-HO][Ums][Cms][Ams][Ams][Gms][Gms][Ams][Ams][Gms][Ams][Ums][Gms][Cms][Ams][Ums][Ums][Ums][Cms][Umo][EN3C7][DTx-01-08]	212
DT-000194	[5'-HO][Tes][mCes][Aes][Aes][Ges][Ges][Aes][Aes][Ges][Aes][Tes][Ges][Ges][mCes][Aes][Tes][Tes][Tes][mCes][Teo][EN3C7][DTx-01-08]	213
DT-000342	[5'-SARC][Cop][Top][Cop][Cop][Aop][Aop][Cop][Aop][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][Top][Aop][Goa][EP3C6][DTx-01-08]	211
DT-000343	[DTx-01-08][EP5GTPAp][Cop][Top][Cop][Cop][Aop][Aop][Cop][Aop][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][Top][Aop][Go][H-3']	211
DT-000344	[5'-SARC][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Coa][EP3C6][DTx-01-08]	216
DT-000345	[5'-SARC][Cop][Aop][Aop][Top][Gop][Cop][Cop][Aop][Top][Cop][Cop][Top][Gop][Gop][Aop][Gop][Top][Top][Cop][Cop][Top][Goa][EP3C6][DTx-01-08]	217
DT-000346	[DTx-01-08][EP5GTPAp][Cop][Aop][Aop][Top][Gop][Cop][Cop][Aop][Top][Cop][Cop][Top][Gop][Gop][Aop][Gop][Top][Top][Cop][Cop][Top][Go][H-3']	217

[0335]

[0336]

구현예에서, 상기 화합물은 리간드를 추가로 포함한다. 구현예에서, 리간드는 합성 화합물, 펩타이드, 항체, 탄수화물 또는 추가의 핵산에서 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있다. 구현예에서, 리간드는 펩타이드, 항체, 탄수화물 또는 추가의 핵산에서 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있다. 구현예에서, 흡수 모티프는 독립적으로 펩타이드, 항체, 탄수화물 또는 추가의 핵산에서 선택되는 1종 이상을 포함한다. 구현예에서, 1종 이상의 흡수 모티프는 펩타이드, 항체, 탄수화물 또는 추가의 핵산에서 선택되는 1종 이상을 포함한다. 구현예에서, 리간드는 흡수 모티프를 대체할 수 있다. 구현예에서, 1종 이상의 리간드는 1종 이상의 흡수 모티프를 대체할 수 있다.

[0337]

구현예에서, 상기 화합물은 리간드를 추가로 포함한다. 구현예에서, 리간드는 합성 화합물, 펩타이드, 항체, 탄수화물 또는 추가의 핵산에서 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있다. 구현예에서, 리간드는 펩타이드, 항체, 탄수화물 또는 추가의 핵산에서 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있다. 구현예에서, 흡수 모티프는 독립적으로 펩타이드, 항체, 탄수화물 또는 추가의 핵산에서 선택되는 1종 이상을 포함한다. 구현예에서, 1종 이상의 흡수 모티프는 펩타이드, 항체, 탄수화물 또는 추가의 핵산에서 선택되는 1종 이상을 포함한다. 구현예에서, 리간드는 흡수 모티프를 대체할 수 있다. 구현예에서, 1종 이상의 리간드는 1종 이상의 흡수 모티프를 대체할 수 있다.

[0338]

약학적 조성물

[0339]

약학적 제형 또는 약학적 조성물이 또한 본원에 제공된다. 구현예에서, 약학적 제형(예를 들어, 조성물)은 임의의 양태, 구현예, 청구범위, 도면, 표(예를 들어, 표 1 내지 표 5 및 표 A 내지 표 O), 실시예 또는 반응식(예를 들어, 반응식 I, 반응식 II, 반응식 III 및 반응식 IV)을 포함하여 상기 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (IV) 또는 화학식 (IV-a))과, 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

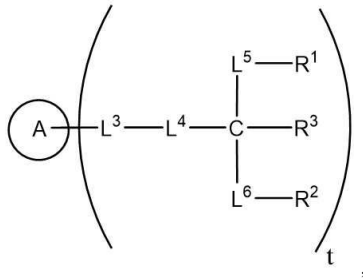
[0340]

약학적 조성물은 매우 다양한 투여 제형으로 제조되고 투여될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 경구로, 직장으

로 또는 주사로(예를 들어, 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내 또는 복강내) 투여될 수 있다.

- [0341] 본원에 기재된 화합물로부터 약학적 조성물을 제조하는 경우, 약학적으로 허용 가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제에는, 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌제 및 분산성 과립이 포함된다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 방해제 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있다.
- [0342] 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물 중 미분된 고체일 수 있다. 정제에서, 활성 성분을 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합하고, 목적하는 형상과 크기로 압축할 수 있다.
- [0343] 분말과 정제는 바람직하게는 활성 화합물을 5% 내지 70% 함유한다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 저융점 왁스, 코코아버터 등이다. "제제"라는 용어는, 다른 담체의 존재 여부에 관계없이, 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여 이와 회합된 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세제와 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세제 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.
- [0344] 좌제 제조의 경우, 지방산 글리세리드 또는 코코아버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 교반하여 활성 성분을 그 안에 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 몰드에 붓고, 냉각시켜 고체화시킨다.
- [0345] 액체 형태 제제에는, 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액이 포함된다. 비경구 주사의 경우, 액체 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 용액으로 제형화될 수 있다.
- [0346] 경구 사용에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 목적하는 경우 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가하는 방식으로 제조될 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 및 기타 널리 공지된 현탁화제와 같은 점성 물질과 함께 미분된 활성 성분을 물에 분산시키는 방식으로 제조될 수 있다.
- [0347] 사용 직전에 경구 투여용 액체 형태 제제로 전환시키도록 의도된 고체 형태 제제가 또한 포함된다. 이러한 액체 형태에는, 용액, 현탁액 및 에멀전이 포함된다. 이러한 제제는, 활성 성분에 더하여, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0348] 약학적 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 상기 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제일 수 있으며, 포장은 패킷화된(packeted) 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내 분말과 같은 개별적인 양의 제제를 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세제 또는 로젠지 그 자체일 수 있거나, 또는 이들 중 임의의 것의 적절한 수가 포장된 형태일 수 있다.
- [0349] 단위 용량 제제 내 활성 성분의 양은 특정 적용 및 활성 성분의 효능에 따라 달라지거나 조정될 수 있다. 상기 조성물은, 목적하는 경우, 기타 상용 가능한 치료제를 함유할 수도 있다.
- [0350] 일부 화합물은 물에서의 용해도가 제한적일 수 있기 때문에, 상기 조성물에 계면활성제 또는 기타 적절한 공용매가 필요할 수 있다. 이러한 공용매에는, 폴리소르베이트 20, 60 및 80; Pluronic F-68, F-84 및 P-103; 시클로텍스트린; 및 폴리옥실 35 피마자유가 포함된다. 이러한 공용매는 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준으로 이용된다. 단순 수용액의 점도보다 큰 점도는 제형을 분산시키는 데 있어서의 가변성을 감소시키고/감소시키거나, 제형의 현탁액 또는 에멀전의 성분이 물리적으로 분리되는 것을 감소시키고/감소시키거나, 달리 제형을 개선시키는 데 바람직할 수 있다. 이러한 점도 증강제에는, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 설페이트 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 및 전술한 것들의 조합이 포함된다. 이러한 작용제는 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준으로 이용된다.
- [0351] 약학적 조성물은 지속 방출 및/또는 편안함을 제공하기 위한 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 성분에는, 고분자량 음이온성 점액모방 중합체, 겔화 다당류 및 미분된 약물 담체 기제가 포함된다.
- [0352] 약학적 조성물은 정맥내 사용을 위한 것일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는 pH를 정맥내 사용에 바람직한 범위로 조정하기 위한 완충제를 포함할 수 있다. 포스페이트, 보레이트 및 설페이트와 같은 무기 산의 염을 포함하는 다수의 완충제가 공지되어 있다.

- [0353] 일 양태에서, 임의의 양태, 구현예, 청구범위, 도면, 표(예를 들어, 표 1 내지 표 5 및 표 A 내지 표 O), 실시예 또는 반응식(예를 들어, 반응식 I, 반응식 II, 반응식 III 및 반응식 IV)을 포함하여 상기 기재된 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물(예를 들어, (IV) 또는 (IV-a))을 함유하는 세포가 제공된다.
- [0354] 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물을 함유하는 세포는, 비제한적으로, 섬유아 세포, 신장세포, 내피세포, 지방세포, 신경세포, 근육세포, 간세포, T림프구 및 B림프구를 포함할 수 있다. 구현예에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드 (A)를 포함하는 화합물을 함유하는 세포는, 비제한적으로, 인간 제정맥 내피세포, NIH3T3 세포, RAW264.7 세포, HEK293 세포 또는 SH-SY5Y 세포를 포함할 수 있다.
- [0355] 방법 및 용도
- [0356] 일 양태에서, 세포를 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 구현예에서, 상기 방법은 세포를, 임의의 양태, 구현예, 청구범위, 도면, 표(예를 들어, 표 1 내지 표 5 및 표 A 내지 표 O), 실시예 또는 반응식(예를 들어, 반응식 I, 반응식 II, 반응식 III 및 반응식 IV)을 포함하여 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1종 이상과 접촉시키는 것을 포함한다. 구현예에서, 접촉은 시험관내에서 일어난다. 구현예에서, 접촉은 생체외에서 일어난다. 구현예에서, 접촉은 생체내에서 일어난다.
- [0357] 일 양태에서, 세포에서 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 유도하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 구현예에서, 상기 방법은 세포를, 임의의 양태, 구현예, 청구범위, 도면, 표(예를 들어, 표 1 내지 표 5 및 표 A 내지 표 O), 실시예 또는 반응식(예를 들어, 반응식 I, 반응식 II, 반응식 III 및 반응식 IV)을 포함하여 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1종 이상과 접촉시키는 것을 포함한다. 구현예에서, 접촉은 시험관내에서 일어난다. 구현예에서, 접촉은 생체외에서 일어난다. 구현예에서, 접촉은 생체내에서 일어난다.
- [0358] 일 양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 대상에게 투여하는 방법이 제공된다. 구현예에서, 상기 방법은 임의의 양태, 구현예, 청구범위, 도면, 표(예를 들어, 표 1 내지 표 5 및 표 A 내지 표 O), 실시예 또는 반응식(예를 들어, 반응식 I, 반응식 II, 반응식 III 및 반응식 IV)을 포함하여 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1종 이상을 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 구현예에서, 대상은 뒤시엔느 근위축증을 앓고 있다. 구현예에서, 대상은 뒤시엔느 근위축증을 앓고 있으며, 엑손 스킵핑을 처리할 수 있는 디스트로핀 유전자 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 대상이다.
- [0359] 일 양태에서, 뒤시엔느 근위축증을 치료하는 방법이 제공된다. 구현예에서, 상기 방법은 임의의 양태, 구현예, 청구범위, 도면, 표(예를 들어, 표 1 내지 표 5 및 표 A 내지 표 O), 실시예 또는 반응식(예를 들어, 반응식 I, 반응식 II, 반응식 III 및 반응식 IV)을 포함하여 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1종 이상을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0360] 세포를 접촉시키는 것과 관련된 구현예에서, 디스트로핀 pre-mRNA의 하나 이상의 엑손은 상기 화합물의 부재에 비해 증가된 수준으로 스킵핑된다. 대상에 대한 투여와 관련된 구현예에서, 디스트로핀 pre-mRNA의 하나 이상의 엑손은 상기 화합물의 부재에 비해 증가된 수준으로 스킵핑된다.
- [0361] 대상에 대한 투여와 관련된 구현예에서, 투여는, 비제한적으로, 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여 및 경구 투여를 포함할 수 있는 전신 투여이다. 대상에 대한 투여와 관련된 구현예에서, 투여는, 비제한적으로, 유리체내 투여, 척추강내 투여 및 뇌실내 투여를 포함할 수 있는 국소 투여이다.
- [0362] 일 양태에서, 요법에서의 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 용도가 제공된다. 일 양태에서, 약제의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 용도가 제공된다.
- [0363] 일 양태에서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를 대상 내 세포에 도입하는 방법이 제공된다. 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0364] 구현예
- [0365] **구현예 1.** 하기 구조를 갖는 화합물:



[0366]

[0367] [식 중,

[0368] A는 디스트로핀 pre-mRNA의 일부에 상보적인 핵염기 서열을 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드이고; t는 1 내지 5의 정수이고;

[0369] L^3 및 L^4 는 독립적으로 결합, $-N(R^{23})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R^{23})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{24})-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(R^{25})-O-$, $-O-P(S)(R^{25})-O-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$, $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$, $-S-S-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이고;

[0370] L^5 는 $-L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-$ 이고;

[0371] L^6 은 $-L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-$ 이고;

[0372] R^1 및 R^2 는 독립적으로 미치환된 C_1-C_{25} 알킬이며, 여기서 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 미치환된 C_9-C_{19} 알킬이고;

[0373] R^3 은 수소, $-NH_2$, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-OC(O)H$, $-N_3$, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴이고;

[0374] L^{5A} , L^{5B} , L^{5C} , L^{5D} , L^{5E} , L^{6A} , L^{6B} , L^{6C} , L^{6D} 및 L^{6E} 는 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬렌, 치환된 또는 미치환된 아릴렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴렌이고;

[0375] R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 각각 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_{10} 알킬임].

[0376] **구현예 2.** 구현예 1에 있어서, t가 1인, 화합물.

[0377] **구현예 3.** 구현예 1에 있어서, t가 2인, 화합물.

[0378] **구현예 4.** 구현예 1에 있어서, t가 3인, 화합물.

[0379] **구현예 5.** 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 가 각각 독립적으로 수소 또는 미치환된 C_1-C_3 알킬인, 화합물.

[0380] **구현예 6.** 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 3' 탄소에 부착되어 있는, 화합물.

[0381] **구현예 7.** 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 3' 질소에 부착되어 있는, 화합물.

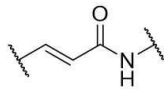
[0382] **구현예 8.** 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 5' 탄소에 부

착되어 있는, 화합물.

[0383] **구현예 9.** 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 6' 탄소에 부착되어 있는, 화합물.

[0384] **구현예 10.** 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 하나의 L^3 이 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있는, 화합물.

[0385] **구현예 11.** 구현예 1 내지 구현예 10 중 어느 하나에 있어서, L^3 및 L^4 가 독립적으로 결합, $-NH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OPO_2-O-$, $-O-P(O)(S)-O-$, $-O-P(O)(CH_3)-O-$, $-O-P(S)(CH_3)-O-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-O-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(O)(N(CH_3)_2)-O-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-N-$, $-P(S)(N(CH_3)_2)-O-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌인, 화합물.

[0386] **구현예 12.** 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 하나에 있어서, L^3 이 독립적으로 인, 화합물.

[0387] **구현예 13.** 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 하나에 있어서, L^3 이 독립적으로 $-OPO_2-O-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-$ 인, 화합물.

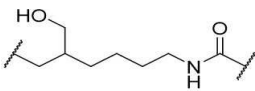
[0388] **구현예 14.** 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 하나에 있어서, L^3 이 독립적으로 $-O-$ 인, 화합물.

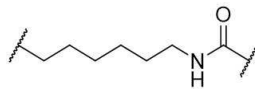
[0389] **구현예 15.** 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 하나에 있어서, L^3 이 독립적으로 $-C(O)-$ 인, 화합물.

[0390] **구현예 16.** 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 하나에 있어서, L^3 이 독립적으로 $-O-P(O)(N(CH_3)_2)-N-$ 인, 화합물.

[0391] **구현예 17.** 구현예 1 내지 구현예 14 중 어느 하나에 있어서, L^4 가 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌인, 화합물.

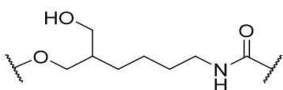
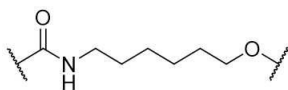
[0392] **구현예 18.** 구현예 1 내지 구현예 17 중 어느 하나에 있어서, L^4 가 독립적으로 $-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-L^7-C(O)-NH-$ 이며, 여기서 L^7 은 치환된 또는 미치환된 알킬렌인, 화합물.

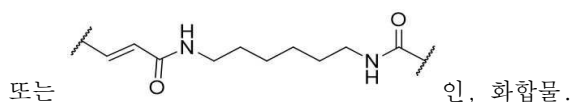
[0393] **구현예 19.** 구현예 1 내지 구현예 18 중 어느 하나에 있어서, L^4 가 독립적으로 인, 화합물.

[0394] **구현예 20.** 구현예 1 내지 구현예 18 중 어느 하나에 있어서, L^4 가 독립적으로 인, 화합물.

[0395] **구현예 20.** 구현예 1 내지 구현예 20 중 어느 하나에 있어서, $-L^3-L^4-$ 가 독립적으로 $-O-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-O-L^7-C(O)-NH-$ 이며, 여기서 L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알케닐렌인, 화합물.

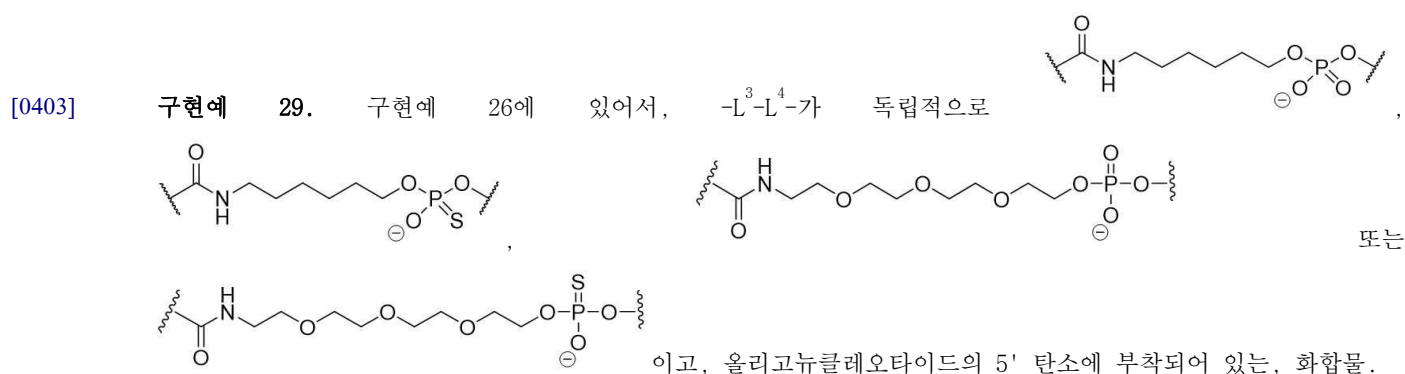
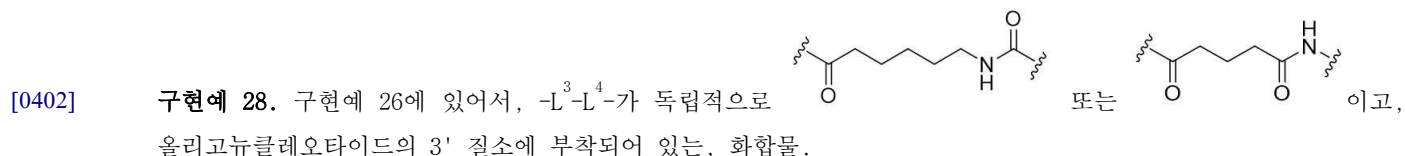
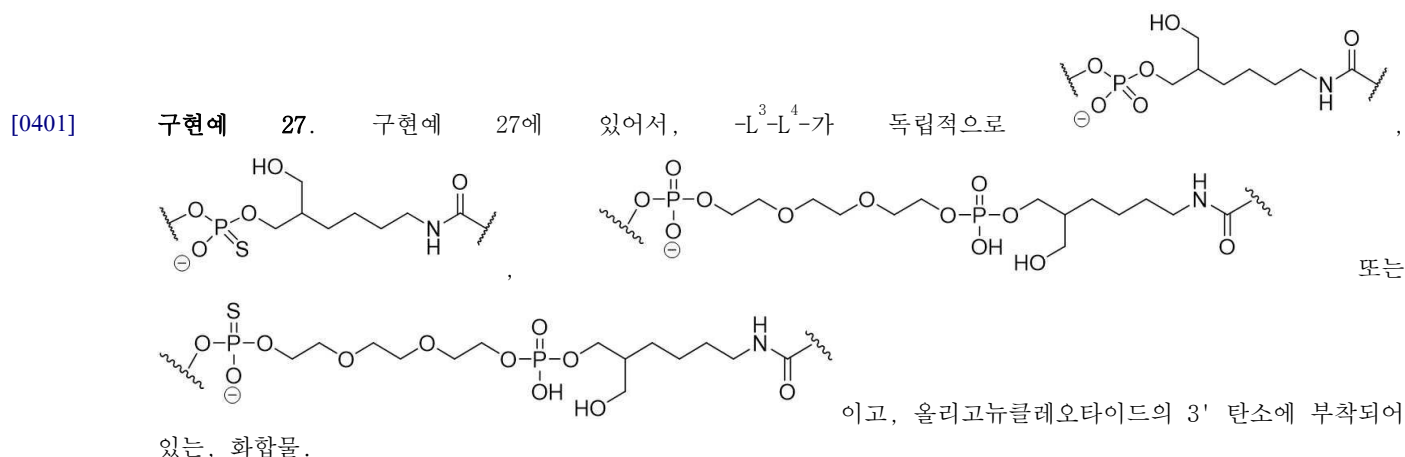
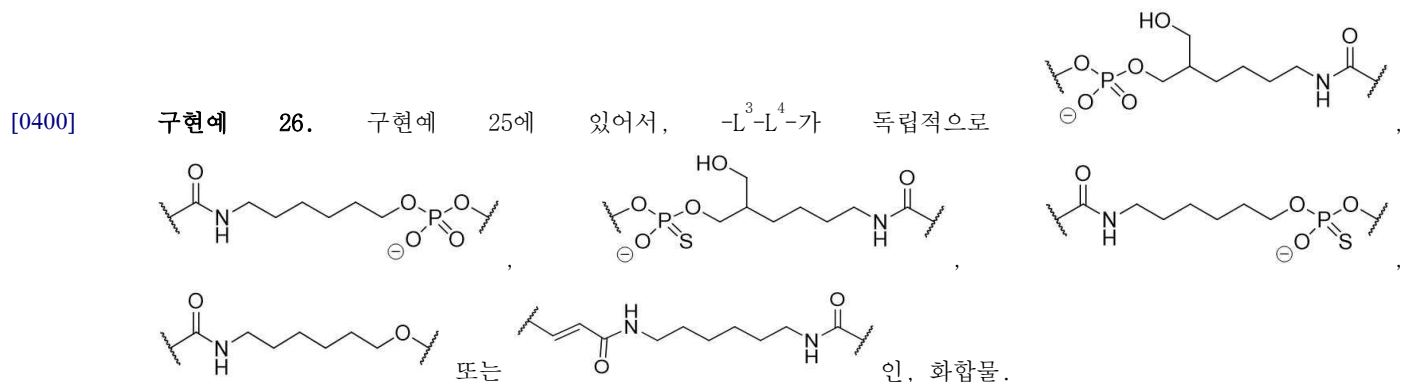
[0396] **구현예 22.** 구현예 21에 있어서, $-L^3-L^4-$ 가 독립적으로 $-O-L^7-NH-C(O)-$ 이며, 여기서 L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_5-C_8 알킬렌인, 화합물.

[0397] **구현예 23.** 구현예 22에 있어서, $-L^3-L^4-$ 가 독립적으로  , 인, 화합물.



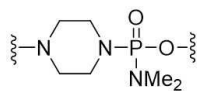
[0398] **구현예 24.** 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 하나에 있어서, $-L^3-L^4$ -가 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$ 이며, 여기서 L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 알킬렌인, 화합물.

[0399] **구현예 25.** 구현예 24에 있어서, $-L^3-L^4$ -가 독립적으로 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 또는 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 이며, 여기서 L^7 은 독립적으로 치환된 또는 미치환된 C_5-C_8 알킬렌인, 화합물.



[0404]

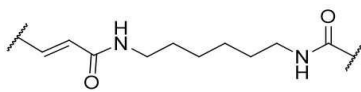
구현예 30. 구현예 26에 있어서, $-L^3-L^4$ -가 독립적으로



에 부착되어 있는, 화합물.

[0405]

구현예 31. 구현예 26에 있어서, $-L^3-L^4$ -가 독립적으로



이고, 올리고뉴클레오타이드의 핵염기에 부착되어 있는, 화합물.

[0406]

구현예 32. 구현예 1 내지 구현예 31 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 독립적으로 수소인, 화합물.

[0407]

구현예 33. 구현예 1 내지 구현예 32 중 어느 하나에 있어서, L^6 이 독립적으로 $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된 또는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌인, 화합물.

[0408]

구현예 34. 구현예 33에 있어서, L^6 이 독립적으로 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

[0409]

구현예 35. 구현예 33에 있어서,

[0410]

L^{6A} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고;

[0411]

L^{6B} 가 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 아릴렌이고;

[0412]

L^{6C} 가 독립적으로 결합, 미치환된 알킬렌 또는 미치환된 아릴렌이고;

[0413]

L^{6D} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고;

[0414]

L^{6E} 가 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

[0415]

구현예 36. 구현예 33에 있어서,

[0416]

L^{6A} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0417]

L^{6B} 가 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 페닐렌이고;

[0418]

L^{6C} 가 독립적으로 결합, 미치환된 C_2-C_8 알킬렌 또는 미치환된 페닐렌이고;

[0419]

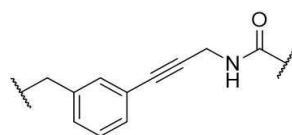
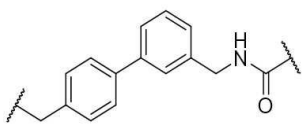
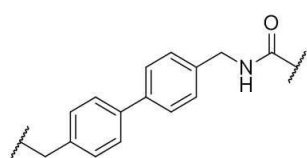
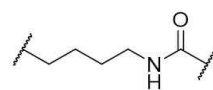
L^{6D} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0420]

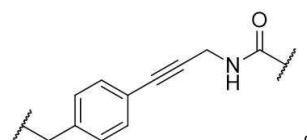
L^{6E} 가 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

[0421]

구현예 37. 구현예 1 내지 구현예 32 중 어느 하나에 있어서, L^6 이 독립적으로 결합,



또는



인, 화합물.

[0422]

구현예 38. 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, L^5 가 독립적으로 $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, 치환된 또는

는 미치환된 알킬렌, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬렌인, 화합물.

[0423] **구현예 39.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, L^5 가 독립적으로 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

[0424] **구현예 40.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서,

[0425] L^{5A} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고;

[0426] L^{5B} 가 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 아틸렌이고;

[0427] L^{5C} 가 독립적으로 결합, 미치환된 알킬렌 또는 미치환된 아틸렌이고;

[0428] L^{5D} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 알킬렌이고;

[0429] L^{5E} 가 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

[0430] **구현예 41.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서,

[0431] L^{5A} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

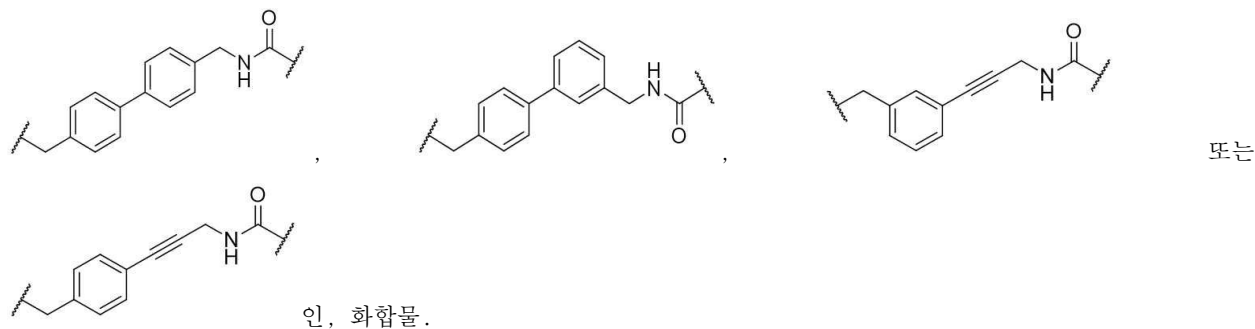
[0432] L^{5B} 가 독립적으로 결합, $-NHC(O)-$ 또는 미치환된 페닐렌이고;

[0433] L^{5C} 가 독립적으로 결합, 미치환된 C_2-C_8 알킬닐렌 또는 미치환된 페닐렌이고;

[0434] L^{5D} 가 독립적으로 결합 또는 미치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0435] L^{5E} 가 독립적으로 결합 또는 $-NHC(O)-$ 인, 화합물.

[0436] **구현예 42.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, L^5 가 독립적으로 결합,



[0437] **구현예 43.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.

[0438] **구현예 44.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

[0439] **구현예 45.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

[0440] **구현예 46.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.

[0441] **구현예 47.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.

[0442] **구현예 48.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

[0443] **구현예 49.** 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.

- [0444] 구현예 50. 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.
- [0445] 구현예 51. 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.
- [0446] 구현예 52. 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 포화 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.
- [0447] 구현예 53. 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 포화 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.
- [0448] 구현예 54. 구현예 1 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 미치환된 미분지형 포화 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.
- [0449] 구현예 55. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.
- [0450] 구현예 56. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.
- [0451] 구현예 57. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.
- [0452] 구현예 58. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.
- [0453] 구현예 59. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.
- [0454] 구현예 60. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.
- [0455] 구현예 61. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.
- [0456] 구현예 62. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.
- [0457] 구현예 63. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 포화 C_1-C_{17} 알킬인, 화합물.
- [0458] 구현예 64. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 포화 $C_{11}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.
- [0459] 구현예 65. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 포화 $C_{13}-C_{17}$ 알킬인, 화합물.
- [0460] 구현예 66. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 미치환된 미분지형 포화 $C_{14}-C_{15}$ 알킬인, 화합물.
- [0461] 구현예 67. 구현예 1 내지 구현예 54 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 유도하는, 화합물.
- [0462] 구현예 68. 구현예 67에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 디스트로핀 pre-mRNA의 스플라이스 공여 부위, 스플라이스 수용 부위, 엑손 스플라이싱 인핸서(ESE), 스플라이싱 분기점, 엑손 인식 서열 또는 스플라이스 인핸서에 상보적인, 화합물.
- [0463] 구현예 69. 구현예 67에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 표 2에서 선택되는 어닐링 부위에 상보적인, 화합물.

- [0464] **구현예 70.** 구현예 1 내지 구현예 69 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 길이가 25개 내지 30개 뉴클레오타이드인, 화합물.
- [0465] **구현예 71.** 구현예 1 내지 구현예 69 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 표 2의 핵염기 서열에서 선택되는, 화합물.
- [0466] **구현예 72.** 구현예 71에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG-3'(서열번호 1)인, 화합물.
- [0467] **구현예 73.** 구현예 71에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3'(서열번호 2)인, 화합물.
- [0468] **구현예 74.** 구현예 71에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3'(서열번호 3)인, 화합물.
- [0469] **구현예 75.** 구현예 71에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3'(서열번호 4)인, 화합물.
- [0470] **구현예 76.** 구현예 71에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-CGCTGCCCAATGCCAUCC-3'(서열번호 5)인, 화합물.
- [0471] **구현예 77.** 구현예 71에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열이 5'-CCTCCGGTTCGAAGGTGTTTC-3'(서열번호 6)인, 화합물.
- [0472] **구현예 78.** 구현예 1 내지 구현예 77 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 하나 이상의 변형된 당 모이어티를 포함하는, 화합물.
- [0473] **구현예 79.** 구현예 1 내지 구현예 77 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 변형된 당 모이어티를 포함하는, 화합물.
- [0474] **구현예 80.** 구현예 79에 있어서, 변형된 당 모이어티가 2'-변형을 포함하는, 화합물.
- [0475] **구현예 81.** 구현예 79 또는 구현예 80에 있어서, 2'-변형이 2'-플루오로 변형, 2'-O-메틸 변형, 2'-O-메톡시에틸 변형 및 이중고리형 당 변형에서 선택되는, 화합물.
- [0476] **구현예 82.** 구현예 81에 있어서, 이중고리형 당 변형이 4'-CH(CH₃)-O-2' 연결, 4'-(CH₂)₂-O-2' 연결, 4'-CH(CH₃)-O-2' 연결, 4'-CH(CH₂-OMe)-O-2' 연결, 4'-CH(CH₂)-N(H)-O-2' 연결 또는 5'-CH(CH₂)-N(CH₃)-O-2'에서 선택되는, 화합물.
- [0477] **구현예 83.** 구현예 78에 있어서, 변형된 당 모이어티가 잠금 해제된 당 변형인, 화합물.
- [0478] **구현예 84.** 구현예 78에 있어서, 변형된 당 모이어티가 모르폴리노 모이어티인, 화합물.
- [0479] **구현예 85.** 구현예 1 내지 구현예 84 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함하는, 화합물.
- [0480] **구현예 86.** 구현예 85에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결과 포스포로디아미다이트 연결에서 선택되는, 화합물.
- [0481] **구현예 87.** 구현예 1 내지 구현예 86 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 키랄 제어된 뉴클레오타이드간 연결인, 화합물.
- [0482] **구현예 88.** 구현예 87에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 Sp 입체형태의 뉴클레오타이드간 연결을 복수개 포함하는, 화합물.
- [0483] **구현예 89.** 구현예 87 또는 구현예 88에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 Rp 입체형태의 뉴클레오타이드간 연결을 복수개 포함하는, 화합물.
- [0484] **구현예 90.** 구현예 72 내지 구현예 74 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티가 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결되어 있는, 화합물.

- [0485] 구현예 91. 구현예 72에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.
- [0486] 구현예 92. 구현예 72에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.
- [0487] 구현예 93. 구현예 73에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.
- [0488] 구현예 94. 구현예 73에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.
- [0489] 구현예 95. 구현예 74에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.
- [0490] 구현예 96. 구현예 74에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.
- [0491] 구현예 97. 구현예 75에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.
- [0492] 구현예 98. 구현예 75에 있어서, 단일가닥 뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 당 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인, 화합물.
- [0493] 구현예 99. 구현예 75에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티가 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결되어 있는, 화합물.
- [0494] 구현예 100. 구현예 75에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-변형을 포함하며, 여기서 2'-변형은 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 포함하고, 각각의 뉴클레오타이드간 연결이 Sp 입체형태의 포스포로티오에이트 연결과 포스포디에스테르 연결에서 선택되는, 화합물.
- [0495] 구현예 101. 구현예 76에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드가 2'-변형을 포함하며, 여기서 2'-변형은 2'-O-메틸 변형 또는 4'-(CH₂)₂-O-2' 연결을 갖는 이중고리형 당 변형이고, 각각의 연결이 포스포디에스테르 연결인, 화합물.
- [0496] 구현예 102. 구현예 77에 있어서, 각각의 뉴클레오타이드가 모르폴리노 모이어티를 포함하고, 각각의 모르폴리노 모이어티가 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결되어 있는, 화합물.
- [0497] 구현예 103. 구현예 1 내지 구현예 67 중 어느 하나에 있어서, 단일가닥 올리고뉴클레오타이드가 표 4의 구조에서 선택되는 구조인, 화합물.
- [0498] 구현예 104. 세포를 구현예 1 내지 구현예 103 중 어느 하나의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.
- [0499] 구현예 105. 구현예 104에 있어서, 접촉이 시험관내에서 일어나는, 방법.
- [0500] 구현예 106. 구현예 104에 있어서, 접촉이 생체내에서 일어나는, 방법.
- [0501] 구현예 107. 세포를 구현예 1 내지 구현예 103 중 어느 하나의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 디스트로핀 pre-mRNA의 엑손 스킵핑을 유도하는 방법.
- [0502] 구현예 108. 구현예 107에 있어서, 세포가 시험관내에 있는, 방법.
- [0503] 구현예 109. 구현예 107에 있어서, 세포가 생체내에 있는, 방법.
- [0504] 구현예 110. 구현예 1 내지 구현예 103 중 어느 하나의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0505] 구현예 111. 구현예 1 내지 구현예 103 중 어느 하나의 화합물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 뒤시엔스 근위축증을 치료하는 방법.
- [0506] 구현예 112. 구현예 110 또는 구현예 111에 있어서, 대상이 엑손 스킵핑을 처리할 수 있는 디스트로핀 유전자 돌연변이를 갖는 것으로 결정된 대상인, 방법.

[0507] **구현예 113.** 구현예 107 내지 구현예 112 중 어느 하나에 있어서, 디스트로핀 pre-mRNA의 하나 이상의 엑손이 상기 화합물의 부재에 비해 증가된 수준으로 스킵되는, 방법.

[0508] **구현예 114.** 구현예 1 내지 구현예 103 중 어느 하나에 있어서, 요법에 사용하기 위한, 화합물.

[0509] **구현예 115.** 구현예 1 내지 구현예 103 중 어느 하나에 있어서, 약제의 제조에 사용하기 위한, 화합물.

[0510] **구현예 116.** 구현예 1 내지 구현예 103 중 어느 하나의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

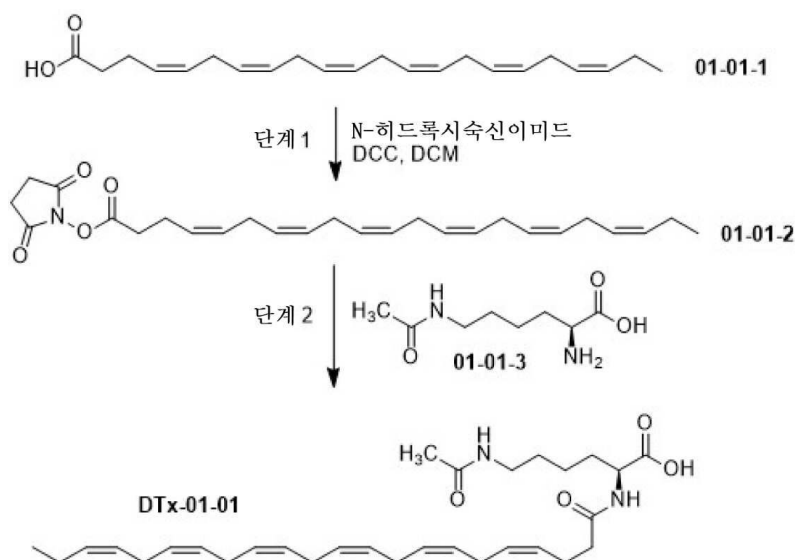
[0511] 실시예

[0512] 하기 실시예는 본 개시내용을 추가로 설명하는 것으로, 단지 예시의 목적으로 사용되며, 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0513] 본원에 개시된 화합물은 하기 기재된 방법, 또는 이러한 방법의 변형에 따라 합성될 수 있다. 방법을 변형시키는 방식에는, 특히, 당업자에게 공지된 온도, 용매, 시약 등이 포함된다. 일반적으로, 본원에 개시된 화합물의 임의의 제조 공정 동안, 고려되는 분자 중 임의의 것에 대해 민감하거나 반응성인 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 문헌[*Protective Groups in Organic Chemistry* (ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973)]; 및 문헌[P.G.M. Green, T.W. Wutts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3rd ed.) Wiley, New York (1999)]에 기재된 것들과 같은 통상적인 보호기를 이용하여 달성될 수 있으며, 상기 문헌들은 모두 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다. 보호기는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다. 적용 가능한 화합물을 합성하는 데 유용한 합성 화학 변형은 당업계에 공지되어 있고, 이에는, 예를 들어 문헌[R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989], 또는 문헌[L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995]에 기재된 것들이 포함되며, 상기 문헌들은 모두 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다. 본원에 제시되고 설명된 경로는 단지 예시일 뿐이며, 어떠한 방식으로든 청구범위의 범주를 한정하는 것으로 의도되어서도 해석되어서도 안된다. 당업자는 본원에 개시된 합성의 변형을 이해하고, 본원의 개시내용에 기반하여 대안적인 경로를 고안할 수 있을 것이며; 모든 이러한 변형 및 대안적인 경로는 청구범위의 범주에 포함된다.

[0514] 흡수 모티프의 합성

[0515] **DTx-01-01의 합성**



[0516]

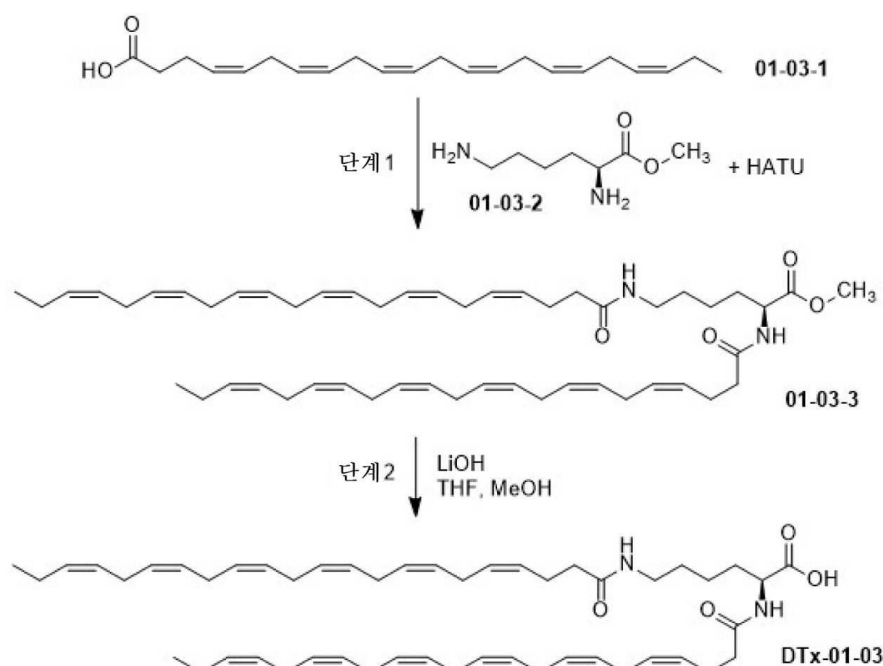
[0517] 단계 1: 중간체 01-01-2의 합성

[0518] 실온에서 DCM(500 mL) 중 01-01-1(5.0 g, 0.015 mol)의 교반된 용액에, DMAP(0.17 g, 0.0015 mol)와 DCC(4.86 g, 0.016 mol)를 첨가하고, 이어서 N-히드록시숙신이미드(1.92 g, 0.016 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 소결된 깔대기를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시켜 미정제 01-01-2를 담황색 액체(6.0 g, 92.5%)로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0519] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-01의 합성

[0520] 실온에서 DMF(20 mL) 중 **01-01-3**(1.3 g, 0.006 mol)의 교반된 용액에, Et₃N(3 mL, 0.020 mol)을 서서히 첨가하고, 이어서 **01-01-2**(2.93 g, 0.007 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물 적가로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 얼음물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 미정제 **DTx-01-01**을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 정제하여, 지질 모티프 **DTx-01-01**을 점성의 갈색 액체(1.3 g, 51%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 499.4; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.24-1.66 (m, 10H), 1.82 (s, 3H), 2.02-2.33 (m, 7H), 2.73-2.98 (m, 9H), 3.94 (br s, 1H), 5.27-5.34 (m, 10H), 7.70 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H).

[0521] **DTx-01-03의 합성**



[0522]

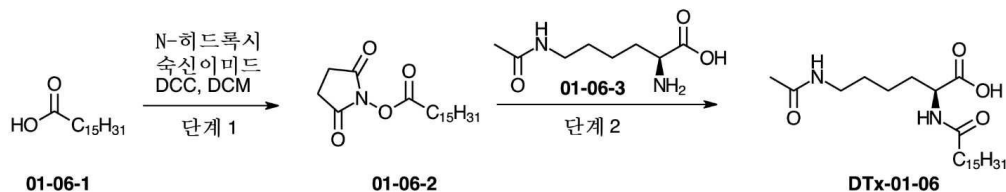
[0523] 단계 1: 중간체 01-03-3의 합성

[0524] 실온에서 DMF(300 mL) 중 **01-03-1**(15 g, 0.045 mol)의 교반된 용액에, DIPEA(39.86 mL, 0.11 mol), HATU(17.1 g, 0.045 mol) 및 **01-03-2**(3.6 g, 0.022 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물 적가로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 얼음물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 미정제 **01-03-3**을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20% EtOAc)로 정제하여, **01-03-3**을 점성의 담갈색 액체(11.2 g, 63.7%)로 수득하였다.

[0525] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-03의 합성

[0526] 0℃에서 MeOH(100 mL) 중 **01-03-3**(10 g, 0.012 mol)의 교반된 용액에, 물(50 mL) 중 LiOH(1.07 g, 0.025 mol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물에 얼음물을 적가하였다. 1.5 M HCl을 이용하여 혼합물을 산성화시킨 후, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 얼음물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 미정제 **DTx-01-03**을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 정제하여, 지질 모티프 **DTx-01-03**을 점성의 담갈색 액체(7.5 g, 77%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 767.5; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.954 (t, J = 3.6 Hz, 6H), 1.23-1.66 (m, 8H), 1.99-2.33 (m, 12H), 2.69-2.82 (m, 22H), 4.13 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.25-5.36 (m, 22H), 7.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 12.5 (br s, 1H).

[0527] 지질 모티프 DTx-01-06의 합성



[0528]

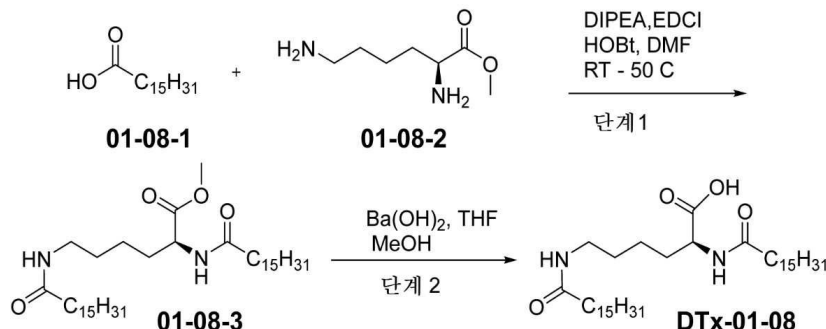
[0529] 단계 1: 중간체 01-06-2의 합성

[0530] 실온에서 DCM(100 mL) 중 선형 지방산 **01-06-1**(5.0 g, 0.018 mol)의 교반된 용액에, DMAP(0.208 g, 0.0018 mol)와 DCC(5.22 g, 0.018 mol)를 첨가하고, 이어서 N-히드록시숙신이미드(2.07 g, 0.018 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 소결된 깔대기를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시켜 미정제 **01-06-2**를 회백색 고체(6.0 g, 88%)로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0531] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-06의 합성

[0532] 실온에서 DMF(40 mL) 중 **01-06-3**(1.02 g, 0.054 mol)의 교반된 용액에, Et₃N(2.3 mL, 0.016 mol)과 **01-06-2**(2 g, 0.047 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물 적가로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 냉수와 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 미정제 **DTx-01-06**을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 정제하여, 지질 모티프 **DTx-01-06**을 회백색 고체(2.0 g, 88%)로 수득하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 427.4; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.77 (m, 31H), 1.83 (s, 3H), 2.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[0533] 지질 모티프 DTx-01-08의 합성



[0534]

[0535] 단계 1: 화합물 01-08-3의 합성

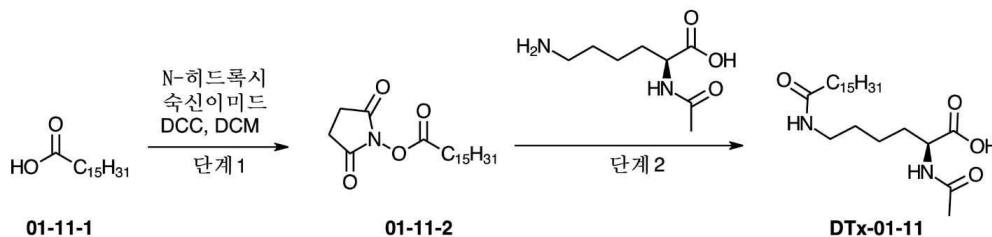
[0536] 실온에서 DMF(500 mL) 중 선형 지방산 **01-08-1**(25.58 g, 0.099 mol)의 교반된 용액에, DIPEA(42.66 mL, 0.245 mol)와 화합물 **01-08-2**(8.0 g, 0.049 mol)를 첨가하고, 이어서 EDCI(18.97 g, 0.099 mol)과 HOBT(13.37 g, 0.099 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 미정제 **01-08-3**을 수득하고, 이를 재결정하여(석유 에테르 중 20% MTBE) **01-08-3**을 회백색 고체(18 g, 56%)로 수득하였다.

[0537] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-08의 합성

[0538] 실온에서 MeOH 및 THF(1:1; 200 mL) 중 **01-08-3**(10 g, 0.0156 mol)의 교반된 용액에, Ba(OH)₂(9.92 g, 0.031 mol, MeOH에 용해된 것)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 얼음물 적가로 켄칭하고, 1.5 M HCl을 이용하여 산성화시켰다. 혼합물을 여과하고, 침전물을 재결정하여(석유 에테르 중 MTBE) 지질 모티프 **DTx-01-08**을 회백색 고체(7.2 g, 74.2%)로 수득하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 623.6; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.868 (m, 6H), 1.25-1.69 (m, 58H), 2.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11

(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.99 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 12.09(br s, 1H).

[0539] 지질 모티프 DTx-01-11의 합성



[0540]

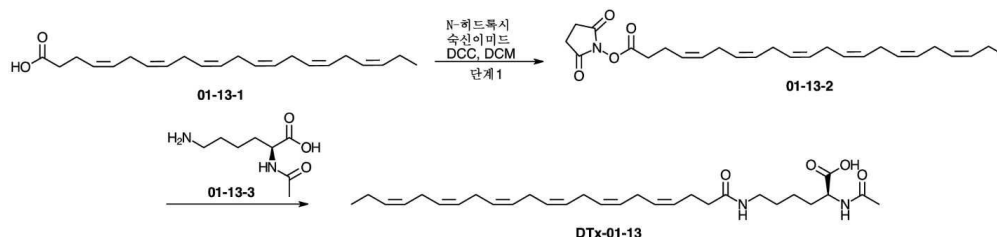
[0541] 단계 1: 중간체 01-11-2의 합성

[0542] 실온에서 DCM(100 mL) 중 선형 지방산 **01-11-1**(5.0 g, 0.018 mol)의 교반된 용액에, DMAP(0.208 g, 0.0018 mol)와 DCC(5.22 g, 0.018 mol)를 첨가하고, 이어서 N-히드록시숙신이미드(2.07 g, 0.018 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 소결된 깔대기를 통해 여과하였다. 여과액을 증발시켜 미정제 **01-11-2**를 회백색 고체(6.0 g, 88%)로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다.

[0543] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-11의 합성

[0544] 실온에서 DMF(80 mL) 중 **01-11-3**(2.05 g, 0.01 mol)의 교반된 용액에, Et₃N(4.6 mL, 0.032 mol)과 **01-11-2**(4.0 g, 0.01 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물 적가로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 얼음물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 미정제 **DTx-01-11**을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 정제하여, 지질 모티프 **DTx-01-11**을 회백색 고체(3.1 g, 66.5%)로 수득하였다. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 427.4; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23-1.73 (m, 31H), 1.83 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.00 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 12.45 (br s, 1H).

[0545] 지질 모티프 DTx-01-13의 합성



[0546]

[0547] 단계 1: 중간체 01-13-2의 합성

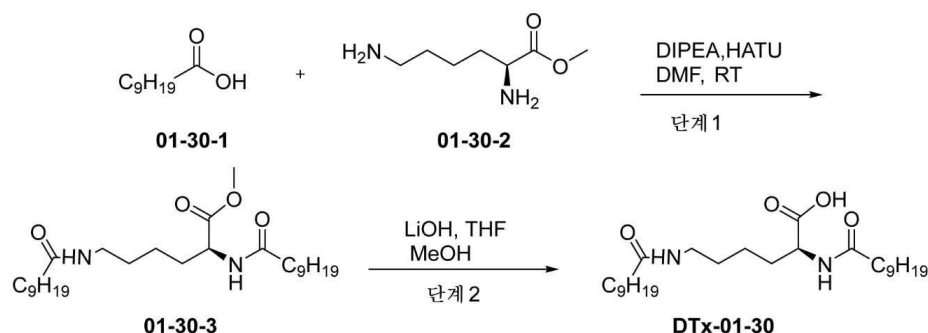
[0548] 실온에서 DCM(500 mL) 중 **01-13-1**(5.0 g, 0.015 mol)의 교반된 용액에, DMAP(0.17 g, 0.0015 mol)와 DCC(4.86 g, 0.016 mol)를 첨가하고, 이어서 N-히드록시숙신이미드(1.92 g, 0.016 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 소결된 깔대기를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 미정제 **01-13-2**를 담황색 액체(6.0 g, 92.5%)로 수득하였다. 미정제 중간체를 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다.

[0549] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-13의 합성

[0550] 실온에서 DMF(20 mL) 중 **01-13-3**(1.3 g, 0.006 mol)의 교반된 용액에, Et₃N(3 mL, 0.020 mol)과 **01-13-2**(2.93 g, 0.007 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물 적가로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 얼음물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 증발시켜 미정제 **DTx-01-13**을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 정제하여, 지질 모티프 **DTx-01-13**을 점성의 갈색 액체(2.1 g, 61%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 499.4; ¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): δ 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.67 (m, 7H), 1.75 (s, 3H), 1.98-2.27 (m, 7H), 2.73-2.95 (m, 9H), 2.96 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 4.06-4.09 (m, 1H), 5.23-5.37 (m, 10H), 7.79 (br s, 1H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

[0551] 지질 모티프 DTx-01-30의 합성



[0552]

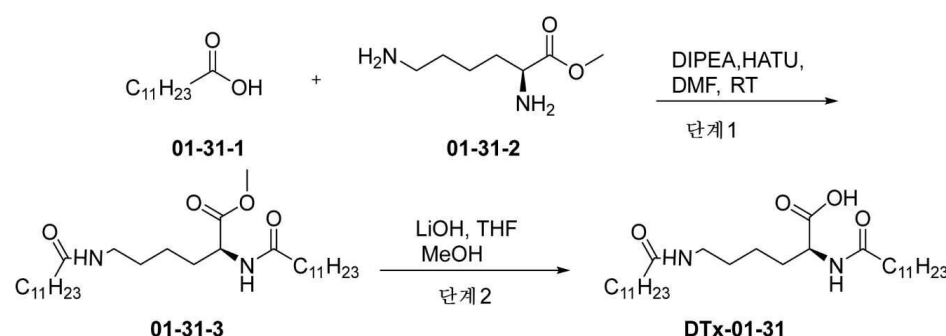
[0553] 단계 1: 중간체 01-30-3의 합성

[0554] 실온에서 DMF(50 mL) 중 01-30-2(3 g, 0.01 mol)의 교반된 용액에, DIPEA(13.8 mL, 0.077 mol), 선형 지방산 01-30-1(4.4 g, 0.0154 mol) 및 HATU(5.87 g, 0.0154 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하였다. 여과를 통해 침전물을 분리한 후, 진공에서 건조시켜 01-30-3을 회백색 고체(3.2 g, 53.15%)로 수득하였다.

[0555] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-30의 합성

[0556] MeOH(30 mL), THF(30 mL) 및 물(3 mL) 중 01-30-3(3.2 g, 0.0068 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.86 g, 0.0251 mol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 DTx-01-30을 수득하였다. 재결정하여(헥산 중 80% DCM) 지질 모티프 DTx-01-30을 회백색 고체(2.2 g, 73.3%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 455.5; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.88-0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.17-1.55 (m, 33H), 1.64 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 4.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 12.47 (br s, 1H).

[0557] 지질 모티프 DTx-01-31의 합성



[0558]

[0559] 단계 1: 중간체 01-31-3의 합성

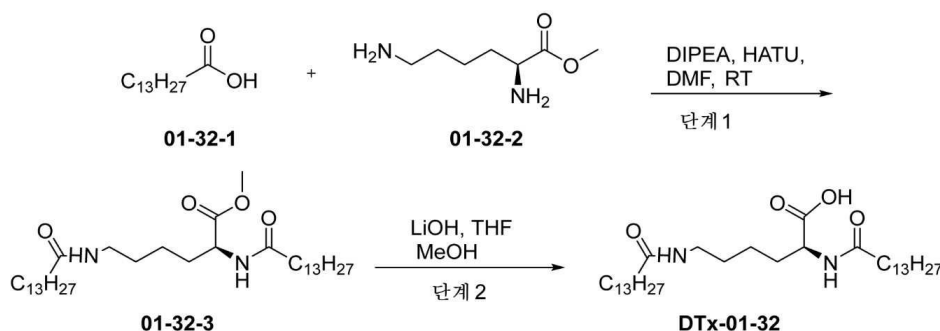
[0560] 실온에서 DMF(50 mL) 중 01-31-2(3 g, 0.0128 mol)의 교반된 용액에, DIPEA(13.8 mL, 0.077 mol), 선형 지방산 01-31-1(3.1 g, 0.0154 mol) 및 HATU(5.87 g, 0.0154 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하였다. 여과를 통해 고체를 분리하고, 진공에서 건조시켜 01-01-3을 회백색 고체(3.4 g, 50.7%)로 수득하였다.

[0561] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-31의 합성

[0562] MeOH(10 mL), THF(10 mL) 및 물(3 mL) 중 01-01-3(3 g, 0.0057 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.8 g,

0.0019 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물 고체를 분리하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 **DTx-01-31**를 수득하였다. 재결정하여(헥산 중 80% DCM) 지질 모티프 **DTx-01-31**를 회백색 고체(2.3 g, 79.3%)로 수득하였다. LCMS m/z ($M+H$)⁺: 511.5; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86-0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.33-1.54 (m, 42H), 1.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.98-2.08 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H).

[0563] **지질 모티프 DTx-01-32의 합성**



[0564]

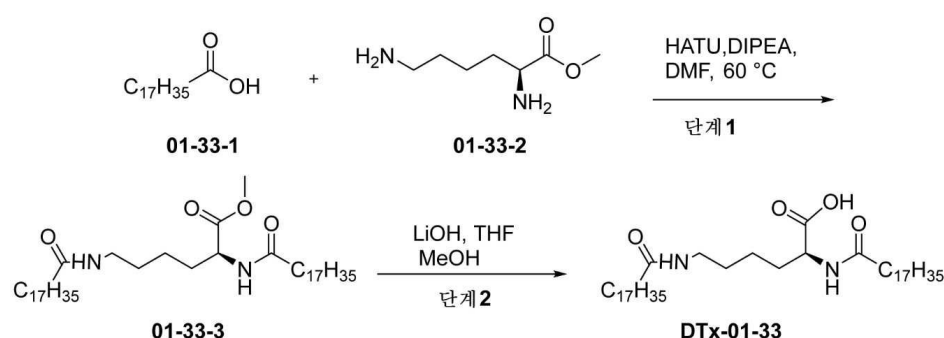
[0565] **단계 1: 중간체 01-32-3의 합성**

[0566] 실온에서 DMF(50 mL) 중 **01-32-2**(3 g, 0.01 mol)의 교반된 용액에, DIPEA(13.8 mL, 0.077 mol), 선형 지방산 **01-32-1**(4.4 g, 0.0154 mol) 및 HATU(5.87 g, 0.0154 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고, 여과를 통해 고체를 분리하고, 고체를 진공 하에서 건조시켜 **01-32-3**를 회백색 고체(3.5 g, 53.2%)로 수득하였다.

[0567] **단계 2: 지질 모티프 DTx-01-32의 합성**

[0568] MeOH(10 mL), THF(10 mL) 및 물(3 mL) 중 **01-32-3**(3.5 g, 0.0051 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.8 g, 0.0154)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 고체를 분리하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 **DTx-01-32**를 수득하였다. 재결정하여(헥산 중 80% DCM) 지질 모티프 **DTx-01-32**를 회백색 고체(2.3 g, 79.3%)로 수득하였다. LCMS m/z ($M+H$)⁺: 567.2; ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 0.87-0.98 (m, 6H), 1.20-1.58 (m, 41H), 1.74-1.92 (m, 8H), 2.18-2.21 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H).

[0569] **지질 모티프 DTx-01-33의 합성**



[0570]

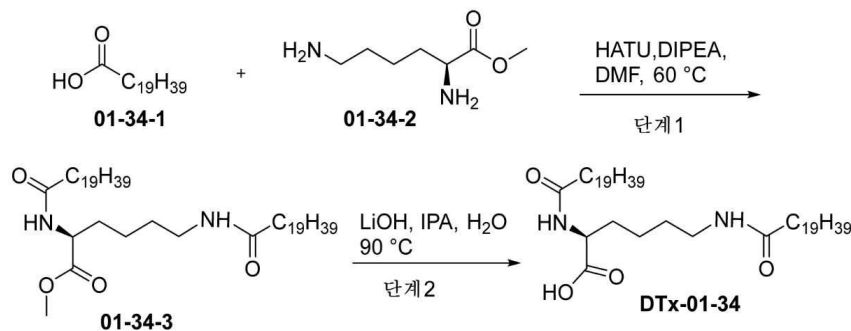
[0571] **단계 1: 중간체 01-33-3의 합성**

[0572] 실온에서 DMF(100 mL) 중 **01-33-2**(5 g, 0.0312 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(32 mL, 0.1872 mol), 선형 지방산 **01-33-1**(26.6 g, 0.0936 mol) 및 HATU(41.5 g, 0.1092 mol)를 서서히 첨가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하여 미정제 **01-33-3**를 분리하고, 진공에서 건조시켰다. THF를 이용한 분쇄로 정제하여, **01-33-3**를 회백색 고체(8.5 g, 39.5%)로 수득하였다.

[0573] **단계 2: 지질 모티프 DTx-01-33의 합성**

[0574] MeOH(75 mL), THF(75 mL) 및 물(3 mL) 중 **01-33-3**(5 g, 0.0072 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.60 g, 0.0144 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 **DTx-01-33**을 수득하였다. 재결정하여(IPA) 지질 모티프 **DTx-01-33**을 희백색 고체(2.3 g, 47%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 680; ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 1.10-1.18 (m, 6H), 1.62-1.80 (m, 57H), 2.06-2.20 (m, 8H), 2.49-2.50 (m, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 2H).

[0575] 지질 모티프 DTx-01-34의 합성



[0576]

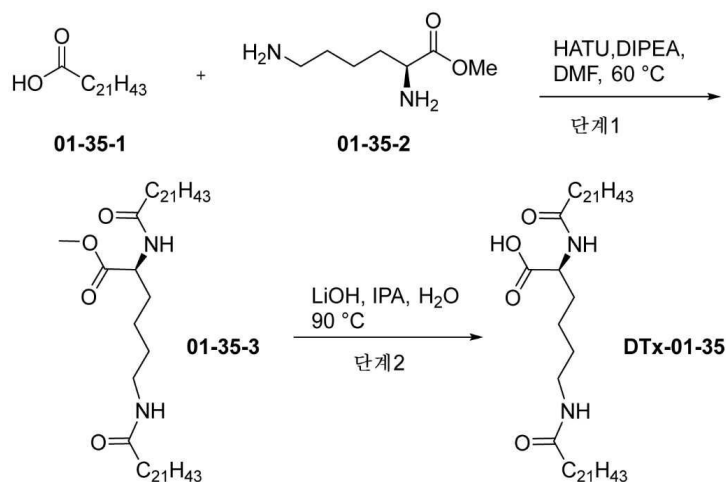
[0577] 단계 1: 중간체 01-34-3의 합성

[0578] 실온에서 DMF(100 mL) 중 **01-34-2**(5 g, 0.0312 mol)의 교반된 용액에, DIPEA(32 mL, 0.1872 mol), 선형 지방산 **01-34-1**(29.2 g, 0.0936 mol) 및 HATU(41.5 g, 0.1092 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고, 여과를 통해 고체를 분리하고, 고체를 진공 하에서 건조시켰다. THF를 이용한 분쇄로 고체를 정제하여, **01-34-3**을 희백색 고체(10 g, 43%)로 수득하였다.

[0579] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-34의 합성

[0580] 9:1 IPA:물(150 mL) 중 **01-34-3**(5 g, 0.0066 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.56 g, 0.0133 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. 침전물을 재결정하여(IPA) 지질 모티프 **DTx-01-34**를 희백색 고체(3.2 g, 65%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 736.2; ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 1.13-1.17 (m, 6H), 1.48-1.79 (m, 65H), 2.05-2.19 (m, 8H), 2.48-2.49 (m, 2H), 2.95-2.96 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 2H).

[0581] 지질 모티프 DTx-01-35의 합성



[0582]

[0583] 단계 1: 중간체 01-35-3의 합성

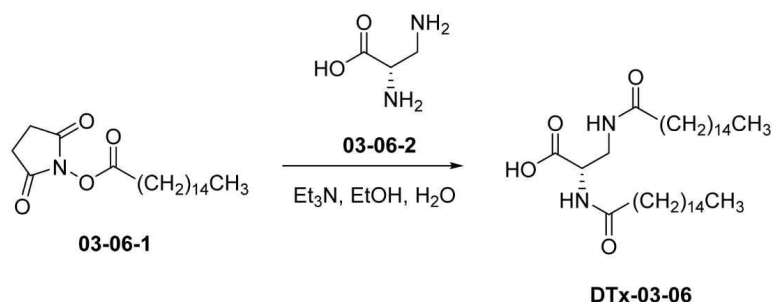
[0584] 실온에서 DMF(100 mL) 중 **01-35-2**(5 g, 0.0312 mol)의 교반된 용액에, DIPEA(32 mL, 0.1872 mol), 선형 지방산 **01-35-1**(31.8 g, 0.0936 mol) 및 HATU(41.5 g, 0.1092 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서

교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고, 여과를 통해 고체를 분리하고, 고체를 진공 하에서 건조시켰다. THF를 이용한 분쇄로 고체를 정제하여, **01-35-3**을 회백색 고체(7 g, 28%)로 수득하였다.

[0585] 단계 2: 지질 모티프 DTx-01-35의 합성

[0586] 9:1 IPA:물(150 mL) 중 **01-35-3**(5 g, 0.0062 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.52 g, 0.0124 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 고체를 분리하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 **DTx-01-35**를 수득하였다. IPA 중에서 재결정하여 지질 모티프 **DTx-01-35**를 회백색 고체(3.1 g, 63%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 792.2; ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 1.06-1.22 (m, 6H), 1.49-1.88 (m, 73H), 1.99-2.29 (m, 8H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H).

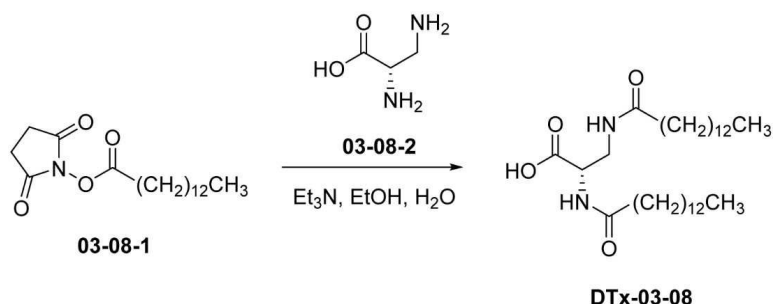
[0587] 지질 모티프 DTx-03-06의 합성



[0588]

[0589] 실온에서 65% EtOH 수용액(40 mL) 중 **03-06-2**(1.2 g, 0.0068 mol)의 교반된 용액에, Et₃N(4.75 mL, 0.034 mol)과 NHS-선행 지방산 **03-06-1**(6.0 g, 0.017 mol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. DCM을 이용한 분쇄로 침전물을 정제하여, 지질 모티프 **DTx-03-06**을 회백색 고체(2.3 g, 57%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 581.5; ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 0.78-0.82 (m, 6H), 1.21-1.40 (m, 49H), 1.62-1.79 (m, 4H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.96-2.30 (m, 2H), 3.89-4.03 (m, 2H).

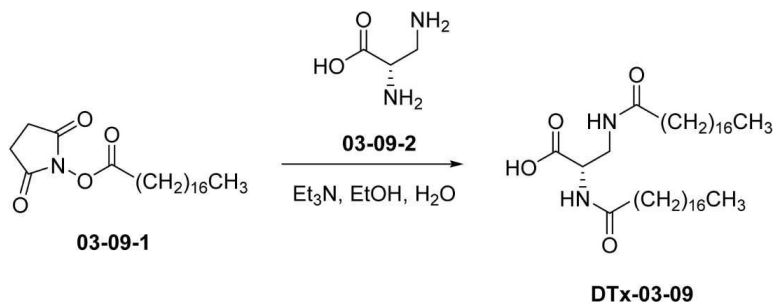
[0590] 지질 모티프 DTx-03-08의 합성



[0591]

[0592] 실온에서 65% EtOH 수용액(40 mL) 중 **03-08-2**(0.64 g, 6.2 mmol)의 교반된 용액에, Et₃N(4.3 mL, 31 mmol)과 NHS-선행 지방산 **03-08-1**(5.0 g, 15.4 mmol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. DCM을 이용한 분쇄로 침전물을 정제하여, 지질 모티프 **DTx-03-08**을 회백색 고체(2.1 g, 65%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 525.4; ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 0.81-0.97 (m, 6H), 1.22-1.61 (m, 42H), 1.63-1.83 (m, 2H), 1.84-2.11 (m, 3H), 2.41-2.61 (m, 2H), 3.01-3.21 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H).

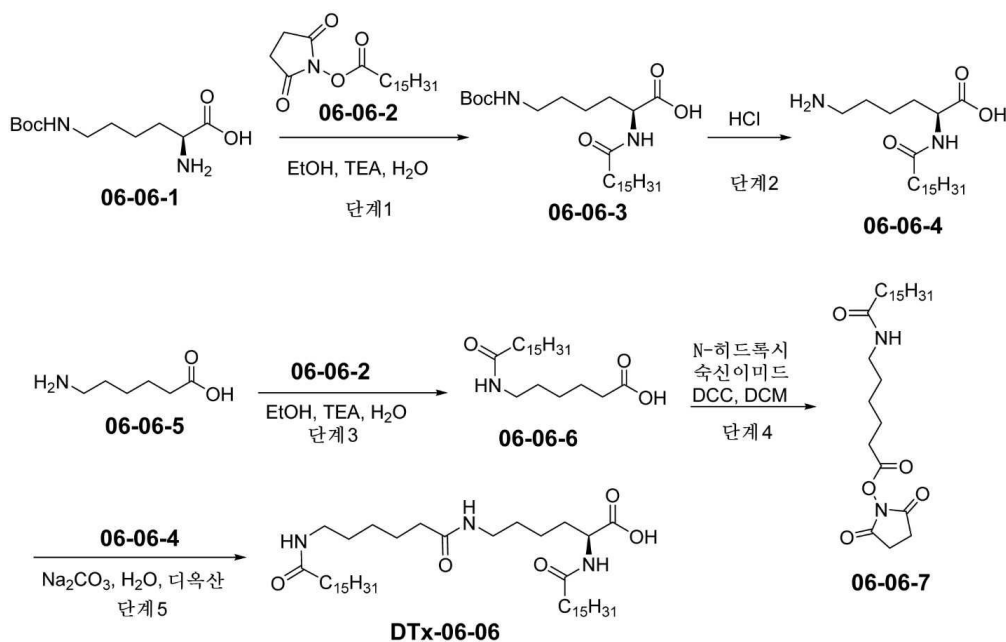
[0593] 지질 모티프 DTx-03-09의 합성



[0594]

[0595] 실온에서 65% EtOH 수용액(40 mL) 중 **03-09-2**(0.340 g, 3.8 mmol)의 교반된 용액에, Et₃N(2.6 mL, 19 mmol)과 NHS-선택형 지방산 **03-09-1**(5.2 g, 8.16 mmol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. DCM을 이용한 분쇄로 침전물을 정제하여, 지질 모티프 **DTx-03-09**를 회백색 고체(2.3 g, 95%)로 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 0.85-0.99 (m, 6H), 1.21-1.52 (m, 56H), 1.69-1.91 (m, 4H), 2.49-2.71 (m, 4H), 4.05-4.31 (m, 2H), 4.76-5.06 (m, 1H).

[0596] 지질 모티프 DTx-06-06의 합성



[0597]

[0598] 단계 1: 중간체 06-06-3의 합성

[0599] 실온에서 65% EtOH 수용액(60 mL) 중 **06-06-1**(4.6 g, 0.0169 mol)의 교반된 용액에, Et₃N(5.9 mL, 0.042 mol)과 NHS-선택형 지방산 **06-06-2**(6 g, 0.00186 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 침전물을 정제하여, **06-06-3**을 회백색 고체(5.0 g, 62%)로 수득하였다.

[0600] 단계 2: 중간체 06-06-4의 합성

[0601] 실온에서 1,4-디옥산(50 mL) 중 **06-06-3**(7 g, 0.014 mol)의 교반된 용액에, 1,4-디옥산 중 4 M HCl(50 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 **06-06-4**를 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 **06-06-4**를 회백색 고체(4.5 g, 81%)로 수득하였다.

[0602] 단계 3: 중간체 06-06-6의 합성

[0603] 실온에서 65% EtOH 수용액(40 mL) 중 **06-06-5**(5 g, 0.038 mol)의 교반된 용액에, Et₃N(13.3 mL, 0.095 mol)과

NHS-선행 지방산 **06-06-2**(13 g, 0.038 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켜 **06-06-6**을 회백색 고체(4.2 g, 30%)로 수득하였다.

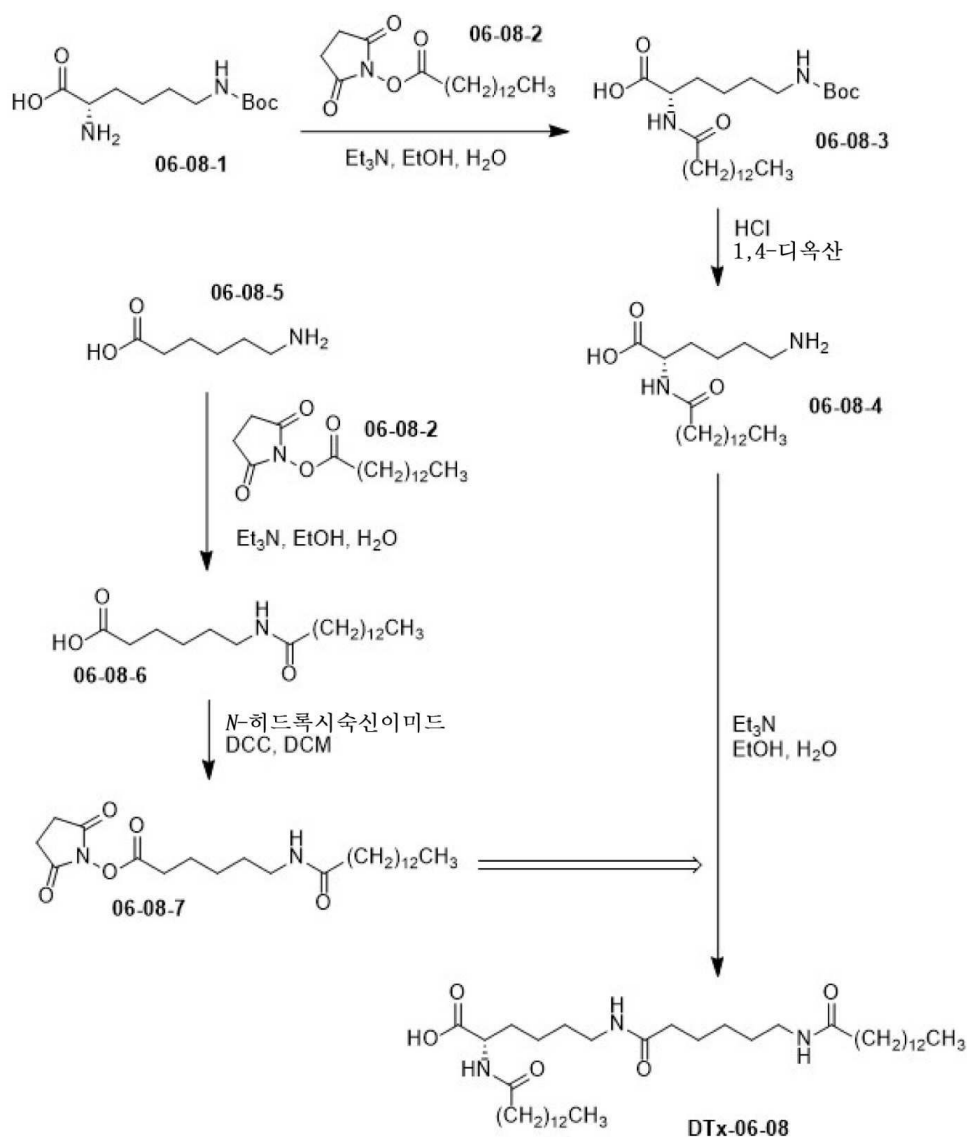
[0604] 단계 4: 중간체 **06-06-7**의 합성

[0605] 실온에서 DCM(80 mL) 중 **06-06-6**(3.8 g, 0.010 mol)의 교반된 용액에, DMAP(0.12 g, 0.001 mol)와 DCC(2.1 g, 0.010 mol)를 첨가하고, 이어서 N-히드록시숙신이미드(1.17 g, 0.010 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 소결된 깔대기를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 미정제 **06-06-7**을 회백색 고체(4.7 g, 100%)로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0606] 단계 5: 지질 모티프 DTx-06-06의 합성

[0607] 실온에서 1 M Na₂CO₃(50 mL) 및 1,4-디옥산(100 mL) 중 **06-06-4**(4 g, 0.009 mol)의 교반된 용액에, **06-06-7**(4.5 g, 0.096 mol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. MeOH을 이용한 분쇄로 침전물을 정제하여, 지질 모티프 DTx-06-06을 회백색 고체(2.3 g, 32%)로 수득하였다. LCMS m/z (M+H)⁺: 737.6; ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 0.77-0.79 (m, 6H), 1.22-1.52 (m, 51H), 1.68-1.81 (m, 11H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.50-2.67 (m, 5H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 4H).

[0608] 지질 모티프 DTx-06-08의 합성



[0609]

[0610] 단계 1: 중간체 06-08-3의 합성

[0611] 실온에서 65% EtOH 수용액(50 mL) 중 **06-08-1**(2.6 g, 10.6 mmol)의 교반된 용액에, Et₃N(7.4 mL, 53 mmol)과 NHS-선행 지방산 **06-08-2**(5 g, 15.4 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 침전물을 정제하여, **06-08-3**을 희백색 고체(3.3 g, 69%)로 수득하였다.

[0612] 단계 2: 중간체 06-08-4의 합성

[0613] 실온에서 1,4-디옥산(30 mL) 중 **06-08-3**(3.3 g, 7.23 mmol)의 교반된 용액에, 1,4-디옥산 중 4 M HCl(30 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 **06-08-4**를 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 **06-08-4**를 희백색 고체(2.2 g, 85%)로 수득하였다.

[0614] 단계 3: 중간체 06-08-6의 합성

[0615] 실온에서 65% EtOH 수용액(40 mL) 중 **06-08-5**(5 g, 38 mmol)의 교반된 용액에, Et₃N(13.3 mL, 95 mmol)과 NHS-선행 지방산 **06-08-2**(12.5 g, 38 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켜 **06-08-6**을 희백색 고체(3.6 g, 28%)로 수득하였다.

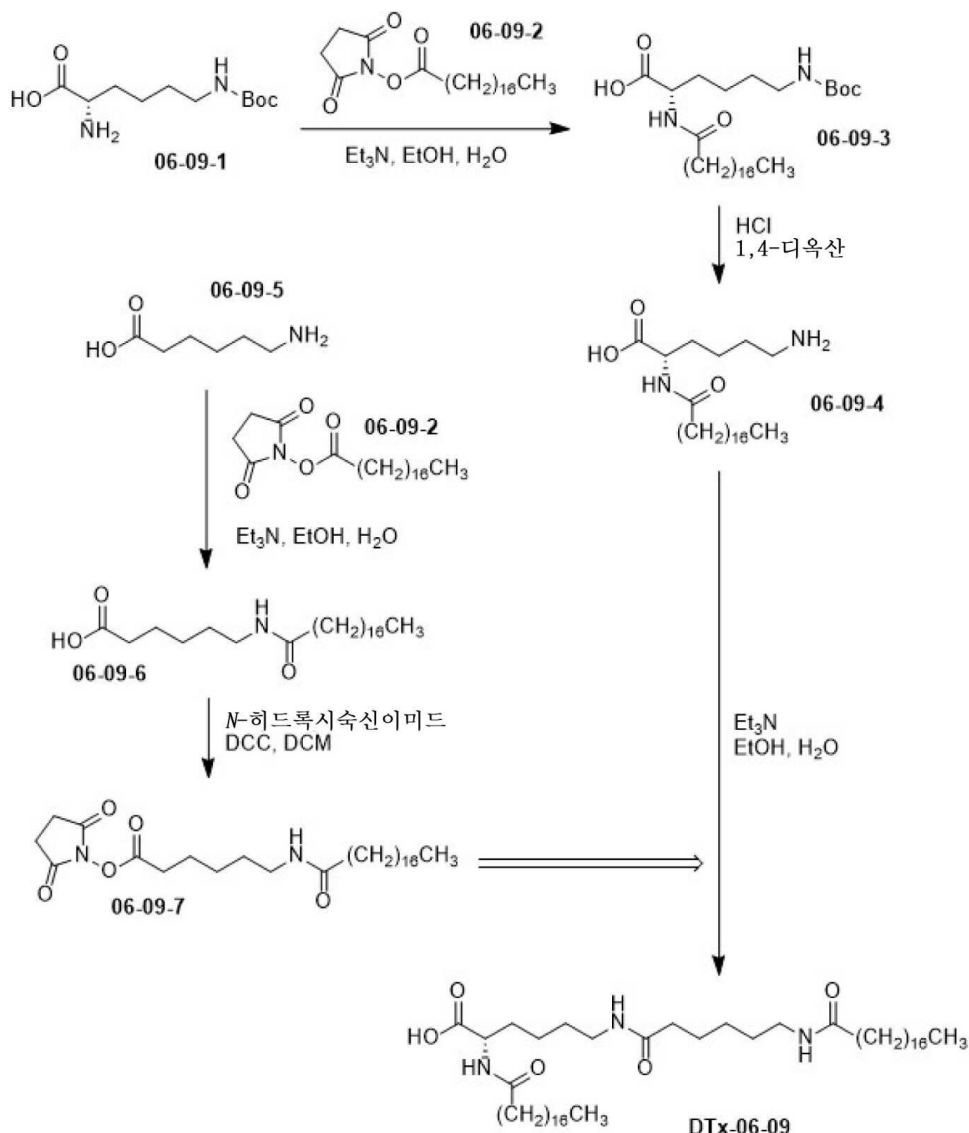
[0616] 단계 4: 중간체 06-08-7의 합성

[0617] 실온에서 DCM(80 mL) 중 **06-08-6**(3.6 g, 10.5 mmol)의 교반된 용액에, DMAP(0.13 g, 1.1 mmol)와 DCC(2.2 g, 10.5 mmol)를 첨가하고, 이어서 *N*-히드록시숙신이미드(1.2 g, 10.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 소결된 깔대기를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 미정제 **06-08-7**을 희백색 고체(4.2 g, 91%)로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0618] 단계 5: 지질 모티프 DTx-06-08의 합성

[0619] 실온에서 65% EtOH 수용액(100 mL) 중 **06-08-4**(2.2 g, 6.2 mmol)의 교반된 용액에, Et₃N(4.3 mL, 31 mmol)을 첨가하고, 이어서 **06-08-7**(4.2 g, 9.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. MeOH을 이용한 분쇄로 침전물을 정제하여, 지질 모티프 **DTx-06-08**을 희백색 고체(2.1 g, 50%)로 수득하였다. LCMS *m/z* (M+H)⁺: 680.6; ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 0.85-0.97 (m, 6H), 1.22-1.55 (m, 42H), 1.56-1.76 (m, 4H), 1.77-1.95 (m, 10H), 1.97-2.11 (m, 1H), 2.13-2.30 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.55-3.72 (m, 4H), 4.85-4.95 (m, 1H).

[0620] 지질 모티프 DTx-06-09의 합성



[0621]

[0622] 단계 1: 중간체 06-09-3의 합성

[0623] 실온에서 65% EtOH 수용액(50 mL) 중 06-09-1(2.1 g, 8.7 mmol)의 교반된 용액에, Et_3N (6.1 mL, 44 mmol)과 NHS-선택 지방산 06-08-2(5 g, 13.1 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl 을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 침전물을 정제하여, 06-09-3을 희백색 고체(2.8 g, 64%)로 수득하였다.

[0624] 단계 2: 중간체 06-09-4의 합성

[0625] 실온에서 1,4-디옥산(25 mL) 중 06-09-3(2.8 g, 7.23 mmol)의 교반된 용액에, 1,4-디옥산 중 4 M HCl (25 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 06-09-4를 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 06-09-4를 희백색 고체(2.1 g, 95%)로 수득하였다.

[0626] 단계 3: 중간체 06-09-6의 합성

[0627] 실온에서 65% EtOH 수용액(40 mL) 중 06-09-5(5 g, 38 mmol)의 교반된 용액에, Et_3N (13.3 mL, 95 mmol)과 NHS-선택 지방산 06-09-2(14.5 g, 38 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl 을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켜 06-09-6을 희백색 고체(3.5 g, 23%)로 수득하였다.

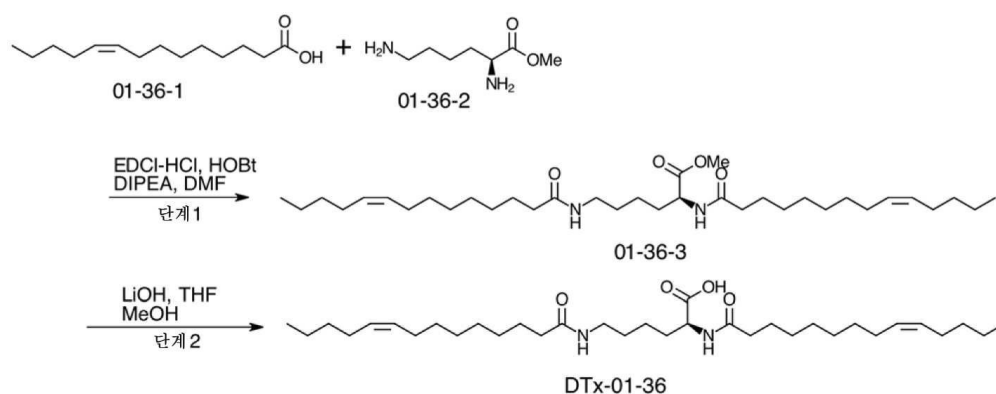
[0628] 단계 4: 중간체 06-09-7의 합성

[0629] 실온에서 DCM(60 mL) 중 06-09-6(3.5 g, 8.8 mmol)의 교반된 용액에, DMAP(0.11 g, 0.9 mmol)와 DCC(1.8 g, 8.8 mmol)를 첨가하고, 이어서 *N*-히드록시숙신이미드(1.0 g, 8.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 소결된 깔대기를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 미정제 06-09-7을 회백색 고체(4.0 g, 92%)로 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0630] 단계 5: 지질 모티프 DTx-06-09의 합성

[0631] 실온에서 65% EtOH 수용액(100 mL) 중 06-09-4(2.1 g, 5.1 mmol)의 교반된 용액에, Et₃N(3.6 mL, 26 mmol)을 첨가하고, 이어서 06-09-7(4.0 g, 8.1 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 여과를 통해 침전물을 분리하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. MeOH을 이용한 분쇄로 침전물을 정제하여, 지질 모티프 DTx-06-09를 회백색 고체(2.1 g, 52%)로 수득하였다. ¹H-NMR (400 MHz, TFA-d): δ 0.81-0.97 (m, 6H), 1.22-1.69 (m, 60H), 1.72-1.91 (m, 10H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 4H), 3.52-3.80 (m, 4H), 4.80-4.92 (m, 1H).

[0632] 지질 모티프 DTx-01-36의 합성



[0633]

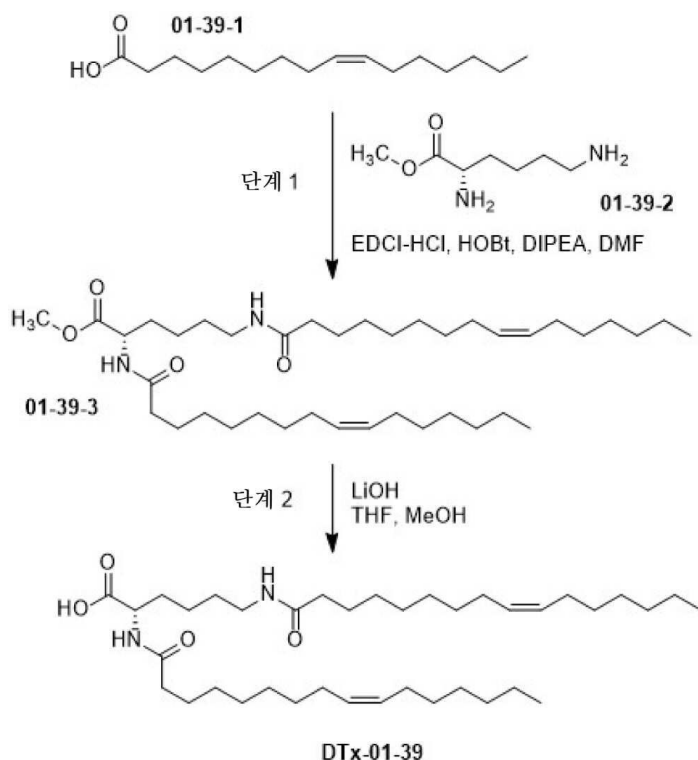
[0634] 단계 1: DMF(6 mL) 중 01-36-1(0.73 g, 0.0032 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(1.16 mL, 0.0064 mol)와 01-36-2(0.3 g, 0.0013 mol)를 첨가하고, 이어서 EDCI(0.543 g, 0.0028 mol)과 HOBt(0.382 g, 0.0028 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 쉐킷하고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 01-36-3을 회백색 고체(0.54 g, 61%)로 수득하였다.

[0635] 단계 2: MeOH, THF(10 mL; 1:1) 및 H₂O(0.25 mL) 중 화합물 01-36-3(0.5 g, 0.0009 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.071 g, 0.0018 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 침전된 고체를 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 DTx-01-36을 회백색 고체(0.35 g, 73%)로 수득하였다.

[0636] DTx-01-36의 분석

[0637] ¹H-NMR- (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.27 - 1.66 (m, 35H), 1.98 - 2.10 (m, 12H), 2.93 - 2.99 (m, 2H), 4.08 - 4.14 (m, 1H), 5.27 - 5.35 (m, 4H), 7.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 12.49 (bs, 1H). LCMS: 563.5 (M+1).

[0638] 지질 모티프 DTx-01-39의 합성



[0639]

[0640] 단계 1: DMF(20 mL) 중 화합물 01-39-1(2.04 g, 0.0080 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(2.96 mL, 0.016 mol)와 화합물 01-39-2(0.75 g, 0.0032)를 첨가하고, 이어서 EDCI(1.35 g, 0.0070 mol)과 HOBT(0.95 g, 0.0070 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 채우고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 01-39-3을 회백색 고체(1.9 g, 79%)로 수득하였다.

[0641]

단계 2: MeOH, THF(30 mL; 1:1) 및 H₂O(3 mL) 중 화합물 01-39-3(1.5 g, 0.0023 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.194 g, 0.0046 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 침전된 고체를 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 DTx-01-39를 황색 고체(1.2 g, 82%)로 수득하였다.

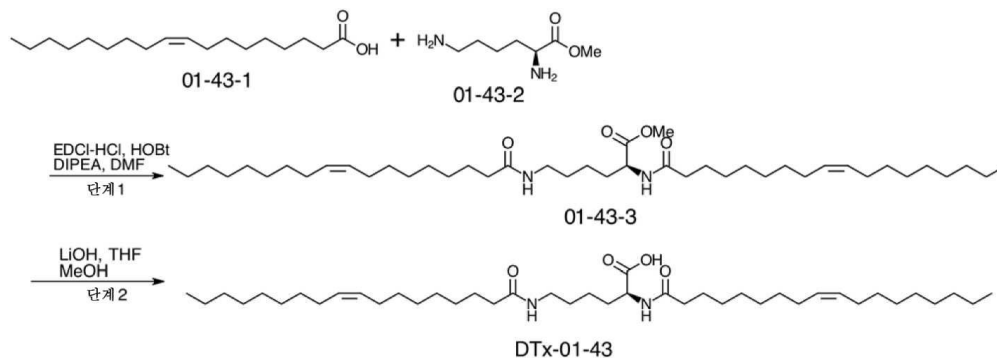
[0642]

DTx-01-39의 분석

[0643]

¹H-NMR- (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.23 - 1.78 (m, 42H), 1.96 - 2.08 (m, 12H), 2.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.10 (m, 1H), 5.28 - 5.31 (m, 4H), 7.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 12.43 (bs, 1H). LCMS: 619.5 (M+1).

[0644] 지질 모티프 DTx-01-43의 합성



[0645]

[0646] 단계 1: DMF(50 mL) 중 화합물 **01-43-1**(3.5 g, 0.0107 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(3.9 mL, 0.021 mol)와 화합물 **01-43-2** 디히드로클로라이드(1 g, 0.0043 mol)를 첨가하고, 이어서 EDCI(1.8 g, 0.0094 mol)과 HOBt(1.2 g, 0.0094 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **01-43-3**을 회백색 고체(2.6 g, 88.7%)로 수득하였다.

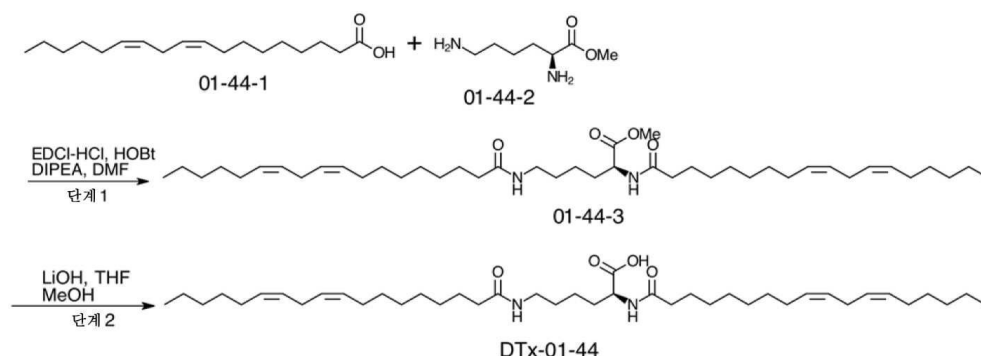
[0647]

단계 2: MeOH, THF(40 mL; 1:1) 및 H₂O(2 mL) 중 화합물 **01-43-3**(2.5 g, 0.0036 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.297 g, 0.0072 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 침전된 고체를 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **DTx-01-43**을 회백색 고체(2.1 g, 90.6%)로 수득하였다.

[0648] *DTx-01-43의 분석*

[0649] ¹H-NMR- (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.05 - 1.65 (m, 48H), 1.96 - 2.16 (m, 14H), 2.98 - 2.99 (m, 2H), 4.11 - 4.16 (m, 1H), 5.29 - 5.37 (m, 4H), 7.71 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H). LCMS: 676.5 (M+1).

[0650] 지질 모티프 DTx-01-44의 합성



[0651]

[0652] 단계 1: DMF(50 mL) 중 화합물 **01-44-1**(5.1 g, 0.0018 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(6.7 mL, 0.036 mol)와 화합물 **01-44-2**(1.7 g, 0.0072 mol)를 첨가하고, 이어서 EDCI(3.06 g, 0.016 mol)과 HOBt(2.16 g, 0.016 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **01-44-3**을 회백색 고체(5 g, 85%)로 수득하였다.

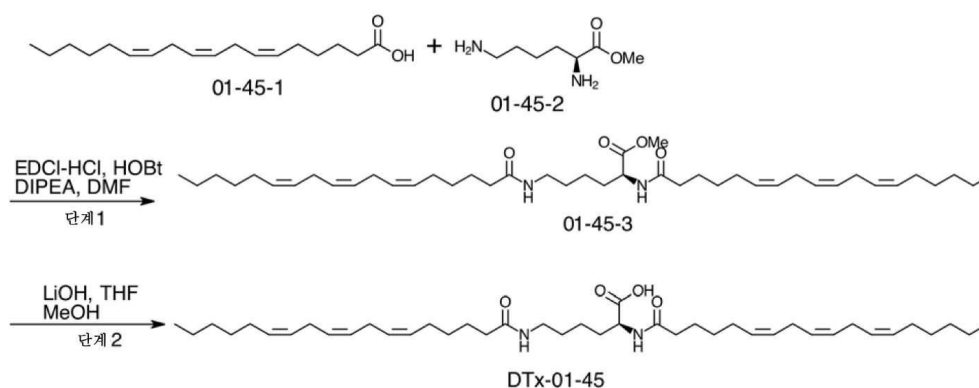
[0653] 단계 2: MeOH, THF(150 mL; 1:1) 및 H₂O(3 mL) 중 화합물 **01-44-3**(5 g, 0.0072 mol)의 교반된 용액에,

LiOH.H₂O(0.60 g, 0.0144 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 침전된 고체를 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **DTx-01-44**를 점성의 담황색 액체(2.2 g, 45%)로 수득하였다.

[0654] *DTx-01-44의 분석*

[0655] ¹H-NMR- (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 6H), 1.25 - 1.70 (m, 38H), 2.01 - 2.18 (m, 12H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.98 - 3.00 (m, 2H), 4.12 - 4.24 (m, 1H), 5.29 - 5.36 (m, 8H), 7.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 12.45 (bs, 1H). LCMS: 672.6 (M+1).

[0656] 지질 모티프 DTx-01-45의 합성



[0657]

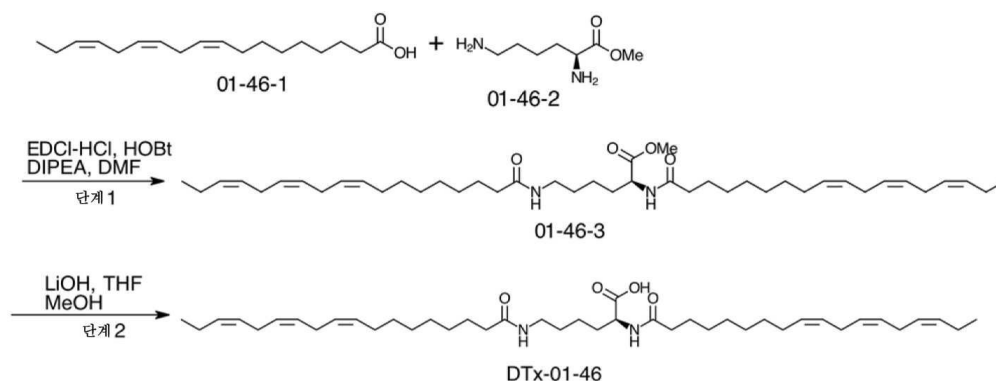
[0658] 단계 1: DMF(5 mL) 중 화합물 **01-45-1**(0.656 g, 0.0023 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(1.00 mL, 0.0053 mol)와 화합물 **04-45-2** 디히드로클로라이드(0.25 g, 0.0011 mol)를 첨가하고, 이어서 EDCI(0.45 g, 0.0023 mol)과 HOBT(0.318 g, 0.0023 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **01-45-3**을 회백색 고체(0.61 g, 83.56%)로 수득하였다.

[0659] 단계 2: MeOH, THF(12 mL; 1:1) 및 H₂O(0.6 mL) 중 화합물 **04-45-3**(0.6 g, 0.0008 mol)의 교반된 용액에, LiOH.H₂O(0.074 g, 0.0018 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 침전된 고체를 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **DTx-01-45**를 회백색 고체(0.55 g, 94.8%)로 수득하였다.

[0660] *DTx-01-45의 분석*

[0661] ¹H-NMR- (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.27 - 1.50 (m, 26H), 2.01 - 2.10 (m, 12H), 2.77 - 2.80 (m, 8H), 2.96 - 2.98 (m, 2H), 3.98 - 4.01 (m, 1H), 5.32 - 5.37 (m, 12H), 7.61 (bs, 1H), 7.75 (bs, 1H). LCMS: 668.4 (M+1).

[0662] DTx-01-46의 합성



[0663]

[0664]

단계 1: DMF(20 mL) 중 화합물 **01-46-1**(2.00 g, 0.0071 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(2.6 mL, 0.0143 mol)와 화합물 **01-46-2**(0.67 g, 0.0029 mol)를 첨가하고, 이어서 EDCI(1.20 g, 0.0063 mol)과 HOBT(0.085 g, 0.0063 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고, DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **01-46-3**을 회백색 고체(1.8 g, 78%)로 수득하였다.

[0665]

단계 2: MeOH, THF(75 mL; 1:1) 및 H₂O(2.5 mL) 중 화합물 **01-46-3**(2.4 g, 0.0035 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.0288 g, 0.0070 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 침전된 고체를 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기 추출물을 물과 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **DTx-01-46**을 점성의 담황색 액체(1.5 g, 64%)로 수득하였다.

[0666]

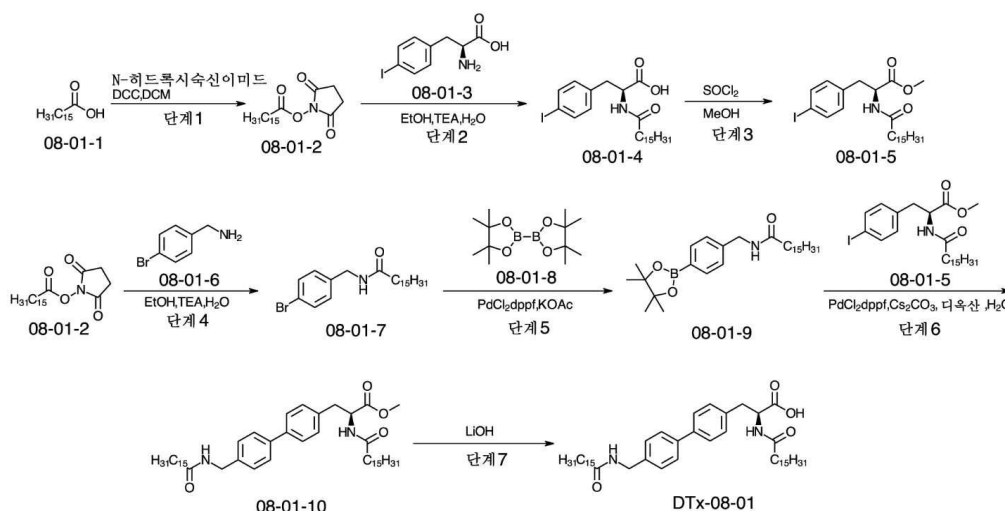
DTx-01-46의 분석

[0667]

¹H-NMR- (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.24 - 1.68 (m, 31H), 2.01 - 2.10 (m, 10H), 2.78 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.88 - 2.99 (m, 3H), 5.27 - 5.36 (m, 1H), 5.29 - 5.36 (m, 12H), 7.71 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H). LCMS: 668.6 (M+1).

[0668]

DTx-08-01의 합성



[0669]

[0670]

단계 1: DCM(200 mL) 중 화합물 **08-01-1**(10 g, 0.0389 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DMAP(0.47 g, 0.0038 mol)와 DCC(8.04 g, 0.0389 mol)를 첨가하고, 이어서 N-히드록시숙신이미드(4.48 g, 0.0389 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 소결된 깔대기를 통해 여과하고, 여과액을 증발시켜 미정제 생성물 **08-01-02**를 회백색 고체(10 g, 72%)로 수득

하고, 이를 바로 다음 단계에 진행시켰다.

[0671] 단계 2: 65% 에탄올 수용액(100 mL) 중 화합물 **08-01-2**(10 g, 0.0283 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 Et₃N(11.8 mL, 0.0849 mol)과 화합물 **08-01-3**(10.6 g, 0.0368 mol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켜 생성물 **08-01-4**를 회백색 고체(11 g, 73%)로 수득하였다.

[0672] 단계 3: 메탄올(110 mL) 중 화합물 **08-01-4**(11 g, 0.0207 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 티오닐 클로라이드(44 mL)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 **08-01-5**의 순수한 화합물을 회백색 고체(9 g, 80%)로 수득하였다.

[0673] 단계 4: 65% 에탄올 수용액(50 mL) 중 화합물 **08-01-2**(5 g, 0.0141 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 Et₃N(6 mL, 0.0424 mol)과 화합물 **08-01-6**(3.3 g, 0.0184 mol)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켜 생성물 **08-01-7**을 회백색 고체(5.1 g, 85%)로 수득하였다.

[0674] 단계 5: 디옥산(100 mL) 중 화합물 **08-01-7**(5 g, 0.0117 mol)의 교반된 용액에, **08-01-8**((4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)))(4.4 g, 0.0176 mol)과 AcOK(3.4 g, 0.0353 mol)를 첨가하였다. 질소를 이용하여 탈기시킨 후, 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(0.48 g, 0.0005 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 셀리트 층을 통해 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **01-08-9**를 갈색 고체(4.8 g, 86%)로 수득하였다.

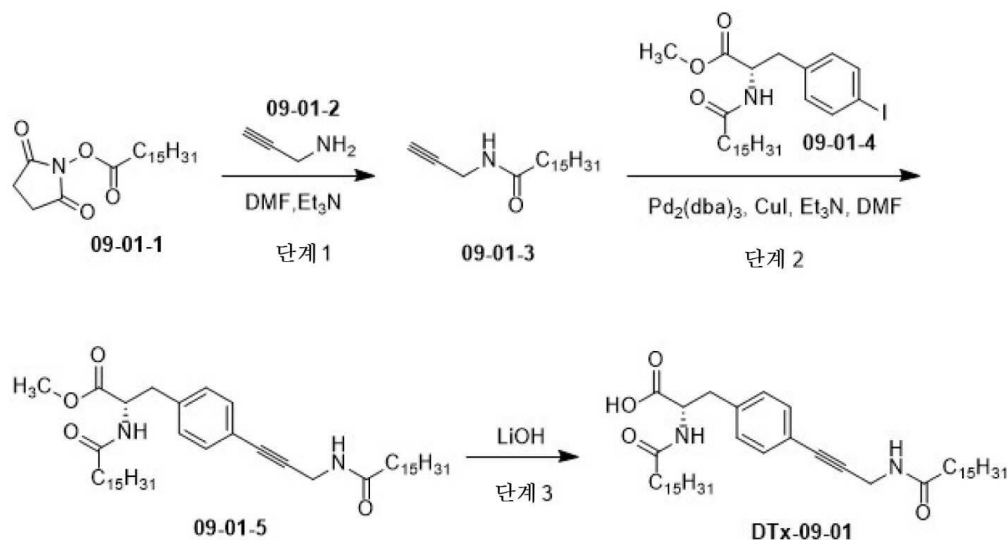
[0675] 단계 6: 디옥산(90 mL) 및 물(9 mL) 중 화합물 **01-08-5**(4.5 g, 0.0082 mol)의 교반된 용액에, 화합물 **01-08-9**(4.68 g, 0.0099 mol)와 Cs₂CO₃(8.1 g, 0.0248 mol)을 첨가하였다. 질소를 이용하여 탈기시킨 후, 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(0.67 g, 0.0008 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 셀리트 층을 통해 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **01-08-10**을 갈색 고체(1 g, 14.2%)로 수득하였다.

[0676] 단계 7: MeOH, THF(6.5 mL; 13 mL) 및 H₂O(6.5 mL) 중 화합물 **01-08-10**(1 g, 0.0013 mol)의 교반된 용액에, LiOH.H₂O(0.16 g, 0.0039 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 생성물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 순수한 **DTx-08-01**을 회백색 고체(0.5 g, 51%)로 수득하였다.

[0677] *DTx-08-01*의 분석

[0678] ¹H-NMR- (400 MHz, TFA-d₁): δ 0.78 - 0.79 (m, 6H), 1.08 - 1.49 (m, 48H), 1.49 - 1.50 (m, 2H), 1.72 - 1.83 (m, 2H), 2.69 - 2.71 (m, 2H), 5.77 - 2.82 (m, 2H), 3.41 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 5.16 - 5.18 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 2.4 Hz, 4H). LCMS: 748.6 (M+1).

[0679] DTx-09-01의 합성



[0680]

[0681]

단계 1: DMF(100 mL) 중 화합물 **09-01-1**(10 g, 0.0283 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 Et_3N (11.7 mL, 0.0849 mol)과 화합물 **09-01-2**(2.02 g, 0.0368 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켜 생성물 **09-01-3**을 회백색 고체(4.5 g, 55%)로 수득하였다.

[0682]

단계 2: DMF(50 mL) 중 화합물 **09-01-4**(5 g, 0.092 mol)의 교반된 용액에, 화합물 **09-01-3**(3.5 g, 0.0119 mol), TEA(15 mL) 및 CuI (0.20 g, 0.0011 mol)를 첨가하였다. 질소를 이용하여 탈기시킨 후, 반응 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (0.67 g, 0.0007 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 셀리트 층을 통해 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 hexan 중 25% EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **09-01-5**를 회백색 고체(1 g, 15.6%)로 수득하였다.

[0683]

단계 3: MeOH, THF(6.5 mL; 13 mL) 및 H_2O (6.5 mL) 중 화합물 **09-01-5**(1 g, 0.0014 mol)의 교반된 용액에, $LiOH \cdot H_2O$ (0.17 g, 0.0042 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **DTx-09-01**을 담갈색 고체(0.5 g, 51%)로 수득하였다.

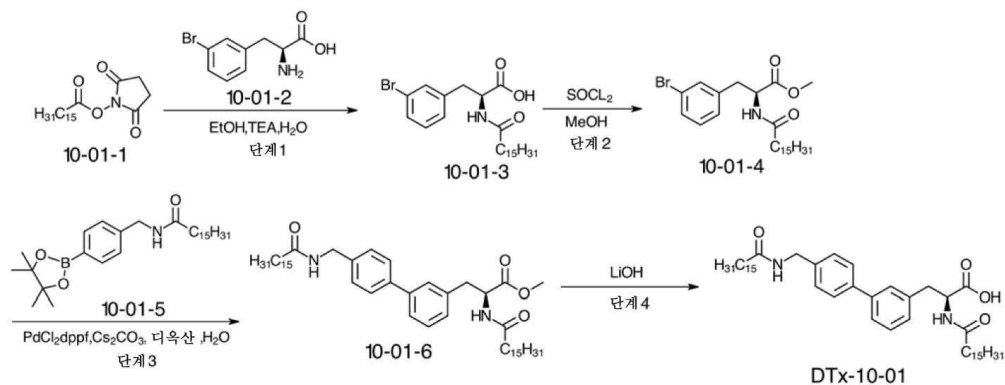
[0684]

DTx-09-01의 분석

[0685]

^1H -NMR- (400 MHz, TFA- d_1): δ 0.89 - 0.92 (m, 6H), 1.20 - 1.40 (m, 49H), 1.67 - 1.70 (m, 2H), 1.82 - 1.86 (m, 2H), 2.71 - 2.75 (m, 2H), 5.91 - 2.95 (m, 2H), 3.47 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H). LCMS: 696.5 (M+1).

[0686] DTx-10-01의 합성



[0687]

[0688] 단계 1: 65% 에탄올 수용액(50 mL) 중 화합물 **10-01-1**(5 g, 0.0141 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 Et₃N(10 mL, 0.0707 mol)과 화합물 **10-01-2**(3.45 g, 0.0141 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켜 생성물 **10-01-3**을 회백색 고체(5.5 g, 80.6%)로 수득하였다.

[0689]

단계 2: 메탄올(550 mL) 중 화합물 **10-01-3**(5.5 g, 0.0113 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 티오닐 클로라이드(22 mL)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 **10-01-4**의 순수한 화합물을 회백색 고체(4.3 g, 76%)로 수득하였다.

[0690]

단계 3: 디옥산(90 mL) 및 물(9 mL) 중 화합물 **10-01-4**(4.3 g, 0.0086 mol)의 교반된 용액에, 화합물 **10-01-5**(4.5 g, 0.00952 mol)와 Cs₂CO₃(8.4.6 g, 0.0259 mol)을 첨가하였다. 질소를 이용하여 탈기시킨 후, 반응 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(0.7 g, 0.0008 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 셀리트 층을 통해 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **10-01-6**을 갈색 고체(1.1 g, 16.68%)로 수득하였다.

[0691]

단계 4: MeOH, THF(6.5 mL; 13 mL) 및 H₂O(6.5 mL) 중 화합물 **10-01-6**(1.1 g, 0.0014 mol)의 교반된 용액에, LiOH.H₂O(0.18 g, 0.0042 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 생성물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 순수한 **DTx-10-01**을 회백색 고체(0.7 g, 64%)로 수득하였다.

[0692]

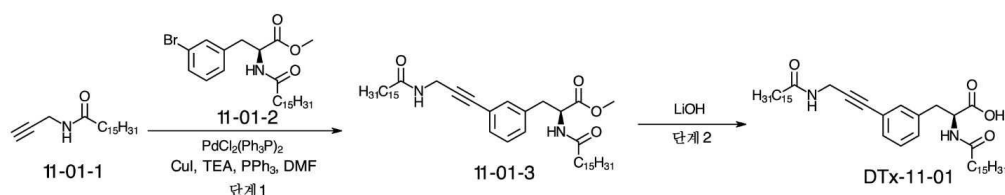
DTx-10-01의 분석

[0693]

¹H-NMR- (400 MHz, TFA-d₁): δ 0.78 - 0.80 (m, 6H), 1.13 - 1.45 (m, 50H), 1.73 - 1.75 (m, 2H), 2.39 - 2.43 (m, 1H), 2.70 - 2.74 (m, 2H), 3.14 - 3.20 (m, 1H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.17 - 5.20 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.58 (m, 2H).
LCMS: 748.5 (M+1)

[0694]

DTx-11-01의 합성



[0695]

[0696] 단계 1: 밀봉된 튜브 내 DMF(35 mL) 중 화합물 **11-01-1**(2.68 g, 0.0091 mol)의 교반된 용액에, 화합물 **11-01-2**(3.5 g, 0.0070 mol), TEA(18 mL), PPh₃(0.18 g, 0.0007 mol) 및 CuI(0.16 g, 0.0008 mol)를 첨가하였다. 질

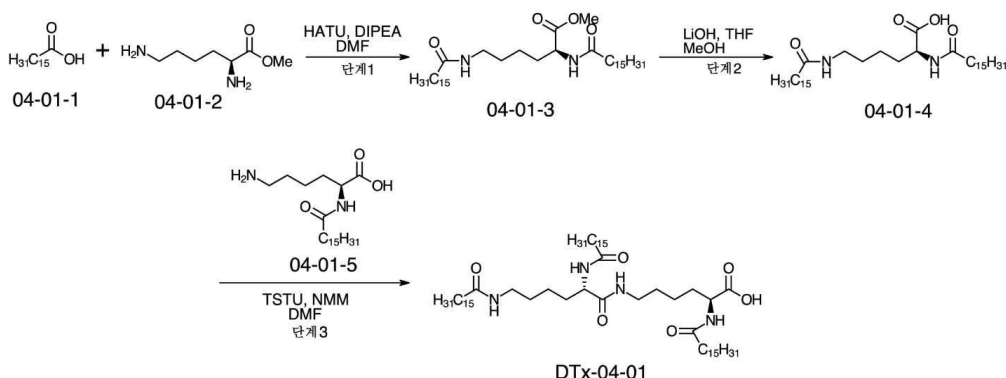
소를 이용하여 탈기시킨 후, 반응 혼합물에 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (0.39 g, 0.0005 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 셀리트 층을 통해 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 헥산 중 25% EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **11-01-3**을 회백색 고체 (1 g, 20%)로 수득하였다.

단계 2: MeOH, THF(6.5 mL; 13 mL) 및 H₂O(6.5 mL) 중 화합물 **11-01-3**(1 g, 0.0014 mol)의 교반된 용액에, LiOH.H₂O(0.17 g, 0.0042 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 용리액으로 DCM 중 3% MeOH을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하여, 생성물 **DTx-11-01**을 담갈색 고체(0.7 g, 71%)로 수득하였다.

DTX-11-01의 분석

¹H-NMR- (400 MHz, TFA-d1): δ 0.87 – 0.90 (m, 6H), 1.31 – 1.47 (m, 48H), 1.65 – 1.68 (m, 2H), 1.81 – 1.85 (m, 2H), 2.71 – 2.74 (m, 2H), 2.89 – 2.95 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.20 – 5.24 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). **LCMS:** 696.5 (M+1).

DTx-04-01의 합성



단계 1: DMF(100 mL) 중 화합물 **04-01-2**(5 g, 0.021 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 DIPEA(19.7 mL, 0.107 mol), 화합물 **04-01-1**(13.73 g, 0.053 mol) 및 HATU(12.23 g, 0.032 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고, 고체를 여과하고, 고체를 진공 하에서 건조시켜 생성물 **04-01-3**을 회백색 고체(9.1 g, 67%)로 수득하였다.

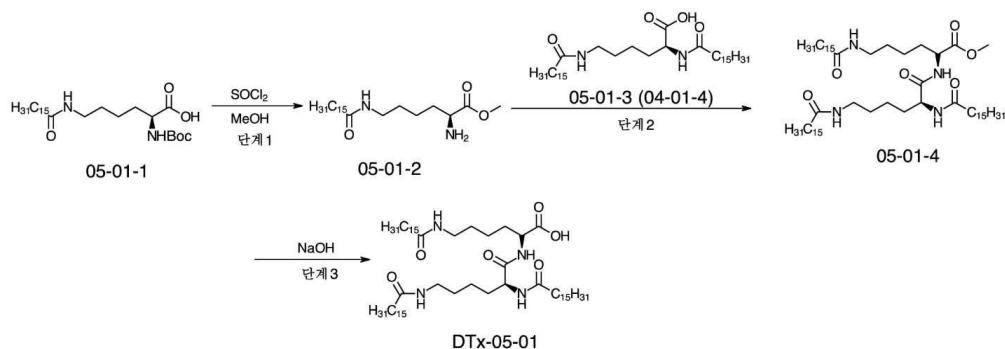
단계 2: MeOH, THF(100 mL: 1:1) 및 H₂O(5 mL) 중 화합물 **04-01-3**(5 g, 0.0078 mol)의 교반된 용액에, LiOH·H₂O(0.660 g, 0.0157 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 미정제물을 수득하고, 이를 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜 생성물 **04-01-4**를 회백색 고체(3.9 g, 80%)로 수득하였다.

단계 3: DMF(60 mL) 중 화합물 **04-01-4**(3.0 g, 0.0048 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(15 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(2.18 g, 0.0096 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C에서 반응 혼합물에 화합물 **5**(3.69 g, 0.0096 mol)를 첨가한 후, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 **DTx-04-01**을 회백색 고체(2.8 g, 58%)로 수득하였다.

DTX-04-01의 분석

¹H-NMR- (400 MHz, TFA-d): δ 1.09 – 1.13 (m, 9H), 1.57 – 2.16 (m, 84H), 2.38 – 2.44 (m, 3H), 2.77 – 2.94 (m, 4H), 3.18 – 3.31 (m, 5H), 3.69 – 3.81 (m, 5H), 4.87 – 4.92 (m, 1H). LCMS: 990.8 (M+1).

[0707] **DTx-05-01의 합성**



[0708]

[0709] **단계 1:** 메탄올(50 mL) 중 화합물 **05-01-1**(5 g, 0.0103 mol)의 교반된 용액에, 0℃에서 티오닐 클로라이드(3.8 mL, 0.0516 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 증발시키고, 디에틸 에테르로 분쇄하여 화합물 **05-01-2**를 회백색 고체(3.5 g, 85%)로 수득하고, 이를 바로 다음 단계에 진행시켰다.

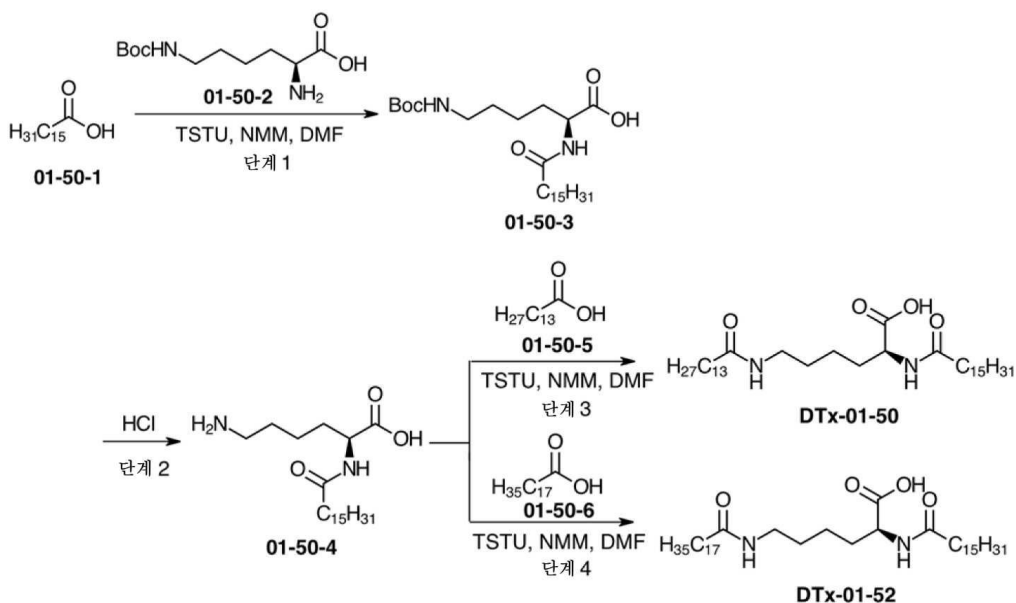
[0710] **단계 2:** DMF(35 mL) 중 화합물 **05-01-2**(2.89 g, 0.0067 mol)의 교반된 용액에, 0℃에서 DIPEA(1.55 mL, 0.0084 mol), 화합물 **05-01-3**(3.5 g, 0.0056 mol) 및 HBTU(2.12 g, 0.0056 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켜 화합물 **05-01-4**를 담갈색 고체(3.2 g, 69%)로 수득하였다.

[0711] **단계 3:** MeOH, THF(60 mL; 1:1) 및 H_2O (3 mL) 중 화합물 **05-01-4**(3.2 g, 0.0031 mol)의 교반된 용액에, NaOH(0.25 g, 0.0062 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 LCMS로 모니터링하고, 반응 혼합물을 농축시키고, 1.5 N HCl을 이용하여 중화시켰다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 **DTx-05-01**을 담갈색 고체(2.3 g, 73%)로 수득하였다.

[0712] **DTx-05-01의 분석**

[0713] $^1\text{H-NMR}$ - (400 MHz, TFA-d): δ 0.87 - 0.89 (m, 9H), 1.60 - 1.80 (m, 76H), 1.94 - 2.14 (m, 15H), 2.55 - 2.59 (m, 2H), 2.70 - 2.75 (m, 4H), 3.59 - 3.60 (m, 4H), 4.73 - 4.76 (m, 1H). **LCMS:** 990.8 (M+1).

[0714] **DTx-01-50 및 DTx-01-52의 합성**



[0715]

[0716] **단계 1:** DMF(50 mL) 중 **01-50-1**(5.0 g, 0.019 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(25 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(6.46 g, 0.021 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합

물에 **01-50-2**(7.2 g, 0.029 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 **01-50-3**을 갈색 고체(9.1 g, 96%)로 수득하였다.

[0717]

단계 2: 1,4-디옥산(45 mL) 중 화합물 **01-50-3**(9.1 g, 0.018 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 디옥산 중 4 M HCl(45 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 **01-50-4**의 순수한 화합물을 희백색 고체(6.5 g, 82%)로 수득하였다.

[0718]

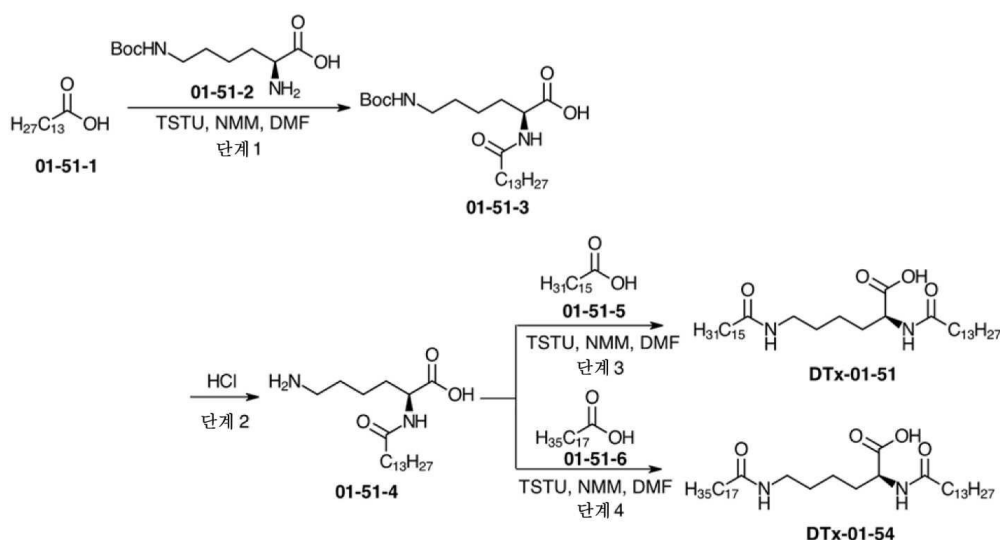
단계 3: DMF(45 mL) 중 화합물 **01-50-5**(1.5 g, 0.0065 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(23 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(2.17 g, 0.0072 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 **01-50-4**(3.32 g, 0.0078 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 DTx-01-50을 담갈색 고체(2.1 g, 53%)로 수득하였다. LCMS: 595.5 (M+1). ¹H-NMR- (400 MHz, TFA-d): δ 0.93 - 0.95 (m, 6H), 1.38 - 1.65 (m, 44H), 1.65 - 1.69 (m, 2H), 1.84 - 2.06 (m, 7H), 2.20 - 2.24 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

[0719]

단계 4: DMF(45 mL) 중 화합물 **6**(1.5 g, 0.0052 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(23 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(1.74 g, 0.0058 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 화합물 **4**(2.66 g, 0.0063 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 DTx-01-52를 담갈색 고체(2.2 g, 64%)로 수득하였다. LCMS: 652.5 (M+1). ¹H-NMR- (400 MHz, TFA-d): δ 0.93 - 0.94 (m, 6H), 1.37 - 1.59 (m, 52H), 1.66 - 1.68 (m, 2H), 1.84 - 2.05 (m, 7H), 2.20 - 2.23 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 4.9 Hz, 1H).

[0720]

DTx-01-51 및 DTx-01-54의 합성



[0721]

[0722]

단계 1: DMF(50 mL) 중 **01-51-1**(5.0 g, 0.021 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(25 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(7.25 g, 0.024 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 화합물 **01-51-2**(8.09 g, 0.032 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 **01-51-3**을 갈색 고체(9 g, 90%)로 수득하였다.

[0723]

단계 2: 1,4-디옥산(45 mL) 중 화합물 **01-51-3**(9 g, 0.014 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 디옥산 중 4 M HCl(45 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 **01-51-4**의 순수한 화합물을 희백색 고

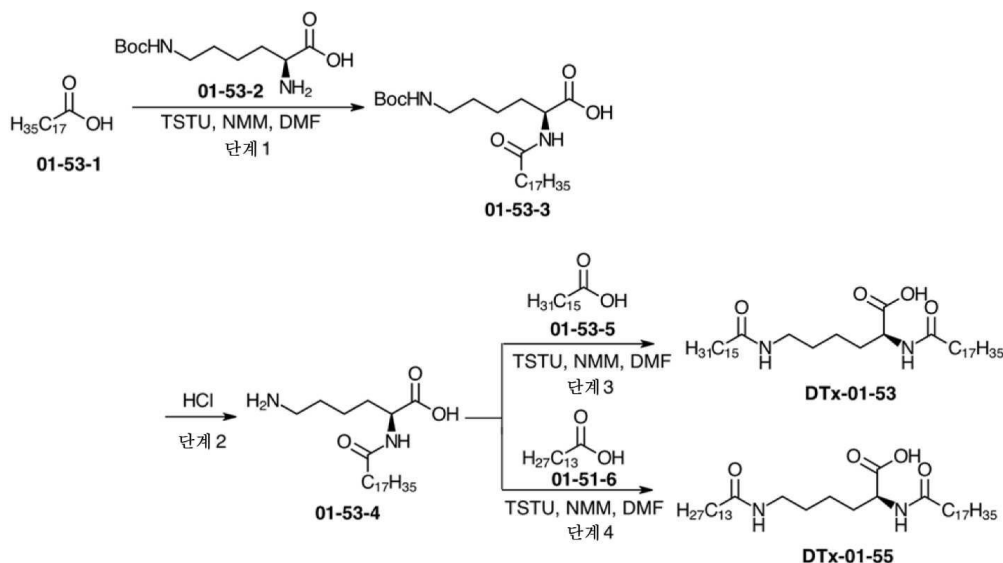
체(6.6 g, 81%)로 수득하였다.

[0724] 단계 3: DMF(45 mL) 중 화합물 **01-51-5**(1.5 g, 0.0058 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(23 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(1.93 g, 0.0064 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 화합물 **01-51-4**(2.76 g, 0.0070 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 **DTx-01-51**을 담갈색 고체(2.4 g, 68%)로 수득하였다. LCMS: 595.5 (M+1). ¹H-NMR- (400 MHz, TFA-d): δ 0.89 - 0.92 (m, 6H), 1.34 - 1.50 (m, 44H), 1.63 - 1.65 (m, 2H), 1.81 - 2.08 (m, 7H), 2.20 - 2.21 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

[0725] 단계 4: DMF(45 mL) 중 화합물 **01-51-6**(1.5 g, 0.0052 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(23 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(1.74 g, 0.0058 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 화합물 **01-51-4**(2.49 g, 0.0063 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 **DTx-01-54**를 담갈색 고체(2.2 g, 66%)로 수득하였다. LCMS: 624.6 (M+1).

[0726] ¹H-NMR- (400 MHz, TFA-d): δ 0.89 - 0.90 (m, 6H), 1.32 - 1.57 (m, 49H), 1.62 - 1.64 (m, 2H), 1.74 - 1.99 (m, 6H), 2.14 - 2.18 (m, 1H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.85 - 4.88 (m, 1H).

[0727] **DTx-01-53 및 DTx-01-55의 합성**



[0728]

[0729] 단계 1: DMF(50 mL) 중 화합물 **1**(5.0 g, 0.017 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(25 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(5.82 g, 0.019 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 화합물 **2**(5.18 g, 0.021 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 **3**을 갈색 고체(8.6 g, 95%)로 수득하였다.

[0730] 단계 2: 1,4-디옥산(43 mL) 중 화합물 **3**(8.6 g, 0.016 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 디옥산 중 4 M HCl(43 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄하여 **4**의 순수한 화합물을 회백색 고체(7 g, 93%)로 수득하였다.

[0731] 단계 3: DMF(45 mL) 중 화합물 **5**(1.5 g, 0.0058 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(23 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(1.94 g, 0.0064 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 화합물 **4**(3.15 g, 0.0070 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 반응 혼합물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을

MeOH로 분쇄하여 생성물 **DTx-01-53**을 담갈색 고체(2.2 g, 57%)로 수득하였다. **LCMS**: 652.6 (M+1). **¹H-NMR-** (400 MHz, TFA-d): δ 0.82 - 0.85 (m, 6H), 1.27 - 1.50 (m, 52H), 1.54 - 1.58 (m, 2H), 1.73 - 1.94 (m, 7H), 2.07 - 2.14 (m, 1H), 2.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.81 - 4.84 (m, 1H).

[0732] 단계 4: DMF(45 mL) 중 화합물 **6**(1.5 g, 0.0065 mol)의 교반된 용액에, 실온에서 NMM(23 mL)을 첨가하고, 이어서 TSTU(2.17 g, 0.0072 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 화합물 **4**(3.53 g, 0.0078 mol)를 첨가한 후, 70℃에서 5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 1.5 N HCl을 이용하여 중화시키고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세정하고, 건조시켰다. 미정제 생성물을 MeOH로 분쇄하여 생성물 **DTx-01-55**를 담갈색 고체(2.3 g, 56%)로 수득하였다. **LCMS**: 624.6 (M+1).

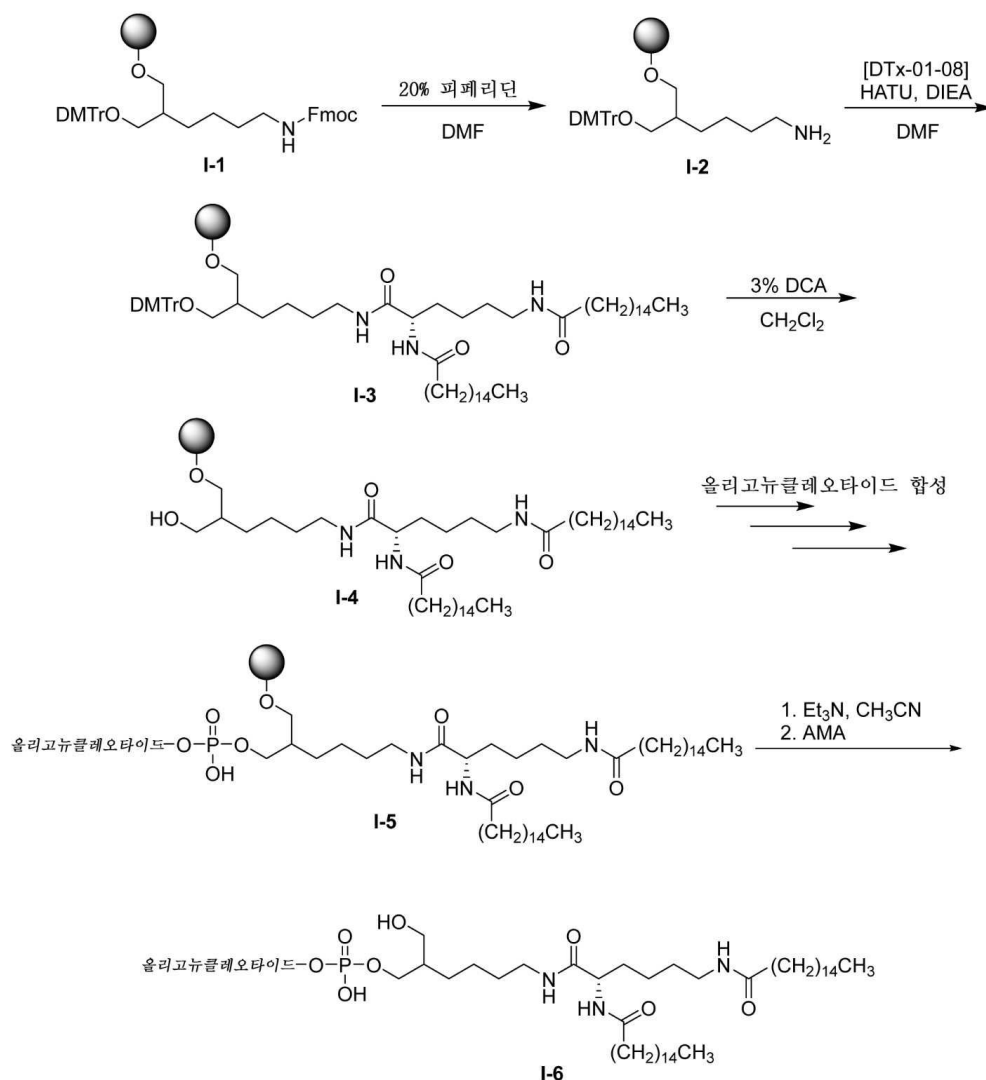
[0733] **¹H-NMR-** (400 MHz, TFA-d): δ 0.90 - 0.93 (m, 6H), 1.35 - 1.49 (m, 48H), 1.60 - 1.63 (m, 2H), 1.77 - 2.02 (m, 7H), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.88 - 4.91 (m, 1H).

[0734] 상기 합성 반응식에 제시된 모티프 및 추가의 모티프는 본원에 제시된 표에 열거되어 있다.

[0735] 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 흡수 모티프 접합

[0736] 하기 반응식 I, 반응식 II, 반응식 III 및 반응식 IV에 기재된 바와 같이, 흡수 모티프를 단일가닥 올리고뉴클레오타이드에 접합시켰다. 본원에 제시된 반응식은 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단, 3' 말단, 및 5' 말단과 3' 말단에의 접합을 나타낸다. 이러한 합성 반응식은 본원에 제공된 특정 모티프를 제공된 단일가닥 올리고뉴클레오타이드에 접합시키기 위해 당업자에 의해 변형될 수 있다.

[0737] 반응식 I: 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에의 흡수 모티프 접합

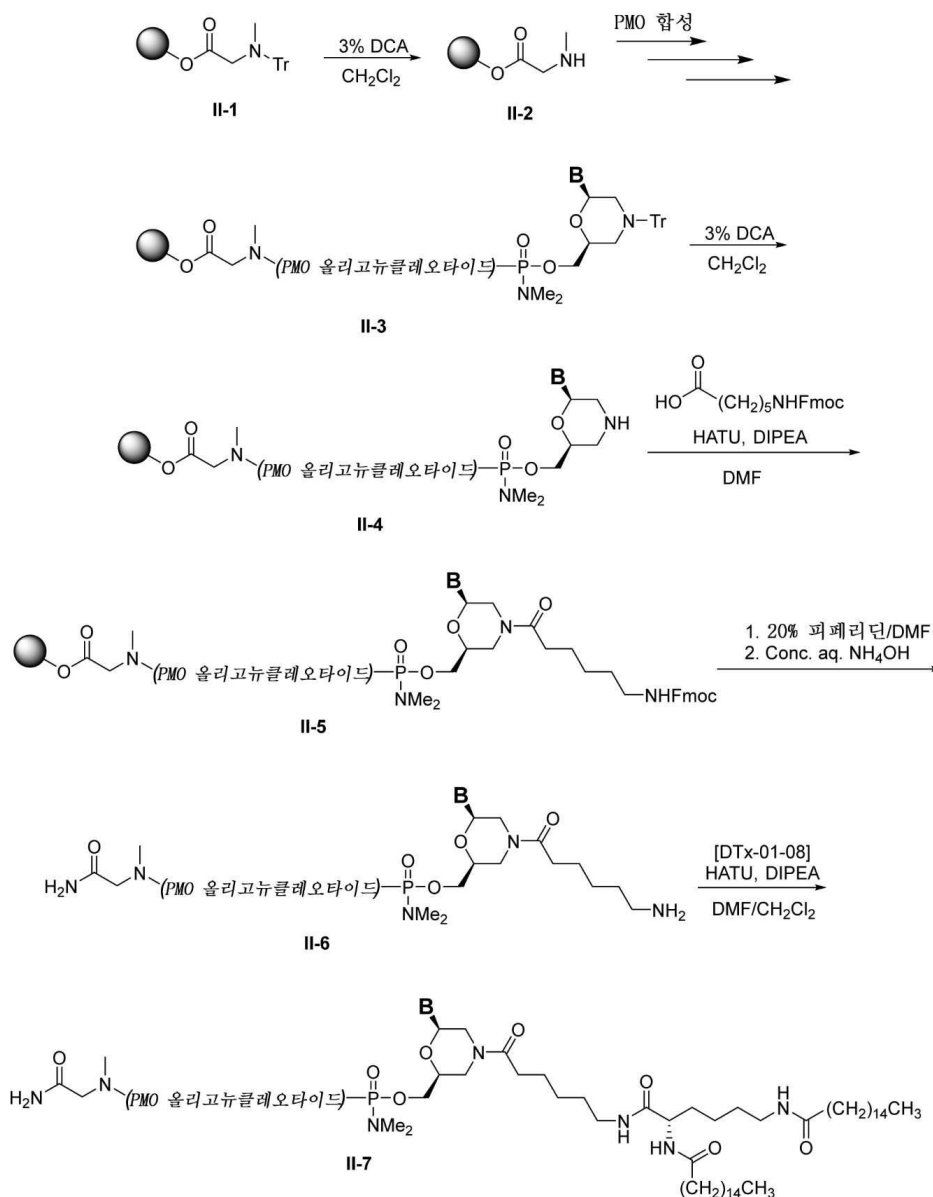


[0738]

[0739] 상기 반응식 I은, 3' 말단에 흡수 모티프를 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 제조를 예시한다. 요약하면, 상기 예시된 DMT와 Fmoc-보호된 C7 링커로 변형된 3'-아미노 CPG 비드 **I-1**(Glen Research, 카탈로그 번호 20-2958)을 20% 피페리딘/DMF로 처리하여 Fmoc-탈보호된 아미노 C7 CPG 비드 **I-2**를 수득하였다. 이어서, DMF 중 HATU 및 DIEA를 사용하여 지질 모티프 DTx-01-08을 **I-2**에 커플링시켜 지질 로딩된 CPG 비드 **I-3**을 생성하고, 이를 DCM 중 3% 디클로로아세트산(DCA)으로 처리하여 DMT 보호기를 제거하고, **I-4**를 수득하였다. 표준 포스포르아미다이트 화학을 통해 **I-4**에 대한 올리고뉴클레오타이드 합성을 수행하여, 변형된 올리고뉴클레오타이드가 결합된 CPG 비드 **I-5**를 수득하였다. 아세토니트릴 중 트리에틸아민으로 처리하여 포스페이트 보호기를 제거하였다. 이어서, **I-5**를 AMA[수산화암모늄(28%)/메틸아민(40%)(1:1, v/v)]로 처리하여 비드에서 DTx-01-08-접합된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 절단하였다. 이어서, 올리고뉴클레오타이드를 RP-HPLC로 정제하고, [M+H]⁺ 피크를 사용하여 MALDI-TOF MS로 특징분석하였다.

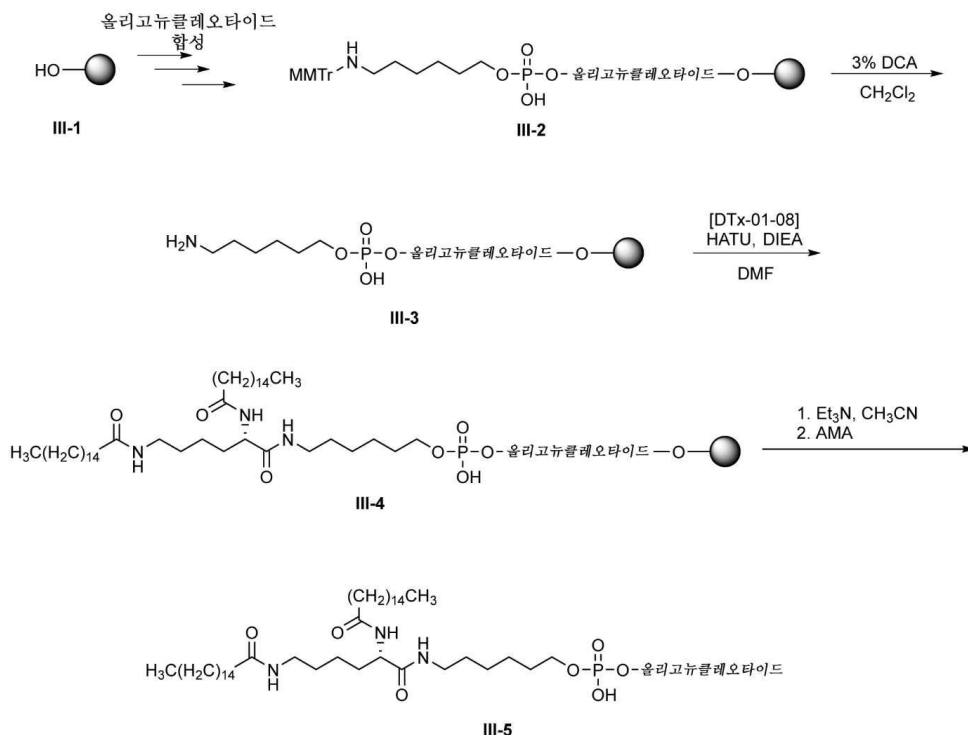
[0740]

반응식 II: 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결된 모르폴리노 모이어티를 포함하는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드("PMO 올리고뉴클레오타이드")의 3' 말단에의 흡수 모티프 접합



상기 반응식 II는, 3' 말단에 흡수 모티프를 갖는 포스포로디아미다이트 연결에 의해 연결된 모르폴리노 모이티를 갖는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드(PMO 올리고뉴클레오타이드)의 제조를 예시한다. 트리틸-보호된 사르코신이 로딩된 합성 수지(II-1)를 디클로로메탄 중 3% 디클로로아세트산(DCA)으로 처리하여 II-2에서 2차 아민을 유리시켰다. 이러한 수지는 상업적으로 입수 가능한 단량체를 사용하여 올리고뉴클레오타이드 합성을 개시하는 데 사용된다. 디클로로메탄 중 3% 디클로로아세트산(DCA)으로의 처리를 통해 수지 결합된 PMO 올리고뉴클레오타이드(II-3) 상의 잔류 트리틸 보호기를 제거하여 II-4를 생성하였다. DMF 중 HATU 및 DIPEA를 사용하여 Fmoc-보호된 6-아미노헥산산을 II-4에 커플링시켜 C6-변형된 II-5를 생성하였다. DMF 중 20% 피페리딘으로의 처리를 통해 Fmoc를 제거하여 II-6을 생성하였다. 이어서, DMF 중 HATU 및 DIEA를 사용하여 흡수 모티프 DTx-01-08을 II-6에 커플링시켜 수지 결합된 지질-접합된 올리고뉴클레오타이드를 생성하였다. 진한 암모니아 수용액으로 최종 처리하여 완전히 탈보호된 PMO II-7을 유리시켰다. 이어서, 올리고뉴클레오타이드를 RP-HPLC로 정제하고, [M+H]⁺ 피크를 사용하여 MALDI-TOF MS로 특징분석하였다.

[0743] 반응식 III: 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에의 흡수 모티프 접합



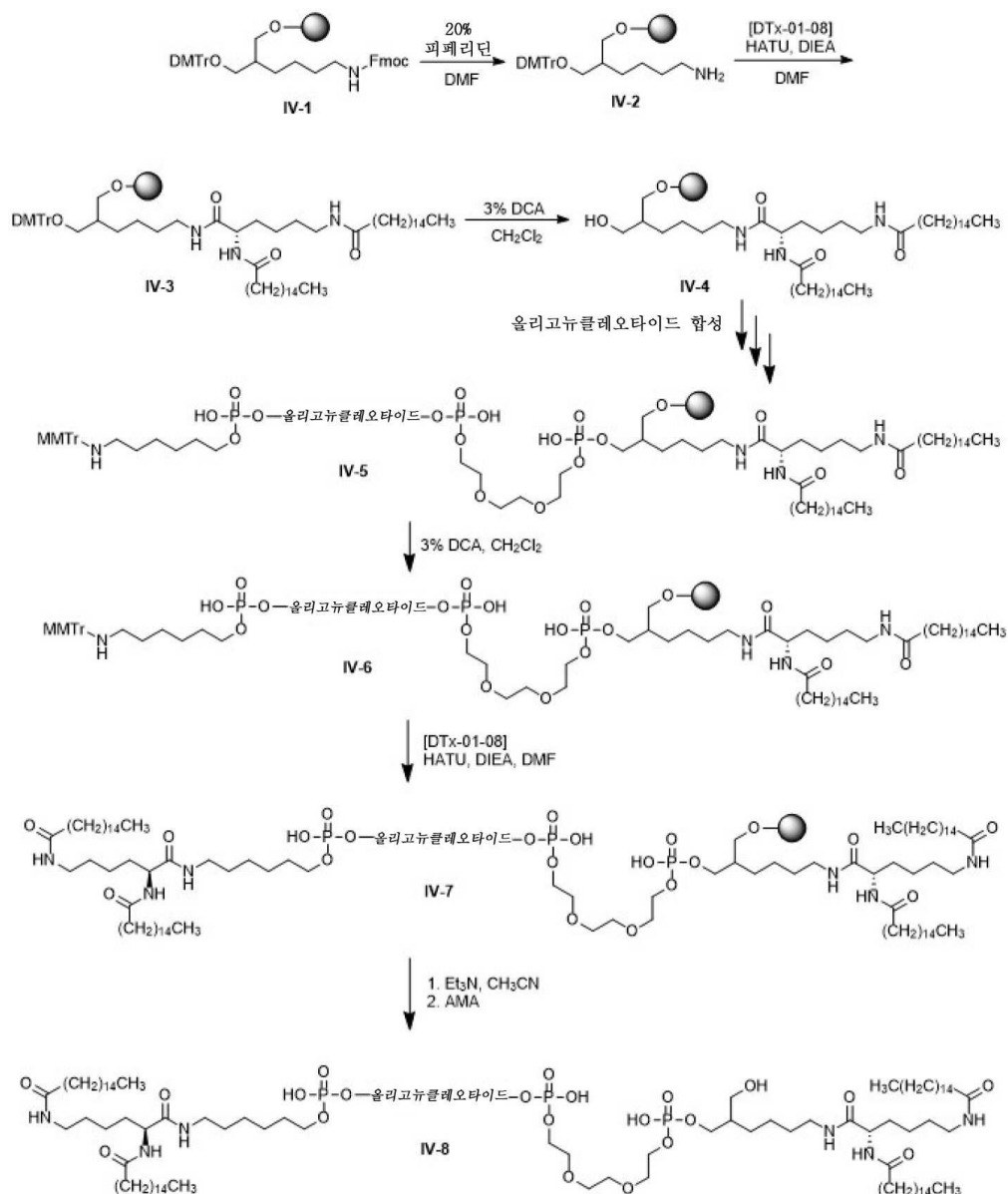
[0744]

[0745]

상기 반응식 III은, 5' 말단에서 흡수 모티프와 접합된 이중가닥 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥의 제조를 예시한다. 요약하면, 표준 포스포르아미다이트 화학을 통해 CPG 비드 **III-1**(Glen Research, 카탈로그 번호 20-5041-xx)에서 올리고뉴클레오타이드 합성을 수행하였다. 구조 **III-2**에 제시된 바와 같은 모노메톡시트리틸 (MMTr)-보호된 6-탄소 알킬아민을 포함하는 포스포르아미다이트(Glen Research, 카탈로그 번호 10-1906)를 이용하여 최종 커플링을 수행하였다. DCM 중 3% 디클로로아세트산(DCA)을 이용하여 MMTr을 제거하여 **III-3**을 수득하였다. DMF 중 HATU 및 DIEA를 사용하여 유리 알킬아민을 지질 모티프(DTx-01-08)에 커플링시켜 **III-4**를 수득하였다. 아세토니트릴 중 트리에틸아민(포스페이트 보호기 제거용)과 AMA[수산화암모늄(28%)/메틸아민(40%)(1:1, v/v)](염기 보호기 제거 및 합성 수지로부터 올리고뉴클레오타이드 절단용)를 이용한 단계적 탈보호를 통해 미정제 **III-5**를 수득하였다. RP-HPLC로 정제하여 시험할 준비가 된 물질을 수득하였다. **III-5**의 순도 및 정제성을, 각각, 분석용 RP-HPLC 및 [M+H]⁺ 피크를 사용하는 MALDI-TOF MS로 확인하였다.

[0746]

반응식 IV: 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단과 5' 말단 둘 모두에의 흡수 모티프 접합



[0747]

[0748]

상기 반응식 IV는, 5' 말단과 3' 말단 둘 모두에서 흡수 모티프와 접합된 올리고뉴클레오타이드의 제조를 예시한다. 요약하면, 상기 예시된 DMT와 Fmoc-보호된 C7 링커로 변형된 3'-아미노 CPG 비드 **IV-1**(Glen Research, 카탈로그 번호 20-2958)을 20% 피페리딘/DMF로 처리하여 Fmoc-탈보호된 아미노 C7 CPG 비드 **IV-2**를 획득하였다. 본 실시예에서, 이어서 DMF 중 HATU 및 DIEA를 사용하여 모티프 DTx-01-08을 **IV-2**에 커플링시켜 로딩된 CPG 비드 **IV-3**를 생성한 후, DCM 중 3% 디클로로아세트산(DCA)으로 처리하여 DMT 보호기를 제거하고, **IV-4**를 획득하였다. **IV-4**를 사용하여 올리고뉴클레오타이드 합성을 완료하였다. 구조 **IV-5**에 제시된 바와 같은 모노메톡시트리틸(MMT)-보호된 6-탄소 알킬아민을 포함하는 포스포라미다이트(Glen Research, 카탈로그 번호 10-1906)를 이용하여 최종 커플링을 수행하였다. DCM 중 3% 디클로로아세트산(DCA)을 이용하여 MMT를 제거한 후, DMF 중 HATU 및 DIEA를 사용하여 모티프 DTx-01-08에 커플링시켜 **IV-7**를 획득하였다. 아세토니트릴 중 트리메틸아민(포스페이트 보호기 제거용)과 AMA[수산화암모늄(28%)/메틸아민(40%)(1:1, v/v)](염기 보호기 제거 및 합성 수지로부터 올리고뉴클레오타이드 절단용)를 이용한 단계적 탈보호를 통해 미정제 **IV-8**을 획득하였다. RP-HPLC로 정제하여 시험할 준비가 된 물질을 획득하였다. **IV-8**의 순도 및 정제성을, 각각, 분석용 RP-HPLC 및 [M+H]⁺ 피크를 사용하는 MALDI-TOF MS로 확인하였다.

[0749] 생물학적 데이터

siRNA 서열

siRNA 식별자	서열 및 화학	서열번호
DT-00003	<u>패신저(Passenger) 서열 (5'→3')</u> fG mA fU mG fA mU fG mU fU fU fG mA fA mA fC mU fA mU fU*T*T	238
	<u>가이드(Guide) 서열 (5'→3')</u> PO4-mA fA mU fA mG fU mU fU mC mA mA fA mC fA mU fC mA fU mC*T*T	239
DTxO-0038	<u>패신저 서열 (5'→3')</u> fA*mC*fC mU fG mA fU mC fA mU fU mA fU mA fG mA fU*mA*fA	240
	<u>가이드 서열 (5'→3')</u> PO4- eT*fU*mA fU mC fU mA fU mA fA mU fG mA fU mC fA mG fG mU *T *T	241

[0750]

[0751] 세포 배양

[0752] HEK293 세포는 ATCC에서 구입하고, 5% CO₂ 포함 가습된 37°C 인큐베이터 내 10% 소태아혈청(FBS), 2 mM L-글루타민, 1X 비필수 아미노산, 100 U/mL 페니실린 및 100 mg/mL 스트렙토마이신이 함유된 DMEM 중에서 배양하였다.

[0753] HUVEC 세포는 Cell Applications(San Diego, CA)에서 구입하고, 2% 혈청, 100 U/mL 페니실린 및 100 mg/mL 스트렙토마이신이 함유된 전매(proprietary) HUVEC 세포 배지 중에서 배양하였다.

[0754] C2C12 세포는 ATCC(Manassas, VA)에서 입수하고, 5% CO₂ 포함 가습된 37°C 인큐베이터 내 10% 소태아혈청(FBS), 2 mM L-글루타민, 100 U/mL 페니실린 및 100 mg/mL 스트렙토마이신이 함유된 DMEM 중에서 유지시켰다.

[0755] 인간 골격근세포(HSkMC)는 Cell Applications(San Diego, CA)에서 입수하고, 5% CO₂ 포함 가습된 37°C 인큐베이터 내 전매 성장 배지(Cell Applications, cat# 151-500) 중에서 유지시켰다.

[0756] HEK293 세포의 트랜스펙션

[0757] 트랜스펙션 24시간 전, HEK293 세포를 무항생제 배지 90 uL 중 96웰 플레이트에 웰 당 10,000개의 세포로 플레이트링하였다. 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체를 PBS 중에 목적하는 최종 농도 100x로 희석하였다. 별도로, 리포펙타민 RNAiMax(Life Technologies)를 보충제(예를 들어 FBS, 항생제 등) 미함유 배지 중에 1:66.7로 희석하였다. 이어서, PBS중 올리고뉴클레오타이드 1부를 배지 중 리포펙타민 9부에 첨가하여, PBS 중 100x 올리고뉴클레오타이드와 RNAiMAX의 복합체를 형성하였다. 20분 인큐베이션 후, 올리고뉴클레오타이드:RNAiMAX 복합체 10 uL를 24시간 전에 플레이트링된 세포를 함유하는 무항생제 배지 90 uL에 첨가하였다. 24시간 후 복합체를 제거하고, 항생제 함유 배지로 교체하였다. 트랜스펙션 48시간 후에 RNA를 단리하였다.

[0758] C2C12 세포와 HSkMC 세포의 트랜스펙션

[0759] 트랜스펙션 24시간 전, C2C12 세포를 성장 배지(DMEM + 10% 소태아혈청 + pen/strep) 중 6웰 콜라겐 I 코팅된 플레이트에 웰 당 300,000개의 세포로 플레이트링하고, HSkMC를 HSkMC 성장 배지(Cell Applications, cat# 151-500)가 함유된 6웰 콜라겐 I 코팅된 플레이트에 웰 당 300,000개의 세포로 플레이트링하였다. 트랜스펙션 직전, 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체를 PBS 중에서 목적하는 최종 농도 100x로 희석하였다. 별도로, 리포펙타민 RNAiMax(Life Technologies)를 보충제 미함유 배지(C2C12: DMEM 단독; HSkMC: Cell Applications, cat# 151DF-250) 중에 1:66.7로 희석하였다. 이어서, PBS중 올리고뉴클레오타이드 1부를 배지 중 리포펙타민 9부에 첨가하여, PBS 중 100x 올리고뉴클레오타이드와 RNAiMAX의 복합체를 형성하였다. 20분 인큐베이션 후, 올리고뉴클레오타이드:RNAiMAX 복합체 200 uL를 24시간 전에 플레이트링된 세포를 함유하는 무항생제 배지(C2C12: DMEM + 10% 소태아혈청; HSkMC: Cell Applications Cat #151DA-250) 1800 uL에 첨가하였다. 24시간 후 복합체를 제거하고, 항생제 함유 분화 배지(C2C12: DMEM + 2% 말 혈청 + pen/strep + 1 uM 인슐린; HSkMC: Cell Applications, cat# 151D-250)로 교체하였다. 48시간 후 분화 배지를 교체하였다. 이어서, 분화

배지를 이용한 초기 인큐베이션 96시간 후 하기 기재된 바와 같이 RNA를 단리하였다.

[0760] HUVEC 세포에서의 자유 흡수 실험

[0761] HUVEC 세포를 96웰 콜라겐 코팅된 플레이트에 웰 당 10,000개의 세포로 플레이팅하였다. 플레이팅 다음날, HUVEC 배지를 제거하고, 세포를 칼슘과 마그네슘이 함유된 PBS로 2회 세척하였다. 마지막 세척 후, 세포를 무혈청 HUVEC 배지 중에서 다양한 농도의 화합물과 함께 24시간 동안 인큐베이션하였다. 24시간 후, 화합물 함유 배지를 제거하고, 추가 24시간 동안 일반 HUVEC 배지로 교체하였다. 이어서, 세포를 칼슘과 마그네슘이 함유된 PBS로 2회 세척하고, 제조업체의 프로토콜(상기 참조)에 따라 RNA 단리를 준비하였다. 대안적인 패러다임에서는, 세포를 2% 혈청이 함유된 일반 HUVEC 배지 중에서 다양한 농도의 화합물과 함께 48시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간 후, 세포를 칼슘과 마그네슘이 함유된 PBS로 2회 세척하고, 제조업체의 프로토콜(하기 참조)에 따라 RNA 단리를 준비하였다.

[0762] C2C12 세포와 HSkMC 세포에서의 자유 흡수

[0763] C2C12와 HSkMC를 각각의 성장 배지(C2C12: DMEM + 10% 소태아혈청 + pen/strep; HSkMC: Cell Applications Cat # cat# 151-500) 중 6웰 콜라겐 I 코팅된 플레이트에 웰 당 300,000개의 세포로 플레이팅하였다. 플레이팅 24시간 후, 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체를 분화 배지(C2C12 DMEM + 2% 말 혈청 + pen/strep + 1 μ M 인슐린, 멸균 여과된 것; HSkMC: Cell Applications cat# 151D-250) 2 mL 중 세포에 목적하는 농도로 첨가하였다. 48시간 후 화합물 함유 분화 배지를 교체하였다. 이어서, 분화 배지를 이용한 초기 인큐베이션 96시간 후 하기 기재된 바와 같이 RNA를 단리하였다.

[0764] RNA 단리

[0765] RNeasy 96 키트(Qiagen)를 이용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 C2C12 및 HSkMC에서 RNA를 단리하였다. RNA가 조직에서 단리되는 마우스 연구의 경우, 제조업체 프로토콜의 변형된 버전을 이용하였다. 마우스를 안락사시키고, 채취한 마우스 조직을 RNAlater(Sigma-Aldrich) 0.5 mL가 함유된 2 mL 나사캡 튜브에 넣었다. 튜브를 4°C에서 24시간 동안 둔 다음, 장기 보관을 위해 -80°C로 옮겼다. RNA 추출의 경우, 흡 후드에서 작업을 수행하였다. 튜브를 해동시키고, 조직을 1.4 mm 세라믹 비드 300 μ L 내지 400 μ L가 함유된 새로운 2 mL 나사캡 튜브로 옮겼다. 각각의 튜브에 Trizol 0.5 mL를 첨가한 후, 비드 비터(bead beater)에서 최대 속도로 30초 동안 2회 균질화시켰다. 클로로포름 100 μ L를 첨가하고, 튜브를 5회 내지 6회 뒤집은 후, 탁상 원심분리기에서 4°C에서 최대 속도로 10분 동안 회전시켰다. 수성층 100 μ L를 제거하고, 2 mL 딥 웰 플레이트로 옮긴 후, 100% 에탄올 150 μ L와 혼합하였다. 각각의 샘플 250 μ L를 RNeasy 96 플레이트로 옮기고, RW1 완충액을 RWT 완충액(Qiagen)으로 교체한 것을 제외하고는, 제조업체 지침(Qiagen)에 따라 RNA를 단리하였다.

[0766] 정량적 PCR

[0767] SimpliAmp 온도순환기(thermal cycler)(ThermoFisher Scientific)에서 하기와 같은 온도순환기 조건을 사용하여, 마우스 또는 인간 디스트로핀 유전자의 관심 영역을 사전 증폭시키도록 설계된 프라이머를 이용한 1단계 RT-PCR 반응으로 C2C12, HSkMC 또는 마우스 조직 유래의 연속 희석된 RNA에 대해 Nested PCR을 수행하였다: RT(45°C에서 30분, 94°C에서 15초) 및 사전 증폭(95°C에서 1분, 55°C에서 1분 및 72°C에서 3분의 15회 사이클). 사전 증폭 후, 제조업체의 지침에 따라 StepOnePlus 실시간 PCR 시스템(Thermofisher scientific)에서 프라이머(Thermofisher Scientific; IDTDNA), TaqMan 프로브(Thermofisher Scientific; IDTDNA) 및 TaqMan 고속 범용 PCR 마스터 믹스(master mix)(Thermofisher scientific)를 사용하여 정량적 PCR을 수행하였다. 프라이머-프로브 쌍은 관심 있는 엑손 스킵핑 산물을 특이적으로 증폭시키거나, 대안적으로 디스트로핀 전사체를 정량화하도록 설계되었다. 모든 프라이머와 프로브는 하기 표에 열거되어 있다.

[0768] 액적 디지털 PCR(ddPCR)

[0769] 고성능 cDNA 역전사 키트(Thermo Fisher, cat # 4368813)를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 단리된 RNA를 역전사시켰다. 이어서, 관심 프라이머, TaqMan 프로브 및 프로브용 ddPCR 수퍼믹스(Bio-Rad, Cat #186-3024)를 조합하는 방식으로 역전사 반응에서 얻은 cDNA를 PCR을 위해 준비하였다.

[0770] 이어서, PCR 반응 혼합물을 QX100 액적 생성기(Bio-Rad)용 DG8TM 카트리지의 중간 웰에 로딩하고, 액적 생성 오일(Bio-Rad, cat # 186-3005) 70 μ L를 바닥 웰에 로딩한 후, 카트리지를 액적 생성기 안에 넣어 샘플 당 약 20,000개의 액적을 생성하였다. 액적 생성 후, 각각의 샘플을 96웰 PCR 플레이트로 옮기고, 하기 조건으로 온도순환기를 실행시켜 효소를 불활성화시켰다: 95°C에서 10분, 95°C에서 15초 및 60°C에서 1분의 40회 사이클, 이

어서 98℃에서 10분. PCR 증폭 후, PCR 플레이트를 QX100 액적 판독기에서 판독하고, QuantaSoft 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하여 PCR-양성 및 PCR-음성 액적을 계수하는 방식으로, 표적 DNA의 절대 정량화를 제공하였다.

표 P1. 마우스 엑손 23 프라이머 및 프로브

명칭	서열/검정	카탈로그	서열 번호
DMD 사전 증폭 정방향	5'-CAGAATTCTGCCAATTGCTGAG-3'	주문제작	219
DMD 사전 증폭 역방향	5'-TTCTTCAGCTTGTGTCATCC-3'	주문제작	220
디스트로핀 제어 프로브 프라이머 1	5'-CTTCCGTCTCCATCAATGAACT-3'	Mm.PT.58.9 899092 (IDT)	221
디스트로핀 제어 프로브 프라이머 2	5'-GCTTATGTTGCCACCTCTGA-3'	Mm.PT.58.9 899092 (IDT)	222
디스트로핀 제어 프로브	5'-/HEX/CAGAGCCCC/ZEN/TATCCTTCACAGCAT/ 3IABkFQ/-3'	Mm.PT.58.9 899092 (IDT)	223
22-24 접합에 대한 프로브 프라이머 1	5'-AAAGCAAACCTCTCTGTACCTTATCT-3'	주문제작	224
22-24 접합에 대한 프로브 프라이머 2	5'-CATCAACTTCAGCCATCCATTTC-3'	주문제작	225
22-24 접합에 대한 프로브 프로브	5'-/56-FAM/TGTGATTCT/ZEN/GTAATTTCCCGAGT CTCTCC/3IABkFQ/-3'	주문제작	226

[0771]

표 P2. 인간 엑손 51 및 53 프라이머 및 프로브

명칭	서열/검정	검정 명칭	서열 번호
사전 증폭 51 및 53 정방향	5'-GCTGCTGTGGTTATCTCCTATTA-3'	주문제작	227
사전 증폭 51 및 53 역방향	5'-CCTATGTACATCGTTCTGCTTCT-3'	주문제작	228
디스트로핀 제어 정방향	5'-GCAGTAACATTGAGCCAAGTG-3'	Hs.PT.58.21 17196.g (IDT)	229
디스트로핀 제어 역방향	5'-TCCAGTCTCATCCAGTCTAGG-3'	Hs.PT.58.21 17196.g (IDT)	230
디스트로핀 제어 프로브	5'-/HEX/AATAAGCCA/ZEN/GAGATCGAAGCGGCC/ 3IABkFQ/-3'	Hs.PT.58.21 17196.g (IDT)	231
50-52 접합에 대한 프로브 정방향	5'-TGAGTGGAAGGCGGTAAAC-3'	주문제작	232
50-52 접합에 대한 프로브 역방향	5'-CGCCTCTGTTCCAAATCCT-3'	주문제작	233
50-52 접합에 대한 프로브 프로브	5'-/56-FAM/CCACTATTG/ZEN/GAGCCTGCAACAA TGC/3IABkFQ/-3'	주문제작	234
52-54 접합에 대한 프로브 정방향	5'-CCAGCAATCAAGAGGCTAGAA-3'	주문제작	235
52-54 접합에 대한 프로브 역방향	5'-AGAAGTTTCAGGGCCAAGTC-3'	주문제작	236
52-54 접합에 대한 프로브 프로브	5'-/56-FAM/TCATTACGG/ZEN/ATCGAACAGTTGG CC/3IABkFQ/-3'	주문제작	237

[0772]

[0773]

생체내 특징분석

[0774]

야생형 C57Bl6/J 마우스와 *mdx* 마우스를 Jackson Laboratories(Bar Harbor, ME)에서 구입하였다. 최소 7일의 순응기간 후, 정맥내 주사를 통해 단일 용량의 비히클 또는 관심 화합물을 마우스에 주사하였다. 주사 7일 또는 14일 후, CO₂ 질식으로 마우스를 안락사시킨 후, 경추 탈구를 통해 안락사를 2차 확인하였다. 이어서, 관심 조직을 제거하고, 해부 직후 RNALater에 30 mg 내지 300 mg을 넣었다. 24시간 후, RNALater에서 조직을 제거하고, 블롯팅 건조시키고, MPBiomedical 사의 Lysing Matrix D 비드가 함유된 튜브 내 트리졸에 넣었다. MPBio FastPrep-24 시스템을 사용하여 조직을 균질화시키고, 상기 기재된 바와 같이 RNA를 단리하였다.

[0775]

결과

[0776]

골격근세포에서 엑손 스킵을 증가시키는 접합체

[0777]

임의의 전달 비히클이 없는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 세포에 의한 흡수는, 특히 근세포에서 비효율적이다. 세포 내로의 올리고뉴클레오타이드의 흡수를 개선시키는 다수의 장쇄 지방산(LCFA) 모티프("흡수 모티프")가 본원에 제시되어 있다. 예로서, 흡수 모티프 DTx-01-08은, 접합되지 않은 siRNA에 비해 트랜스펙션 시약의 부재 하에서 세포 내로의 siRNA의 흡수를 개선시킨다(표 A). 간략하게, 인간 골격근세포를 자유 흡수 실험에서 PBS, 접합되지 않은 PTEN siRNA(DT-00003) 또는 DTx-01-08 접합된 PTEN siRNA(DT-000146)에 노출시켰다. 노출 96시간 후, RNA를 단리하고, qPCR을 통해 PTEN mRNA를 정량화하였다. DTx-01-08-접합된 PTEN siRNA인 화합물 DT-000146은 용량 의존적으로 PTEN mRNA 발현을 억제하였지만, PBS와 접합되지 않은 PTEN siRNA인 DT-00003은 PTEN 유전자 발현을 억제하는 데 영향을 미치지 않았다(표 A). 본원에 제공된 다른 모티프는 유사하게 세포 내

로의 siRNA의 흡수를 개선시킨다.

표 A: 인간 골격근세포에서의 자유 흡수 검정에서 DTx 접합된 siRNA 의 효과

	PBS 에 비해 남아있는 PTEN %					
	DT-000146		DT-00003		PBS	
	평균	S.E.M.	평균	S.E.M.	평균	S.E.M.
PBS	--	--	--	--	101.2	9.103
10 nM	97.35	3.906	95.94	5.007	--	--
30 nM	95.03	5.253	N.T.	N.T.	--	--
100 nM	84.25	3.513	110.4	13.47	--	--
300 nM	59.15	2.724	N.T.	N.T.	--	--
1000 nM	34.84	4.163	91.61	2.284	--	--

단일 정맥내 주사를 통해 C57B16/J 마우스에 표 B에 열거된 화합물을 주사하는 방식으로, DMD 발병 동안 영향을 받은 조직에서 생체내 siRNA 활성을 촉진시키는 흡수 모티프의 능력을 평가하였다. PTEN을 표적으로 하는 siRNA를 이용하였지만, 표 A에서 평가된 siRNA와는 별개의 것이었다. 첫 번째 연구에서 화합물 DT-000155, DT-000175, DT-000176, DT-000177 및 DT-000178을 시험하였다. 두 번째 연구에서 화합물 DT-000155, DT-000179, DT-000180 및 DT-000183을 시험하였다. C57B16/J 마우스에 PBS 단일 용량 또는 흡수 모티프를 함유하는 PTEN siRNA 30 mpk를 정맥내로 주사하였다. 주사 7일 후, 마우스를 안락사시키고, 조직을 추출하고, RNA를 단리하였다. PTEN mRNA 발현의 평균 억제치는 처리 당 5회 반복시험으로부터 계산하였다. 다수의 화합물이 비히클(PBS)로 처리된 마우스보다 큰 정도로 근육, 심장 및 횡격막에서 용량 의존적으로 PTEN mRNA 발현을 저해하였다(첫 번째 연구의 경우 표 C1, 표 D1 및 표 E1; 두 번째 연구의 경우 표 C2, 표 D2 및 표 E2). 이러한 데이터는, 흡수 모티프가 생체내에서 siRNA의 활성을 개선시킨다는 것을 입증한다.

표 B: 흡수 모티프 siRNA 접합체의 예

	흡수 도메인	링커	접합 부위	siRNA
DT-000155	DTx-01-08	C7	3'	DTx-0038
DT-000175	DTx-01-32	C7	3'	DTx-0038
DT-000176	DTx-01-33	C7	3'	DTx-0038
DT-000177	DTx-01-50	C7	3'	DTx-0038
DT-000178	DTx-01-51	C7	3'	DTx-0038
DT-000179	DTx-01-52	C7	3'	DTx-0038
DT-000180	DTx-01-54	C7	3'	DTx-0038
DT-000181	DTx-01-55	C7	3'	DTx-0038
DTx-0038	N/A	N/A	N/A	DTx-0038

표 C-1: C57B16/J 마우스에 DTx 접합된 siRNA 를 단일 정맥내 주사한 후 근육에서 PTEN mRNA 의 녹다운

	비히클		30 mg/kg	
	평균	SEM	평균	SEM
PBS	100.6	3.57	--	--
DT-000155	--	--	48.02	3.50
DT-000175	--	--	43.61	2.55
DT-000176	--	--	82.93	3.74
DT-000177	--	--	46.48	2.52
DT-000178	--	--	47.88	4.84

표 C-2: C57Bl6/J 마우스에 DTx 접합된 siRNA 를 단일 정맥내 주사한 후 근육에서 PTEN mRNA 의 녹다운

	비히클		30 mg/kg	
	평균	SEM	평균	SEM
PBS	100.7	3.813	--	--
DT-000155	--	--	52.26	4.17
DT-000179	--	--	32.45	5.87
DT-000180	--	--	22.57	5.30
DT-000181	--	--	51.55	4.32

표 D-1: C57Bl6/J 마우스에 DTx 접합된 siRNA 를 단일 정맥내 주사한 후 심장에서 PTEN mRNA 의 녹다운

	비히클		30 mg/kg	
	평균	S.E.M	평균	S.E.M
PBS	100.7	4.1	--	--
DT-000155	--	--	65.9	3.273
DT-000175	--	--	61.66	4.989
DT-000176	--	--	77.18	3.368
DT-000177	--	--	73.7	3.896
DT-000178	--	--	75.37	5.772

표 D-2: C57Bl6/J 마우스에 DTx 접합된 siRNA 를 단일 정맥내 주사한 후 심장에서 PTEN mRNA 의 녹다운

	비히클		30 mg/kg	
	평균	SEM	평균	SEM
PBS	100.8	4.371	--	--
DT-000155	--	--	65.21	3.964
DT-000179	--	--	74.63	3.708
DT-000180	--	--	68.57	9.983
DT-000181	--	--	65.79	5.032

표 E-1: C57Bl6/J 마우스에 DTx 접합된 siRNA 를 단일 정맥내 주사한 후 횡격막에서 PTEN mRNA 의 녹다운

	비히클		30 mg/kg	
	평균	SEM	평균	SEM
PBS	100.5	3.379	--	--
DT-000155	--	--	47.52	4.673
DT-000175	--	--	45.78	3.941
DT-000176	--	--	59.79	2.177
DT-000177	--	--	56.8	1.808
DT-000178	--	--	77.69	7.978

**표 E-2: C57Bl6/J 마우스에 DTx 접합된 siRNA 를 단일 정맥내 주사한 후
횡격막에서 PTEN mRNA 의 녹다운**

	비히클		30 mg/kg	
	평균	SEM	평균	SEM
PBS	100.4	3.111	--	--
DT-000155	--	--	49.01	4.934
DT-000179	--	--	54.93	1.821
DT-000180	--	--	66.1	7.977
DT-000181	--	--	49.25	1.823

엑손 23의 스킵핑을 유도하도록 설계된 마우스 디스트로핀에 상보적인 단일가닥 올리고뉴클레오타이드를, 상기 siRNA에 대해 상기에서 사용된 DTx-01-08 흡수 모티프에 접합된 분자와 접합되지 않은 분자 둘 모두로, 분화된 골격근세포에서 시험하였다(표 A 내지 표 E). 시험된 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은, 어닐링 부위 M23D(+07-18)에 상보적이며, 이전에 마우스 디스트로핀 유전자의 엑손 23의 스킵핑을 유도하는 것으로 확인된 (문헌[Alter et al., *Nat Med.* **2006**, 12(2):175-177]) 올리고뉴클레오타이드의 동일한 핵염기 서열이다. 또한, 이러한 이전에 보고된 올리고뉴클레오타이드는 디스트로핀 발현을 복원하고, 기능성 디스트로핀 단백질의 발현을 막는 엑손 23의 넌센스 돌연변이를 갖는 DMD의 mdx 마우스 모델에서 기능적 결과를 개선시킨다(문헌[Alter et al., *Nat Med.* **2006**, 12(2):175-177]). 상기 올리고뉴클레오타이드는 당 모이어티와 뉴클레오타이드간 연결에 있어서 차이가 있는 동일한 핵염기 서열을 갖는다(표 F).

표 F: 마우스 디스트로핀을 표적으로 하는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드

화합물	핵염기 서열 및 화학 표기법	서열 번호
DT-000088	[5'-HO][Ges][Ges][mCes][mCes][Aes][Aes][Aes][mCes][mCes][Tes] [mCes][Ges][Ges][mCes][Tes][Tes][Aes][mCes][mCes][Tes][Ges] [Aes][Aes][Aes][Te][OH-3']	242
DT-000092	[5'-HO][Gms][Gms][Cms][Cms][Ams][Ams][Ams][Cms][Cms] [Ums][Cms][Gms][Gms][Cms][Ums][Ums][Ams][Cms][Cms] [Ums][Gms][Ams][Ams][Ams][Um][OH-3']	243
DT-000099	[5'-SARC][Gop][Gop][Cop][Cop][Aop] [Aop][Aop][Cop][Cop][Top][Cop][Gop][Gop][Cop][Top][Aop] [Cop][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Aop][To][PMO-H-3']	242

엑손 23이 결여된 마우스 디스트로핀을 검출하기 위해 C2C12 세포에서 검정을 개발하였다. DT-000088을 1000 nM의 용량으로 C2C12 세포에 트랜스펙션시켰다. RNA를 단리하고, 역전사시키고, 프라이머를 사용하여 PCR을 수행하여, 엑손 20 내지 26을 함유한 디스트로핀 유전자 산물 또는 이러한 영역 외의 디스트로핀 유전자 산물(전체 디스트로핀의 정량화를 위해)을 사전 증폭시켰다. 이어서, 엑손 23 스킵핑된 디스트로핀을 배타적으로 증폭시키거나 전체 디스트로핀을 증폭시키도록 설계된 Taqman 프로브와 프라이머를 사용하여 정량적 PCR을 수행하였다. 검정이 선형 범위에 있음을 확인하기 위해, RT 반응에 다양한 양의 주입 RNA를 포함시켜 용량 반응 곡선을 생성하였다. PBS와 PTEN를 표적으로 하는 siRNA를 음성 대조군으로 사용하였다. 전체 디스트로핀과 엑손 23이 결여된 디스트로핀 둘 모두에 대해 선형성이 확립되었다(표 G). 증가하는 용량의 DT-000088을 C2C12 세포에 트랜스펙션시킨 후속 시험을 수행하였다. DT-000088은 엑손 스킵핑된 23 디스트로핀의 발현을 용량 의존적으로 증가시켰지만, PBS 또는 PTEN siRNA(DT-000003)로 트랜스펙션시킨 후에는 어떠한 산물도 검출되지 않았다(표 H).

표 G: 검정 선형성을 확립하기 위한 C2C12 세포로의 DT-000088의 트랜스펙션

주입 RNA [Log 2]	디스트로핀			엑손 23-스킵핑된 것		
	C _T [Log 2]			C _T [Log 2]		
-1	21.17141			26.46741		
0	20.31644	기울기	-1.07	26.12942	기울기	-1.07
1	19.24441	r ²	0.99	24.77108	r ²	0.98
2	18.15725			23.74967		
3	17.11741			22.68581		
4	15.79044			21.27438		

표 H: C2C12 세포로의 DT-000088의 용량 반응 트랜스펙션

	엑손 스킵핑된 디스트로핀 %	
	평균	S.E.M.
0 nM (PBS)	N.D.	N.D.
100 nM DT-000088	2.810	0.5551
300 nM DT-000088	5.035	1.979
1000 nM DT-000088	9.283	2.015
PTEN (DT-000003)	N.D.	N.D.

상기 언급된 바와 같이, 임의의 전달 비히클이 없는 단일가닥 올리고뉴클레오타이드의 세포에 의한 흡수는, 특히 디스트로핀이 발현되는 근세포에서 비효율적이다. 흡수 모티프에 접합된 올리고뉴클레오타이드를 평가하기 위해, DTx-01-08 모티프를 C7 링커를 통해 DT-000088, DT-000092 및 DT-000099의 3' 말단에 접합시켰다(예를 들어, 반응식 I 참조). 상기 언급된 바와 같이, 각각의 올리고뉴클레오타이드는 동일한 핵염기 서열을 갖고, 엑손 23의 스킵핑을 유도하도록 설계되었다. 시험된 올리고뉴클레오타이드는 표 I에 제시되어 있다.

표 I: 마우스 디스트로핀을 표적으로 하는 접합된 올리고뉴클레오타이드

화합물	핵염기 서열 및 화학 표기법	서열 번호
DT-000190	[5'-HO][Ges][Ges][mCes][mCes][Aes][Aes][Aes][mCes][mCes][Tes][mCes][Ges][Ges][mCes][Tes][Tes][Aes][mCes][mCes][Tes][Ges][Aes][Aes][Aes][Teo][EN3C7][DTx-01-08]	242
DT-000191	[5'-HO][Gms][Gms][Cms][Cms][Ams][Ams][Ams][Cms][Cms][Ums][Cms][Gms][Gms][Cms][Ums][Ums][Ams][Cms][Cms][Ums][Gms][Ams][Ams][Ams][Umo][EN3C7][DTx-01-08]	243
DT-000187	[5'-SARC][Gop][Gop][Cop][Cop][Aop][Aop][Aop][Cop][Cop][Top][Cop][Gop][Gop][Cop][Top][Top][Aop][Cop][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Aop][Toa][EP3C6][DTx-01-08]	242

PTEN을 표적으로 하는 siRNA인 DT-00003을 대조군으로 사용하였다. 자유 흡수 조건 하에서, C2C12 세포를 DT-000099, DT-000187 및 DT-000088에 노출시켰다. DT-000187은 엑손 23 스킵핑된 디스트로핀의 수준을 용량 의존적 방식으로 증가시켰지만, DT-000099와 DT-000088은 최고 용량에서 아주 미미한 효과만을 나타냈다(표 J; "N.D."는 "검출되지 않음"을 나타냄). 이러한 실험에서, DTx-01-08-접합된 올리고뉴클레오타이드는 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드보다 엑손 23-스킵핑된 mRNA를 생성하는 데 훨씬 더 강력하고 효과적이었다. 접합되지 않은 안티센스 분자 DT-000088, DTx-000099 및 DT-000092와, 이들 각각의 DTx-01-08 접합체인 DT-000190, DT-000191 및 DT-000187을 비교하여 유사한 자유 흡수 실험을 수행하였다(표 K; "N.D."는 "검출되지 않음"을 나타냄). 모든 경우, DTx-01-08 접합된 올리고뉴클레오타이드는 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드에 비해 엑손 23-스킵핑된 디스트로핀의 발현을 유도하는 데 더 효과적이었다.

표 J: C2C12 세포에서 DTx-접합체의 자유 흡수 실험

	DT-000187		DT-000099		DT-000088		DT-000003	
	평균	S.E.M.	평균	S.E.M.	평균	S.E.M.	평균	S.E.M.
PBS	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
30 nM	0.3861	0.2227	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
100 nM	0.7942	0.3896	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
300 nM	1.077	0.4474	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1000 nM	4.519	0.874	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3000 nM	15.58	5.678	1.374	0.5066	0.231	0.2302	N.D.	N.D.

표 K: C2C12 세포에서 DTx-접합체의 자유 흡수 실험

	평균	S.E.M.
PBS	N.D.	N.D.
3000 nM DT-000088	0.07164	0.005093
3000 nM DT-000191	0.9428	0.1913
3000 nM DT-000092	N.D.	N.D.
3000 nM DT-000190	5.709	0.1747
1000 nM DT-000099	0.01728	0.00694
1000 nM DT-000187	5.623	1.573

엑손 23에 프레임시프트 돌연변이가 있는 마우스 모델인 *mdx* 마우스에, 접합되지 않은 DT-000092 또는 DTx-01-08-접합된 DT-000190를 30 mg/kg의 단일 정맥내 주사로 투여하였다. 단일 투여 14일 후 다양한 조직을 채취하고, RNA를 분리하고, 액적 디지털 PCR로 엑손 23-스킵핑된 전사체를 정량화하였다. DT-000190이 DT-000092 보다 엑손 23-스킵핑된 디스트로핀 전사체의 생성을 유도하는 데 더 효과적이었다(표 L).

표 L: DT 화합물로 처리된 *mdx* 마우스

	엑손 23 스킵핑된 디스트로핀 (카피 수/75 ng)					
	비복근		삼두근		심장	
	평균	S.E.M.	평균	S.E.M.	평균	S.E.M.
WT 마우스	0.32	0.196	0.24	0.147	0.84	0.2638
비히클	2.08	0.5783	2.2	0.4195	1.84	0.5154
30 mpk DT-000092	25.44	7.133	23.08	1.278	5.56	0.6242
30 mpk DT-000190	78.52	14.72	46.48	7.906	16.64	2.874

인간 디스트로핀 엑손 스킵핑을 유도하도록 설계된 올리고뉴클레오타이드를 시험하기 위해, 상기 기재된 바와 유사한 일련의 시험관내 실험을 수행하였다. 엑손 51 또는 엑손 53 스킵핑을 유도하는 것으로 보고된 것과 동일한 핵염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 엑손 51 또는 엑손 53이 결여된 전사체를 정량화하는 검정을 개발하였다(문헌[Echigoya et al., 2017, Mol Ther., 25(11): 2561-2572]). 이러한 검정의 경우, 하기 올리고뉴클레오타이드를 사용하였다(전장 서열 및 구조에 대해서는 또한 상기 표 4 참조):

· DT-000091: 2'-O-메틸 당 변형과 포스포로티오에이트 연결이 있는 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드

· DT-000096: 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 포스포로티오에이트 연결이 있는 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드

엑손 51-스킵핑된 디스트로핀과 엑손 53-스킵핑된 디스트로핀이 검출될 수 있다는 것을 확인하기 위해, DT-000091과 DT-000096을 1000 nM의 농도로 1차 인간 골격근세포에 트랜스펙션시켰다. RNA를 분리하고, 역전사시키고, 프라이머를 사용하여 PCR을 수행하여, 엑손 51과 엑손 53을 플랭킹하는 영역을 사전 증폭시켰다. 이어서, 엑손 51-스킵핑된 디스트로핀 또는 엑손 53-스킵핑된 디스트로핀을 배타적으로 증폭시키도록 설계된 Taqman 프로브와 프라이머를 사용하여 정량적 PCR을 수행하였다. 검정이 선행 범위에 있는지 여부를 평가하기 위해, RT

반응에 다양한 양의 주입 RNA를 포함시켜 용량 반응 곡선을 생성하였다. PBS와 검출되지 않는 엑손을 표적으로 하는 안티센스 화합물을 음성 대조군으로 사용하였다. 예측한 바와 같이, DT-000091은 엑손 51 스킵핑을 유도했지만 엑손 53 스킵핑은 촉진시키지 않았고(표 M), DT-000096은 엑손 53 스킵핑을 유도했지만 엑손 51 스킵핑은 촉진시키지 않았다(표 N).

표 M: DT 화합물의 트랜스펙션 후 엑손 51-스킵핑된 디스트로핀의 정량화

	엑손 스킵핑된 51 디스트로핀			
	DT-000091		DT-000096	
주입 RNA [Log 2]	CT [Log 2]	S.E.M	CT [Log 2]	S.E.M
-1	19.104	0.1528	40	0
0	17.32171	0.0998	40	0
1	16.00801	0.1416	40	0
2	15.02207	0.1341	40	0
3	13.88943	0.0805	40	0
4	12.9744	0.0986	40	0

표 N: DT 화합물의 트랜스펙션 후 엑손 53 스킵핑된 디스트로핀의 정량화

	엑손 스킵핑된 53 디스트로핀			
	DT-000091		DT-000096	
주입 RNA [Log 2]	CT [Log 2]	S.E.M	CT [Log 2]	S.E.M
-1	40	0	29.29531	1.255656
0	40	0	27.39329	0.621982
1	40	0	25.87449	0.234311
2	40	0	24.8512	0.142665
3	40	0	23.17	0.428436
4	40	0	22.60526	0.215924

흡수 모티프에 접합된 올리고뉴클레오타이드를 평가하기 위해, DTx-01-08 모티프를 엑손 51 또는 엑손 53의 스킵핑을 유도하도록 설계된 올리고뉴클레오타이드에 접합시켰다. 시험된 올리고뉴클레오타이드는 하기와 같았다 (전체 서열 및 화학 표기법에 대해서는, 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드의 경우 표 4를 참조하고, 접합된 올리고뉴클레오타이드의 경우 표 5를 참조함):

- DT-000090: 엑손 51; 2'-O-메틸 당 변형과 포스포로티오에이트 연결이 있는 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드
- DT-000193: DTx-01-08-접합된 DT-000090
- DT-000091: 엑손 51; 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 포스포로티오에이트 연결이 있는 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드
- DT-000194: DTx-01-08-접합된 DT-000091
- DT-000094: 엑손 53; 모르폴리노 모이어티와 포스포로디아미다이트 연결이 있는 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드
- DT-000189: DTx-01-08-접합된 DT-000094
- DT-000096: 엑손 53; 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 포스포로티오에이트 연결이 있는 접합되지 않은 올리고뉴클레오타이드
- DT-000192: DTx-01-08-접합된 DT-000096

접합되지 않은 DT-000090 및 DT-000094와, 이들 각각의 DTx-01-08 접합체인 DT-000193 및 DT-000194를 자유 흡수 검정에서 3000 nM의 농도로 인간 골격근세포에 노출시켰다. 96시간 후 RNA를 단리하고, 엑손 51 스킵핑된 전사체를 정량화하였다. DT-000193 및 DT-000194가 DT-000090 및 DT-000094보다 엑손 51 스킵핑을 촉진시키는 데 더 효과적이었다(표 O). 유사하게, 접합되지 않은 DT-000094 및 DT-000096과, 이들 각각의 DTx-01-08 접합체인

DT-000189 및 DT-000192를 자유 흡수 검정에서 3000 nM의 농도로 인간 골격근세포에 노출시켰다. 96시간 후 RNA를 단리하고, 엑손 53 스킵핑된 전사체를 정량화하였다. DT-000189 및 DT-000192가 DT-000094 및 DT-000096보다 엑손 53 스킵핑을 촉진시키는 데 더 효과적이었다(표 P). 이러한 데이터는, 흡수 모티프와의 접합 시 엑손 스킵핑 활성의 현저한 개선을 입증하였다.

표 O: 인간 골격근세포에서의 자유 흡수 실험에서 엑손 51 스킵핑을 촉진시키는 DT 화합물의 상대적 활성

	델타 C _T (엑손 스킵핑된 51 디스트로핀 - 전체 디스트로핀)		
	평균	S.E.M.	상대적 차이
PBS	30.7254	0.039	0.0065
DT-000090	23.4665	0.874	1
DT-000193	14.3406	0.218	558.7
DT-000091	15.6949	0.209	218.5
DT-000194	11.6010	0.474	3731.4

표 P: 인간 골격근세포에서의 자유 흡수 실험에서 엑손 53 스킵핑을 촉진시키는 DT 화합물의 상대적 활성

	델타 C _T (엑손 스킵핑된 53 디스트로핀 - 전체 디스트로핀)		
	평균	S.E.M.	상대적 차이
PBS	29.25	0.113753142	0.09
DT-000094	25.76	0.304165159	1.00
DT-000189	20.11	0.772775905	50.39
DT-000096	26.18	1.669980298	0.75
DT-000192	16.49	0.16944014	615.95

본 개시내용이 구현예와 실시예를 참조로 설명되었지만, 본 개시내용의 사상에서 벗어나지 않는 한 다수의 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 이해해야 한다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DTx Pharma, Inc.

<120> Compounds and Methods for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy

<130> 052974-505001WO

<150> 62/941,549

<151> 2019-11-27

<160> 243

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 30

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 1
 cuccaacauc aaggaagaug gcauuucuag 30
 <210> 2
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 2
 guugccuccg guucugaagg uguuc 25
 <210> 3
 <211> 16
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 3
 caagccaccg gagccg 16
 <210> 4
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 4
 ucaaggaaga uggcauuucu 20
 <210> 5
 <211> 16
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 5
 cgcgccaag ccaucc 16

<210> 6
 <211> 14
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 6
 ccccggcgaa gggc 14
 <210> 7
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 7
 uuagaaaucu cuccuugugc 20
 <210> 8
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 8
 uccucagcag aaagaagcca cg 22
 <210> 9
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 9
 uaaaauugggu guuacacaau 20
 <210> 10
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 10

cuugaauua ggagaucau cug	23
<210> 11	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 11	
caucuucuga uauuuuuccu guu	23
<210> 12	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 12	
aggacuuacu ugcuuuguuu	20
<210> 13	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 13	
cccugaggca uucccaucuu gaau	24
<210> 14	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 14	
uucuggagau ccuuuuuac	20
<210> 15	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide	
<400> 15	
ucuucuguuu uuguuagcca guca	24
<210> 16	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 16	
ucuauguaaa cugaaaauuu	20
<210> 17	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 17	
uucaucaacu accaccacca u	21
<210> 18	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 18	
cagcaguugc gugaucucca cuag	24
<210> 19	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 19	
cuaagcaaaa uaaucugacc uaaag	25
<210> 20	
<211> 22	

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 20
 caucuacaga uguuugccca uc 22
 <210> 21
 <211> 28
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 21
 cuuguaaaag aaccagcgg ucuucugu 28
 <210> 22
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 22
 gaaggauguc uuguaaaaga acc 23

 <210> 23
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 23
 cauuugagaa ggaugucuug 20
 <210> 24
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 24
 aucuccaau accuggagaa gaga 24
 <210> 25

<211> 24
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 25
 caugacacac cuguucuua guaa 24

<210> 26
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 26
 accuguucuu caguaagacg 20

<210> 27
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 27
 uuucugaaag ccaugcacua a 21

<210> 28
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 28
 ucuuuuaagc caguugugug aauc 24

<210> 29
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 29

gccaugcacu aaaaaggcac ugcaagacau u	31
<210> 30	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 30	
guacauacgg ccaguuuuug aagac	25
<210> 31	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 31	
guuauccagc caugcuuccg uc	22
<210> 32	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 32	
uggauugcuu uuucuuuuu agaucc	26
<210> 33	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 33	
gaucuuguuu gagugaauac agu	23
<210> 34	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	

<400> 34	
ccgucuucug ggucacugac uua	23
<210> 35	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 35	
caugcuuccg ucuucugggu cacug	25
<210> 36	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 36	
cuagauccgc uuuuuuuuacc uguua	25
<210> 37	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 37	
ucuuuuuag auccgcuuuu aaaaccuguu a	31
<210> 38	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 38	
ccgcuuuuua aaccuguuaa	20
<210> 39	
<211> 26	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 39
 cuagauccgc uuuuuuacc uguuaa 26
 <210> 40
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 40
 cuagauccgc uuuuuuacc uguuuuaca a 31
 <210> 41
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 41
 ugauaaugg uaucacuaac cugug 25
 <210> 42
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 42
 guaucacuaa ccugucugu ac 22
 <210> 43
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 43
 cagcaguagu ugucaucugc 20
 <210> 44

<211> 31	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 44	
gccugagcug aucugcuggc aucuugcagu u	31
<210> 45	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 45	
cugcuggcau cuugcaguu	19
<210> 46	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 46	
cagcaguagu ugucaucugc uc	22
<210> 47	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 47	
aucugcauua acaccucua gaaag	25
<210> 48	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 48	
ccggcuguuc aguuguucug aggc	24

<210> 49
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 49
 auucgaucca ccggcuguuc 20

<210> 50
 <211> 28
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 50
 cuggcagaau ucgauccacc ggcuguuc 28

<210> 51
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 51
 ccggcuguuc aguuguucug aggc 24

<210> 52
 <211> 28
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 52
 aucugcauua acaccucua gaaagaaa 28

<210> 53
 <211> 28
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide

<400> 53	
gaaggagaag agauucuuac cuuacaaa	28
<210> 54	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 54	
guugaagauc ugauagccgg uuga	24
<210> 55	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 55	
cugcauccag gaacaugggu cc	22
<210> 56	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 56	
gucugcaucc aggaacaugg guc	23
<210> 57	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 57	
gccgguugac uucauccugu gc	22
<210> 58	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide

<400> 58

uacuuacugu cuguagcucu uuuc

24

<210> 59

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 59

cugcaauucc ccgagucucu gc

22

<210> 60

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 60

cacucauggu cuccugauag cgca

24

<210> 61

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 61

acugcuggac ccauguccug aug

23

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 62

cuaaguugag guauggagag u

21

<210> 63

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 63
 uauucacaga ccugcaauuc ccc 23
 <210> 64
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 64
 uaggccacuu uguugcucuu gc 22

 <210> 65
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 65
 acaguggugc ugagauagua uaggcc 26
 <210> 66
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 66
 uucagagggc gcuuucuuc 19
 <210> 67
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 67
 gggcaggcca uuccuccuuc aga 23

<210> 68	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 68	
cgggcugaau ugucugaaau ucacug	26
<210> 69	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 69	
ucuucagggg uuguauguga uucu	24
<210> 70	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 70	
cuguuggcac augugaucac acugag	26
<210> 71	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 71	
gucuauaccu guuggcacau guga	24
<210> 72	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 72	

ugcuuucugu aaaucaucug gaguu	25
<210> 73	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 73	
ugugucaucc auucgugcau cucug	25
<210> 74	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 74	
ccuccuuucu ggcauagacc uuccac	26
<210> 75	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 75	
uuuagggcuc uugugcuaca ggugg	25
<210> 76	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 76	
gggccucuuc uuuagcucuc uga	23
<210> 77	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide	
<400> 77	
gacuuccaaa gucuugcauu uc	22
<210> 78	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 78	
cagagauuuc cucagcuccg ccagga	26
<210> 79	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 79	
gccacaugc ccaaacuucc uaag	24
<210> 80	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 80	
cuuacauca gcaccucaga g	21
<210> 81	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 81	
auuuggguua uccucugaau gucgc	25
<210> 82	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 82	
uccgccaucu guuagggucc gugcc	25
<210> 83	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 83	
cauaccucuu cauguaguuc uc	22
<210> 84	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 84	
cauuugagcu gcguccaccu ugucug	26
<210> 85	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 85	
uccugggcag acuggaugcu cuguuc	26
<210> 86	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 86	
uugccugggc uuccugaggc auu	23
<210> 87	

<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 87	
gacuugucaa aucagauugg a	21
<210> 88	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 88	
uaguuucuga aaauacauau accug	25
<210> 89	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 89	
guuucugaaa uaacauauac cugu	24
<210> 90	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 90	
uucugaaaua acauauaccu gugc	24
<210> 91	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 91	

cgaacuca uggagac uug	23
<210> 92	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 92	
caaugauua gcugacug	20
<210> 93	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 93	
cuuguagacg cugcuaaaa uggc	25
<210> 94	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 94	
caccagaaau acauaccaca	20
<210> 95	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 95	
gucuuuauca ccuuuccac uucagac	27
<210> 96	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide	
<400> 96	
ucuguacaau cugacgucca gucu	24
<210> 97	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 97	
ccgucugcuu uuucuguaca aucug	25
<210> 98	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 98	
caugcacaca ccuuugcucc	20
<210> 99	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 99	
ccaggcaacu ucagaaucca aaU	23
<210> 100	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 100	
cauucuuuuc cuuucgcauc uuacg	25
<210> 101	
<211> 26	

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 101	
cuguagcugc cagccauucu gucaag	26
<210> 102	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 102	
uccauaucug uagcugccag cc	22
<210> 103	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 103	
ugaucucuuu gucaauucca uaucug	26
<210> 104	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 104	
uuucuguuac cugaaaagaa uuauaaugaa	30
<210> 105	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 105	
uucagugaua uagguuuuac cuuuccccag	30
<210> 106	

<211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 106
 ccaguuacua uucagaagac 20

<210> 107
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 107
 ucuucugcuc gggaggugac a 21

<210> 108
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 108
 ucuucaggug caccuucugu 20

<210> 109
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 109
 ugugaugugg uccacauucu gguca 25

<210> 110
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 110

ccauguguuu cugguauucc	20
<210> 111	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 111	
uucuguguga aauggcugca aauc	24
<210> 112	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 112	
cguguagagu ccaccuuugg gcgua	25
<210> 113	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 113	
uacuaauuuc cugcaguggu cacc	24
<210> 114	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 114	
ugcugaauuu cagccuccag ugguu	25
<210> 115	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	

<400> 115	
ugaagucuuc cucuucaga uucac	25
<210> 116	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 116	
ccucaaagg aaugaggcc	20
<210> 117	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 117	
uugucuguaa cagcugcugu	20
<210> 118	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 118	
guuguaaguu gucuccuu	20
<210> 119	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 119	
cuggcuuucu cucaucugug auuc	24
<210> 120	
<211> 20	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 120	
gcucuaauac cuugagagca	20
<210> 121	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 121	
cucccauccu guaggucacu g	21
<210> 122	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 122	
gcgccuccca uccuguaggu cacug	25
<210> 123	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 123	
uaggaggcgc cucccauccu guaggucacu g	31
<210> 124	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 124	
aggucuagga ggcgccuccc auccuguagg u	31
<210> 125	

<211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 125
 cuaggaggcg ccucccaucc uguag 25
 <210> 126
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 126
 ucaauaugcu gcuucccaaa cugaaa 26
 <210> 127
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 127
 uaccaguuuu ugcccuguca gg 22

 <210> 128
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 128
 cuucgaggag gucuaggagg cgccuc 26
 <210> 129
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 129
 cuuuauuuuc cuuucaucuc ugggc 25

<210> 130
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 130
 cuuugagacc ucaaauccuu 20

<210> 131
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 131
 gggcuuguga gacaugagug auuu 24

<210> 132
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 132
 aucguuucuu cacggacagu gugcugg 27

<210> 133
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 133
 accuucagag gacuccucuu gc 22

<210> 134
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide

<400> 134	
ggagagagcu uccuguagcu	20
<210> 135	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 135	
ucacccuuuc cacaggcguu gca	23
<210> 136	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 136	
uauguguuac cuacccuugu cgguc	25
<210> 137	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 137	
uuugugucuu ucugagaaac	20
<210> 138	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 138	
aucugucaaa ucgccugcag	20
<210> 139	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide

<400> 139

aaagacuuac cuuaagauac

20

<210> 140

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 140

ugcagaccuc cugccaccgc agauuca

27

<210> 141

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 141

uguuuuugag gauugcugaa

20

<210> 142

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 142

uccuguagaa uacuggauc

20

<210> 143

<211> 26

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 143

ccaauGCCAU ccuggaguuc cuguaa

26

<210> 144

<211> 20

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 144	
cuaccucuuu uuucugucug	20
<210> 145	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 145	
caagcuuuuc uuuuaguugc ugcucuuuuc c	31
<210> 146	
<211> 28	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 146	
cugcuuccuc caaccuauaa acaaaauuc	28
<210> 147	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 147	
cucuuuucca gguucaagug ggauacuagc	30
<210> 148	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 148	
uccagguuca agugggauac	20

<210> 149
 <211> 30
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 149
 uauucuuuug uucuucuagc cuggagaaag 30
 <210> 150
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 150
 uuaccuugac uugcucaagc 20
 <210> 151
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 151
 gcucuucugg gcuauggga gcacu 25

 <210> 152
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 152
 uuccaccagu aacugaaaca g 21
 <210> 153
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 153

cuuccacuca gagcucagau cuucuaa	27
<210> 154	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 154	
uguucagggc augaacucuu guggaucuu	30
<210> 155	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 155	
gcaugaacuc uuguggauc	20
<210> 156	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 156	
ccagggguacu acuuacauua	20
<210> 157	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 157	
aucguguguc acagcaucca g	21
<210> 158	
<211> 29	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide
 <400> 158
 ccacucagag cucagaucuu cuaacuucc 29
 <210> 159
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 159
 gggauccagu auacuuacag gcucc 25
 <210> 160
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 160
 accuuuaucc acuggagauu ugucugc 27
 <210> 161
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 161
 uucuguccaa gcccgguuga aauc 24
 <210> 162
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 162
 caccaccau caccucugu g 21
 <210> 163
 <211> 22
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 163	
aucaucucgu ugauauccuc aa	22
<210> 164	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 164	
acaucaagga agauggcauu ucuaguuugg	30
<210> 165	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 165	
acaucaagga agauggcauu ucuag	25
<210> 166	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 166	
cuccaacauc aaggaagaug gcuuuucuag	30
<210> 167	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 167	
accagaguaa cagucugagu aggagc	26
<210> 168	

<211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 168
 aucauuuuuu cucauaccuu cugcuaggag cuaaaa 36
 <210> 169
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 169
 aucauuuuuu cucauaccuu cugcu 25
 <210> 170
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 170
 cucauaccuu cugcuugaug auc 23
 <210> 171
 <211> 30
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 171
 uccaacuggg gagccucug uuccaaaucc 30
 <210> 172
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 172

acuggggacg ccucuguucc a	21
<210> 173	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 173	
ccguaaugau uguucuagcc	20
<210> 174	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 174	
uccugcauug uugccguuaa g	21
<210> 175	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 175	
uguuaaaaaa cuuacuucga	20
<210> 176	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 176	
aucccacuga uucugaauc	20
<210> 177	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide
 <400> 177
 uuggcucugg ccuguccuaa ga 22
 <210> 178
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 178
 uguauaggga ccuccuucc augacuc 27
 <210> 179
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 179
 cugaaggugu ucuuguacuu caucc 25
 <210> 180
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 180
 cuguugccuc cgguucugaa ggug 24
 <210> 181
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 181
 caucaacug uugccuccgg uucugaaggu g 31
 <210> 182
 <211> 25

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 182
 cauucacug uugccuccgg uucug 25
 <210> 183
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 183
 gauucugaau ucuuacaacu agaau 25
 <210> 184
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 184
 auucuuucaa cuagaauaaa ag 22

 <210> 185
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 185
 gguaucuuug auacuaaccu ugguuuc 27
 <210> 186
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 186
 uacuaaccuu gguuucugug a 21
 <210> 187

<211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 187
 cuaaccuugg uuucugugau uuucu 25

<210> 188
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 188
 acgaugucag uacuuccaau auucacuaaa u 31

<210> 189
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 189
 cgaugucagu acuuccaaua uucac 25

<210> 190
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 190
 auuuccaucu acgaugucag uacuuccaau a 31

<210> 191
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 191

uuaugauuuc caucuacgau gucaguacuu c	31
<210> 192	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 192	
ccaauauuca cuaaaaucaac cuguuuaa	27
<210> 193	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 193	
caucaggauu cuuaccugcc agugg	25
<210> 194	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 194	
accugccagu ggaggauu	18
<210> 195	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 195	
caggauucuu accugccagu ggaggauuau	30
<210> 196	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	

<400> 196	
cuuaccugcc aguggaggau uauauuccaa a	31
<210> 197	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 197	
accauucauc aggauucu	18
<210> 198	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 198	
ugucucagua aucuucuac cuau	24
<210> 199	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 199	
ucuuaccuau gacuauggau gaga	24
<210> 200	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 200	
cacuaaucca gucaaauagg ucugg	25
<210> 201	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 201	
ugcauguucc agucguugug ugg	23
<210> 202	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 202	
ggccuaaaac acauacacau a	21
<210> 203	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 203	
auuuaccaac cuucaggauc gagua	25
<210> 204	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 204	
gauagguggu aucaacau g	21
<210> 205	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 205	
ggugguauc acaucuguaa	20
<210> 206	

<211> 24	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 206	
gauagguggu aucaacau cu guaa	24
<210> 207	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 207	
gauagguggu aucaacau cu gaaag	25
<210> 208	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 208	
gaaucacau cu gaaagcac	20
<210> 209	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 209	
caggagcuuc caaauugcu a	21
<210> 210	
<211> 29	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 210	
cuugucuca ggagcuucca aaugcuca	29

<210> 211
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 211
 ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag 30

<210> 212
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 212
 ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 213
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 213
 tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 214
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide
 <400> 214
 gttgcctccg gttctgaagg tggtc 25

<210> 215
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Oligonucleotide

<400> 215	
guugccuccg guucugaagg uguuc	25
<210> 216	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 216	
ucaaggaaga uggcauuucu	20
<210> 217	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 217	
caatgccatc ctggagtcc tg	22
<210> 218	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<220><221> misc_feature	
<222> (16)..(16)	
<223> RNA	
<400> 218	
cgctgccc aa tgccauc	18
<210> 219	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Primer	
<400> 219	
cagaattctg ccaattgctg ag	22
<210> 220	

<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Primer	
<400> 220	
ttcttcagct tgtgtcatcc	20
<210> 221	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Probe	
<400> 221	
cttcggtctc catcaatgaa ct	22
<210> 222	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Probe	
<400> 222	
gcttatgttg ccacctctga	20
<210> 223	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Probe	
<400> 223	
cagagcccct atccttcaca gcat	24
<210> 224	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Primer	
<400> 224	

aaagcaaact ctctgtacct tatct	25
<210> 225	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Primer	
<400> 225	
catcaacttc agccatccat ttc	23
<210> 226	
<211> 29	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Probe	
<400> 226	
tgtgattctg taatttcccg agtctctcc	29
<210> 227	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Primer	
<400> 227	
gctgctgtgg ttatctccta tta	23
<210> 228	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Primer	
<400> 228	
cctatgtaca tcgttctgct tct	23
<210> 229	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> PCR Primer
 <400> 229
 gcagtaacat tgagccaagt g 21
 <210> 230
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PCR Primer
 <400> 230
 tccagtctca tccagtctag g 21
 <210> 231
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PCR Probe
 <400> 231
 aataagccag agatcgaagc ggcc 24
 <210> 232
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PCR Probe
 <400> 232
 tgagtggaag gcggtaaac 19
 <210> 233
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> PCR Primer
 <400> 233
 cgctctgtt ccaaatcct 19
 <210> 234
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Probe	
<400> 234	
ccactattgg agcctgcaac aatgc	25
<210> 235	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Primer	
<400> 235	
ccagcaatca agaggctaga a	21
<210> 236	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Primer	
<400> 236	
agaagtttca gggccaagtc	20
<210> 237	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> PCR Probe	
<400> 237	
tcattacgga tcgaacagtt ggcc	24
<210> 238	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<220><221> misc_feature	
<222> (1)..(19)	
<223> RNA	

<400> 238	
augauguuug aaacuaau tt	20
<210> 239	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<220><221> misc_feature	
<222> (1)..(19)	
<223> RNA	
<400> 239	
aaauuuuca aacaucau ct	21
<210> 240	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<400> 240	
accugaucau uauagauaa	19
<210> 241	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	
<220><221> misc_feature	
<222> (2)..(19)	
<223> RNA	
<400> 241	
tuaucauaaa ugaucaggut t	21
<210> 242	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide	

<400> 242

ggccaaacct cggttacct gaaat

25

<210> 243

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide

<400> 243

ggccaaaccu cggcuuaccu gaaau

25