I737736

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I737736 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：106117191 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 24 日

(51)Int. Cl.： ***C07F9/6558 (2006.01)*** ***C07F9/6561 (2006.01)***
C08G79/02 (2016.01) ***A61K31/675 (2006.01)***
A61K31/80 (2006.01) *A61K48/00 (2006.01)*
A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/24 美國 62/340,953
2016/06/30 美國 62/357,134

(71)申請人：美商薩羅塔治療公司 (美國) SAREPTA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：蔡 寶忠 CAI,BAO ZHONG (US)；馬提尼 米切爾 MARTINI, MITCHELL (US)；
席馬布庫 羅斯 SHIMABUKU, ROSS (US)；托馬斯 凱悌 THOMAS, KATIE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	201806962A	CN	101861318A
CN	102702265A	CN	103003288A
CN	103154009B	CN	105392884A
WO	2013/082551A1		

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：3 共 167 頁

(54)名稱

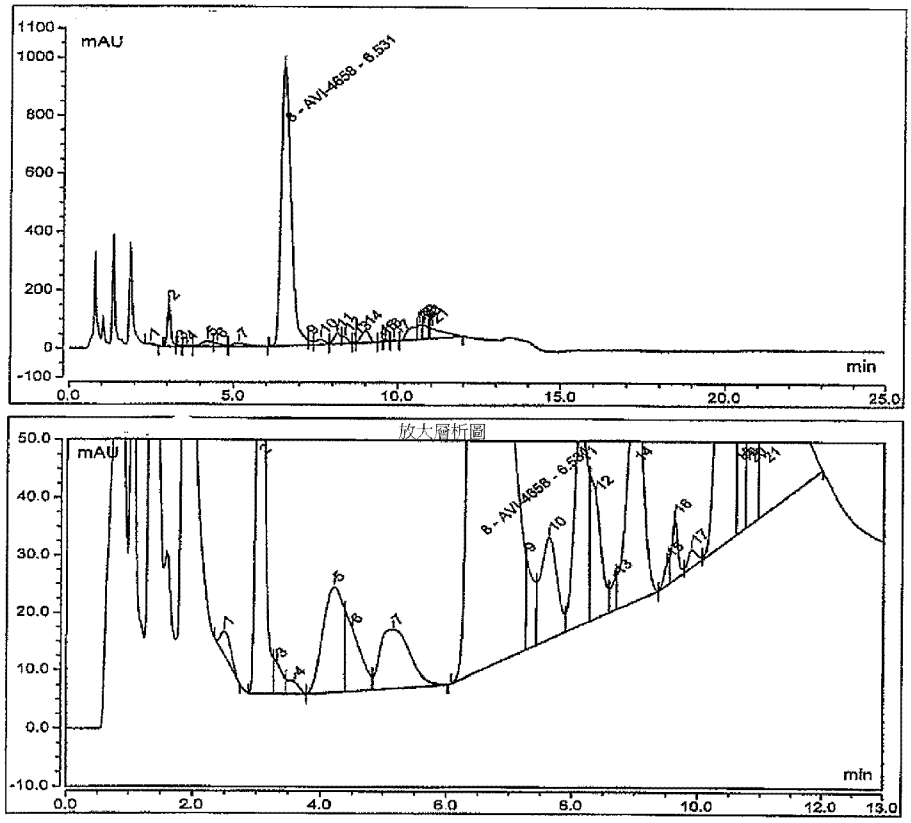
製備磷醯二胺嗎啉代寡聚物之方法

(57)摘要

本文提供製備寡聚物(例如，嗎啉代寡聚物)之方法。本文所闡述之合成方法有利於按比例量產寡聚物合成，同時可維持所合成寡聚物之總產率及純度。

Provided herein are processes for preparing an oligomer (e.g., a morpholino oligomer). The synthetic processes described herein may be advantageous to scaling up oligomersynthesis while maintaining overall yield and purity of a synthesized oligomer.

指定代表圖：

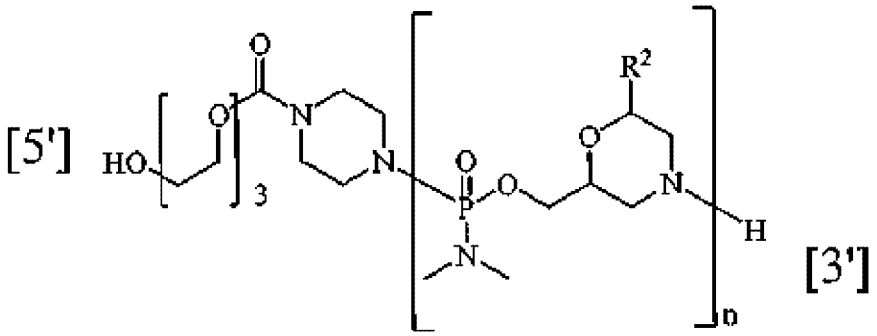


【圖1】

峰編號	化合物名稱	保留時間 (min)	相對保留時間(產物)	面積 (mAu*min)	相對面積%	板(USP)
1		2.488	0.381	0.821928	0.18	1105
2		3.047	0.467	17.661449	3.91	4047
3		3.324	0.509	0.818258	0.18	n.a.
4		3.605	0.552	0.465598	0.10	7
5		4.213	0.645	6.558899	1.45	301
6		4.504	0.690	3.324238	0.74	191690
7		5.160	0.790	5.644073	1.25	651
8	AVI-4658	6.531	1.000	332.238891	73.47	2313
9		7.269	1.113	2.063159	0.46	n.a.
10		7.643	1.170	5.556411	1.23	2734
11		8.139	1.246	8.711530	1.93	3572
12		8.382	1.283	4.654783	1.03	1835
13		8.678	1.329	0.562426	0.12	n.a.
14		9.009	1.379	12.031923	2.66	6078
15		9.500	1.455	0.385563	0.09	n.a.
16		9.626	1.474	1.171507	0.26	46084
17		9.898	1.516	0.484362	0.11	21328
18		10.598	1.623	14.589918	3.23	n.a.
19		10.680	1.635	7.520577	1.66	918
20		10.811	1.656	8.604558	1.90	296
21		11.045	1.691	18.351689	4.06	49919

【圖1】(續)

特徵化學式：



(A)

專利案號：106117191

公告本

申請日：106年5月24日

I737736

IPC分類：*C07F 9/6558* (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
C08G 79/02 (2016.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/80 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

製備磷醯二胺嗎啉代寡聚物之方法

【英文發明名稱】

PROCESSES FOR PREPARING PHOSPHORODIAMIDATE MORPHOLINO OLIGOMERS

【中文】

本文提供製備寡聚物(例如，嗎啉代寡聚物)之方法。本文所闡述之合成方法有利於按比例量產寡聚物合成，同時可維持所合成寡聚物之總產率及純度。

【英文】

Provided herein are processes for preparing an oligomer (e.g., a morpholino oligomer). The synthetic processes described herein may be advantageous to scaling up oligomersynthesis while maintaining overall yield and purity of a synthesized oligomer.

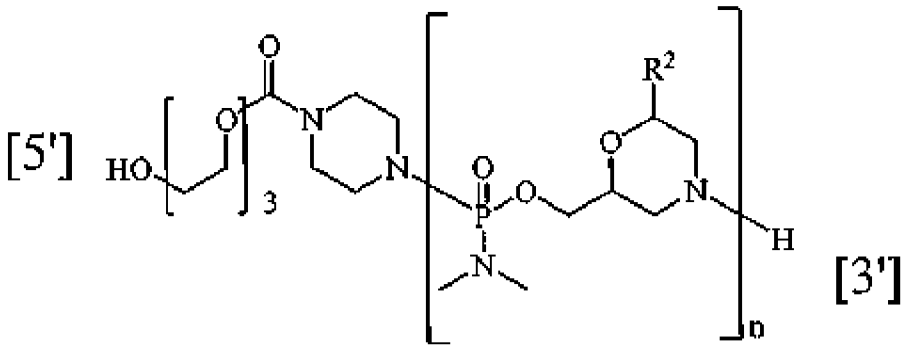
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

製備磷醯二胺嗎啉代寡聚物之方法

【英文發明名稱】

PROCESSES FOR PREPARING PHOSPHORODIAMIDATE MORPHOLINO OLIGOMERS

【技術領域】

【先前技術】

反義技術提供調節一或多種特定基因產物(包括選擇性剪接產物)之表現之手段，且在多種治療、診斷及研究應用中係唯一可用的。反義技術背後之原理在於與靶標核酸雜交之反義化合物(例如，寡核苷酸)藉助多種反義機制之任一者調節基因表現活性(例如轉錄、剪接或轉譯)。反義化合物之序列特異性使得其作為用於靶標驗證及基因功能化之工具以及選擇性調節疾病中所涉及基因之表現之治療劑而具吸引力。

杜興氏肌肉營養不良症(Duchenne muscular dystrophy，DMD)係由蛋白質肌肉萎縮蛋白之表現缺陷而引起。編碼該蛋白質之基因含有79個外顯子，展開覆蓋DNA之超過2百萬個核苷酸。改變外顯子之閱讀框，或引入終止密碼子，或特徵在於移除全部框外外顯子或一或多個外顯子之重複之任何外顯子突變均有可能破壞功能性肌肉萎縮蛋白之產生，從而導致DMD。

測試用於治療DMD之剪接轉換寡核苷酸(SSO)之安全性及效能之近期臨床試驗係基於SSO技術以藉由剪接體之空間阻斷來誘導前mRNA之選擇式剪接(Cirak等人，2011；Goemans等人，2011；Kinali等人，2009；

van Deutekom等人，2007)。然而，儘管已取得該等成功，但可用於治療DMD之藥物選擇有限。

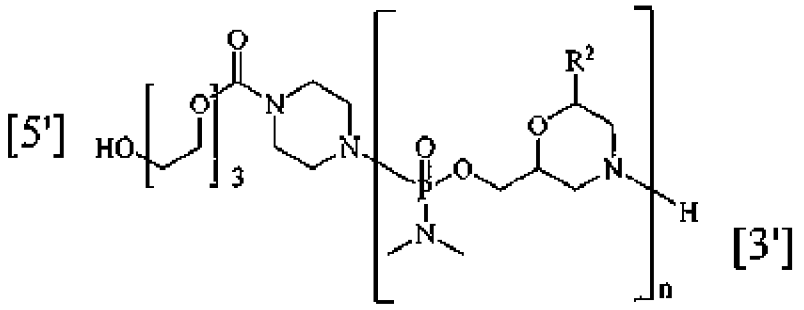
依替利森(Eteplirsen)係磷醯二胺嗎啉代寡聚物(PMO)，其經設計以跳讀患有DMD之患者中人類肌肉萎縮蛋白基因之外顯子51，該等患者對外顯子51跳讀可修正以恢復閱讀框並產生肌肉萎縮蛋白之功能性較短形式。Sarepta Therapeutics, Inc.向美國食品及藥品管理局(United States Food and Drug Administration，FDA)提交新藥申請(New Drug Application，NDA)，尋求對於治療對外顯子51跳讀可修正之患者之DMD之批准。Sarepta之NDA目前正在由FDA審查。

儘管在反義技術領域已獲得顯著進展，但業內仍需要製備具有改良之反義或反基因性能之磷醯二胺嗎啉代寡聚物之方法。

【發明內容】

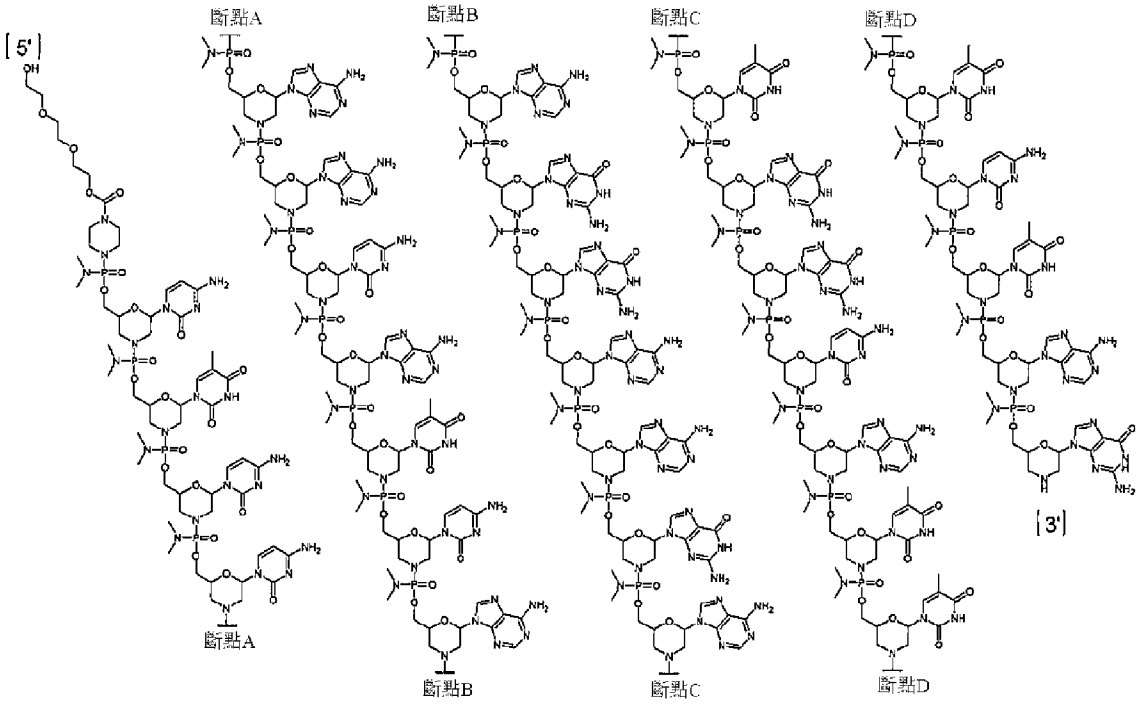
本文提供製備磷醯二胺嗎啉代寡聚物(PMO)之方法。本文所闡述之合成方法容許在維持所合成PMO之總產率及純度的同時進行放大PMO合成。

因此，在一態樣中，本文提供製備式(A)之寡聚化合物之方法：



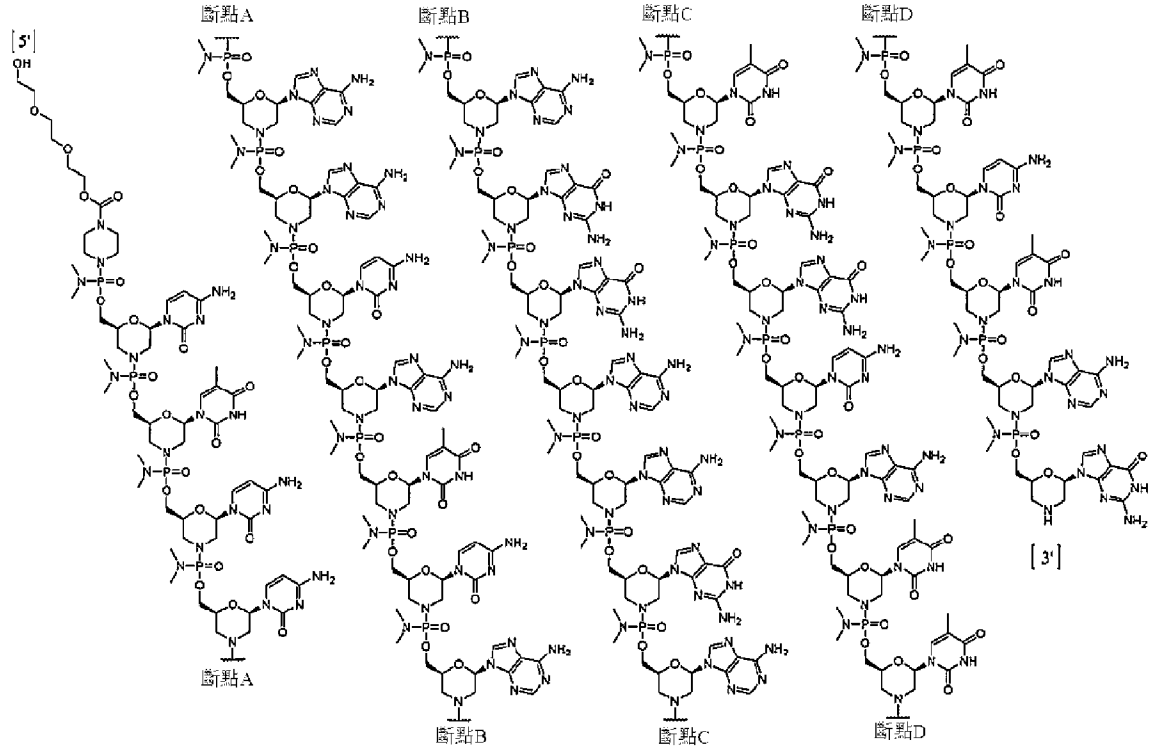
(A)。

在某些實施例中，本文提供製備式(E)之寡聚化合物之方法：



(E)。

在另一實施例中，本揭示內容之包括(例如)式(E)之寡聚化合物之一些實施例之寡聚化合物係式(XII)之寡聚化合物：



(XII)。

為清晰起見，包括(例如)式(E)之寡聚化合物及由式(XII)所繪示之依

替利森之結構式係自5'至3'之連續結構式，且為方便在上述結構式中以緊湊形式繪示全式，申請人已包括標記為「斷點A」、「斷點B」、「斷點C」及「斷點D」之各種圖解說明斷點。如熟習此項技術者將理解，例如，「斷點A」之每一指示顯示在該等點結構式之圖解說明繼續。熟習此項技術者理解，對於上述結構式(包括依替利森)中之「斷點B」、「斷點C」及「斷點D」之每一情況亦係如此。然而，無圖解說明之斷點意欲指示、且熟習此項技術者不會將其理解為意指上述結構式(包括依替利森)之實際中止。

【圖式簡單說明】

圖1顯示合成及去保護依替利森(AVI-4658)粗製原料藥之代表性分析型高效液相層析(HPLC)層析圖(參見實例4)。

圖2顯示經純化依替利森原料藥溶液之代表性分析型HPLC層析圖(參見實例5)。

圖3顯示經脫鹽及凍乾依替利森原料藥之代表性分析型HPLC層析圖(參見實例5)。

【實施方式】

相關申請案

本申請案主張於2016年5月24日提出申請之美國臨時專利申請案第62/340,953號；及於2016年6月30日提出申請之美國臨時專利申請案第62/357,134號之權益，且該等申請案之每一者之全部內容皆係以引用的方式併入本文中。

本文提供製備嗎啉代寡聚物之方法。本文所闡述之嗎啉代寡聚物相對於天然或未經修飾之寡核苷酸展示更強之對DNA及RNA之親和力，而不損害序列選擇性。在一些實施例中，本揭示內容之嗎啉代寡聚物會最小化或防止因RNase H所致之裂解。在一些實施例中，本揭示內容之嗎啉代

寡聚物不活化RNase H。

本文所闡述之方法在工業規模製程中有利且可應用於以高產率及規模製備大量之嗎啉代寡聚物(例如，約1 kg、約1-10 kg、約2-10 kg、約5-20 kg、約10-20 kg或約10-50 kg)。

定義

下文列示用於闡述本揭示內容之各術語之定義。除非在特定情況下另有限制，否則當在整篇本說明書及申請專利範圍中個別地或作為較大基團之一部分使用該等術語時，該等定義適用於該等術語。

「鹼基保護(Base-protected或base protection)」係指利用適於在逐步寡聚物合成期間防止鹼基配對基團反應或干擾之保護基團對嗎啉代亞單元上之鹼基配對基團(例如，嘌呤或嘧啶鹼基)之保護。(鹼基保護嗎啉代亞單元之實例係在下文所繪示之胞嘧啶胺基上具有CBZ保護基團之經活化之C亞單元化合物(C))。

「經活化之磷醯胺基團」通常係氯磷醯胺基團，其在氮處具有寡聚物中最終磷醯二胺鏈接所期望之取代。實例係(二甲基胺基)氯磷醯胺，即，-O-P(=O)(NMe2)Cl。

術語「載體結合」係指化學實體共價鏈接至載體介質。

術語「載體介質」係指包括(例如)寡聚物可在其上附接或在其上合成或可經修飾用於附接或合成寡聚物之任何粒子、珠粒或表面之任何材料。代表性基材包括(但不限於)無機載體及有機載體，例如玻璃及經修飾或功能化玻璃、塑膠(包括丙烯酸系樹脂、聚苯乙烯及苯乙烯與其他材料之共聚物、聚丙烯、聚乙烯、聚丁烯、聚胺基甲酸酯、特氟龍(TEFLON)等)、多醣、耐綸或硝化纖維素、陶瓷、樹脂、二氧化矽或基於二氧化矽之材料

(包括矽及改質矽)、碳、金屬、無機玻璃、塑膠、光纖束及各種其他聚合物。對於一些實施例尤其可用之載體介質及固體表面係位於流動池裝置內。在本文所闡述方法之一些實施例中，載體介質包含具有1%交聯二乙烯基苯之聚苯乙烯。

在一些實施例中，代表性載體介質包含至少一個用於附接或合成寡聚物之反應性位點。舉例而言，在一些實施例中，本揭示內容之載體介質包含一或多個能夠與用於附接或合成寡聚物之後續亞單元或其他活化基團形成化學鍵之末端胺基或羥基。

適用於本文所闡述方法之一些代表性載體介質包括(但不限於)以下：可控孔徑玻璃(CPG)；草醯基可控孔徑玻璃(例如，參見Alul等人，Nucleic Acids Research 1991, 19, 1527)；含二氧化矽之粒子，例如多孔玻璃珠粒及矽膠(例如由三氯-[3-(4-氯甲基)苯基]丙基矽烷與多孔玻璃珠粒之反應所形成者) (參見Parr及Grohmann，*Angew. Chem. Internatl. Ed.* 1972, 11, 314，由Waters Associates, Framingham, Mass., USA以商標「PORASIL E」來銷售)；1,4-二羥基甲苯與二氧化矽之單酯(參見Bayer及Jung，*Tetrahedron Lett.*, 1970, 51, 4503，由Waters Associates以商標「BIOPAK」來銷售)；TENTAGEL (例如，參見Wright等人，Tetrahedron Letters 1993, 34, 3373)；交聯苯乙烯/二乙烯基苯共聚物珠粒狀基質，或POROS，即聚苯乙烯/二乙烯基苯之共聚物(可自Perceptive Biosystems獲得)；可溶載體介質，例如聚乙二醇PEG (參見Bonora等人，Organic Process Research & Development 2000, 4, 225-231)；PEPS載體，其為具有側鏈長鏈聚苯乙烯(PS)接枝之聚乙烯(PE)膜(參見Berg等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8024及國際專利申請案WO

1990/02749)；二甲基丙烯醯胺與N,N'-雙丙烯醯基乙二胺(包括已知量之N-第三丁氧基羰基-β-丙胺醯基-N'-丙烯醯基六亞甲基二胺)交聯之共聚物(參見Atherton等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 6584, *Bioorg. Chem.* 1979, 8, 351及J. C. S. Perkin I 538 (1981))；經疏水性交聯苯乙烯聚合物塗覆之玻璃粒子(參見Scott等人，*J. Chrom. Sci.* 1971, 9, 577)；其上已接枝聚苯乙烯之氟化乙烯聚合物(參見Kent及Merrifield，*Israel J. Chem.* 1978, 17, 243及van Rietschoten，*Peptides* 1974, Y. Wolman編輯, Wiley and Sons, New York, 1975, 第113-116頁)；經丙烯酸羥基丙基酯塗覆之聚丙烯膜(Daniels等人，*Tetrahedron Lett.* 1989, 4345)；丙烯酸接枝之聚乙烯棒(Geysen等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 3998)；含有傳統使用之聚合物珠粒之「茶包」(Houghten，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985, 82, 5131)；及其組合。

術語「流動池裝置」係指包含表面(例如，固體表面)之室，一或多種流體試劑(例如，液體或氣體)可跨越該表面流動。

術語「去封阻劑」係指包含用於去除保護基團之化學酸或化學酸之組合之組合物(例如，溶液)。用於去封阻劑中之例示性化學酸包括鹵代酸，例如氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、氟乙酸、二氟乙酸及三氟乙酸。在一些實施例中，去封阻劑自(例如)寡聚物、載體結合寡聚物、載體結合亞單元或其他經保護氮或氧部分去除一或多個三苯甲基。

術語「鹵素」及「鹵基」係指選自由以下組成之群之原子：氟、氯、溴及碘。

術語「封端劑」係指包含酸酐(例如，苯甲酸酐、乙酸酐、苯氧基乙酸酐及諸如此類)之組合物(例如，溶液)，其可用於封阻(例如)與後續亞單

元或其他活化基團形成化學鍵之載體介質之反應性位點。

術語「裂解劑」係指包含化學鹼(例如，氨或1,8-二氮雜二環十一-7-烯)或化學鹼之組合之組合物(例如，液體溶液或氣態混合物)，其可用於(例如)自載體介質裂解載體結合寡聚物。

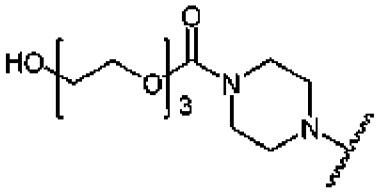
術語「去保護劑」係指包含化學鹼(例如，氨、1,8-二氮雜二環十一-7-烯或碳酸鉀)或化學鹼之組合之組合物(例如，液體溶液或氣態混合物)，其可用於去除保護基團。舉例而言，在一些實施例中，去保護劑可自(例如)嗎啉代亞單元、嗎啉代寡聚物之嗎啉代亞單元或其載體結合形式去除鹼基保護。

術語「溶劑」係指溶質溶解於其中之溶液或混合物之組份。溶劑可係無機或有機溶劑(例如，乙酸、丙酮、乙腈、乙醯丙酮、2-胺基乙醇、苯胺、苯甲醚、苯、苄腈、苯甲醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、2-丁酮、第三丁醇、二硫化碳、四氯化碳、氯苯、氯仿、環己烷、環己醇、環戊酮、鄰苯二甲酸二正丁基酯、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、二乙胺、二乙二醇、二乙二醇二甲醚、二甲氧基乙烷(乙二醇二甲醚)、N,N-二甲基苯胺、二甲基甲醯胺、鄰苯二甲酸二甲基酯、二甲基亞碸、二噁烷、乙醇、乙醚、乙酸乙酯、乙醯乙酸乙酯、苯甲酸乙酯、乙二醇、甘油、庚烷、1-庚醇、己烷、1-己醇、甲醇、乙酸甲酯、甲基正丁基醚、二氯甲烷、1-辛醇、戊烷、1-戊醇、2-戊醇、3-戊醇、2-戊酮、3-戊酮、1-丙醇、2-丙醇、吡啶、四氫呋喃、甲苯、水、對二甲苯)。

片語「嗎啉代寡聚物」及「磷醯二胺嗎啉代寡聚物」或「PMO」係指具有藉由磷醯二胺鏈接鏈接在一起之嗎啉代亞單元之寡聚物，將一個亞單元之嗎啉代氮連結至毗鄰亞單元之5'-環外碳。每一嗎啉代亞單元包含

藉由核鹼基特異性氫鍵有效結合至靶標中之核鹼基之核鹼基配對部分。

術語「EG3尾」係指偶聯至寡聚物(例如，在其3'或5'末端)之三乙二醇部分。舉例而言，在一些實施例中，偶聯至寡聚物之3'末端之「EG3尾」可為以下結構：



。

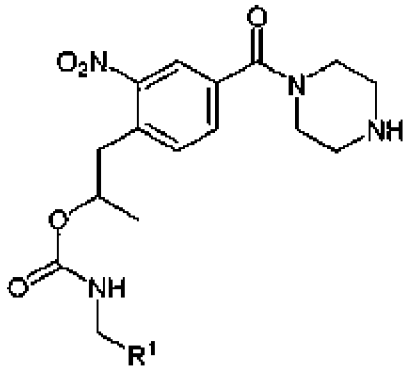
術語「約」或「大約」通常為相關主題領域之熟習者所理解，但在某些情況下可意指在既定值或範圍之±10%內或±5%內。

製備嗎啉代寡聚物之方法

如本文所闡述，合成通常係在載體介質上製備。一般而言，首先將第一合成組元(例如，單體(例如嗎啉代亞單元))附接至載體介質，且然後藉由將亞單元依序偶合至載體結合合成組元來合成寡聚物。此重複會伸長最終產生最終寡聚化合物。適宜載體介質係可溶的或不溶的，或可在不同溶劑中具有可變溶解性以容許載體結合聚合物根據期望於溶液中或溶液外。傳統載體介質大部分係不溶的且常規置於反應容器中，同時試劑及溶劑與生長鏈反應及/或洗滌生長鏈直至寡聚物達到靶標長度為止，在此之後將其自載體裂解，且若需要，進一步處理以產生最終聚合化合物。更近期之方法已引入可溶載體(包括可溶聚合物載體)以容許在合成中之期望點沈澱及溶解重複合成之產物(Gravert等人，Chem. Rev., 1997, 97,489-510)。

本文提供製備嗎啉代寡聚物之方法。

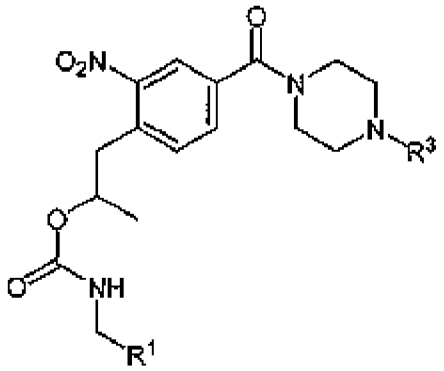
因此，在一態樣中，本文提供製備式(II)化合物之方法：



(II)；

其中R^1係載體介質；

其中該方法包含使式(A1)化合物：

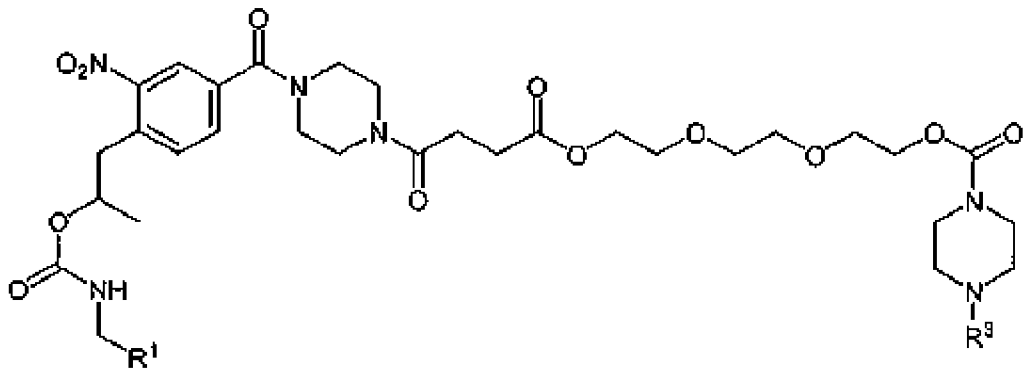


(A1)；

其中R^1係載體介質且R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

與去封阻劑接觸以形成該式(II)化合物。

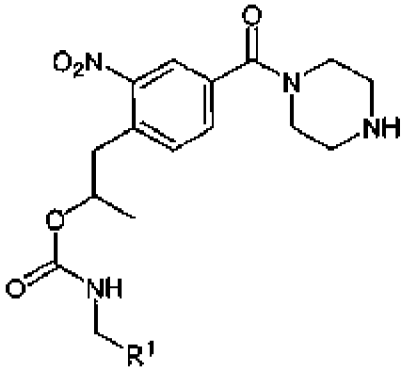
在另一態樣中，本文提供製備式(A3)化合物之方法：



(A3)；

其中R^1係載體介質，且R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

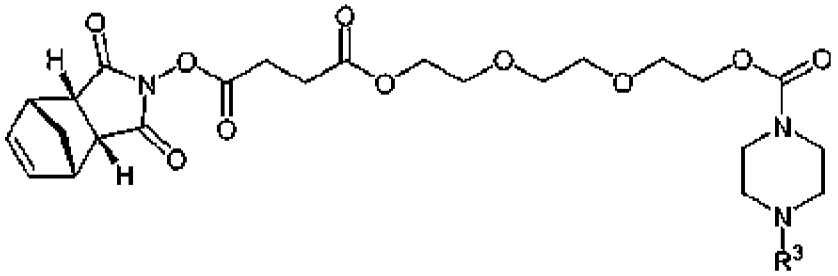
其中該方法包含使式(II)化合物：



(II)；

其中R^1係載體介質；

與式(A2)化合物接觸：

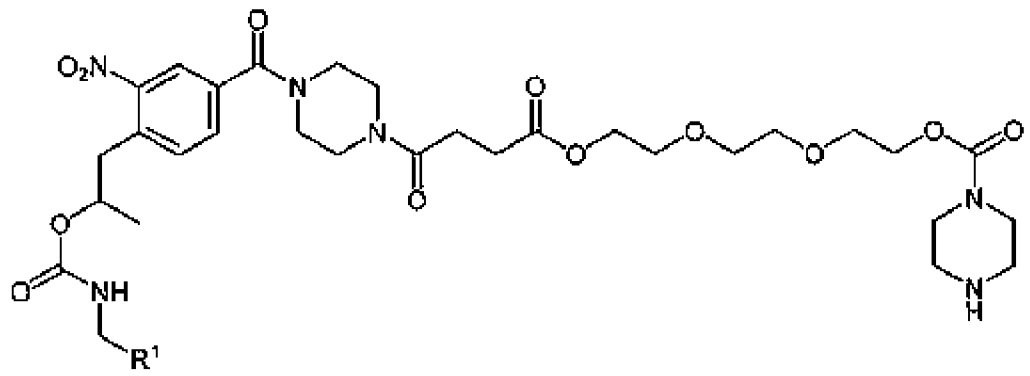


(A2)；

其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

以形成式(A3)化合物。

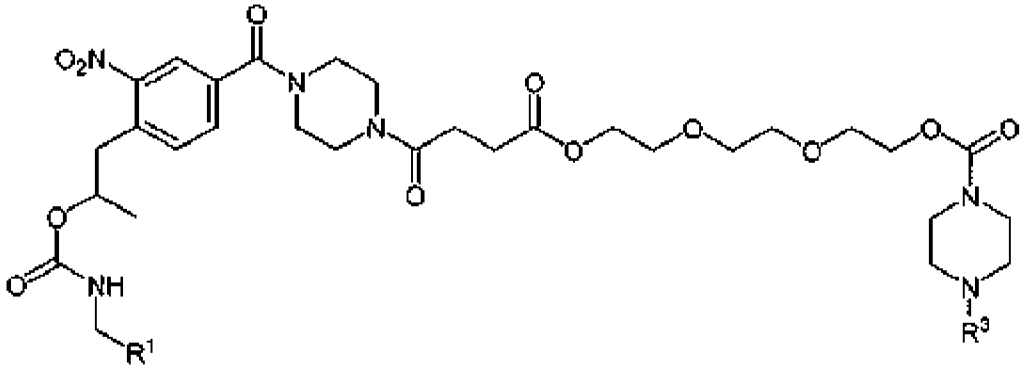
在另一態樣中，本文提供製備式(IV)化合物之方法：



(IV)；

其中R^1係載體介質；

其中該方法包含使式(A3)化合物：

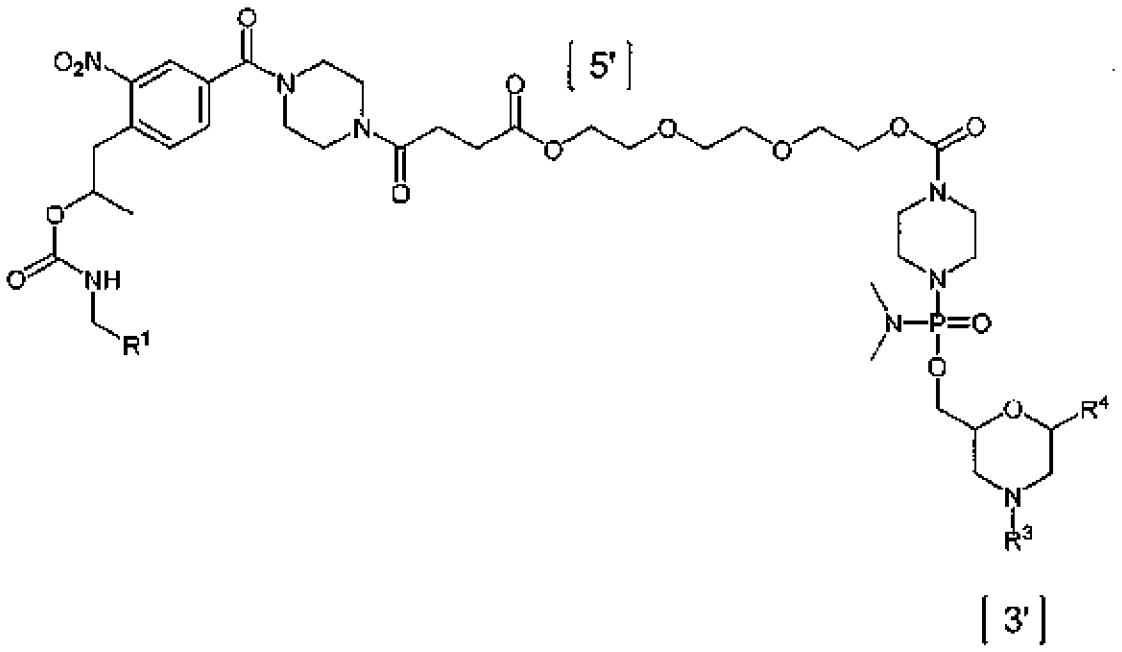


(A3)；

其中R^1係載體介質，且R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

與去封阻劑接觸以形成式(IV)化合物。

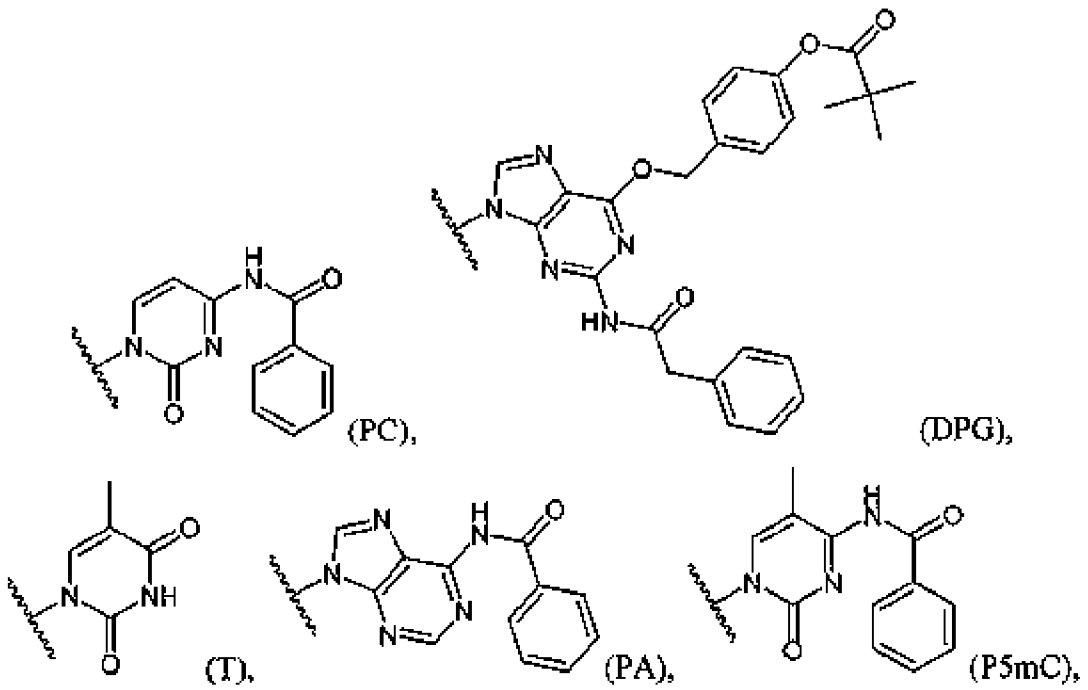
在另一態樣中，本文提供製備式(A5)化合物之方法：

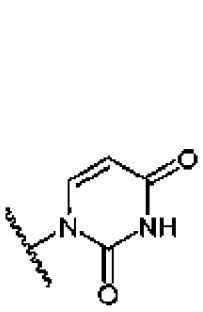
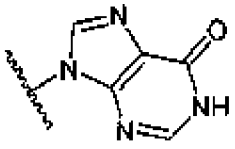
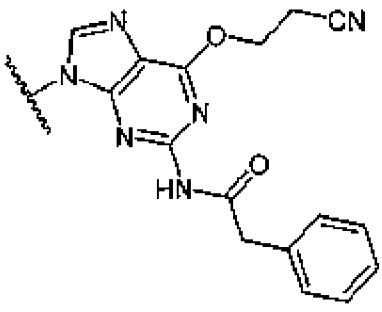


(A5)；

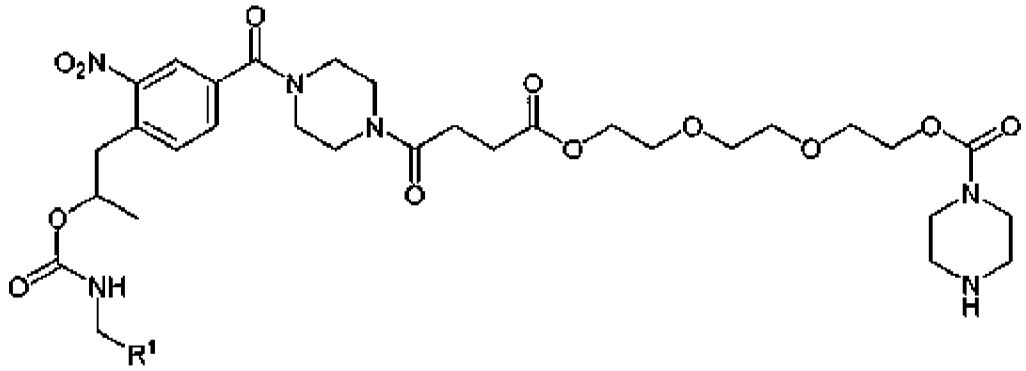
其中R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

R^4係選自由以下組成之群：




(U),

(I), 及

(PG)；

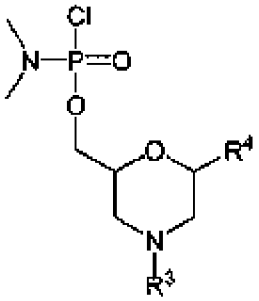
其中該方法包含使式(IV)化合物：



(IV)；

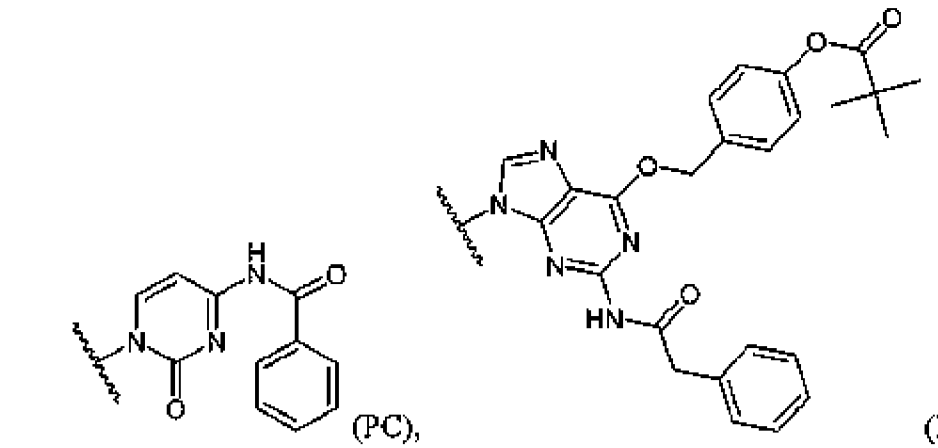
其中R^1係載體介質；

與式(A4)化合物接觸：

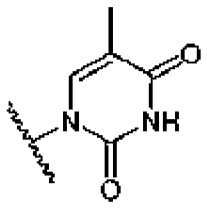


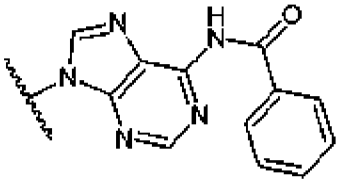
(A4)；

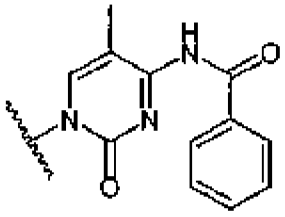
其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4係選自由以下組成之群：

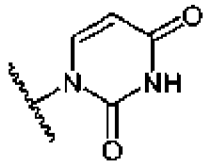

(PC),

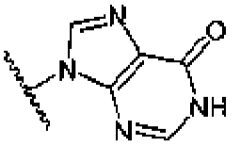
(DPG),

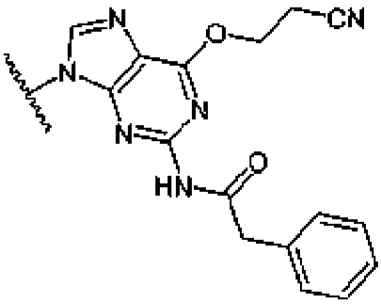

(T),


(PA),


(P5mC),

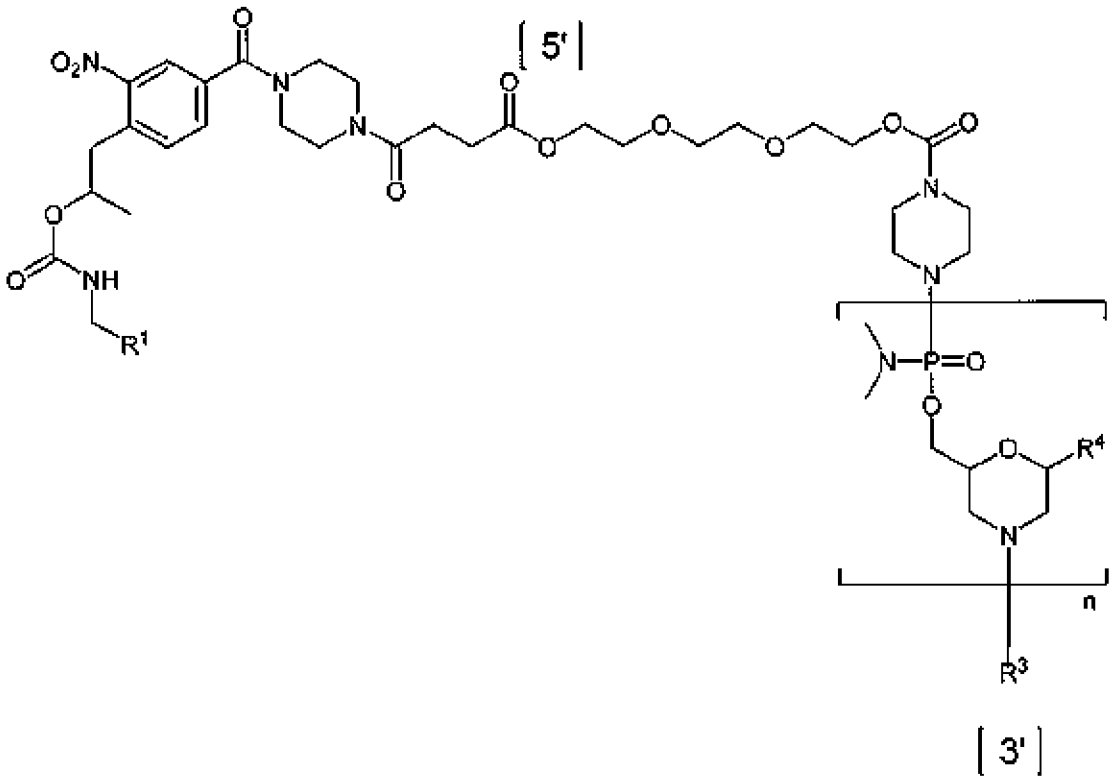

(U),


(I),及


(PG)，

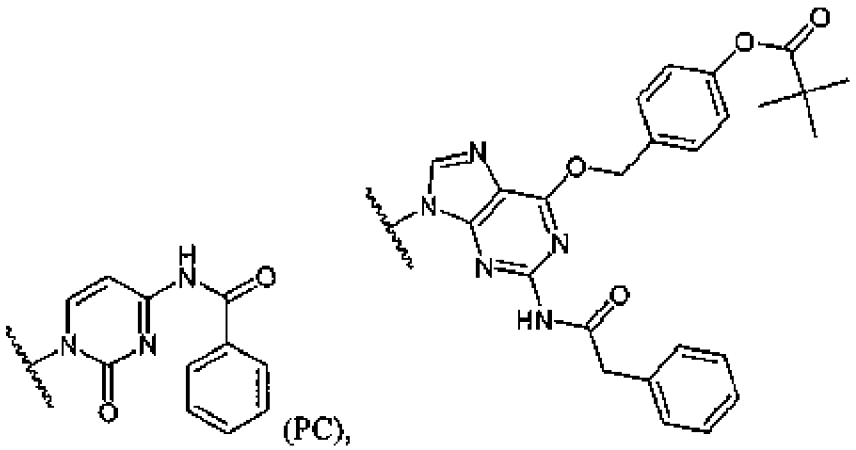
以形成式(A5)化合物。

在另一態樣中，本文提供製備式(A9)化合物之方法：



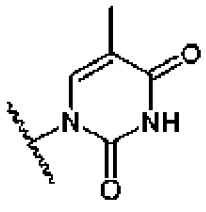
(A9)；

其中n係10至40之整數，R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

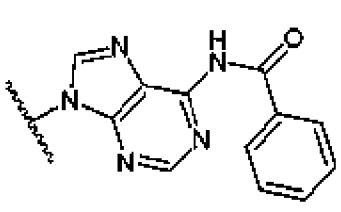


(PC),

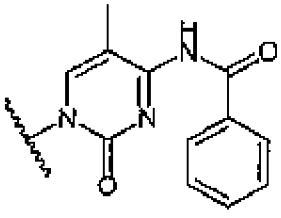
(DPG),



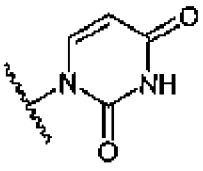
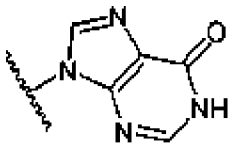
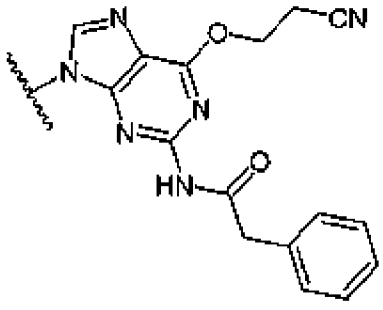
(T),



(PA),

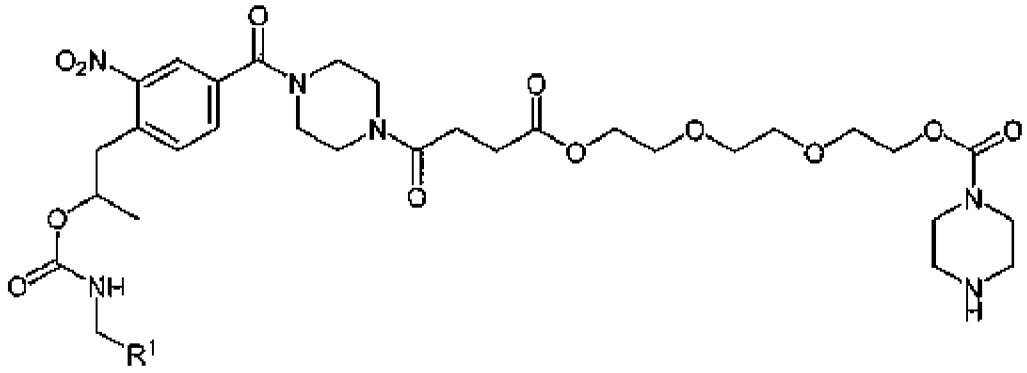


(P5mC),


(U),

(I), 及

(PG)；且

其中該方法包含以下連續步驟：

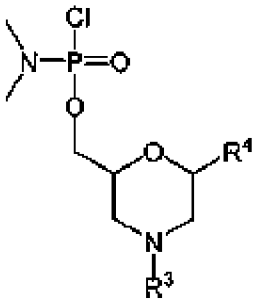
(a) 使式(IV)化合物：



(IV)；

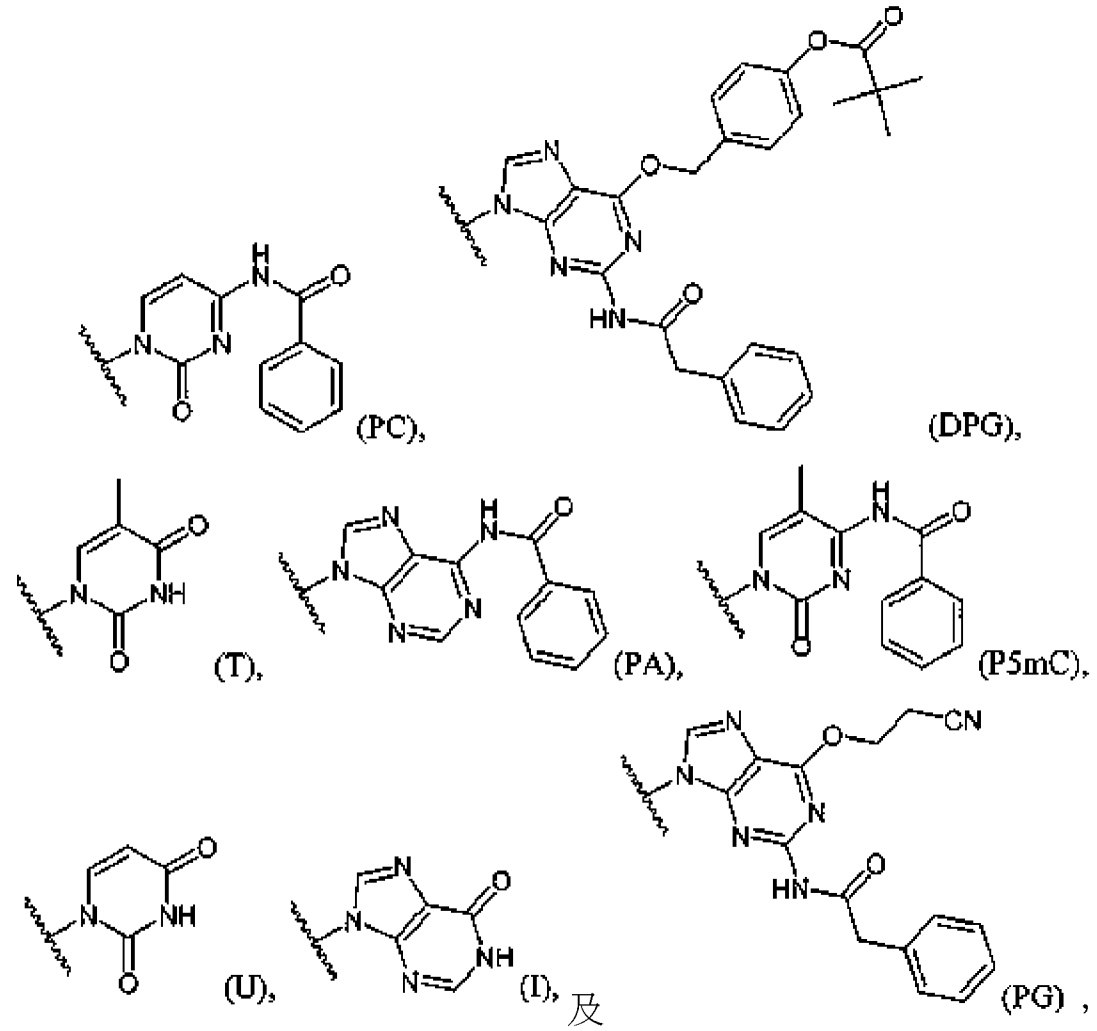
其中R^1係載體介質；

與式(A4)化合物接觸：



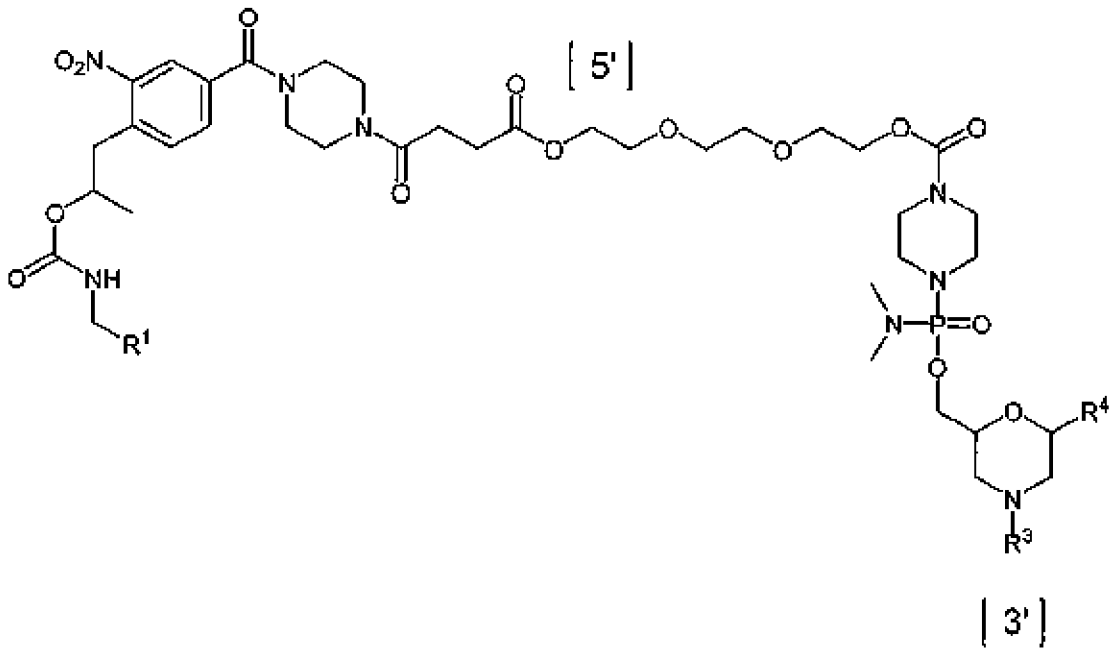
(A4)；

其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4係選自由以下組成之群：



(PC), (DPG), (T), (PA), (P5mC), (U), (I), (PG)，及

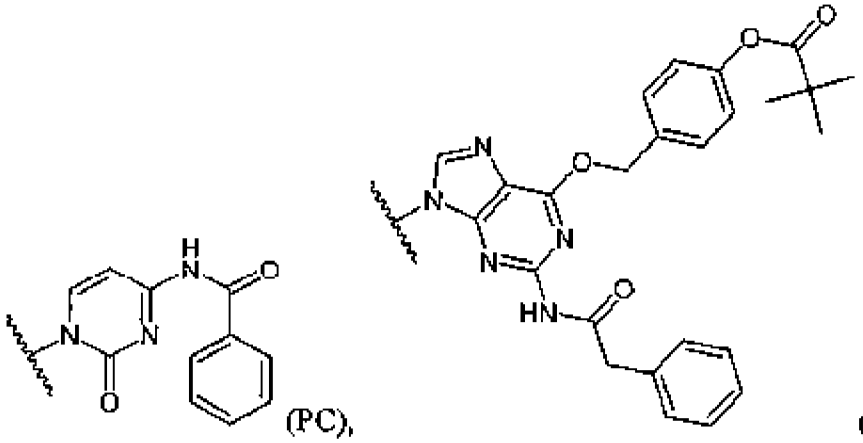
以形成式(A5)化合物：



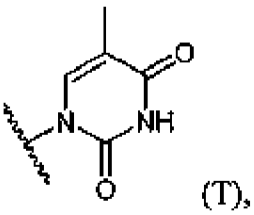
(A5)；

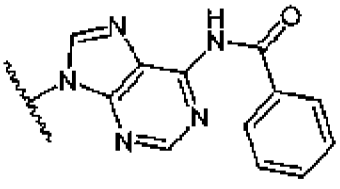
其中R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

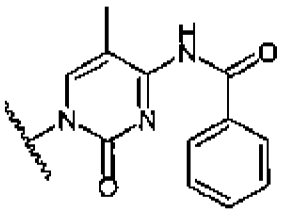
R^4係選自由以下組成之群：

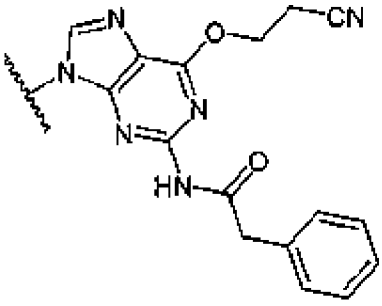

(PC),

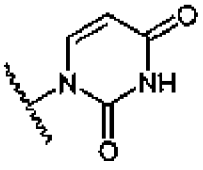
(DPG),

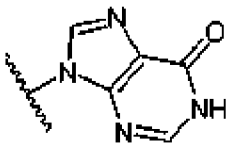

(T),


(PA),


(P5mC),


(PG)；及

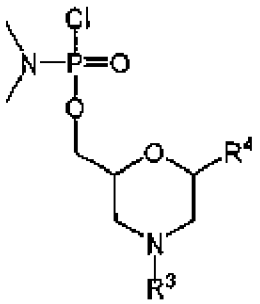

(U),


(I),及

(b) 將以下連續步驟重複進行n-1次：

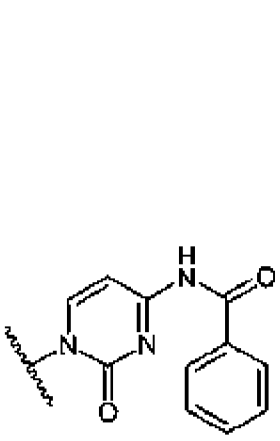
(b1) 使由緊接之先前步驟所形成之產物與去封阻劑接觸；且

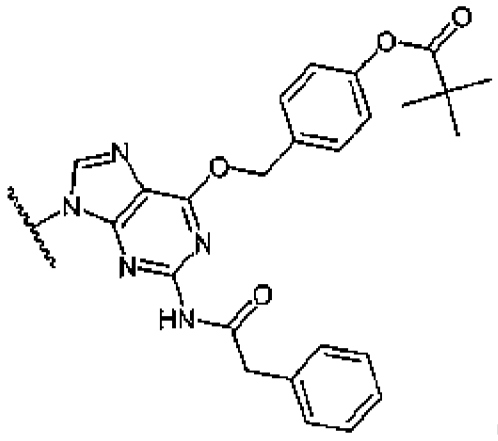
(b2) 使由緊接之先前步驟所形成之化合物與式(A8)化合物接觸：

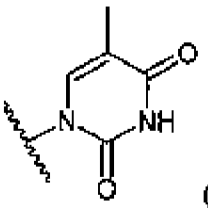


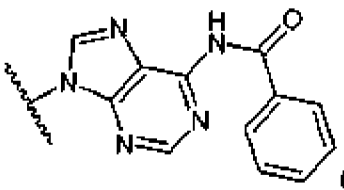
(A8)；

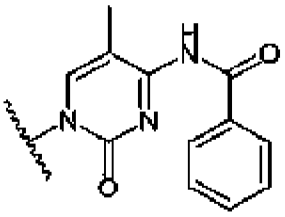
其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4係選自由以下組成之群：

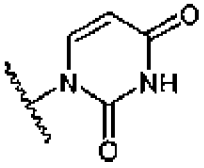

(PC),

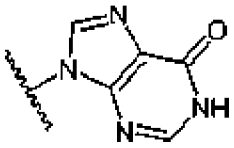

(DPG),

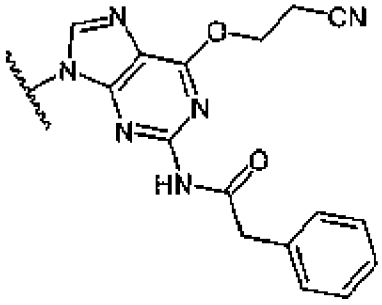

(T),


(PA),


(P5mC),

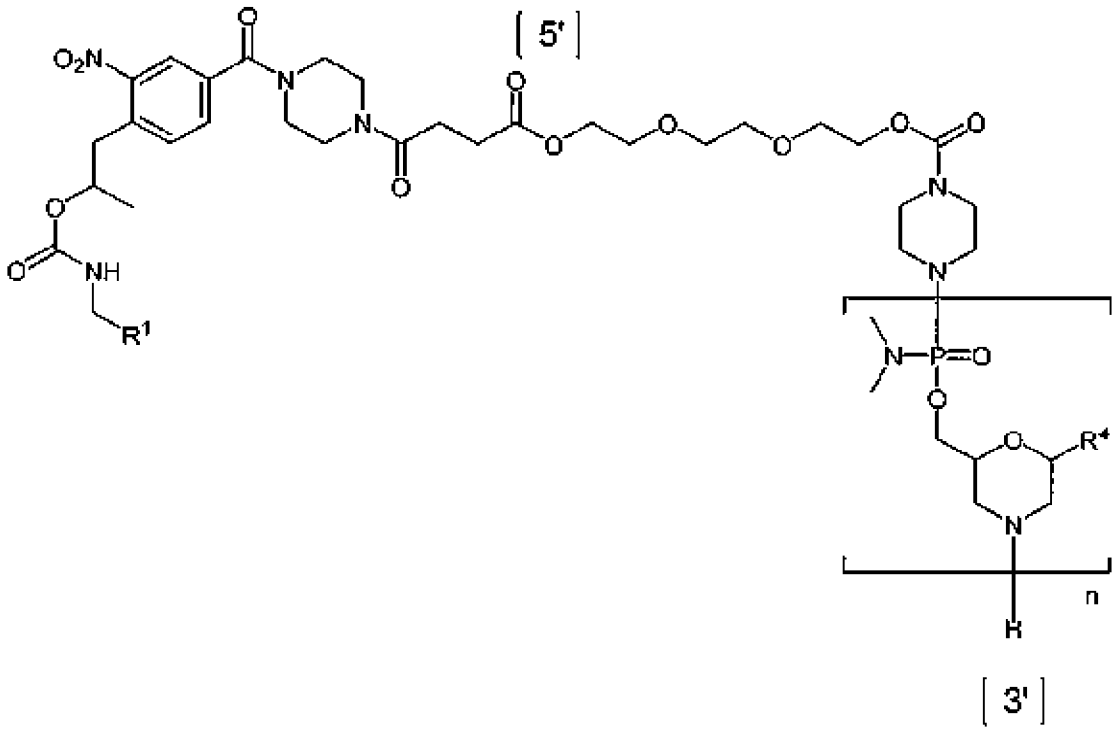

(U),


(I),


(PG)，及

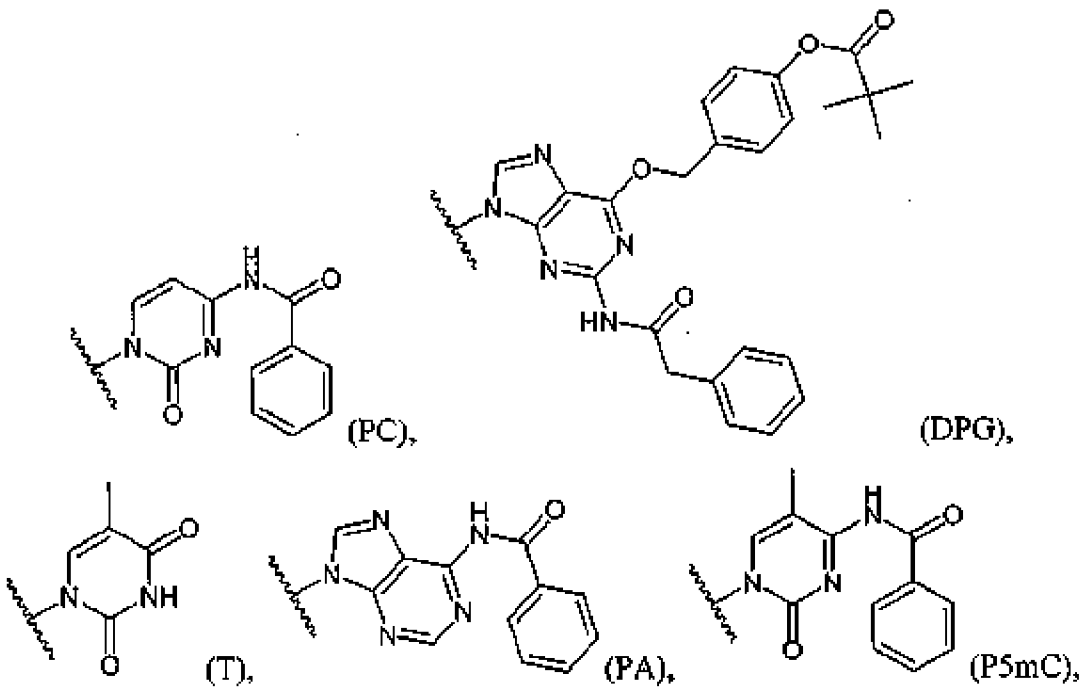
以形成式(A9)化合物。

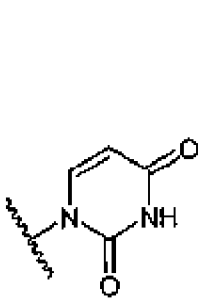
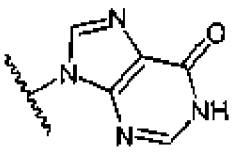
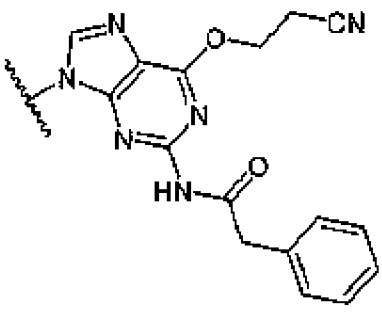
在另一態樣中，本文提供製備式(A10)化合物之方法：



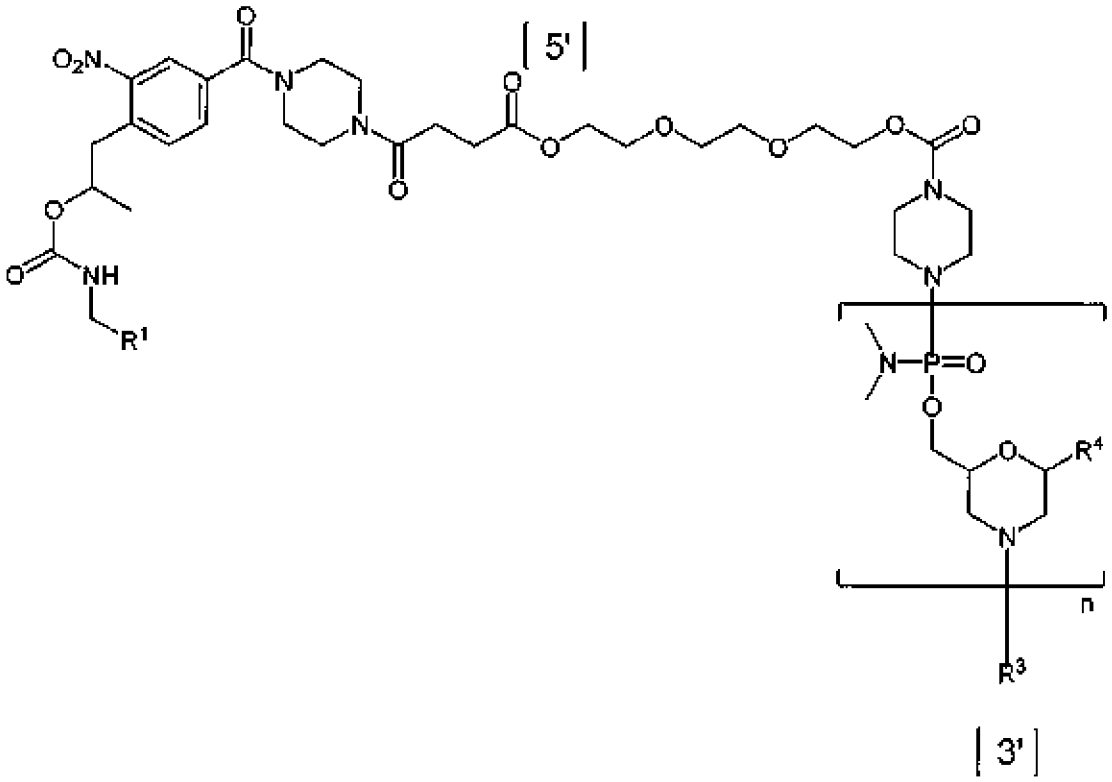
(A10)；

其中n係10至40之整數，R^1係載體介質，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



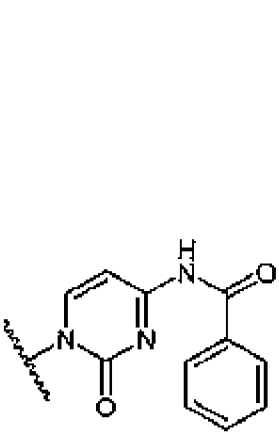

(U),

(I),及

(PG)；

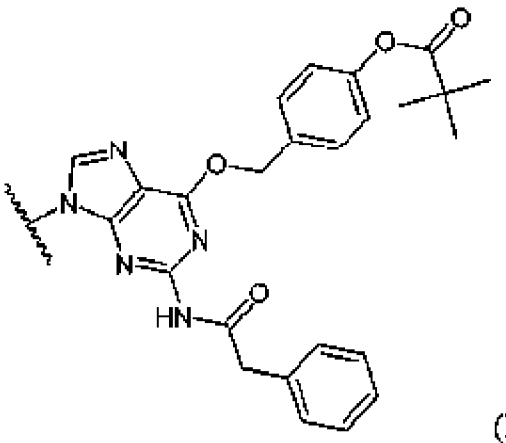
其中該方法包含使式(A9)化合物：

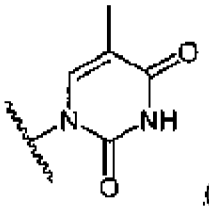


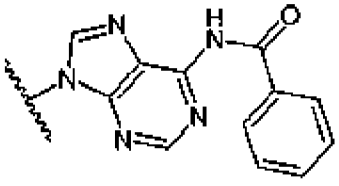
(A9)；

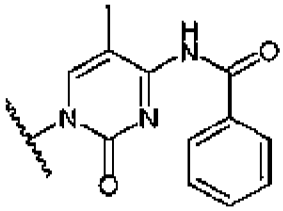
其中n係10至40之整數，R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

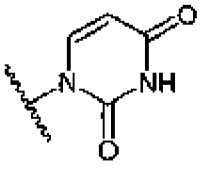

(PC),

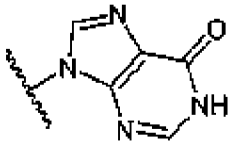

(DPG),

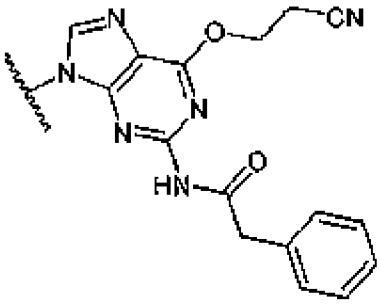

(T),


(PA),


(P5mC),

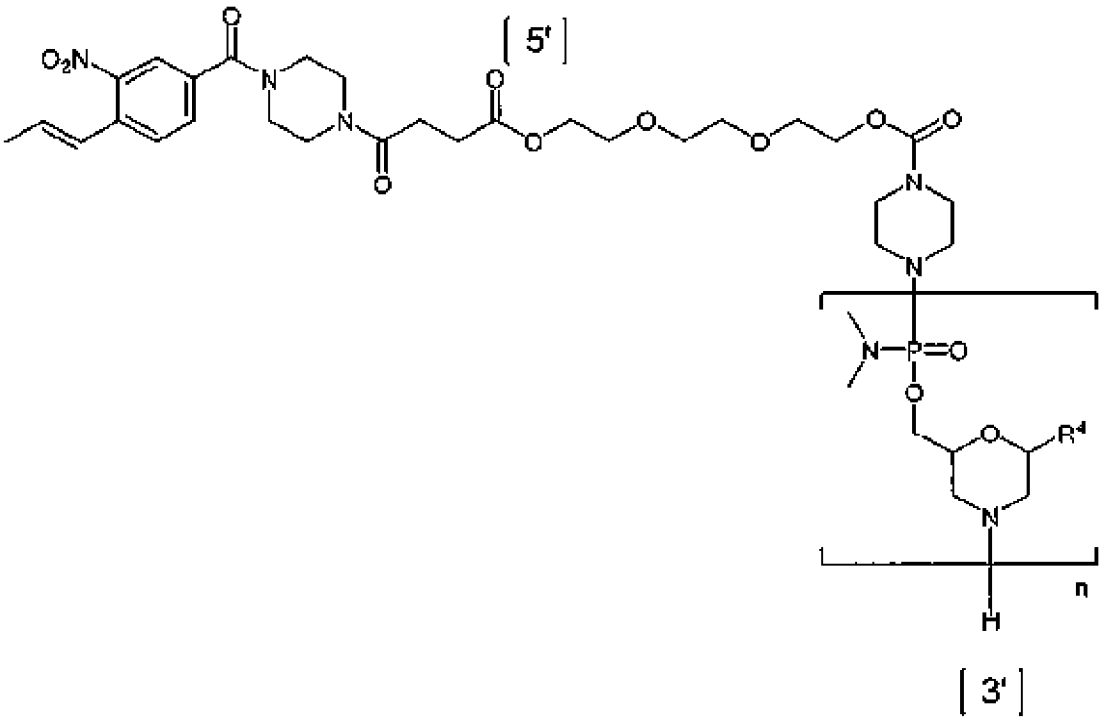

(U),


(I), 及


(PG)；

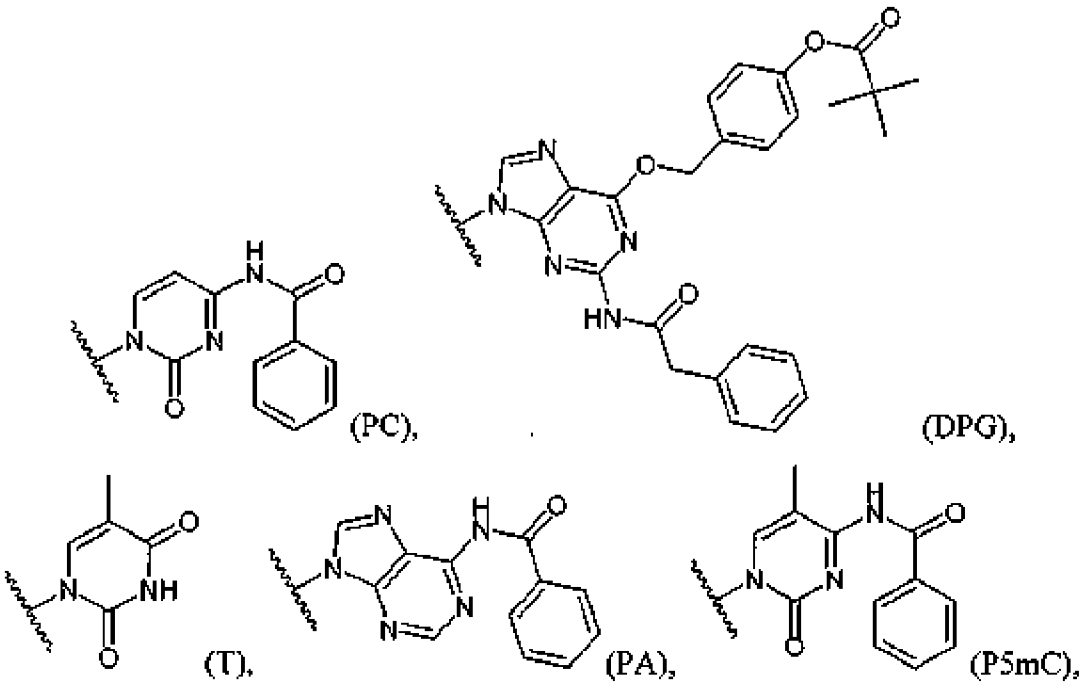
與去封阻劑接觸以形成式(A10)化合物。

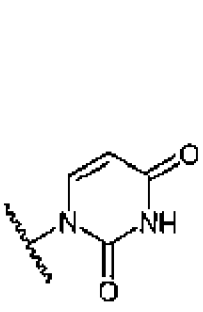
在另一態樣中，本文提供製備式(A11)化合物之方法：

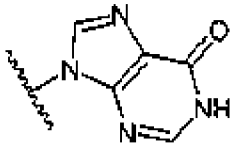


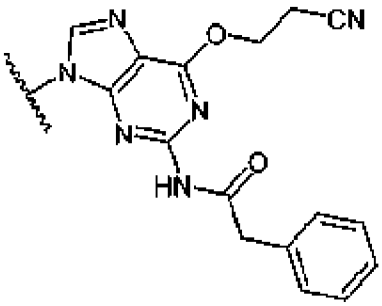
(A11)；

其中n係10至40之整數，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

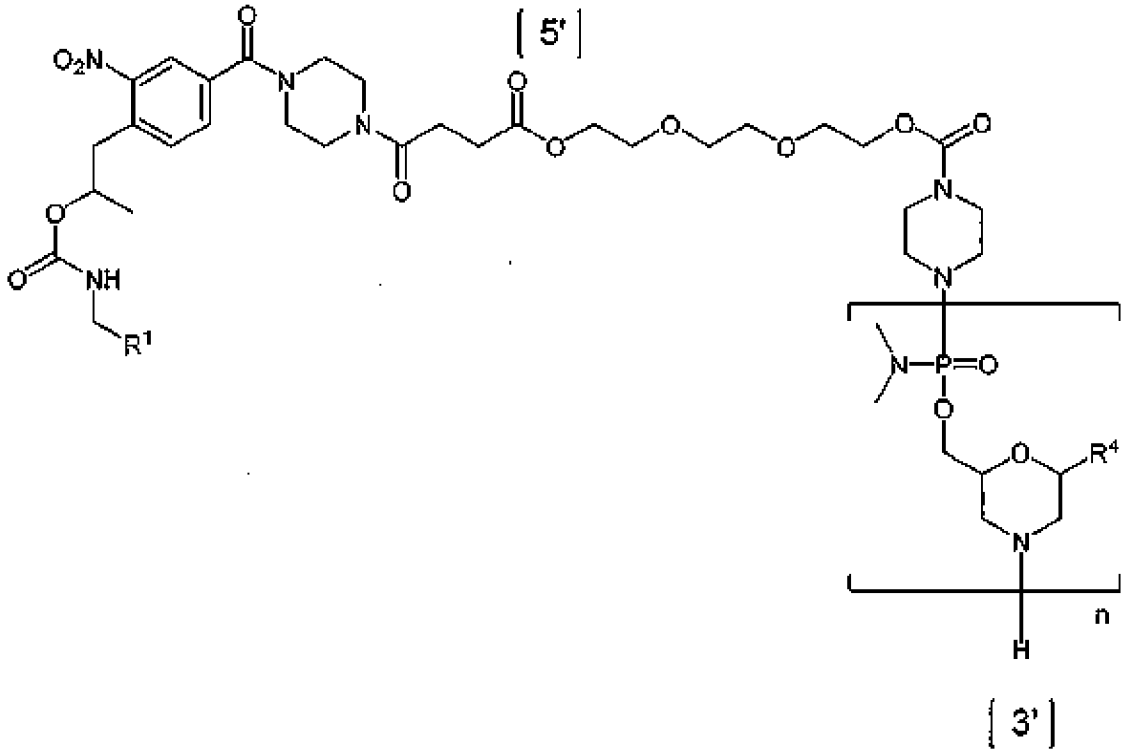



(U)，


(I)，及

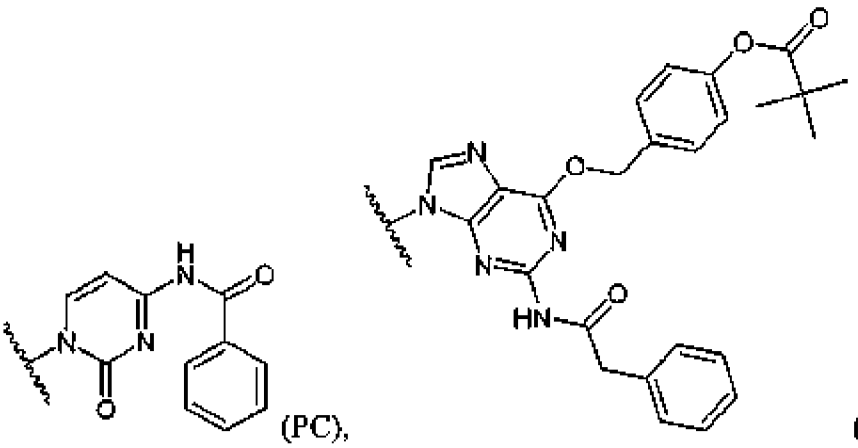

(PG)；且

其中該方法包含使式(A10)化合物：

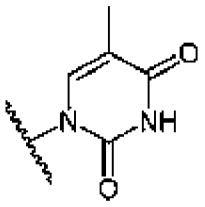


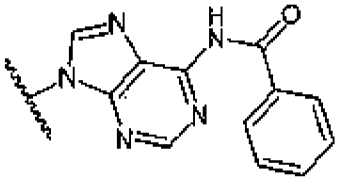
(A10)；

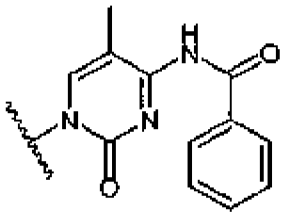
其中n係10至40之整數，R^1係載體介質，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

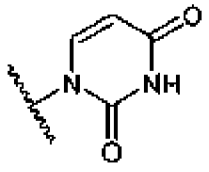

(PC),

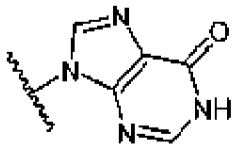
(DPG),

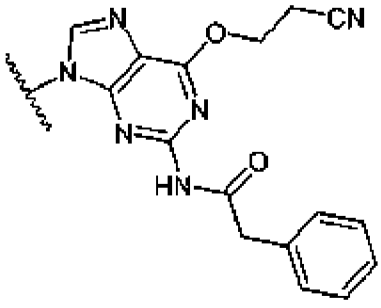

(T),


(PA),


(P5mC),

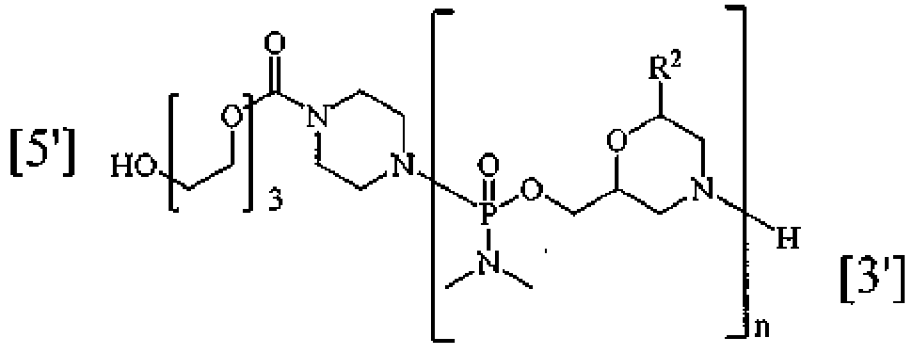

(U),


(I),


(PG)；及

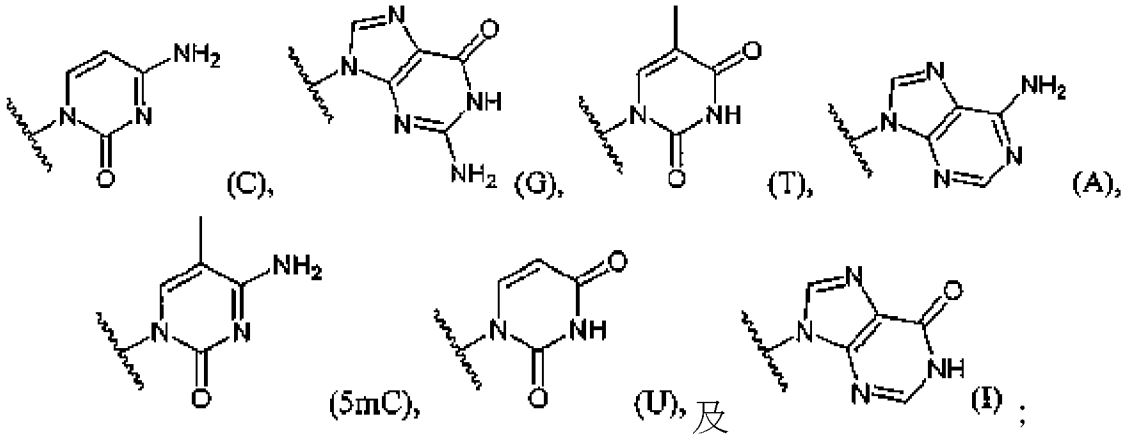
與裂解劑接觸以形成式(A11)化合物。

在另一態樣中，本文提供製備式(A)之寡聚化合物之方法：


[5'] [3']

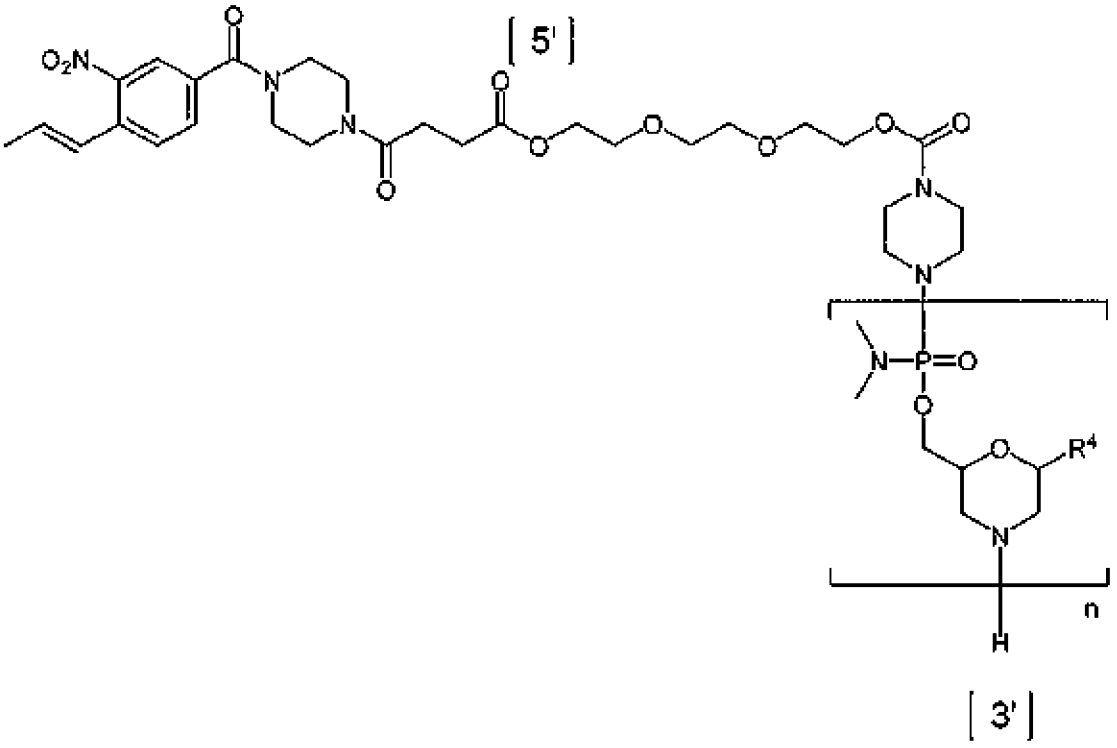
(A)；

其中n係10至40之整數，且R^2在每次出現時係各自獨立地選自由以下組成之群：



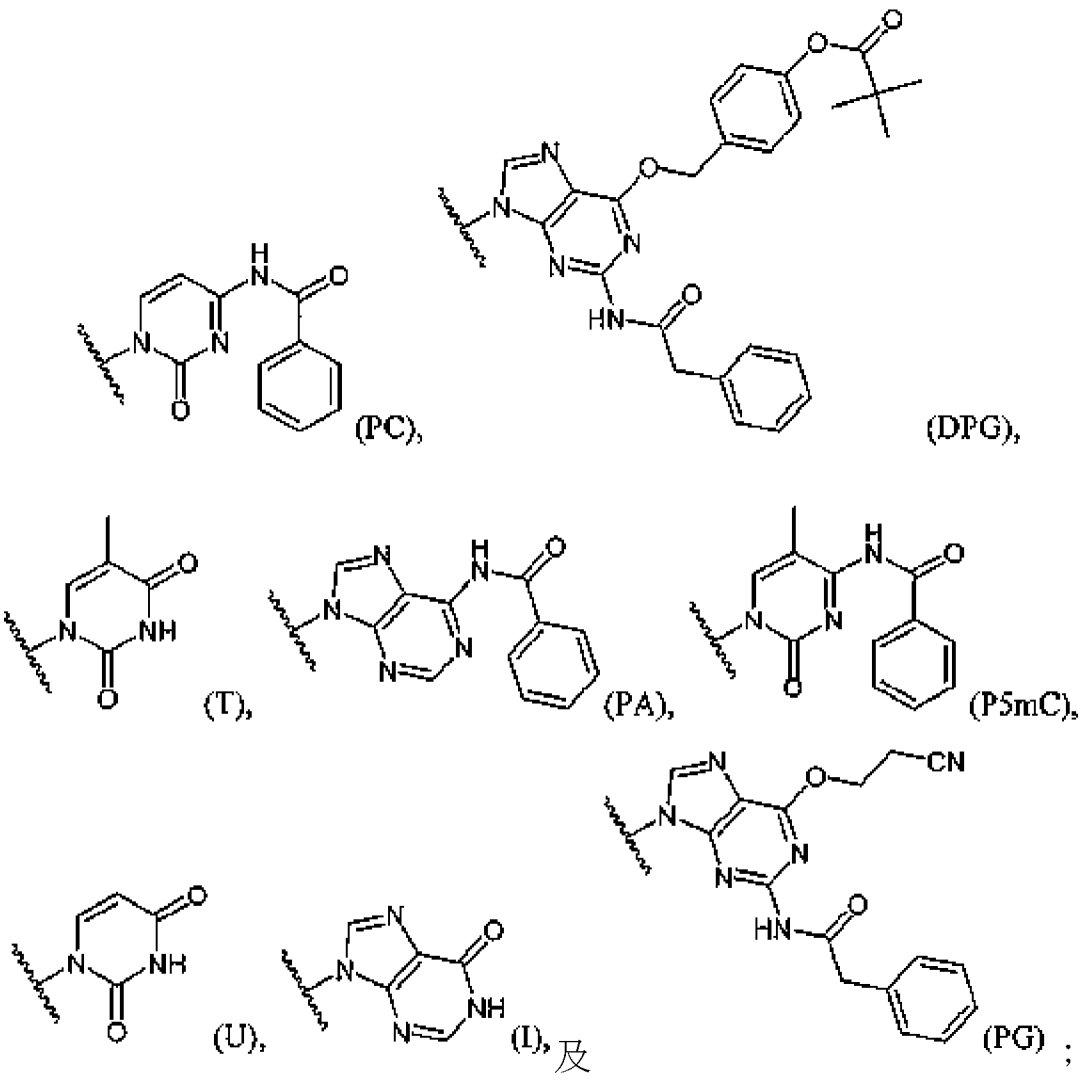
及；

其中該方法包含使式(A11)化合物：



(A11)；

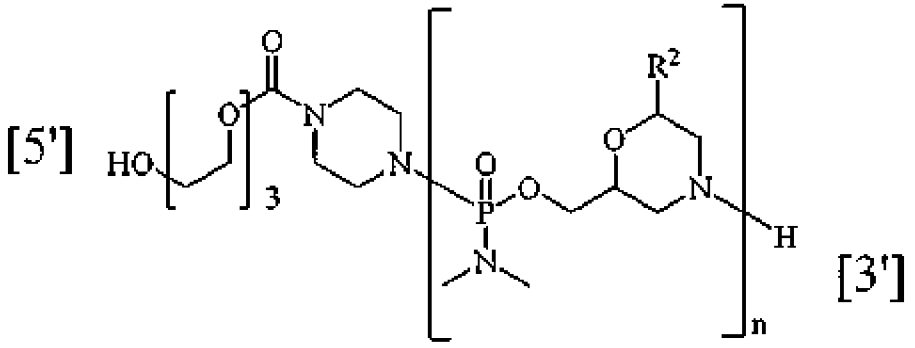
其中n係10至40之整數，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



及

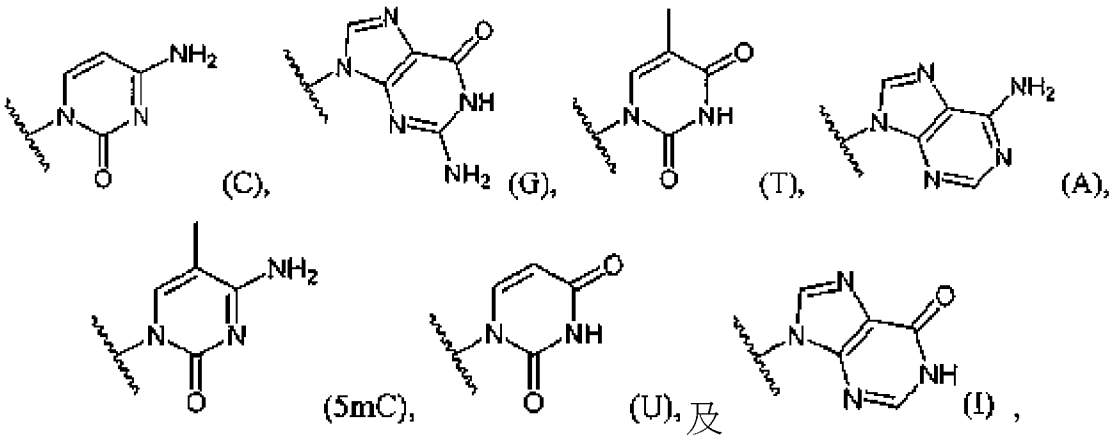
與去保護劑接觸以形成式(A)之寡聚化合物。

在另一態樣中，本文提供製備式(A)之寡聚化合物之方法：



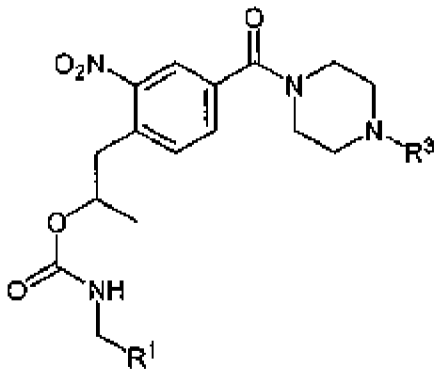
(A)；

其中n係10至40之整數，且R^2在每次出現時係各自獨立地選自由以下組成之群：



其中該方法包含以下連續步驟：

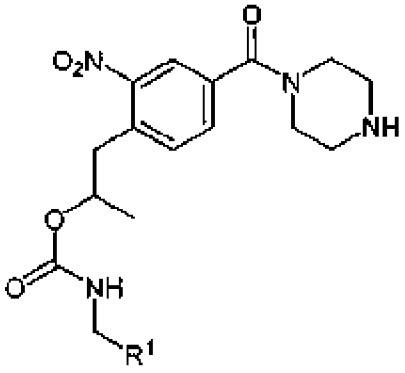
(a) 使式(A1)化合物：



(A1)；

其中R^1係載體介質且R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

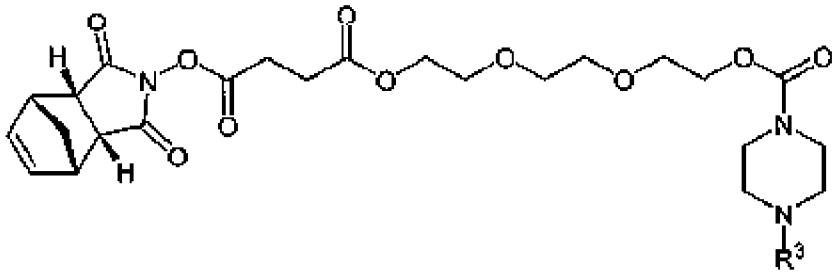
與去封阻劑接觸以形成式(II)化合物：



(II)；

其中R^1係載體介質；

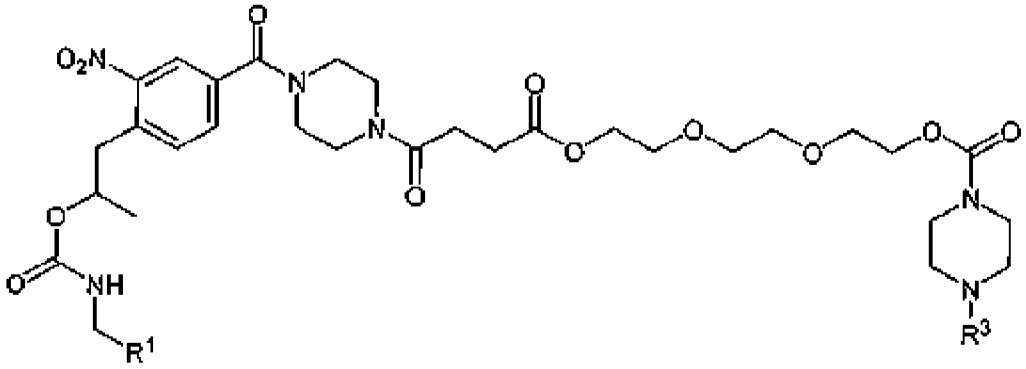
(b) 使該式(II)化合物與式(A2)化合物接觸：



(A2)；

其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

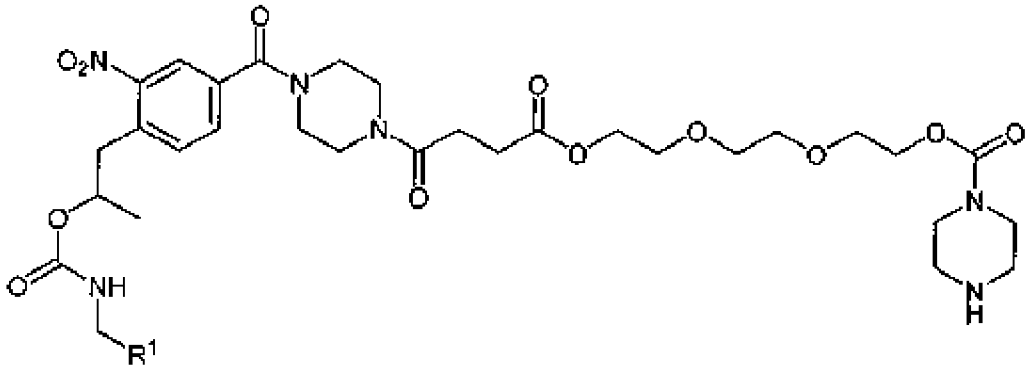
以形成式(A3)化合物：



(A3)；

其中R^1係載體介質，且R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

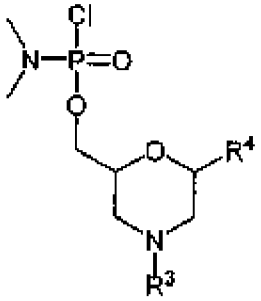
(c) 使該式(A3)化合物與去封阻劑接觸以形成式(IV)化合物：



(IV)；

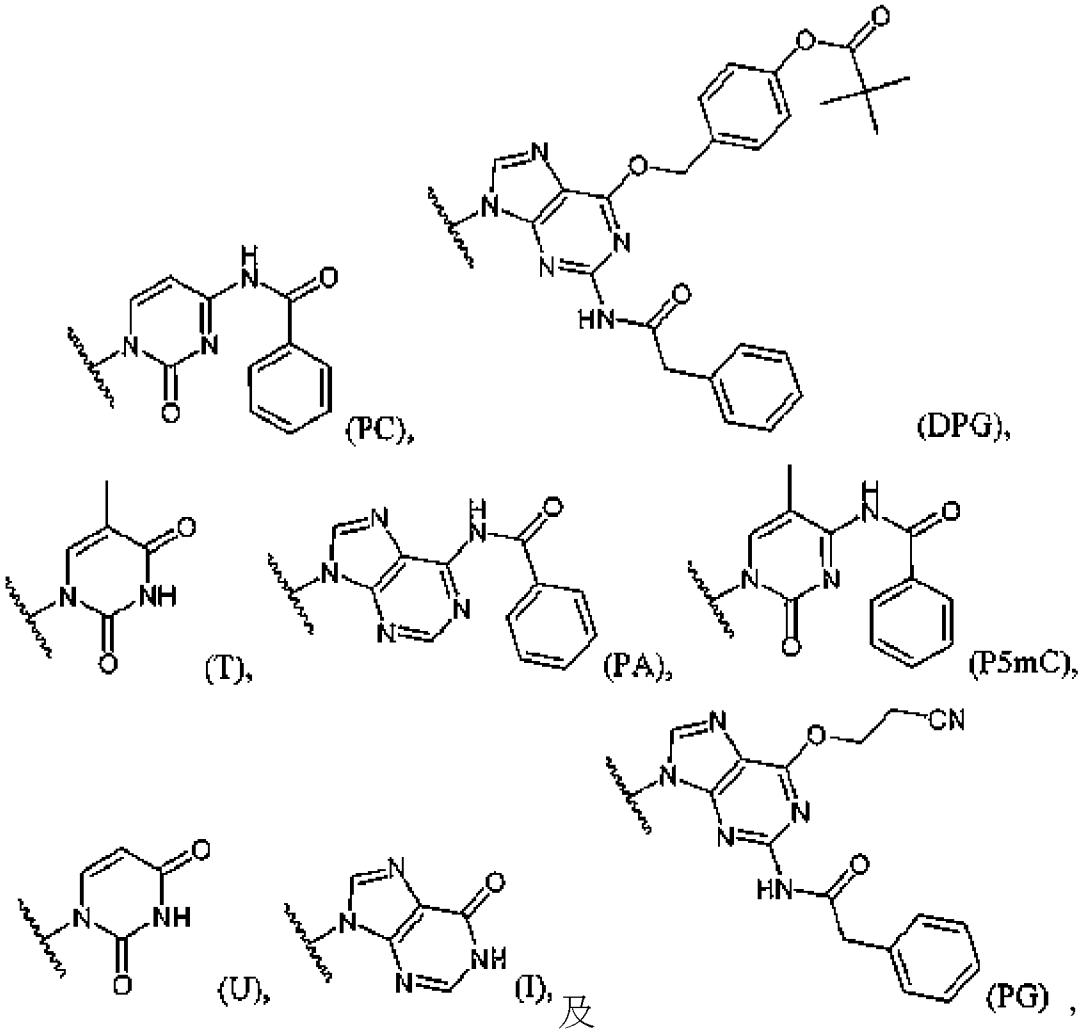
其中R^1係載體介質；

(d) 使該式(IV)化合物與式(A4)化合物接觸：



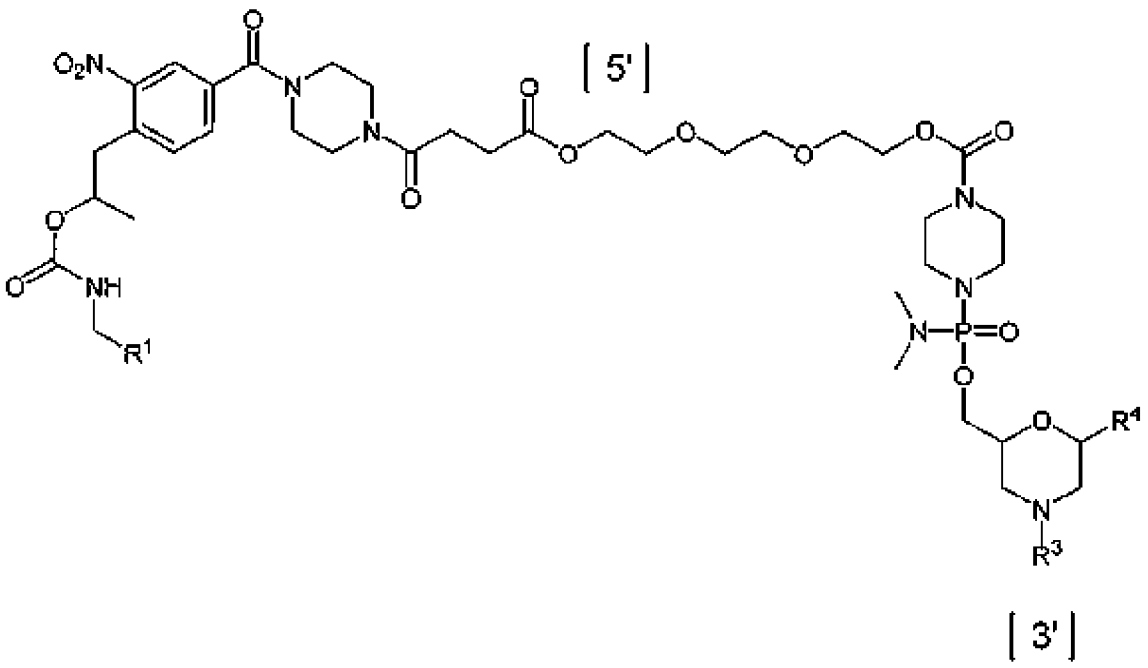
(A4)；

其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4係選自由以下組成之群：



(PC), (DPG), (T), (PA), (P5mC), (U), (I), (PG)，及

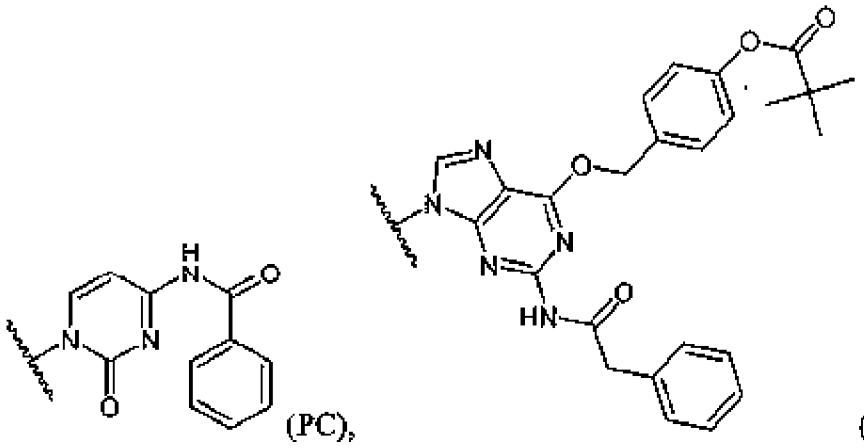
以形成式(A5)化合物：

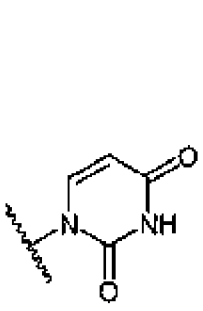
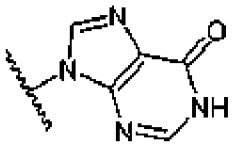
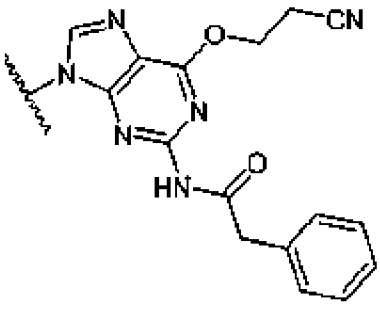


(A5)；

其中R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

R^4係選自由以下組成之群：

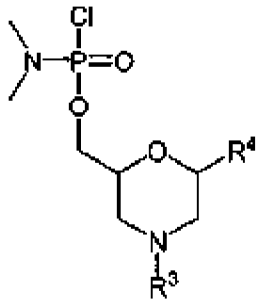



(U),

(I),及

(PG)；

(e) 將以下連續步驟重複進行n-1次：

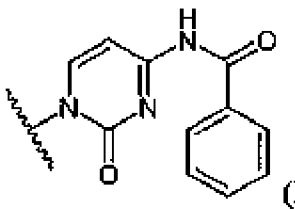
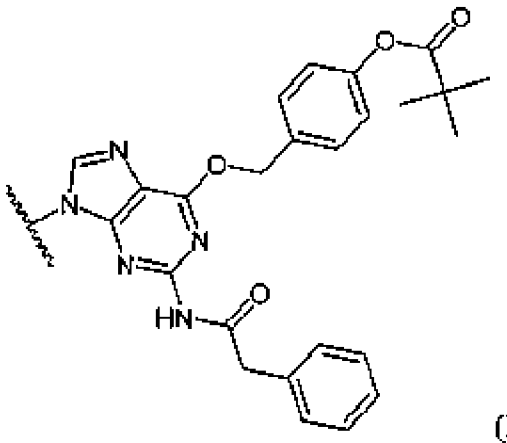
(e1) 使由緊接之先前步驟所形成之產物與去封阻劑接觸；且

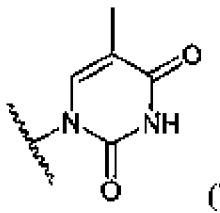
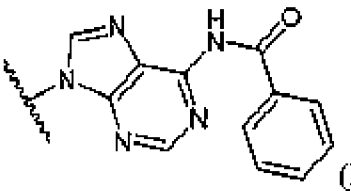
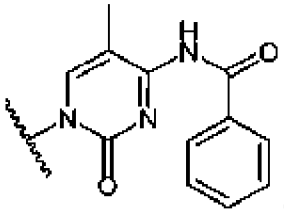
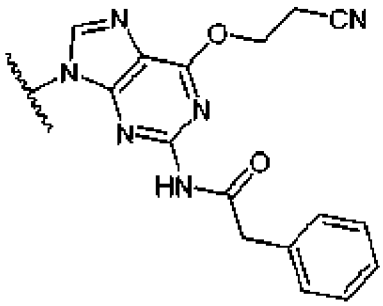
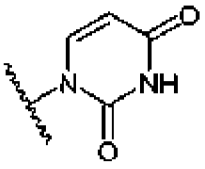
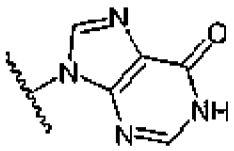
(e2) 使由緊接之先前步驟所形成之化合物與式(A8)化合物接觸：



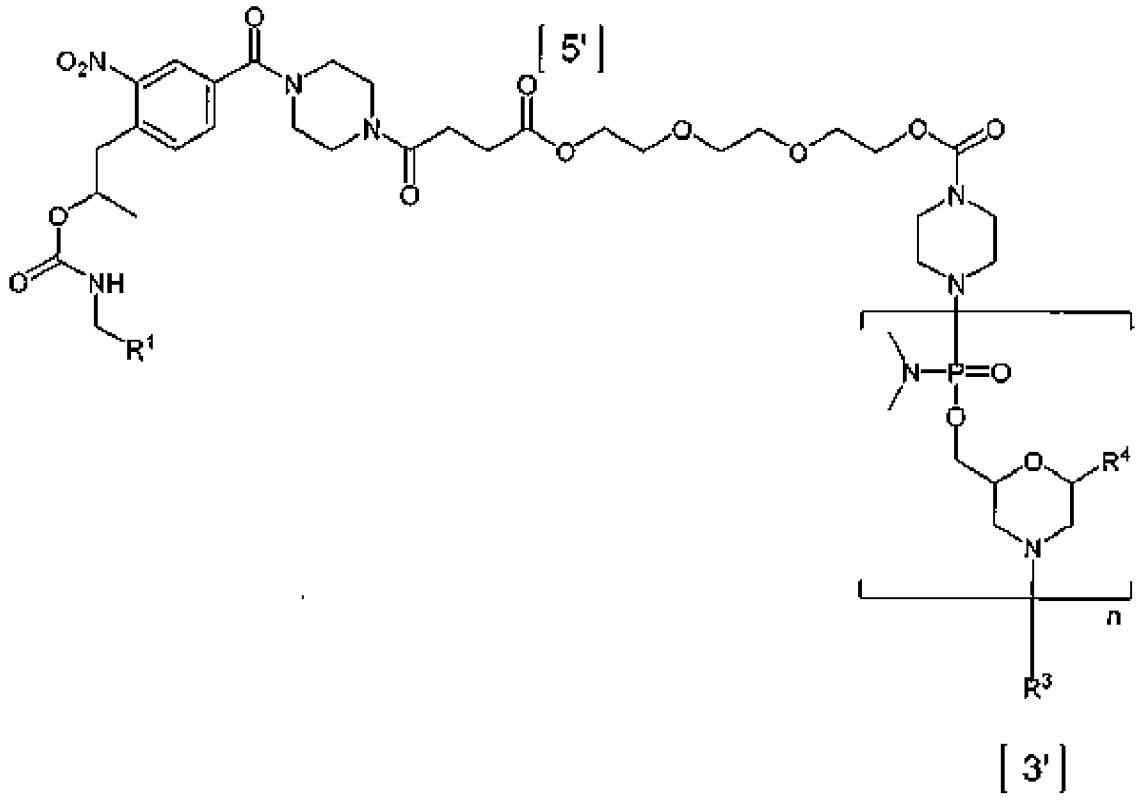
(A8)；

其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且對於每一式(A8)化合物，R^4係獨立地選自由以下組成之群：


(PC),

(DPG),

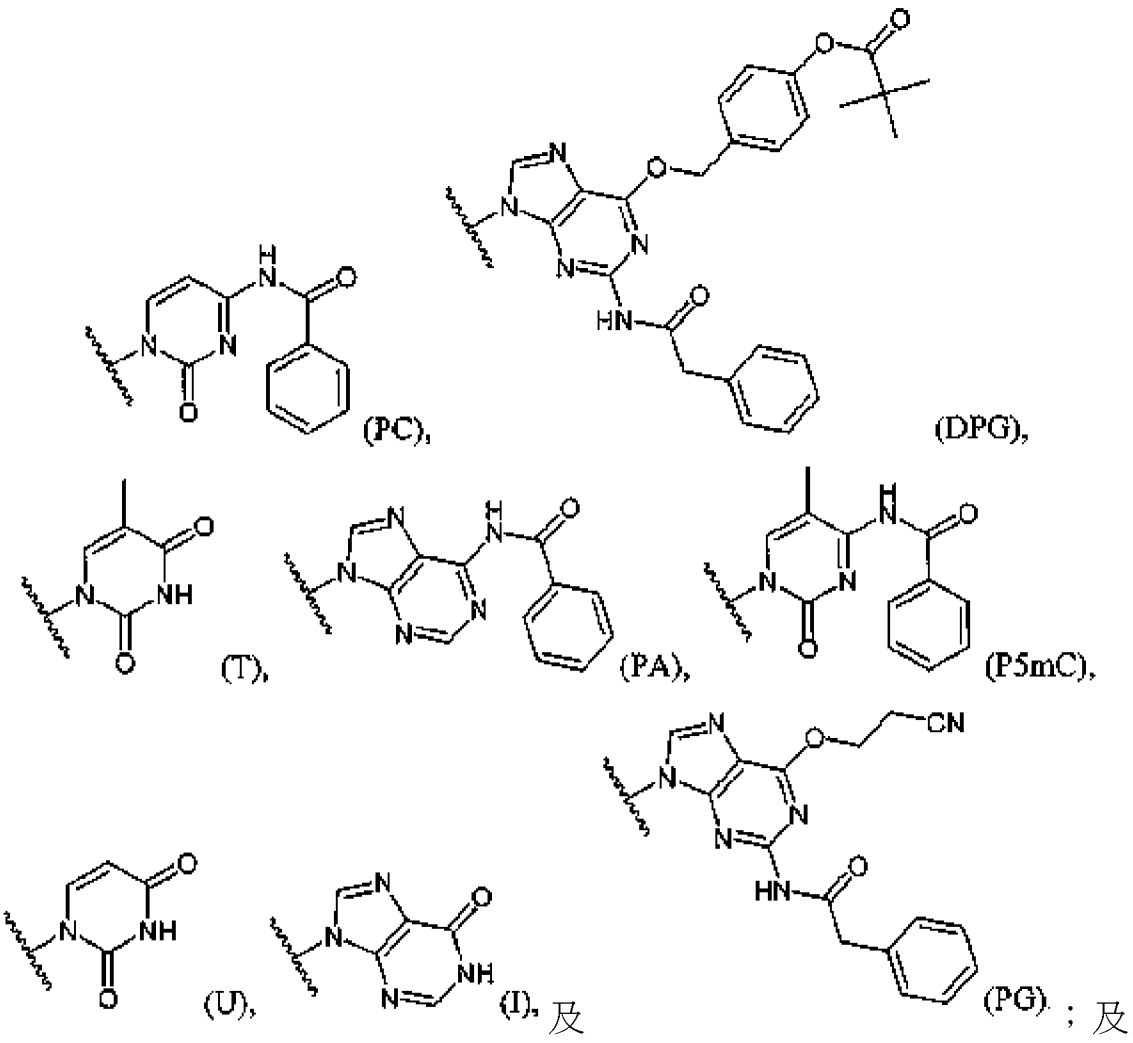

(T),

(PA),

(P5mC),


(U),

(I), 及
(PG)，

以形成式(A9)化合物：



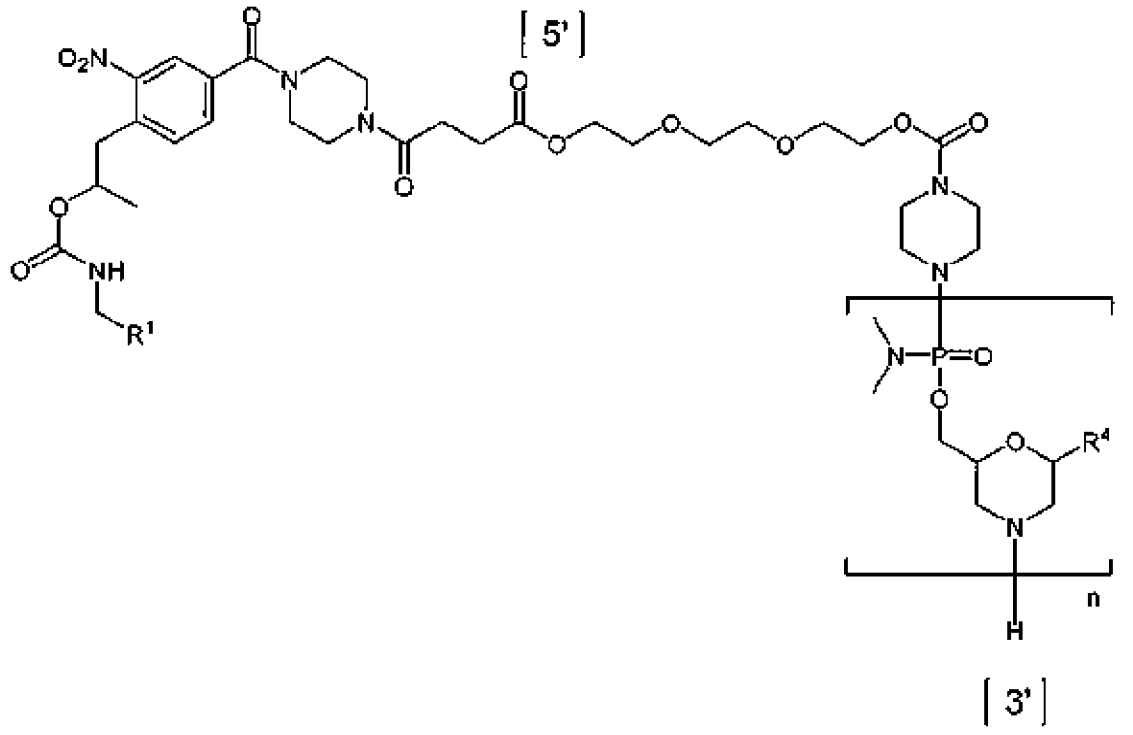
(A9)；

其中n係10至40之整數，R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



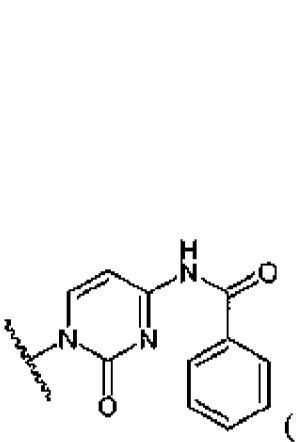
及；及

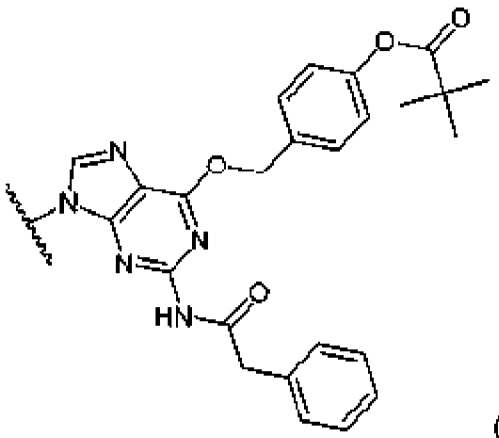
(f) 使該式(A9)化合物與去封阻劑接觸以形成式(A10)化合物：

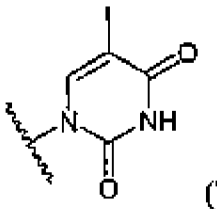


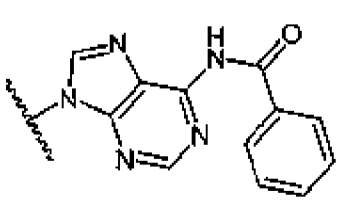
(A10)；

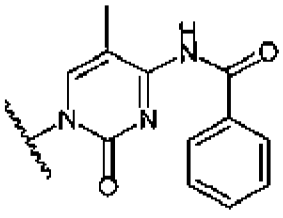
其中n係10至40之整數，R^1係載體介質，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

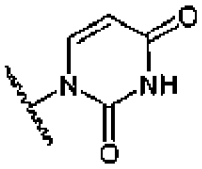

(PC),

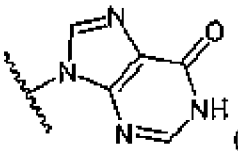

(DPG),

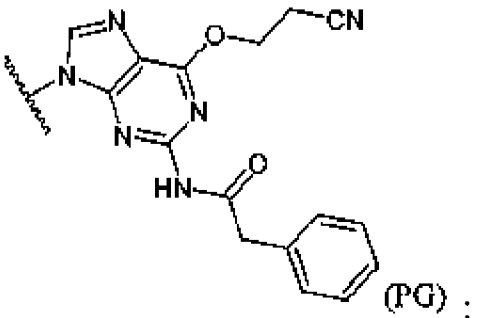

(T),


(PA),

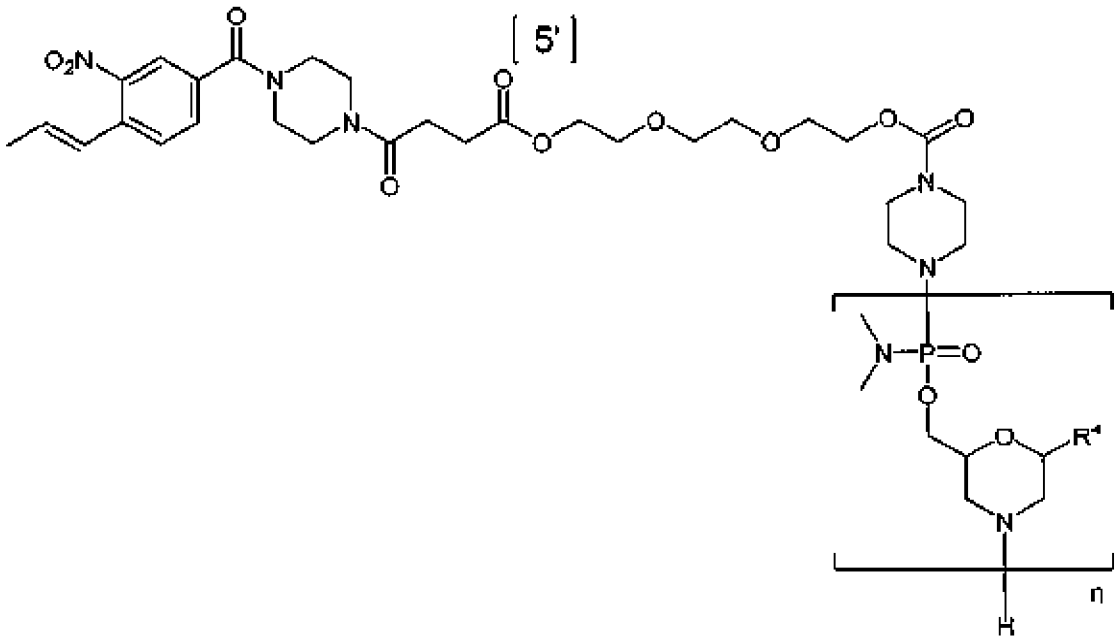

(P5mC),


(U),


(I),


(PG)；及

(g) 使該式(A10)化合物與裂解劑接觸以形成式(A11)化合物：

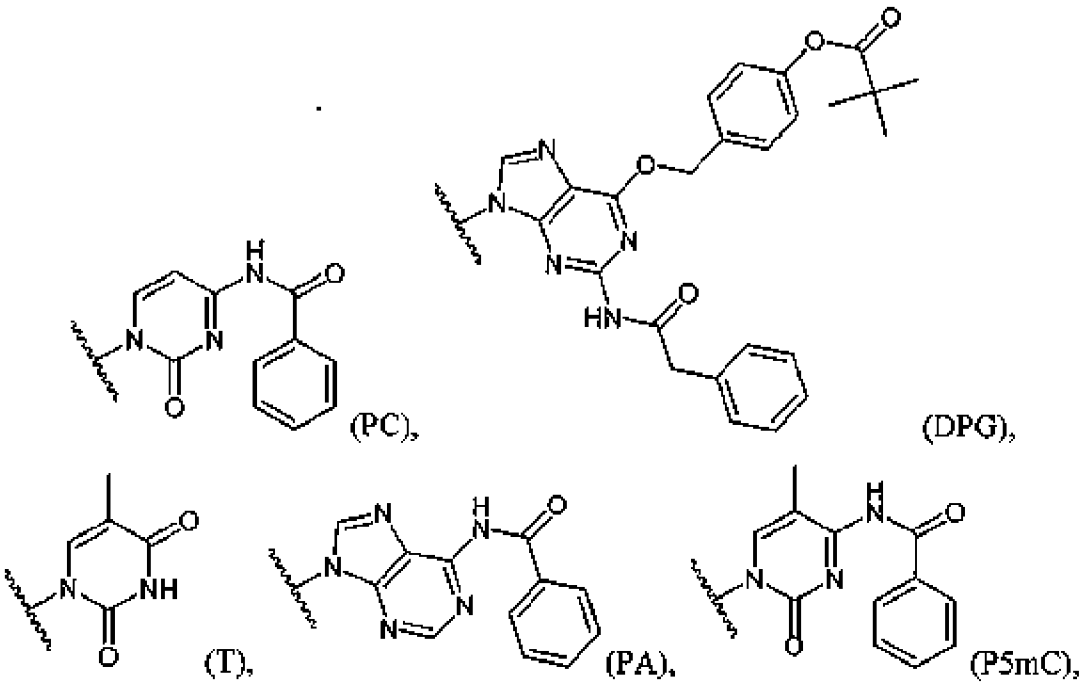


[5']

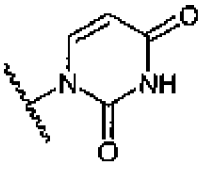
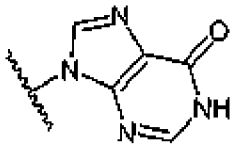
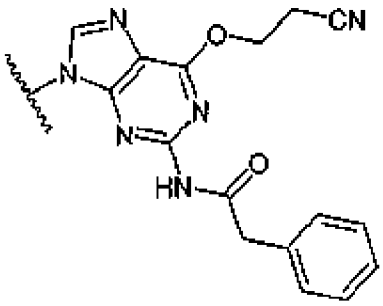
[3']

(A11)；

其中n係10至40之整數，且R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



(PC), (DPG), (T), (PA), (P5mC),


(U),

(I), 及

(PG)；及

(h) 使該式(A11)化合物與去保護劑接觸以形成該式(A)之寡聚化合物。

在一個實施例中，步驟(d)或步驟(e2)進一步包含使式(IV)化合物或由緊接之先前步驟所形成之化合物分別與封端劑接觸。

在另一實施例中，每一步驟係在至少一種溶劑存在下進行。

在另一實施例中，每一步驟中所使用之去封阻劑係包含鹵代酸之溶液。

在另一實施例中，每一步驟中所使用之去封阻劑係氰基乙酸。

在另一實施例中，鹵代酸係選自由以下組成之群：氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、氟乙酸、二氟乙酸及三氟乙酸。

在另一實施例中，鹵代酸係三氟乙酸。

在另一實施例中，步驟(a)、(c)、(e1)及(f)中之至少一者進一步包含使每一步驟之去封阻化合物與中和劑接觸之步驟。

在另一實施例中，步驟(a)、(c)、(e1)及(f)中之每一者進一步包含使每一步驟之去封阻化合物與中和劑接觸之步驟。

在另一實施例中，中和劑係於包含二氯甲烷及異丙醇之溶液中。

在另一實施例中，中和劑係單烷基胺、二烷基胺或三烷基胺。

在另一實施例中，中和劑係N,N-二異丙基乙胺。

在另一實施例中，每一步驟中所使用之去封阻劑係包含4-氰基吡

啶、二氯甲烷、三氟乙酸、三氟乙醇及水之溶液。

在另一實施例中，封端劑係於包含乙基嗎啉及甲基吡咯啶酮之溶液中。

在另一實施例中，封端劑係酸酐。

在另一實施例中，酸酐係苯甲酸酐。

在另一實施例中，式(A4)及式(A8)之化合物各自獨立地係於包含乙基嗎啉及二甲基咪唑啶酮之溶液中。

在另一實施例中，裂解劑包含二硫蘇糖醇及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯。

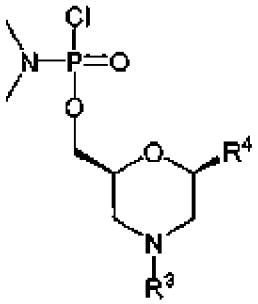
在另一實施例中，裂解劑係於包含N-甲基-2-吡咯啶酮之溶液中。

在另一實施例中，去保護劑包含NH_3。

在另一實施例中，去保護劑係於水溶液中。

在另一實施例中，載體介質包含具有1%交聯二乙烯基苯之聚苯乙烯。

在另一實施例中，式(A4)化合物為式(A4a)：

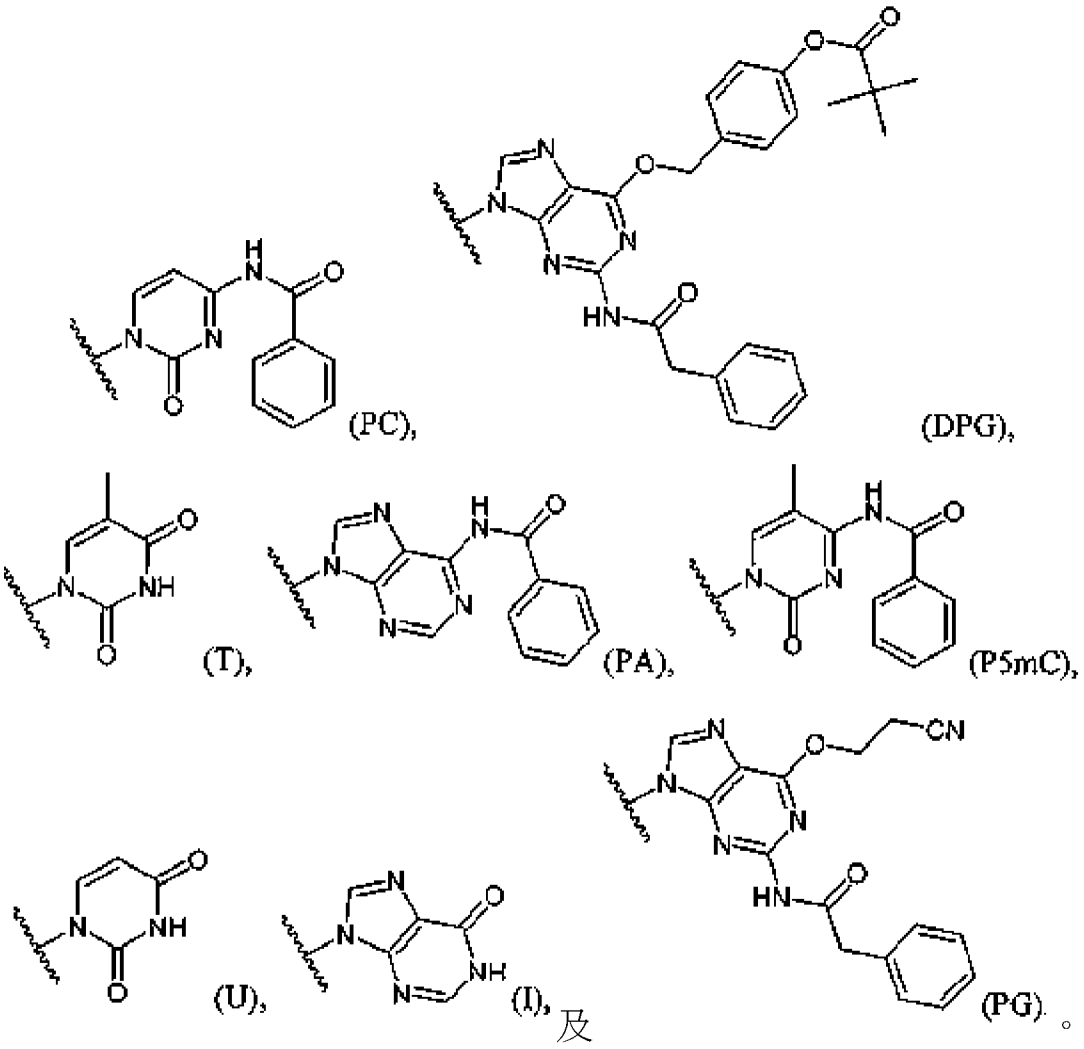


(A4a)；

其中：

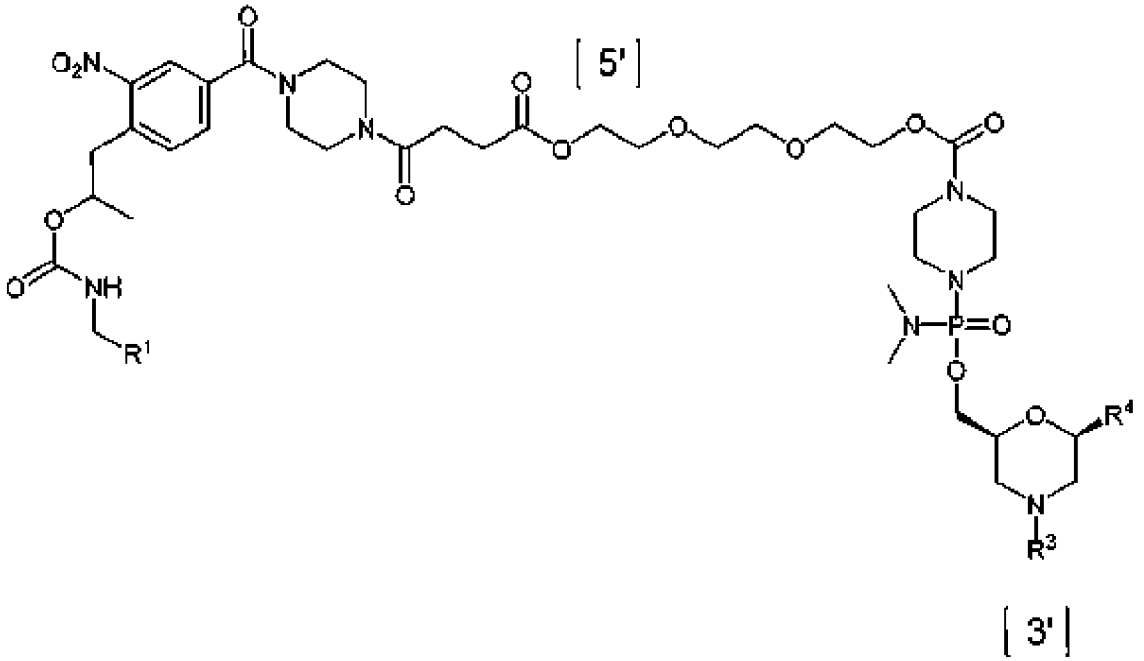
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

R^4係選自：



及。

在另一實施例中，式(A5)化合物為式(A5a)：



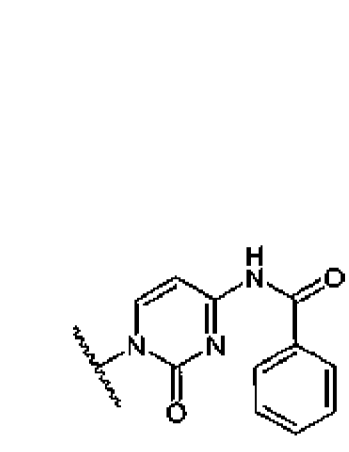
(A5a)；

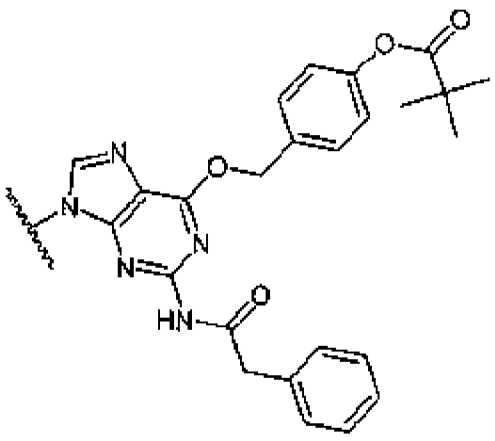
其中：

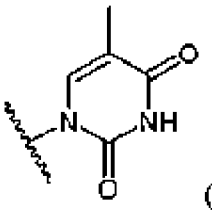
R^1係載體介質

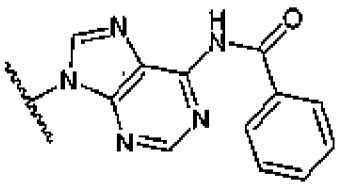
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

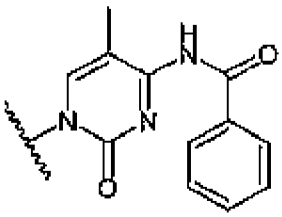
R^4係選自：

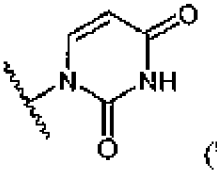

(PC),

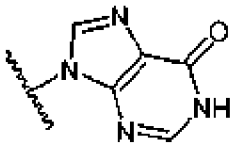

(DPG),

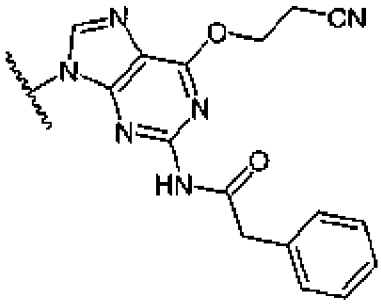

(T),


(PA),

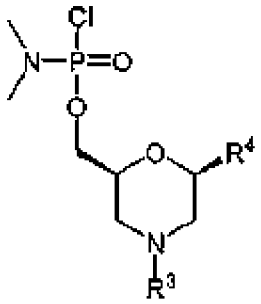

(P5mC),


(U),


(I),及


(PG)。

在另一實施例中，式(A8)化合物為式(A8a)：

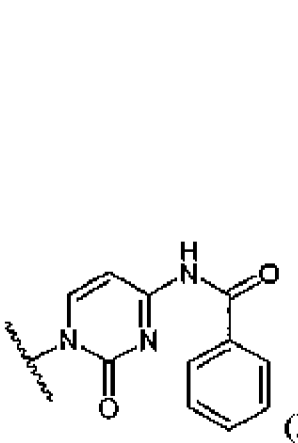


(A8a)；

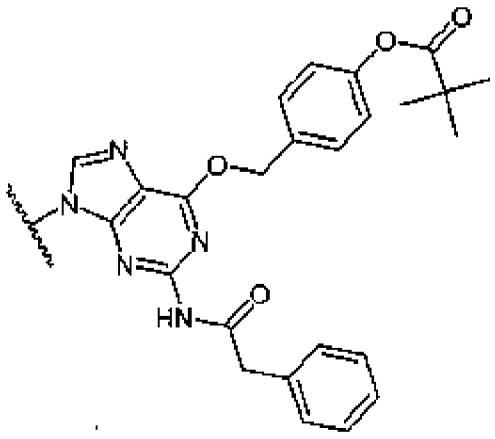
其中：

R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

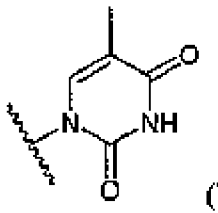
在該式(A8a)化合物每次出現時R^4係獨立地選自由以下組成之群：



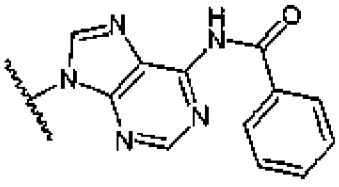
(PC),



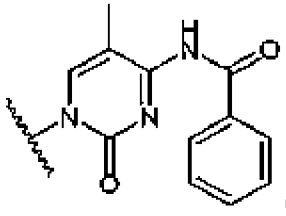
(DPG),



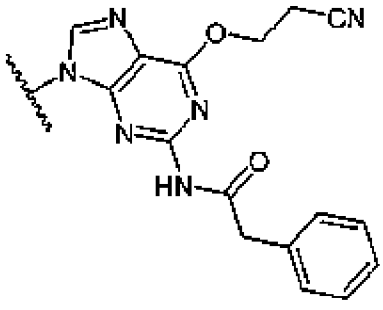
(T),



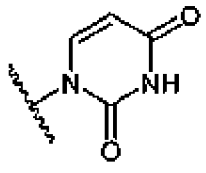
(PA),



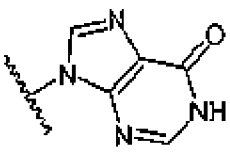
(P5mC),



(PG),

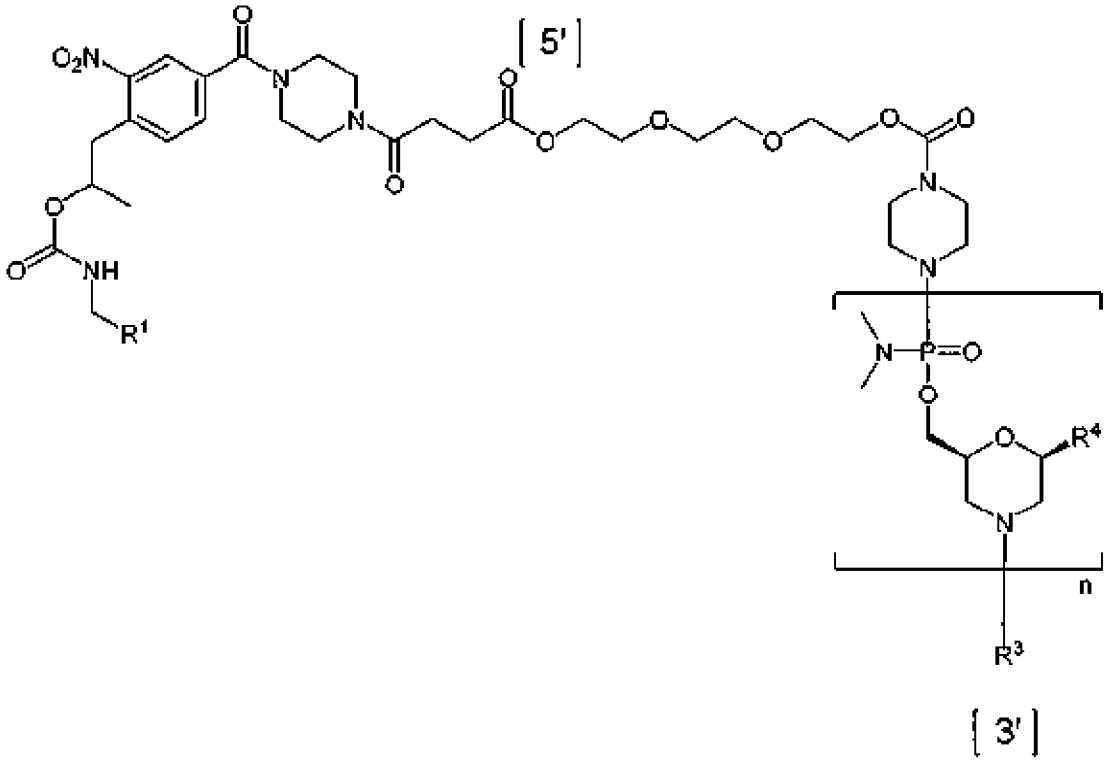


(U),



(I), 及

在另一實施例中，式(A9)化合物為式(A9a)：。



(A9a)；

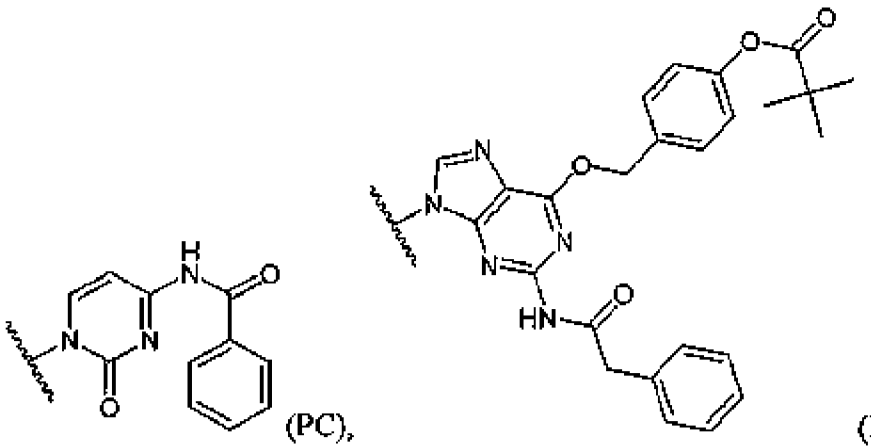
其中：

n係10至40之整數，

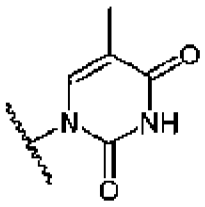
R^1係載體介質

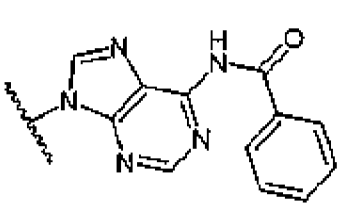
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

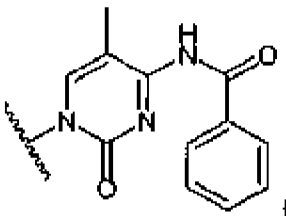
R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

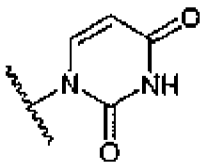

(PC),

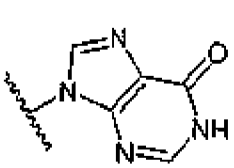
(DPG),

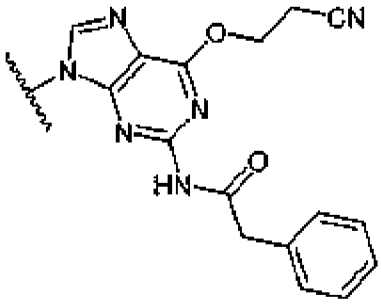

(T),


(PA),


(P5mC),

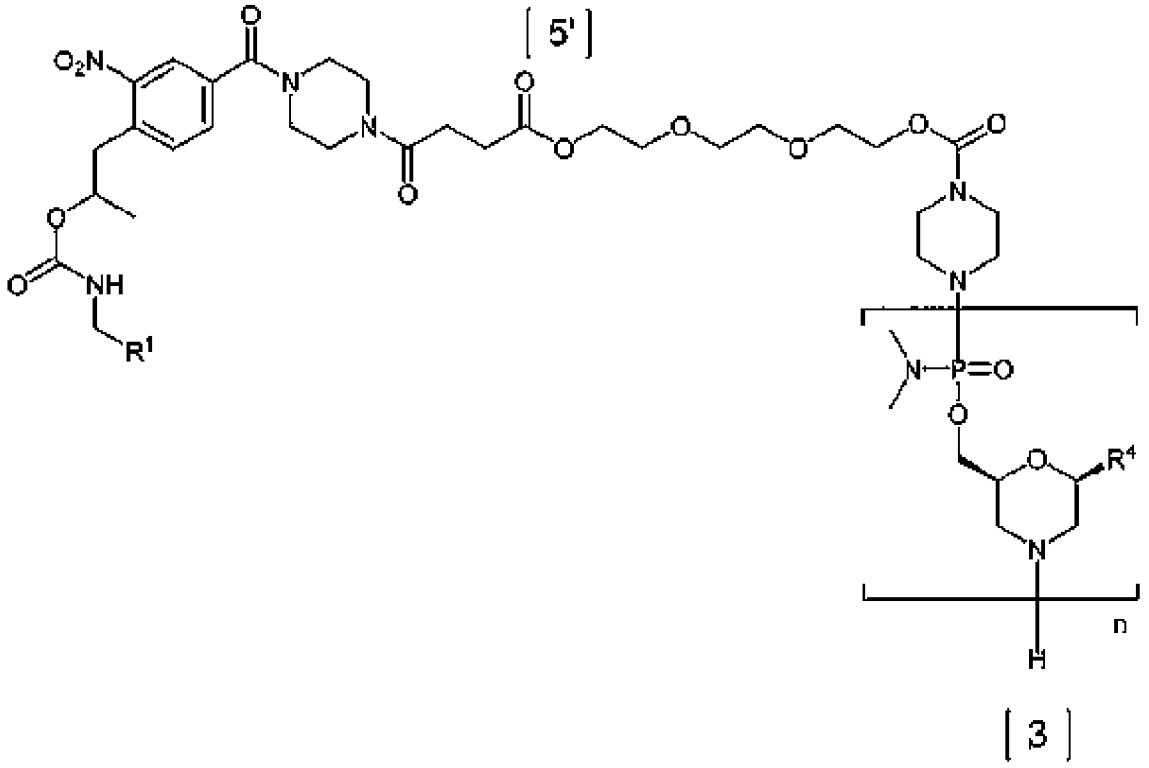

(U),


(I),


(PG)。

及

在另一實施例中，式(A10)化合物為式(A10a)：



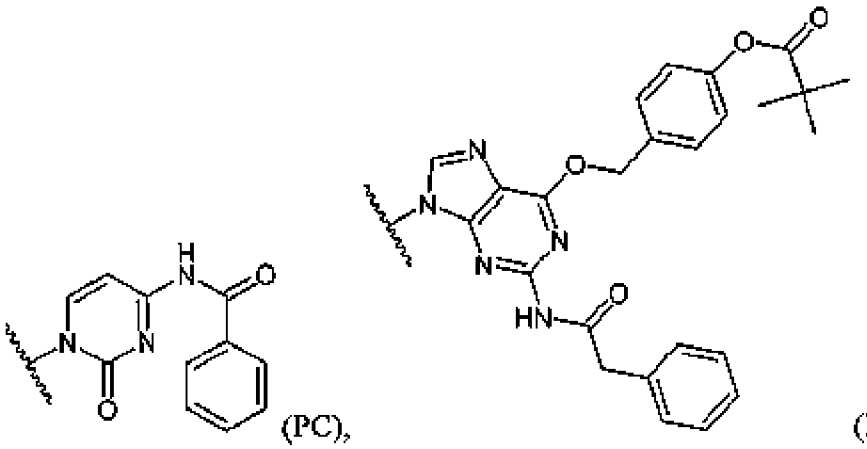
(A10a)；

其中：

n係10至40之整數，

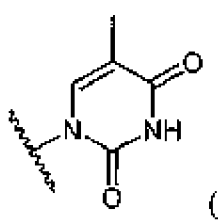
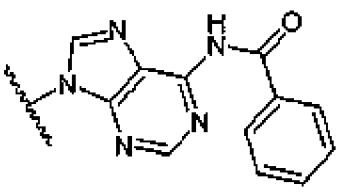
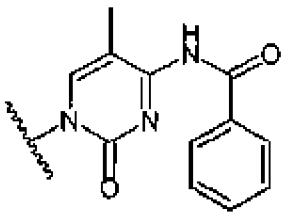
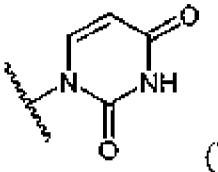
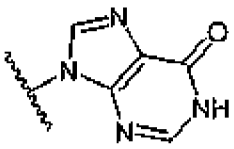
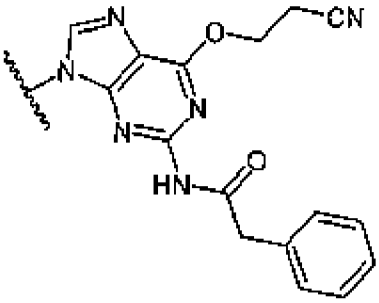
R^1係載體介質，且

R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

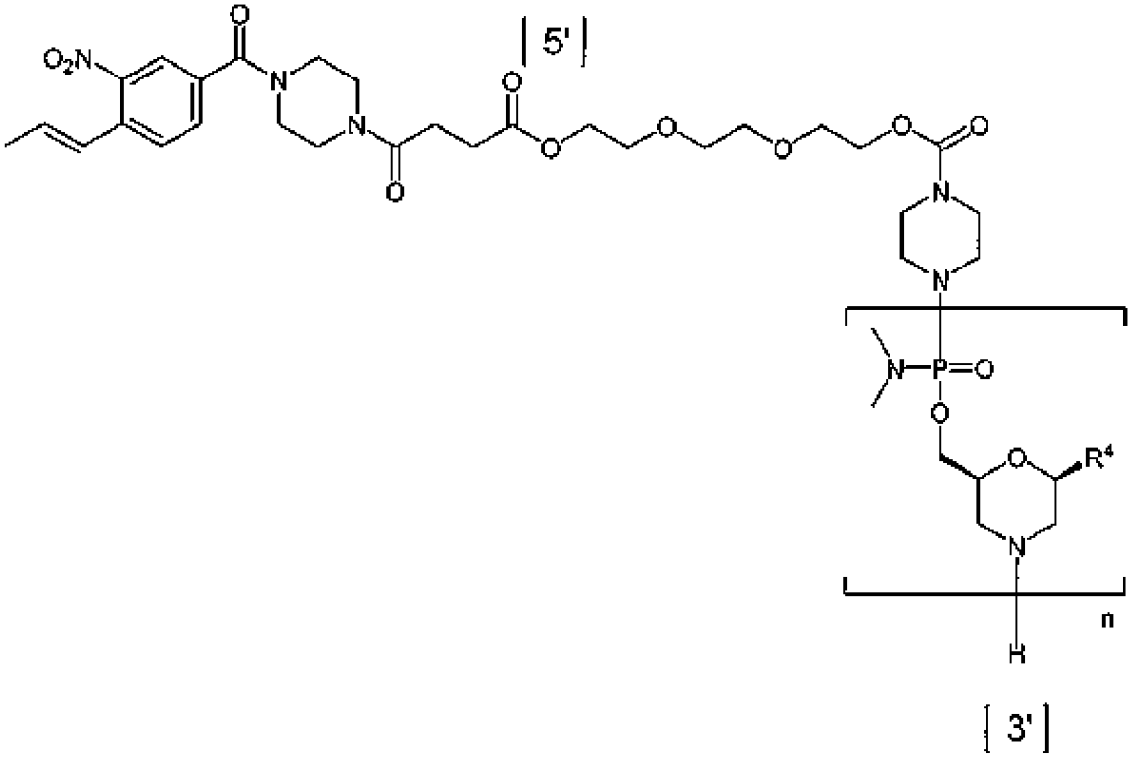


(PC),

(DPG),


(T),

(PA),

(P5mC),

(U),

(I),及

(PG)。

在另一實施例中，式(A11)化合物為式(A11a)：

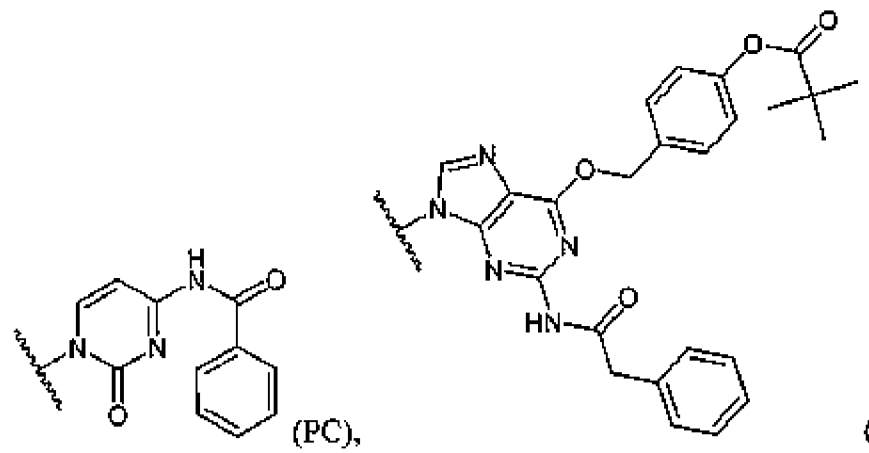


(A11a)；

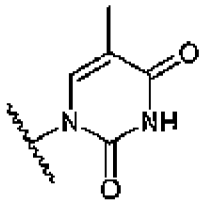
其中：

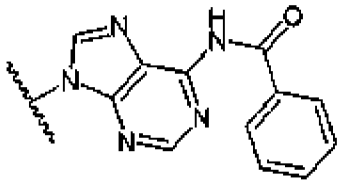
n係10至40之整數，且

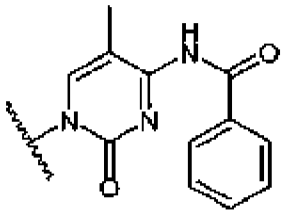
R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

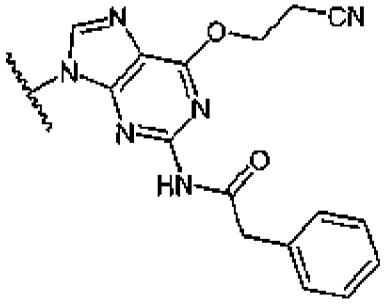

(PC),

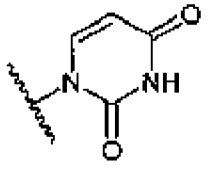
(DPG),

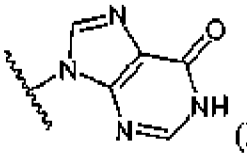

(T),


(PA),


(P5mC),


(PG)。

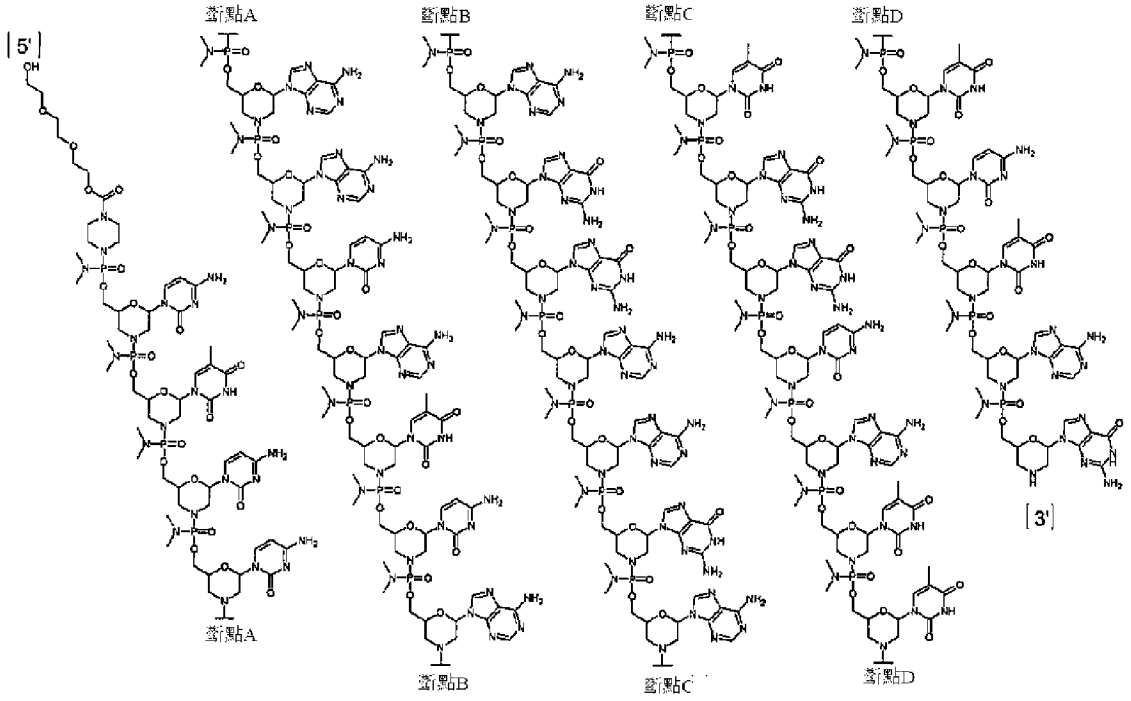

(U),


(I),及

在式(A)之寡聚化合物之實施例中，n係30，且R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	C	11	A	21	G
2	T	12	A	22	C
3	C	13	G	23	A
4	C	14	G	24	T
5	A	15	A	25	T
6	A	16	A	26	T
7	C	17	G	27	C
8	A	18	A	28	T
9	T	19	T	29	A
10	C	20	G	30	G

其中式(A)之寡聚化合物係式(E)化合物：



(E)，

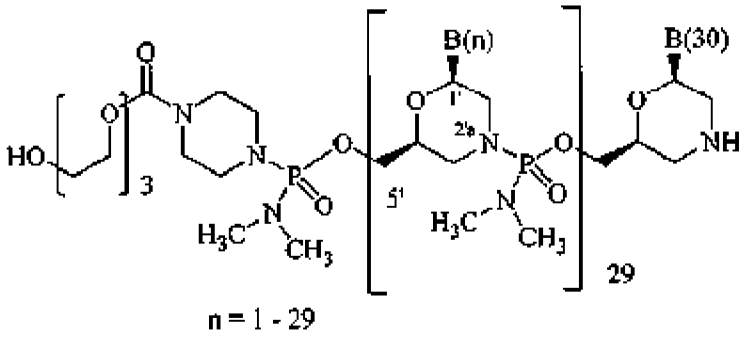
或其醫藥上可接受之鹽。

依替利森(參見例如，國際專利申請公開案第WO 2006/000057號，該案係以全文引用的方式併入本文中)一直係臨床研究之主題以測試其安全性及效能，且臨床開發正在進行中。依替利森係磷醯二胺嗎啉代寡聚物(PMO)。肌肉萎縮蛋白治療劑「依替利森」(亦稱為「AVI-4658」)係具有鹼基序列5'-CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG-3' (SEQ ID NO：1)之PMO。依替利森係以CAS登記號1173755-55-9登記。化學名稱包括：RNA [*P*-去氧-*P*-(二甲基胺基)](2',3'-二去氧-2',3'-亞胺基-2',3'-開環)(2'a→5')(C-m5U-C-C-A-A-C-A-m5U-C-A-A-G-G-A-A-G-A-m5U-G-G-C-A-m5U-m5U-m5U-C-m5U-A-G) (SEQ ID NO：1)，5'-[*P*-[4-[[2-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]乙氧基]羰基]-1-六氫吡嗪基]-*N*,*N*-二甲基膦醯胺]及P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-5'-O-{P-[4-(10-羥基-2,5,8-三氧雜癸醯

基)六氫吡嗪-1-基]-N,N-二甲基膦醯胺基}-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胞苷醯基-(2'a→5')-P,3'-二去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胸苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胞苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胞苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環腺苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環腺苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胞苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環腺苷醯基-(2'a→5')-P,3'-二去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胸苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胞苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環腺苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環腺苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環鳥苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環鳥苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環腺苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環鳥苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環腺苷醯基-(2'a→5')-P,3'-二去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胸苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環鳥苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環鳥苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-三去氧-P-(二甲基胺基)-2',3'-亞胺基-2',3'-開環胞苷醯基-(2'a→5')-P,2',3'-

三去氧-P-(二甲基胺基)-2’,3’-亞胺基-2’,3’-開環腺苷醯基-(2’a→5’)-P,3’-二去氧-P-(二甲基胺基)-2’,3’-亞胺基-2’,3’-開環胸苷醯基-(2’a→5’)-P,3’-二去氧-P-(二甲基胺基)-2’,3’-亞胺基-2’,3’-開環胸苷醯基-(2’a→5’)-P,3’-二去氧-P-(二甲基胺基)-2’,3’-亞胺基-2’,3’-開環胸苷醯基-(2’a→5’)-P,2’,3’-三去氧-P-(二甲基胺基)-2’,3’-亞胺基-2’,3’-開環胞苷醯基-(2’a→5’)-P,3’-二去氧-P-(二甲基胺基)-2’,3’-亞胺基-2’,3’-開環胸苷醯基-(2’a→5’)-P,2’,3’-三去氧-P-(二甲基胺基)-2’,3’-亞胺基-2’,3’-開環腺苷醯基-(2’a→5’)-2’,3’-二去氧-2’,3’-亞胺基-2’,3’-開環鳥苷。

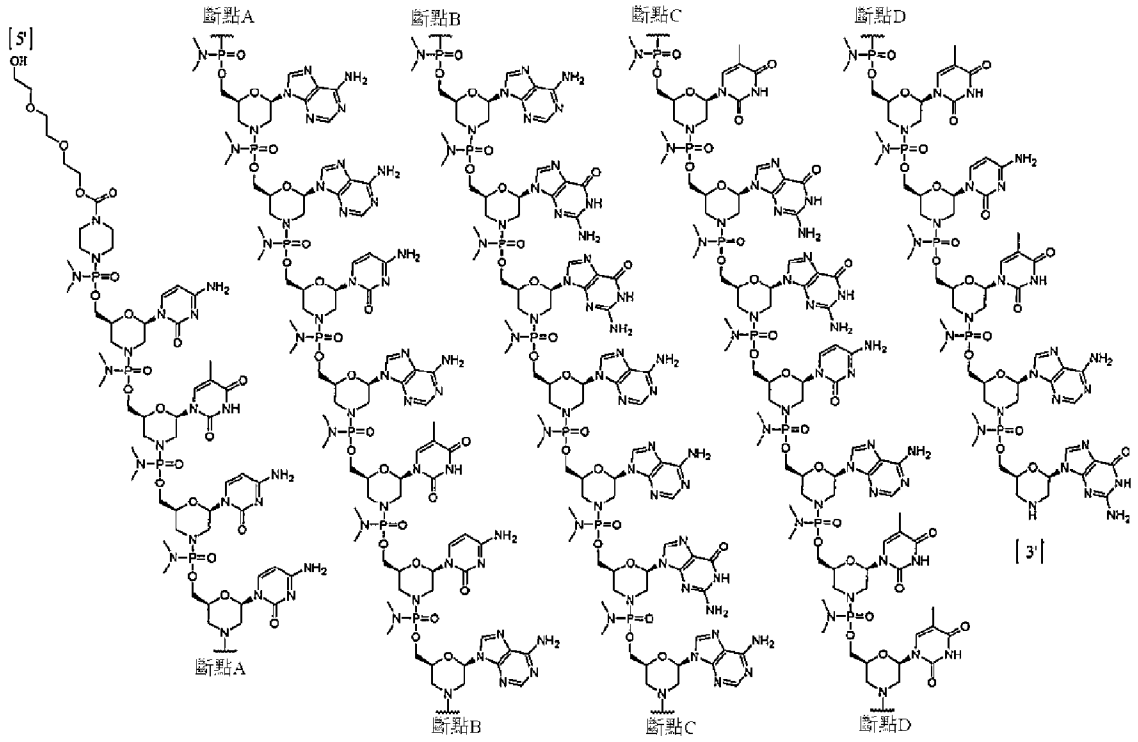
依替利森具有以下結構：



B(1-30):

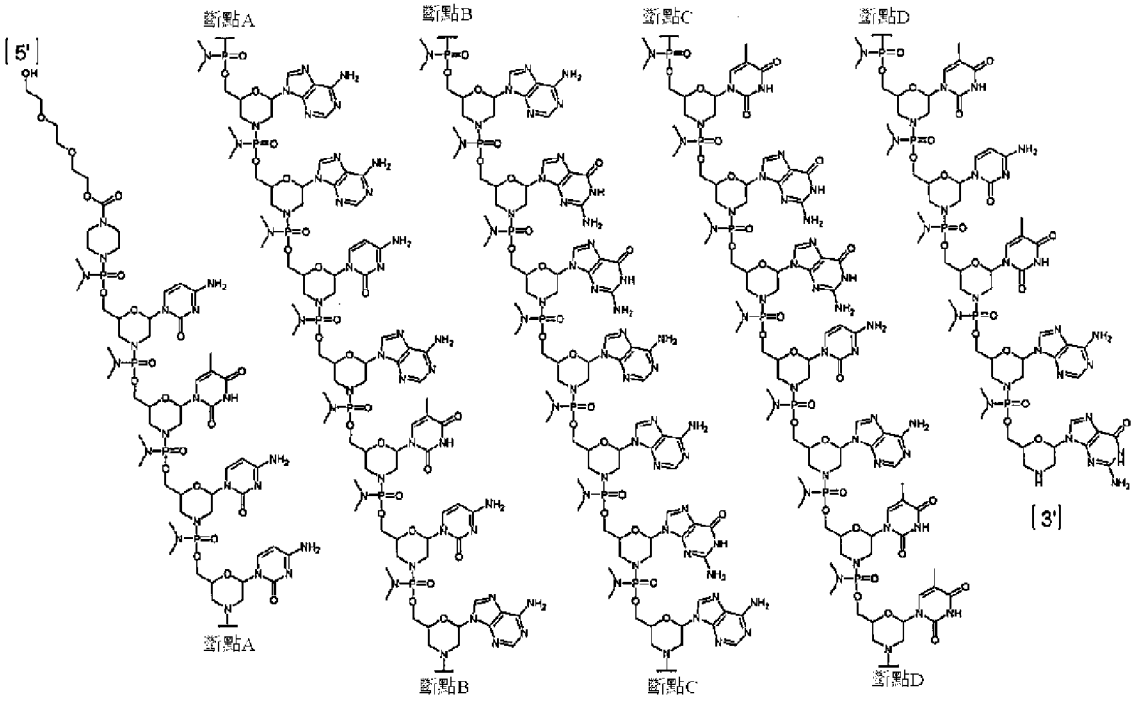
C-T-C-C-A-A-C-A-T-C-A-A-G-G-A-A-G-A-T-G-G-C-A-T-T-T-C-T-A-G (SEQ ID NO:1)

依替利森亦可藉由式(XII)之結構來繪示：



(XII)。

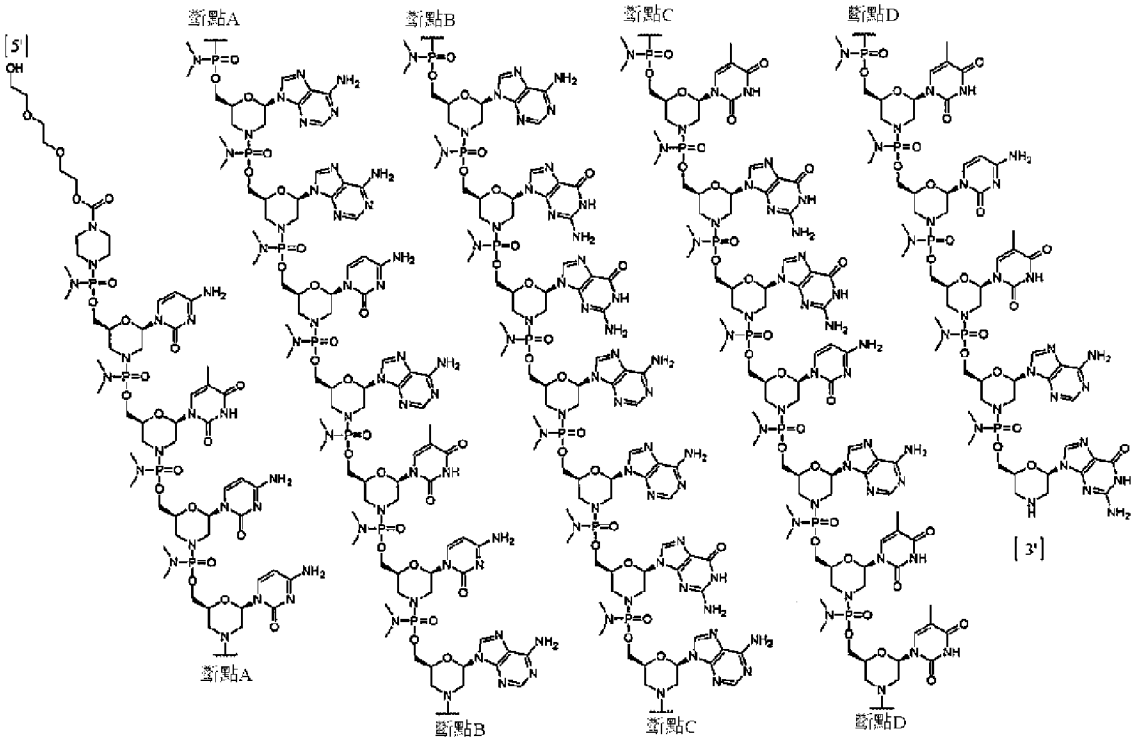
因此，在上文所闡述方法之一個實施例中，式(A)之寡聚化合物係式(E)化合物：



(E)，

或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，式(E)之寡聚化合物係式(XII)之寡聚化合物：



(XII)，

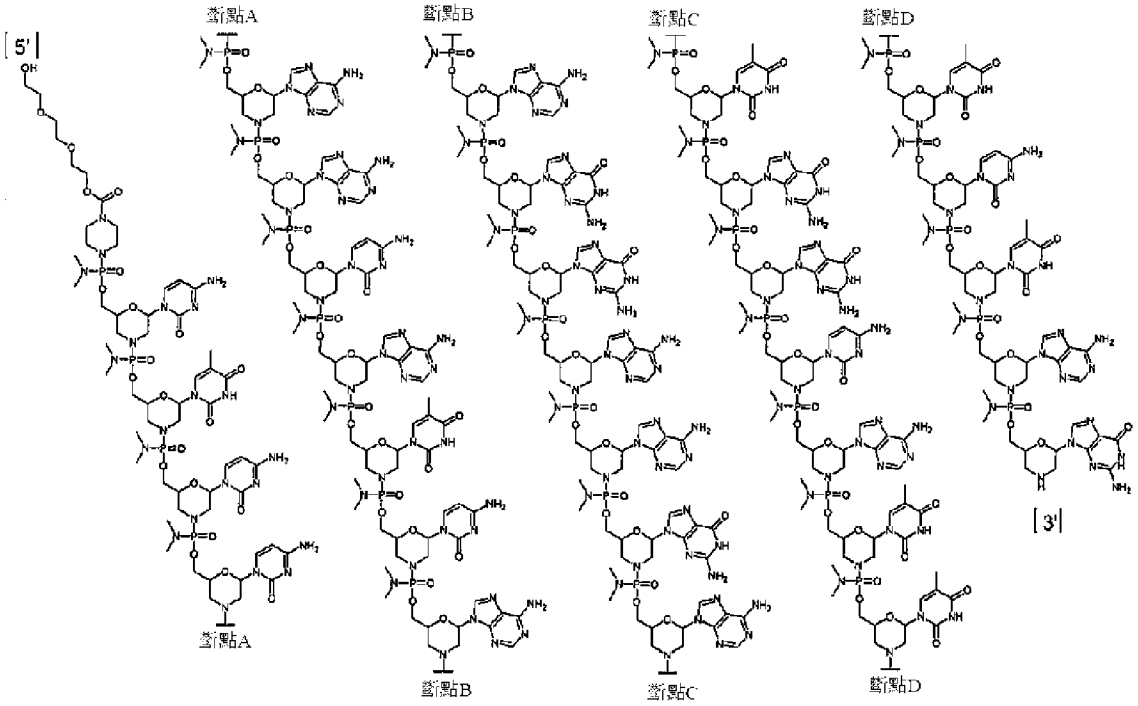
或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，R^3在每次出現時係三苯甲基。

製備依替利森之方法

本文提供製備依替利森之方法。

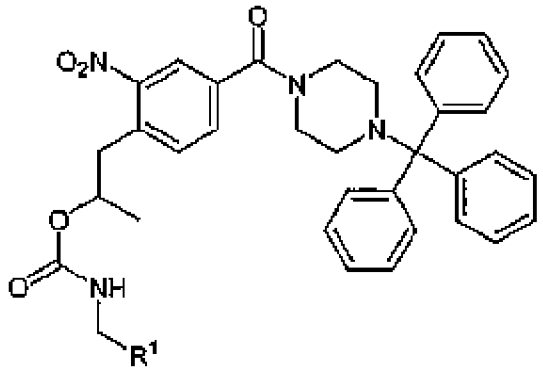
在一態樣中，本文提供製備式(E)之寡聚化合物之方法：



(E)；

其中該方法包含以下連續步驟：

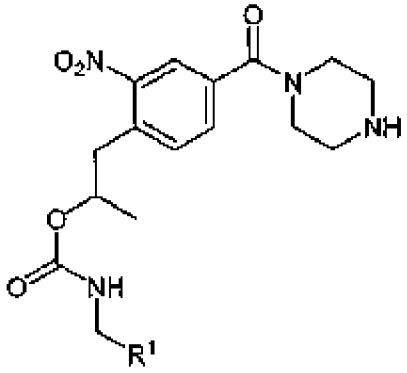
使式(I)化合物：



(I)；

其中R^1係載體介質，

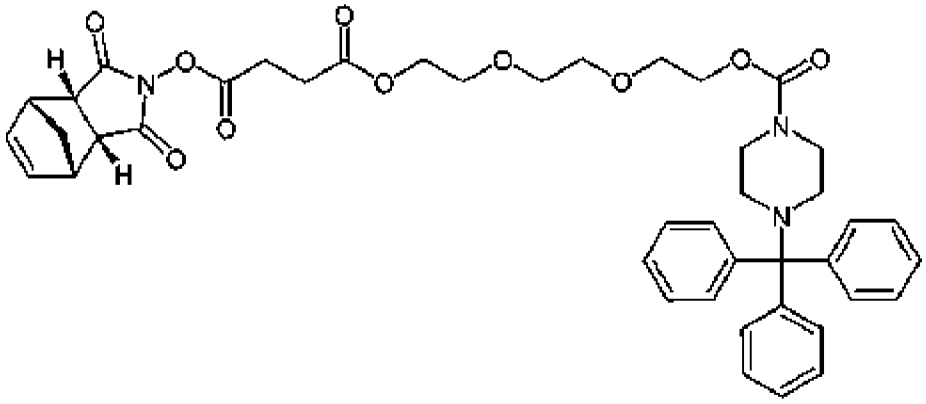
與去封阻劑接觸以形成式(II)化合物：



(II)；

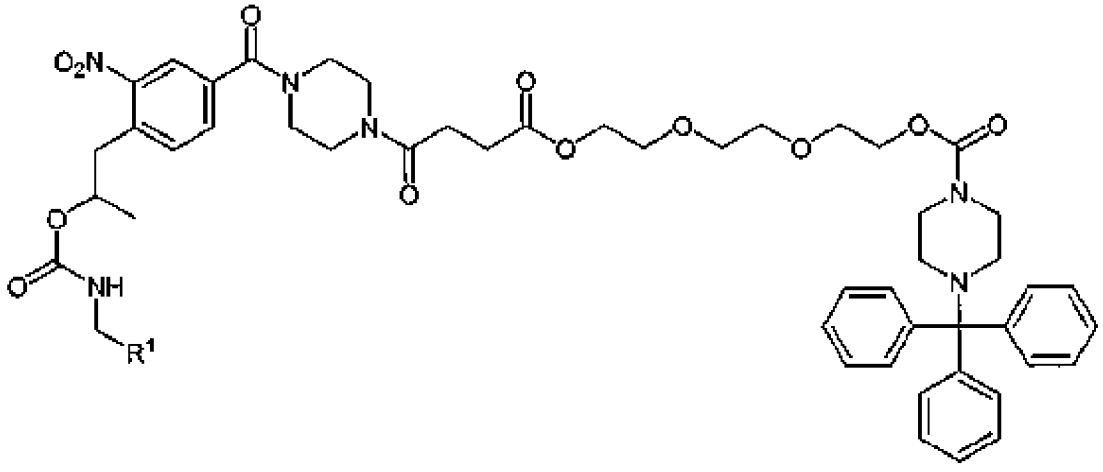
其中R^1係載體介質；

(b) 使式(II)化合物與化合物(B)接觸：



(B)；

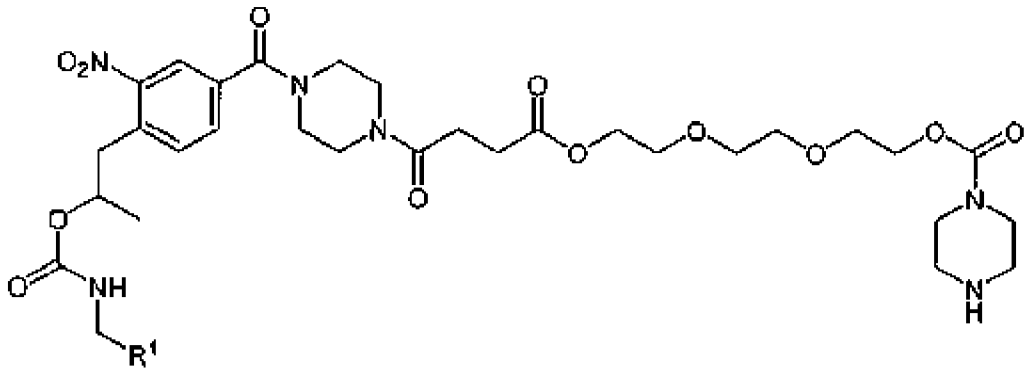
以形成式(III)化合物：



(III)；

其中R^1係載體介質；

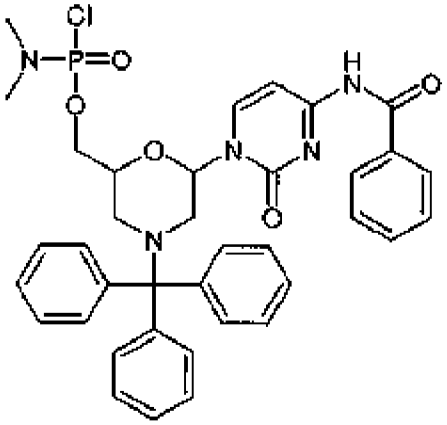
(c) 使式(III)化合物與去封阻劑接觸以形成式(IV)化合物：



(IV)；

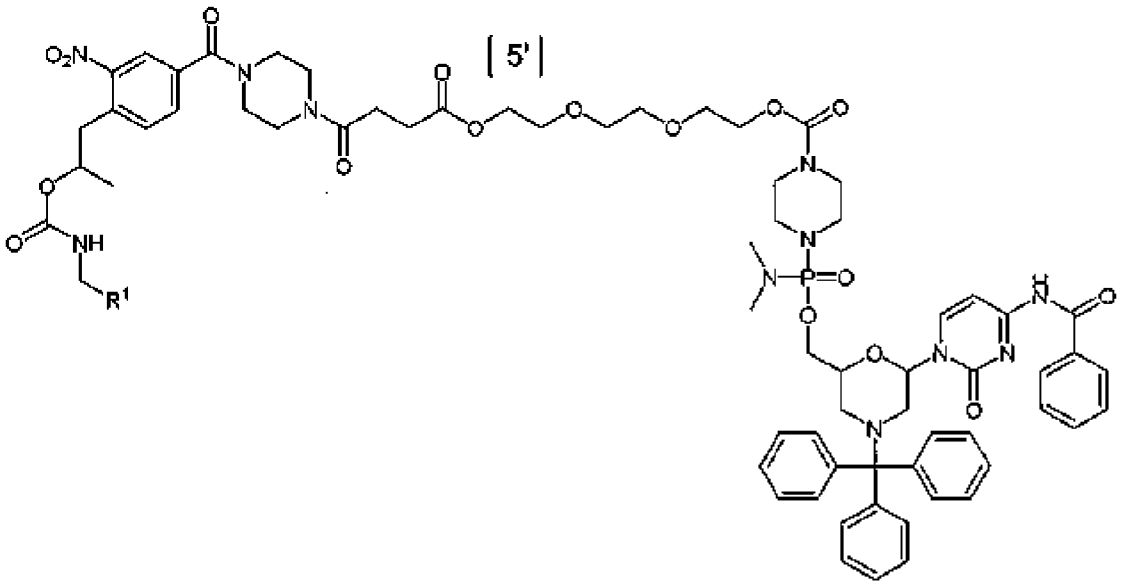
其中R^1係載體介質；

(d) 使式(IV)化合物與式(C)化合物接觸：



(C)；

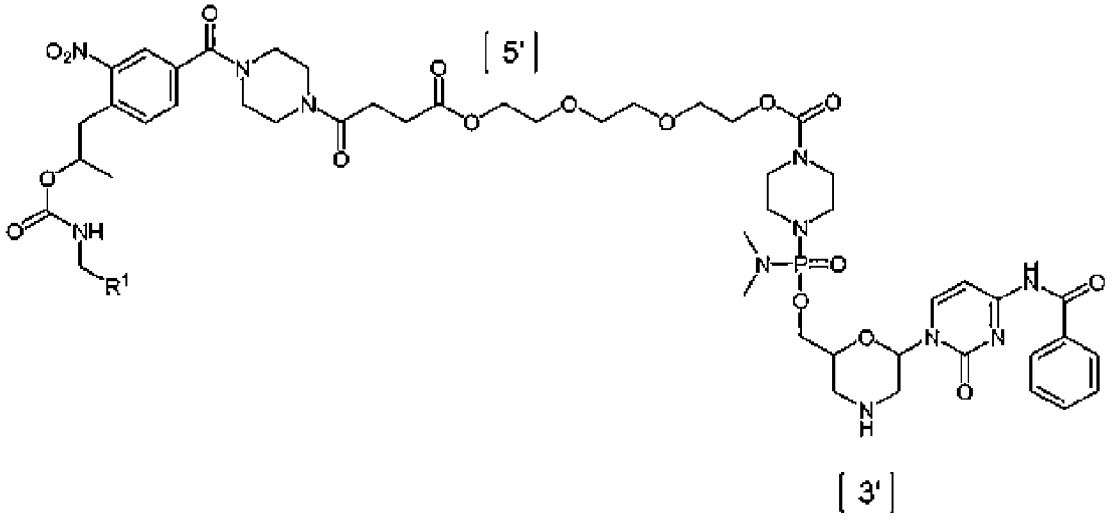
以形成式(V)化合物：



(V)；

其中R^1係載體介質；

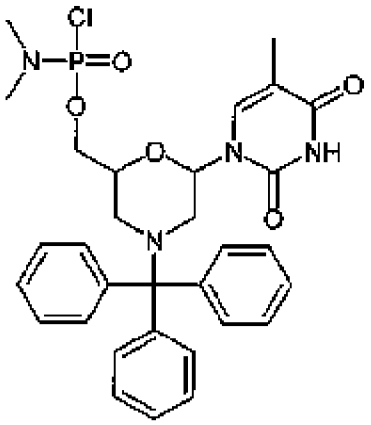
(e) 使式(V)化合物與去封阻劑接觸以形成式(VI)化合物：



(VI)；

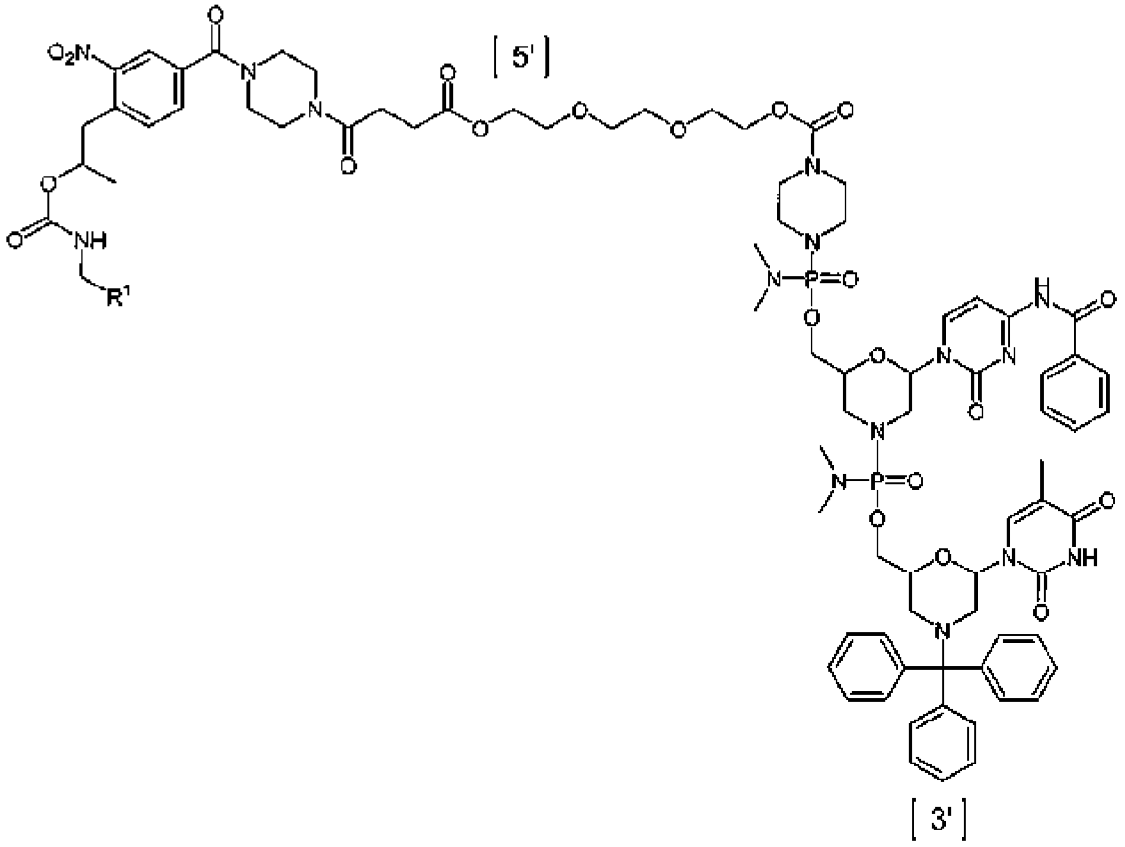
其中R^1係載體介質；

(f) 使式(VI)化合物與式(F)化合物接觸：



(F)；

以形成式(VII)化合物：



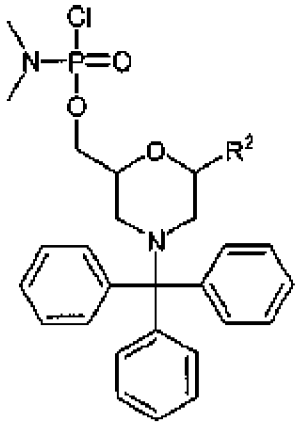
(VII)；

其中R^1係載體介質；

(g) 將以下連續步驟重複進行28次：

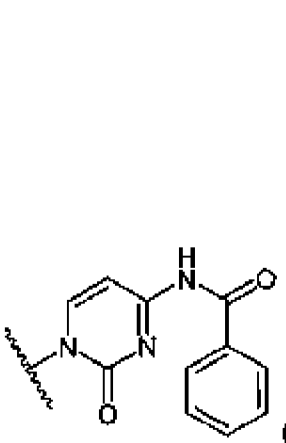
(g1) 使由緊接之先前步驟所形成之產物與去封阻劑接觸；且

(g2) 使由緊接之先前步驟所形成之化合物與式(VIII)化合物接觸：

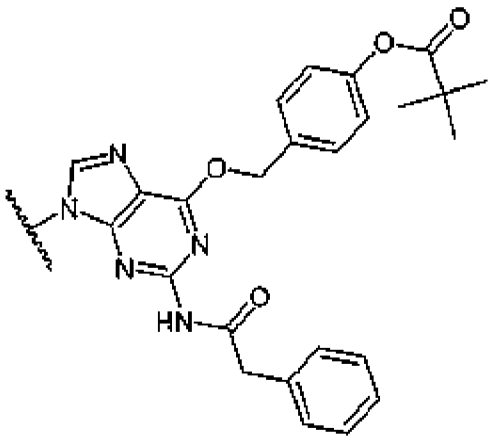


(VIII)；

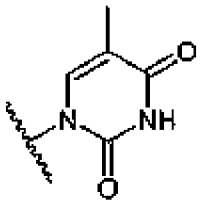
其中對於每一式(VIII)化合物，R^2係獨立地選自由以下組成之群：



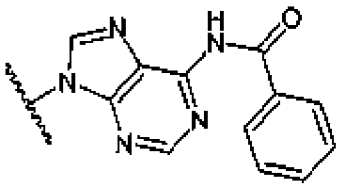
(PC),



(DPG),



(T),及



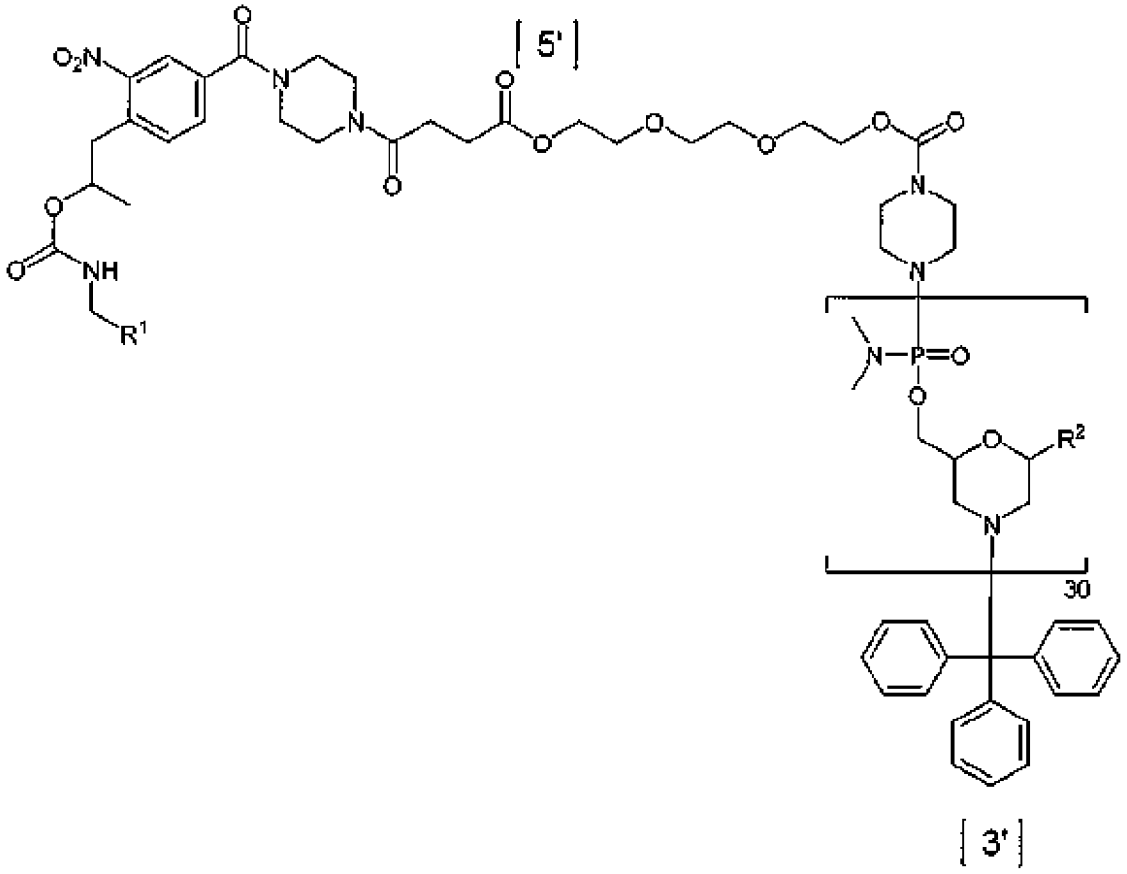
(PA)，

其中，對於1至28之每一重複，R^2係：

重複編號	R^2	重複編號	R^2	重複編號	R^2
1	PC	11	DPG	21	PA
2	PC	12	DPG	22	T
3	PA	13	PA	23	T
4	PA	14	PA	24	T
5	PC	15	DPG	25	PC
6	PA	16	PA	26	T
7	T	17	T	27	PA

8	PC	18	DPG	28	DPG
9	PA	19	DPG		
10	PA	20	PC		

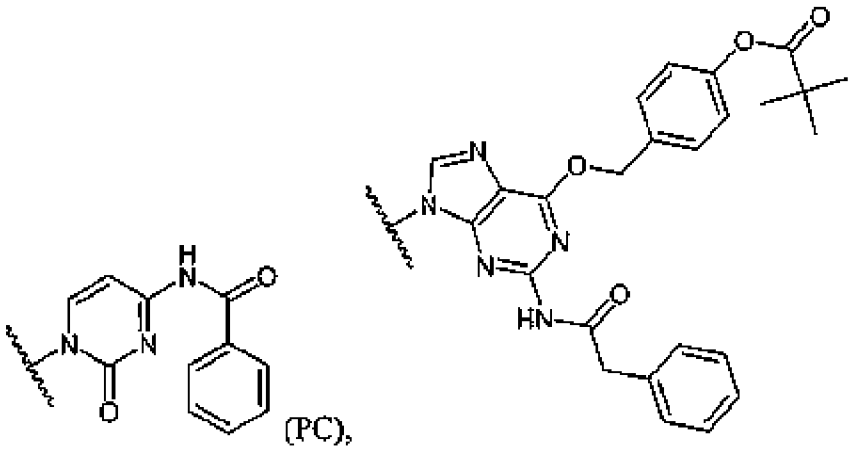
以形成式(IX)化合物：



(IX)；

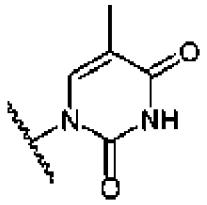
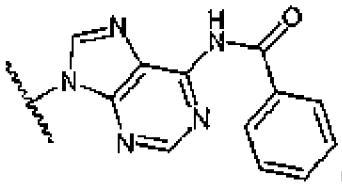
其中R^1係載體介質，

其中R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



(PC),

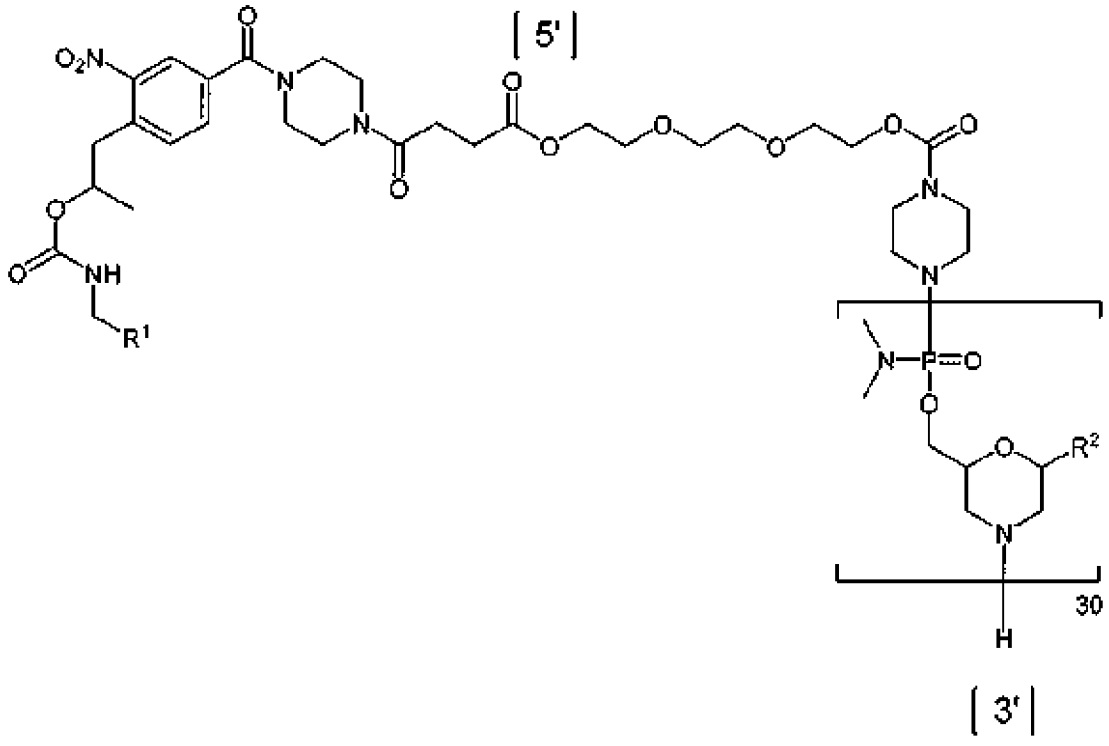
(DPG),


(T), 及

(PA), 且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

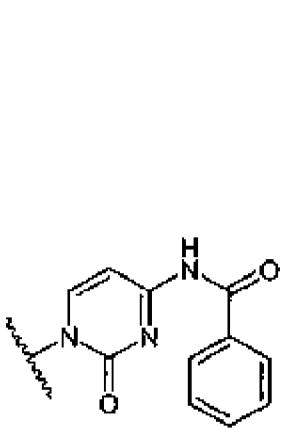
(h) 使式(IX)化合物與去封阻劑接觸以形成式(X)化合物：

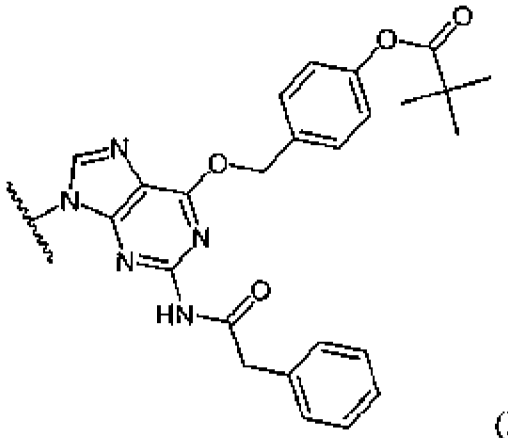


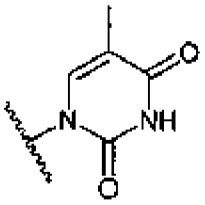
(X)；

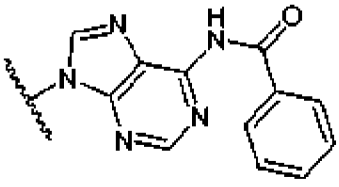
其中R^1係載體介質，

其中R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：


(PC),


(DPG),

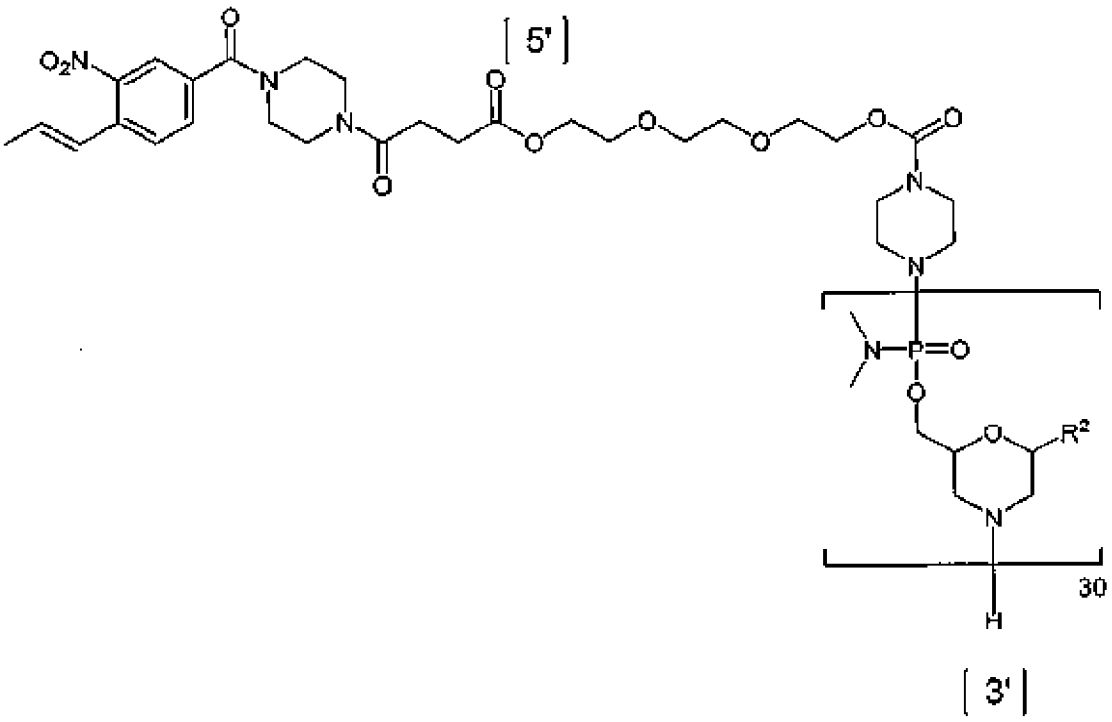

(T), 及


(PA)，且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

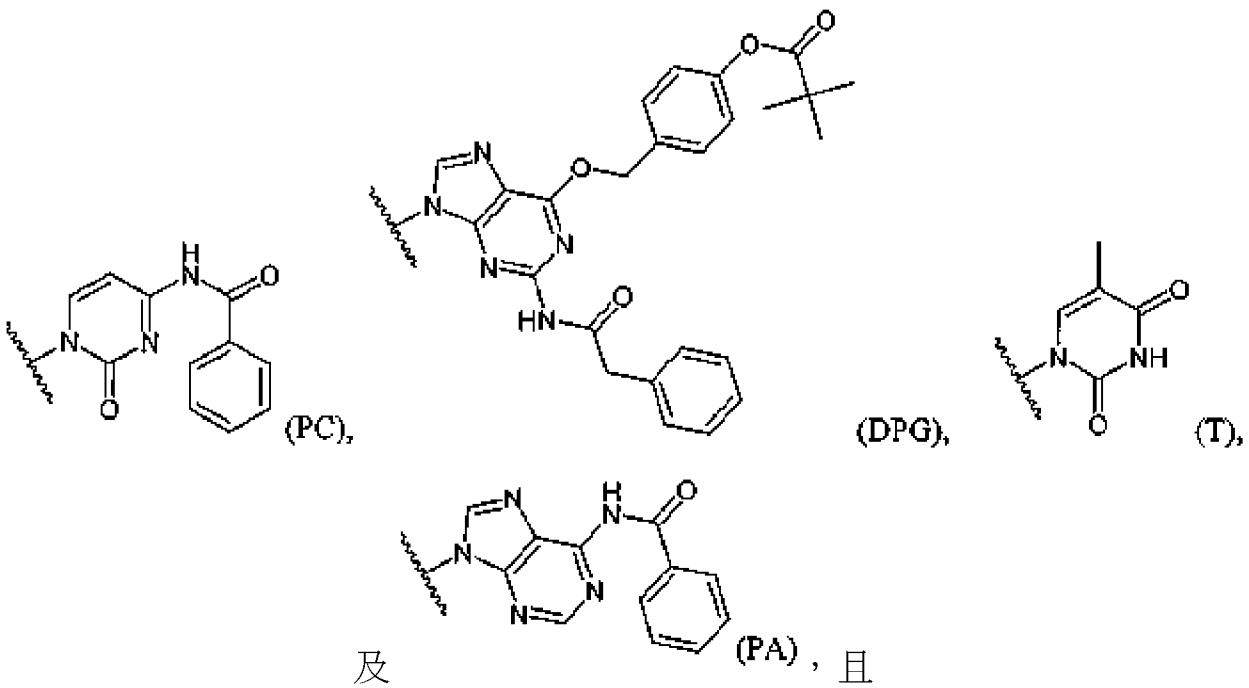
位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

(i) 使式(X)化合物與裂解劑接觸以形成式(XI)化合物：



(XI)，

其中R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



及 (PA)，且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC

3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

及

(j) 使式(XI)化合物與去保護劑接觸以形成式(E)之寡聚化合物。

在實施例中，步驟(d)、步驟(f)、步驟g(2)或其組合進一步包含使式(IV)化合物、式(VI)化合物或由緊接之先前步驟所形成之化合物分別與封端劑接觸。

在某些實施例中，步驟(d)、步驟(f)及步驟g(2)中之每一者進一步包含使式(IV)化合物、式(VI)化合物或由緊接之先前步驟所形成之化合物分別與封端劑接觸。

在另一實施例中，每一步驟係在至少一種溶劑存在下進行。

在另一實施例中，每一步驟中所使用之去封阻劑係包含鹵代酸之溶液。

在另一實施例中，每一步驟中所使用之去封阻劑係氰基乙酸。

在另一實施例中，鹵代酸係選自由以下組成之群：氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、氟乙酸、二氟乙酸及三氟乙酸。

在另一實施例中，鹵代酸係三氟乙酸。

在另一實施例中，步驟(c)、(e1)及(f)中之至少一者進一步包含使每一步驟之去封阻化合物與中和劑接觸之步驟。

在另一實施例中，步驟(c)、(e1)及(f)中之每一者進一步包含使每一步驟之去封阻化合物與中和劑接觸之步驟。

在另一實施例中，中和劑係於包含二氯甲烷及異丙醇之溶液中。

在另一實施例中，中和劑係單烷基胺、二烷基胺或三烷基胺。

在另一實施例中，中和劑係N,N-二異丙基乙胺。

在另一實施例中，每一步驟中所使用之去封阻劑係包含4-氰基吡啶、二氯甲烷、三氟乙酸、三氟乙醇及水之溶液。

在另一實施例中，封端劑係於包含乙基嗎啉及甲基吡咯啶酮之溶液中。

在另一實施例中，封端劑係酸酐。

在另一實施例中，酸酐係苯甲酸酐。

在另一實施例中，式(VIII)化合物、化合物(C)及化合物(F)各自獨立地係於包含乙基嗎啉及二甲基咪唑啶酮之溶液中。

在另一實施例中，裂解劑包含二硫蘇糖醇及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯。

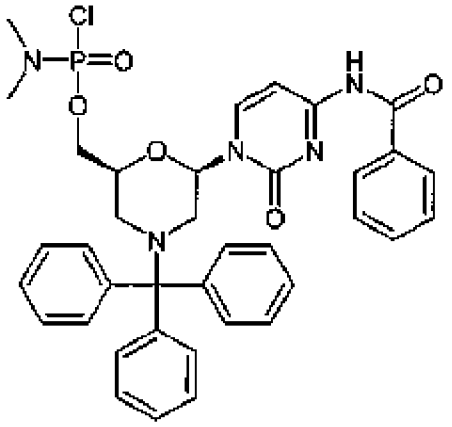
在另一實施例中，裂解劑係於包含N-甲基-2-吡咯啶酮之溶液中。

在另一實施例中，去保護劑包含NH_3。

在另一實施例中，去保護劑係於水溶液中。

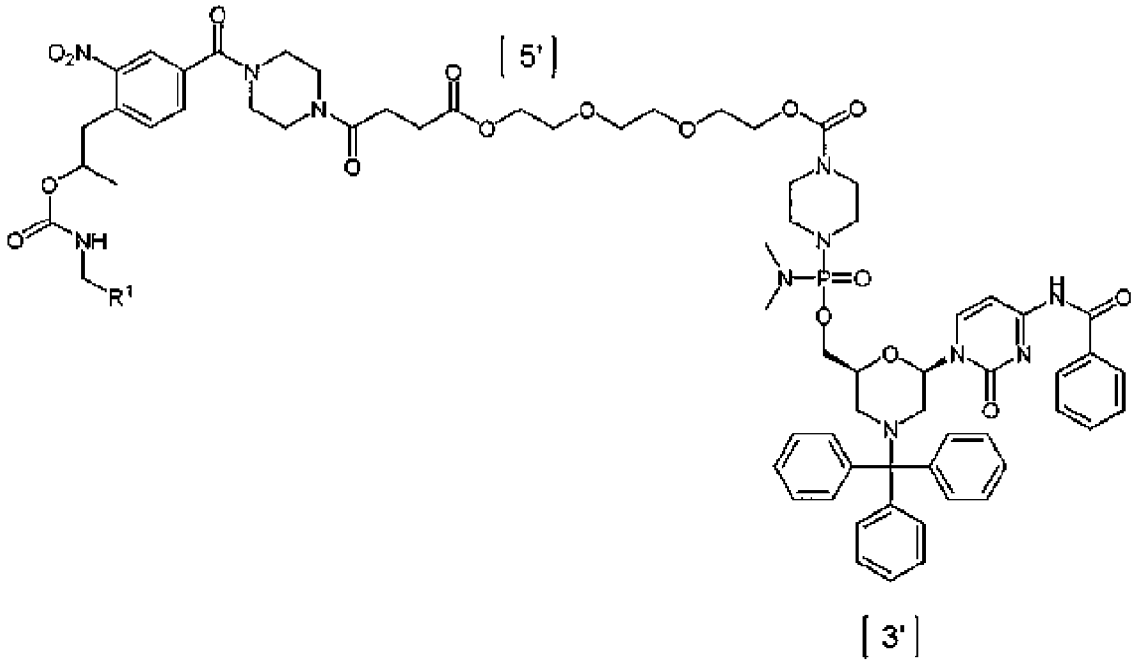
在另一實施例中，載體介質包含具有1%交聯二乙烯基苯之聚苯乙烯。

在另一實施例中，式(C)化合物為式(C1)：



(C1)。

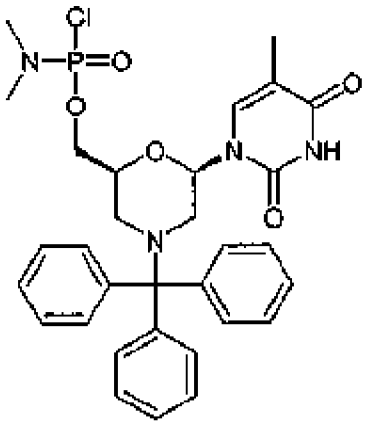
在另一實施例中，式(V)化合物為式(Va)：



(Va)，

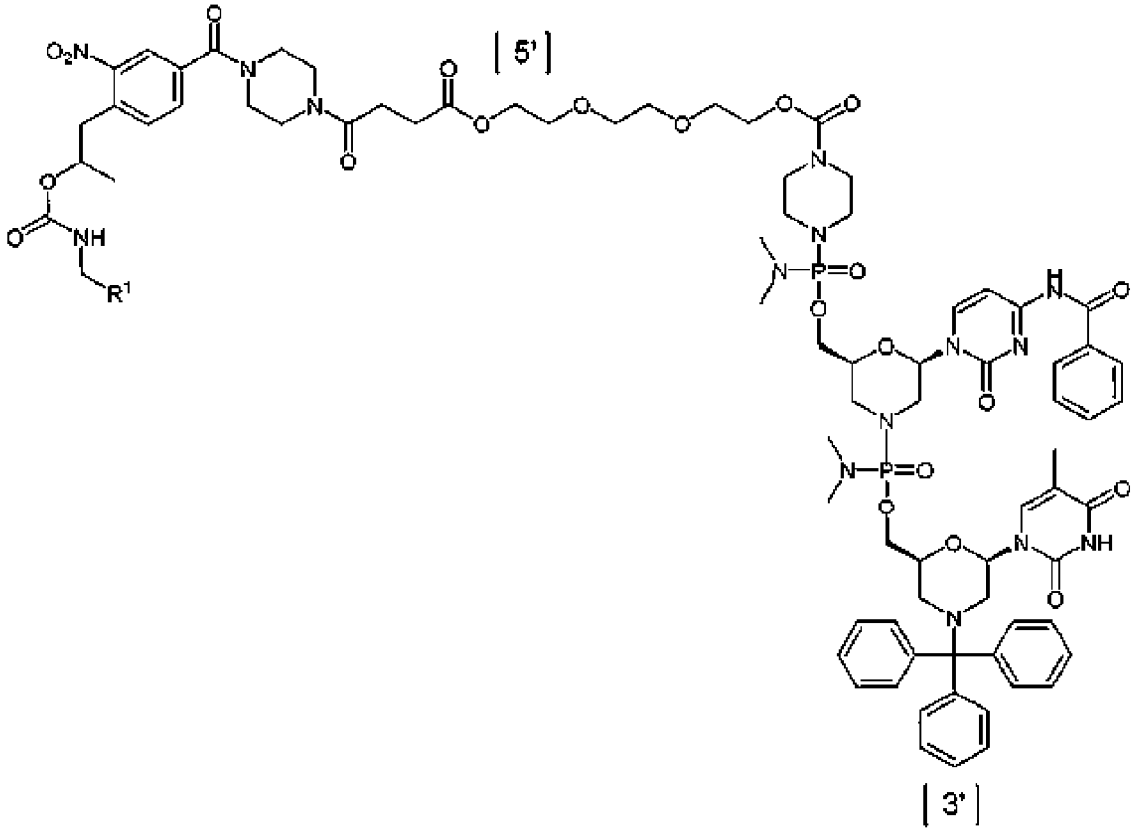
其中R^1係載體介質。

在另一實施例中，式(F)化合物為式(F1)：



(F1)。

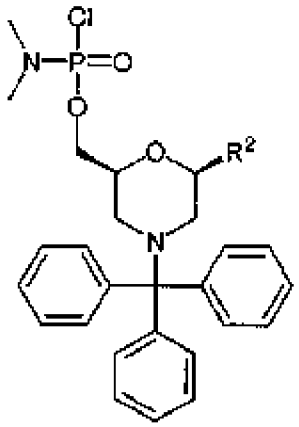
在另一實施例中，式(VII)化合物為式(VIIa)：



(VIIa)，

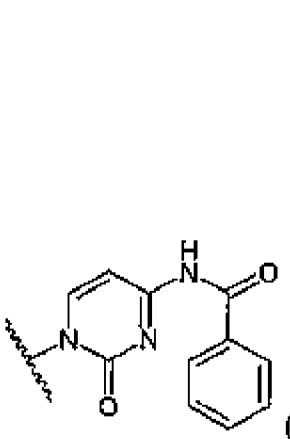
其中R^1係載體介質。

在另一實施例中，式(VIII)化合物為式(VIIIa)：

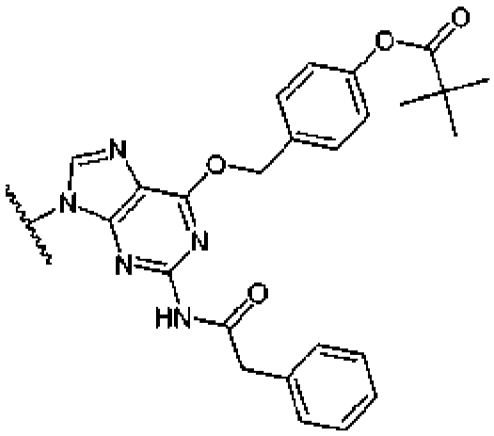


(VIIIa)；

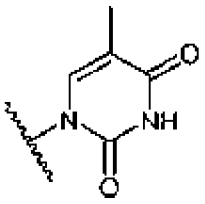
其中對於每一式(VIIIa)化合物，R^2係獨立地選自由以下組成之群：



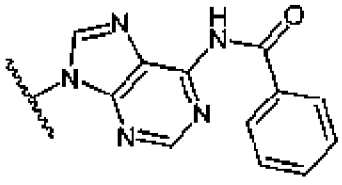
(PC),



(DPG),

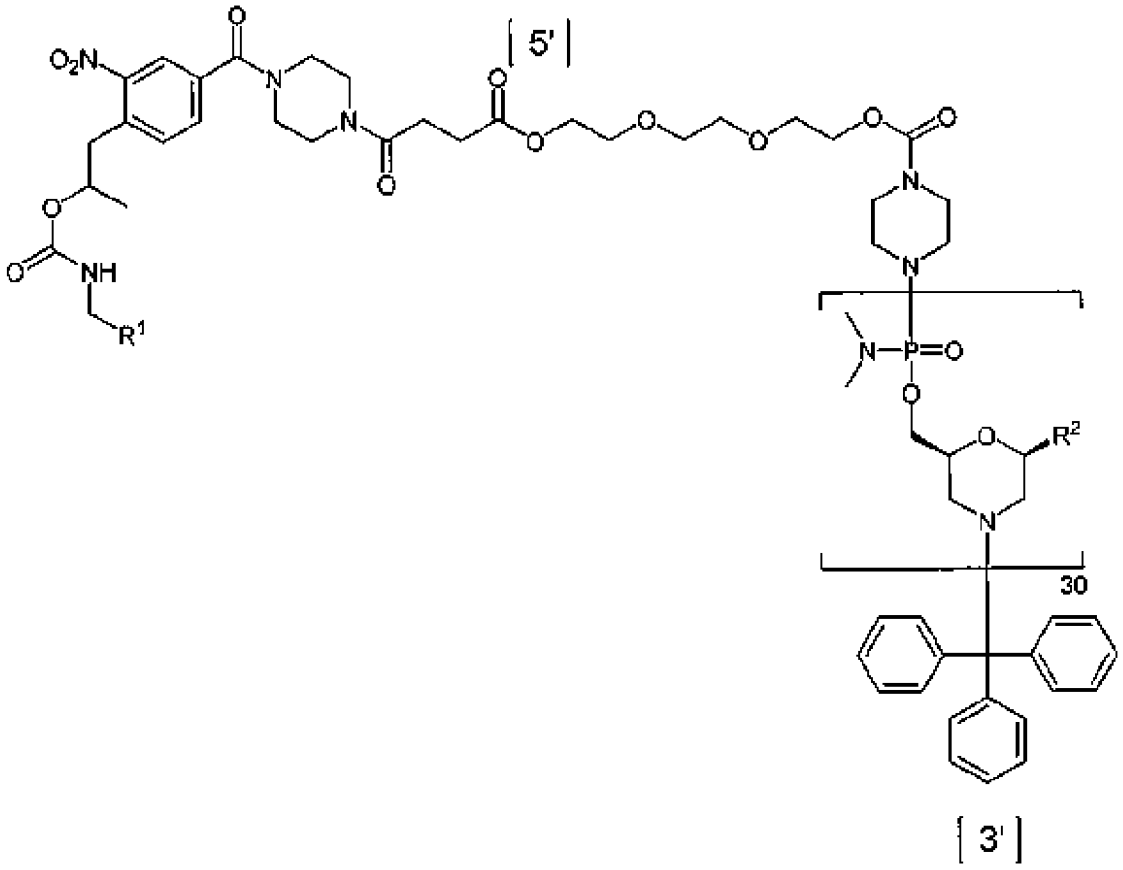


(T),及



(PA)。

在另一實施例中，式(IX)化合物為式(IXa)：

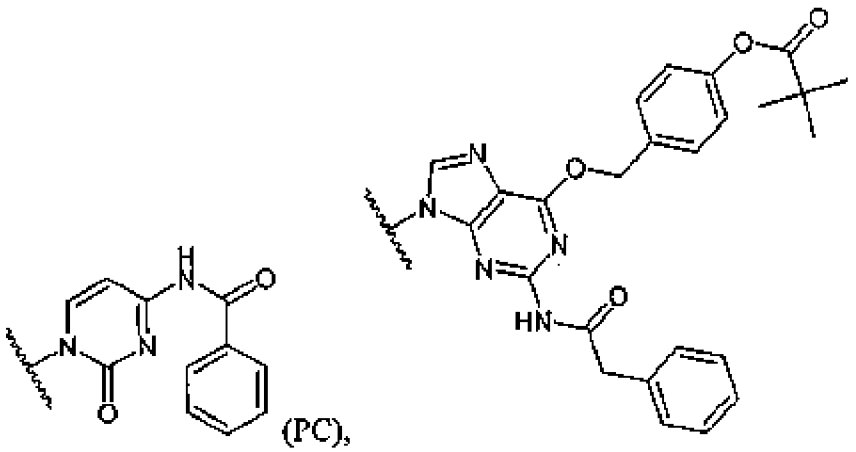


(IXa)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中

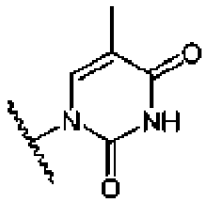
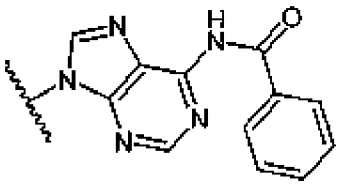
R^1係載體介質，且

R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



(PC),

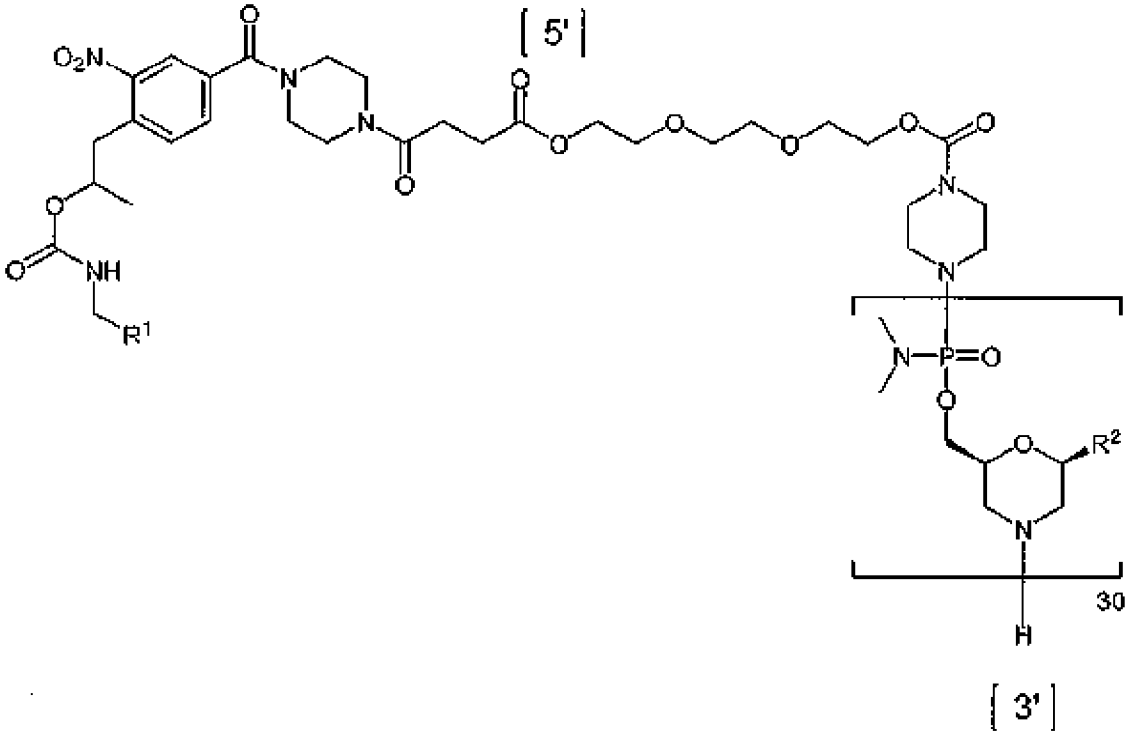
(DPG),


(T)，及

(PA)，且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

在另一實施例中，式(X)化合物為式(Xa)：

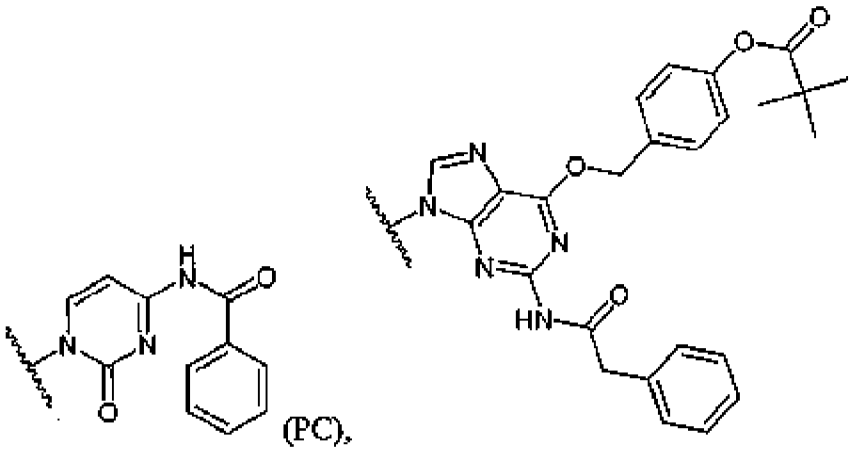


(Xa)，

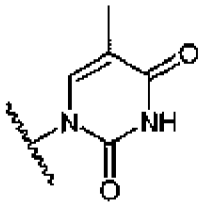
或其醫藥上可接受之鹽，其中

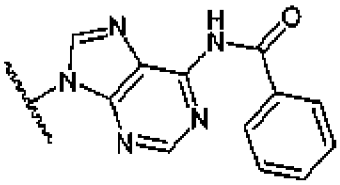
R^1係載體介質，且

R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：


(PC),

(DPG),

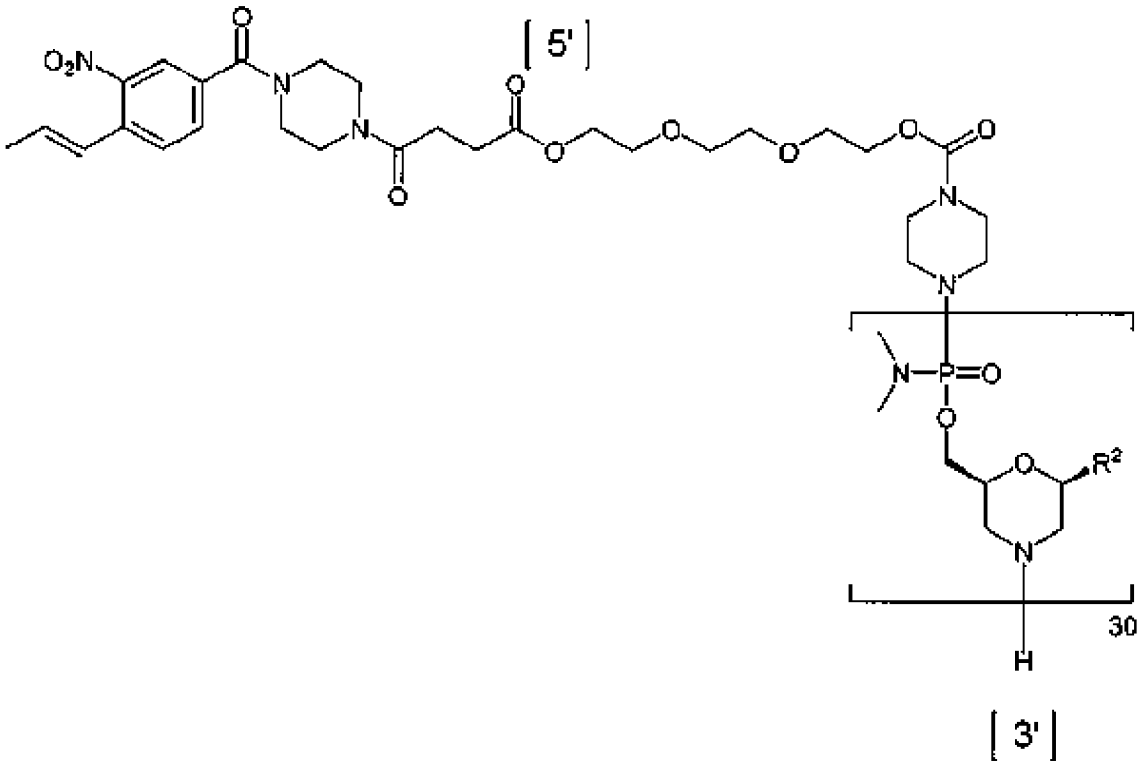

(T),及


(PA)，且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

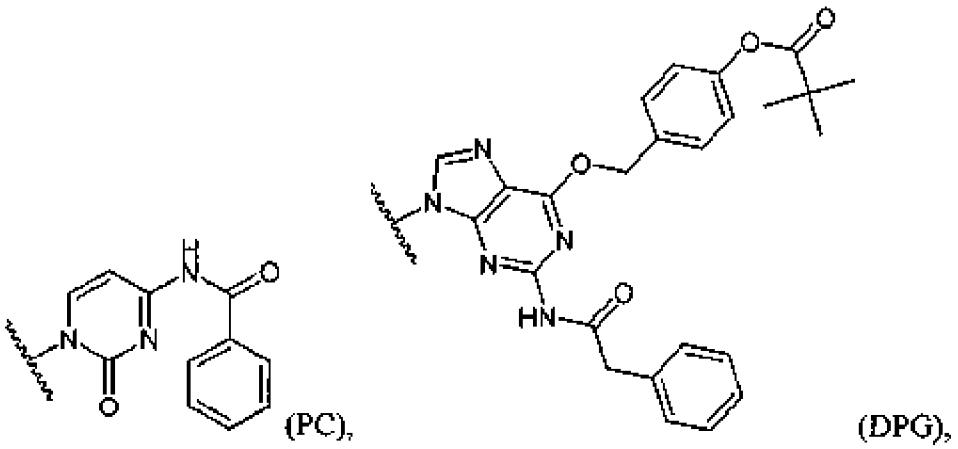
在另一實施例中，式(XI)化合物為式(XIa)：



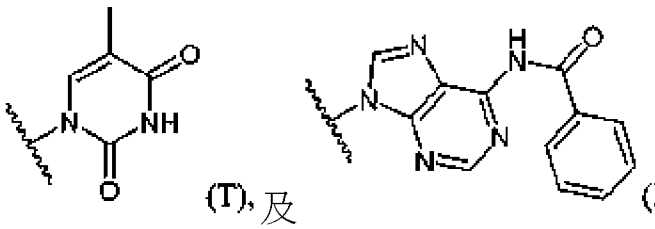
(XIa)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



(PC), (DPG),

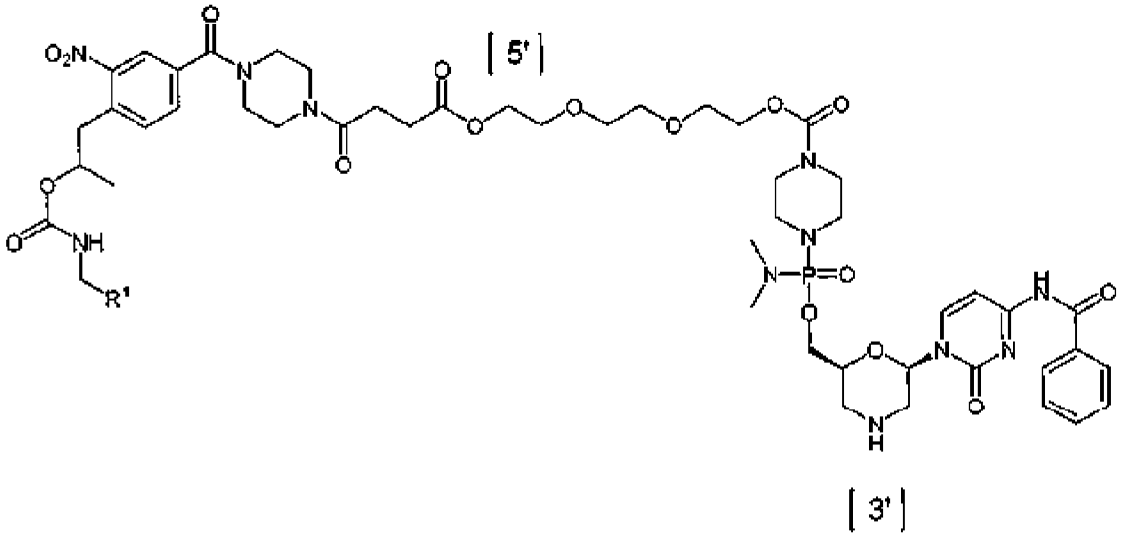


(T), 及 (PA)，且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

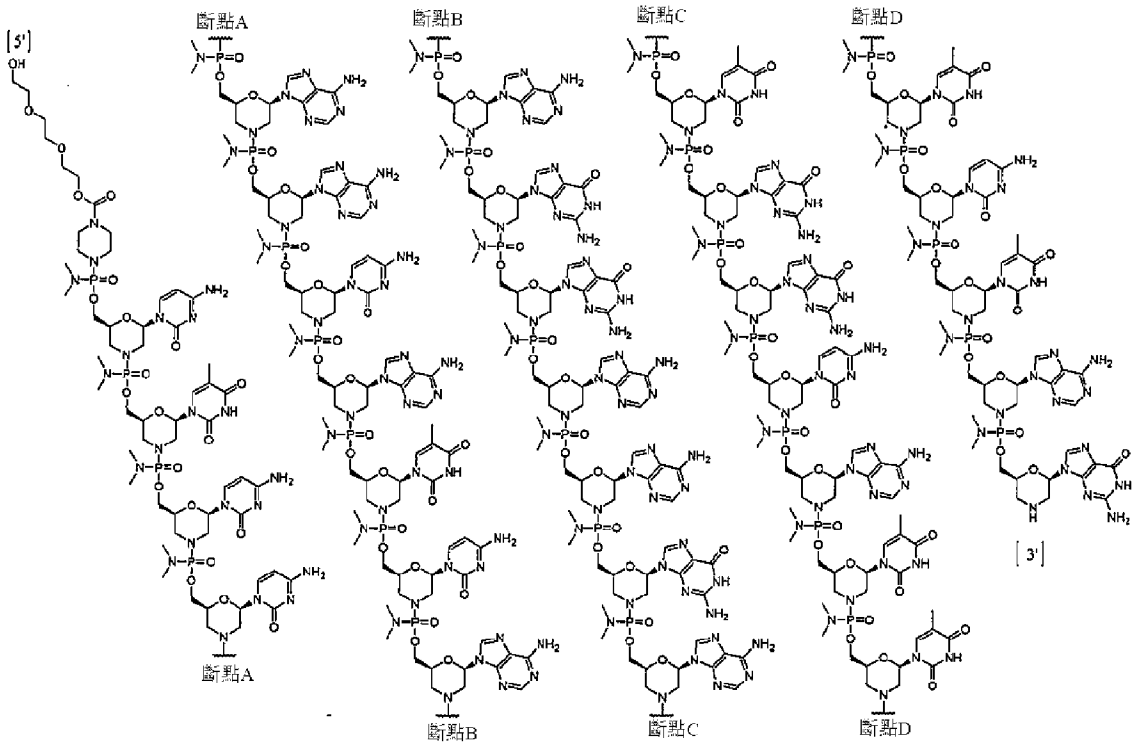
在另一實施例中，式(VI)化合物為式(VIa)：



(VIa)；

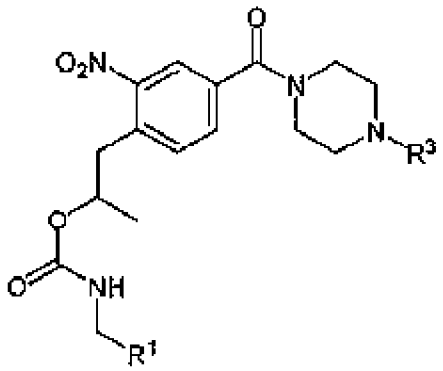
其中R^1係載體介質。

在另一實施例中，式(E)之寡聚化合物係式(XII)之寡聚化合物：



(XII)。

在另一態樣中，本文提供式(A1)化合物：



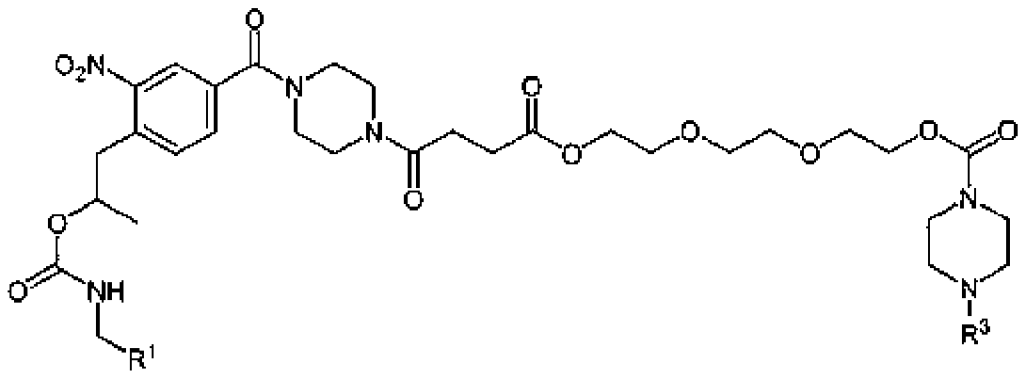
(A1)；

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1各自獨立地係載體介質；且

R^3係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基。

在另一態樣中，本文提供式(A3)化合物：



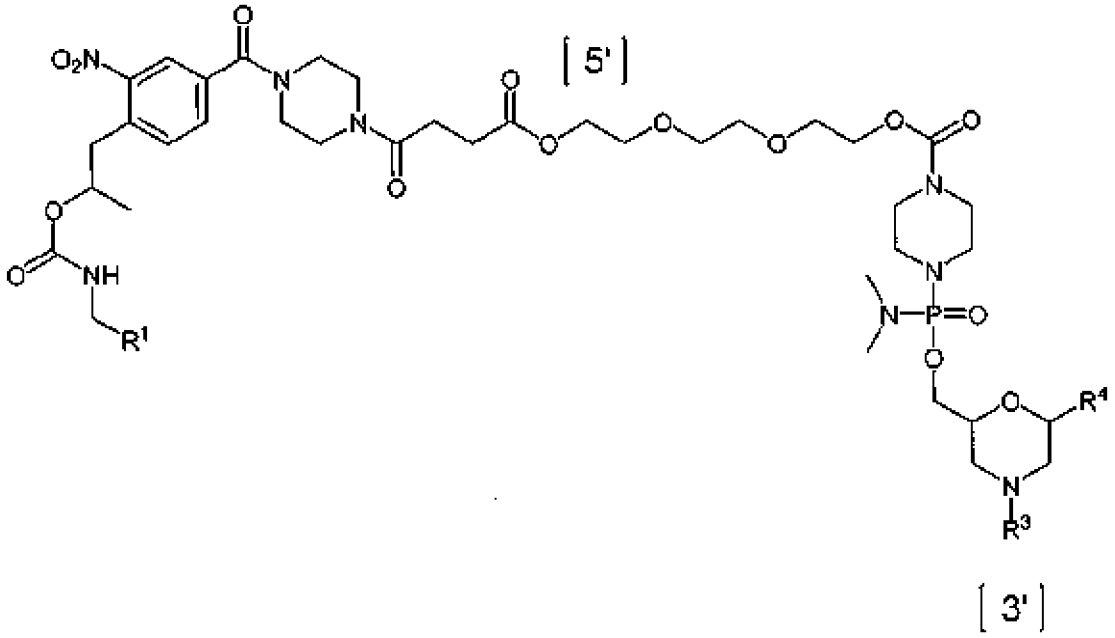
(A3)；

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1各自獨立地係載體介質；且

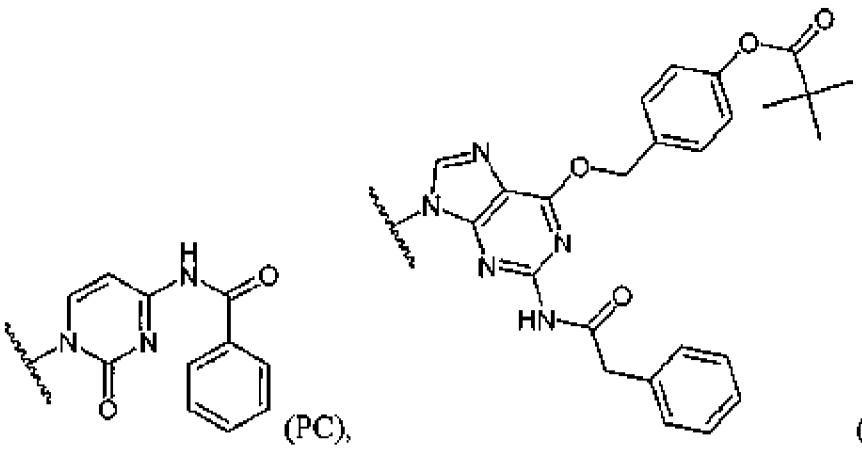
R^3係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基。

在另一態樣中，本文提供式(A5)化合物：

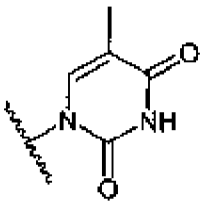


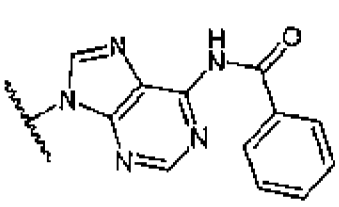
(A5)；

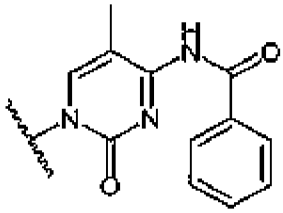
或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4係選自由以下組成之群：

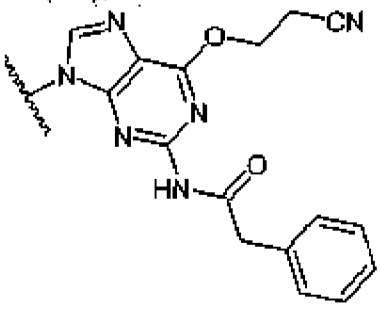

(PC),

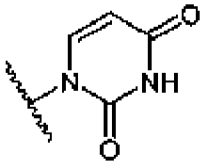
(DPG),

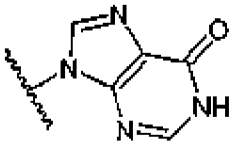

(T),


(PA),

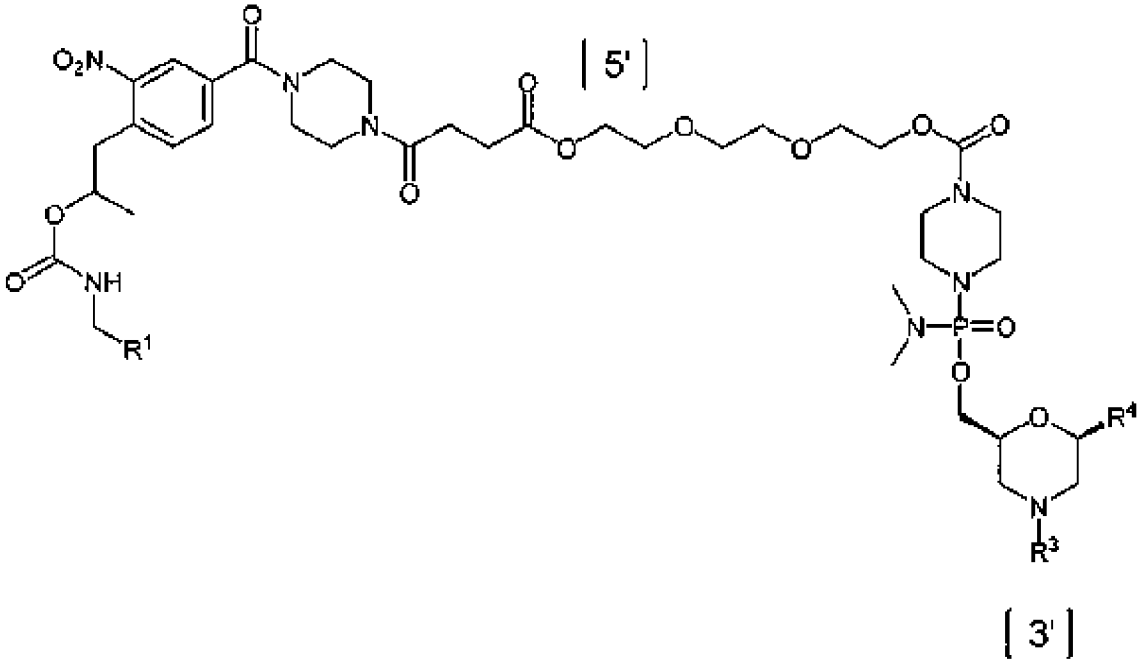

(P5mC),


(PG)。


(U),


(I),及

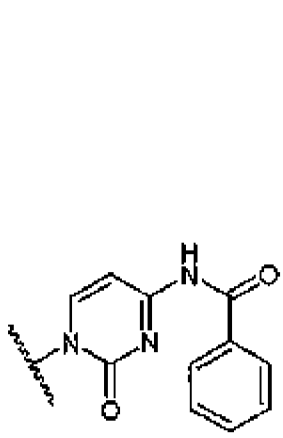
在一些實施例中，式(A5)化合物為式(A5a)：

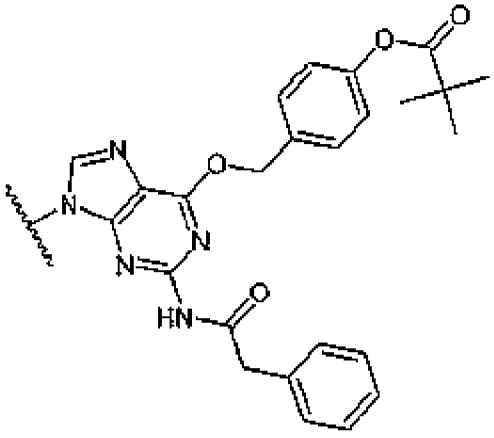

[5']

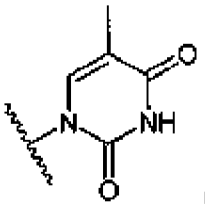
[3']

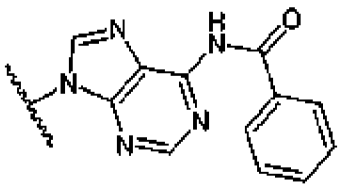
(A5a)；

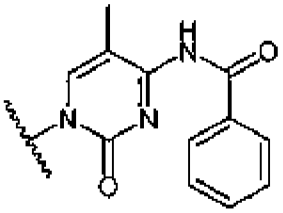
或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4係選自由以下組成之群：

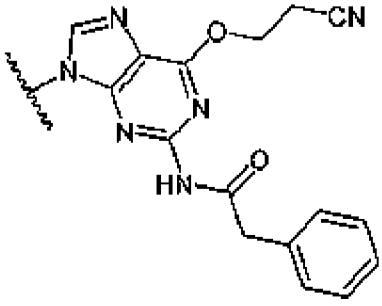

(PC),

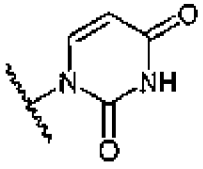

(DPG),

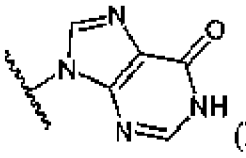

(T),


(PA),

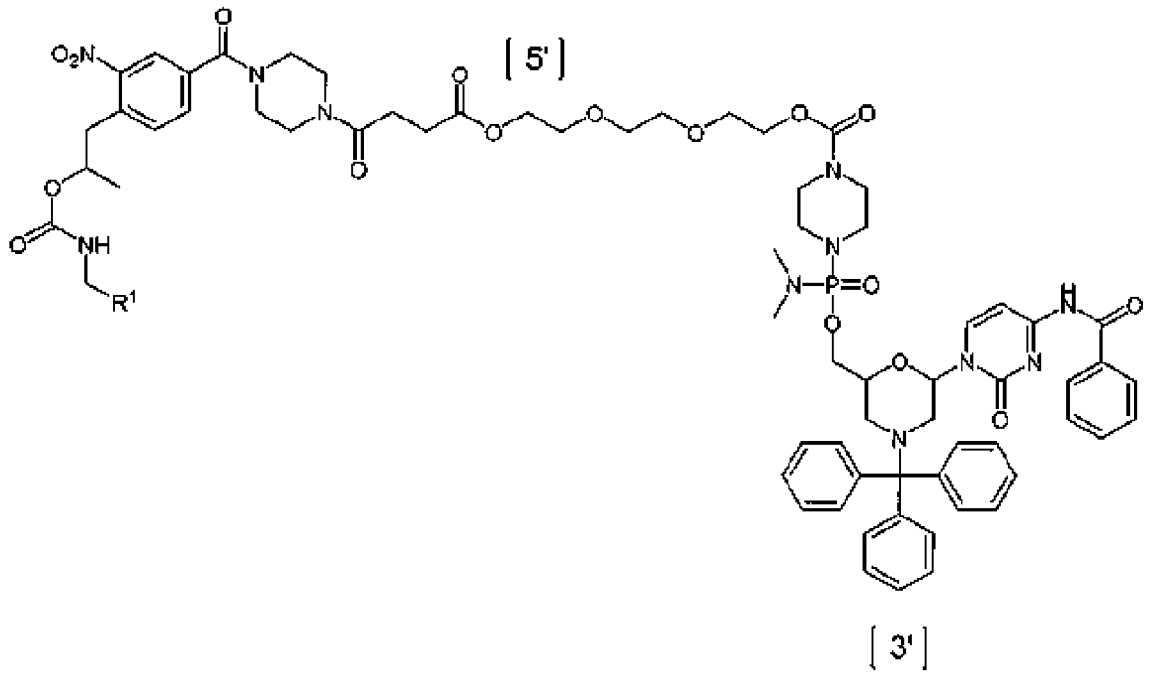

(P5mC),


(PG)。


(U),


(I),及

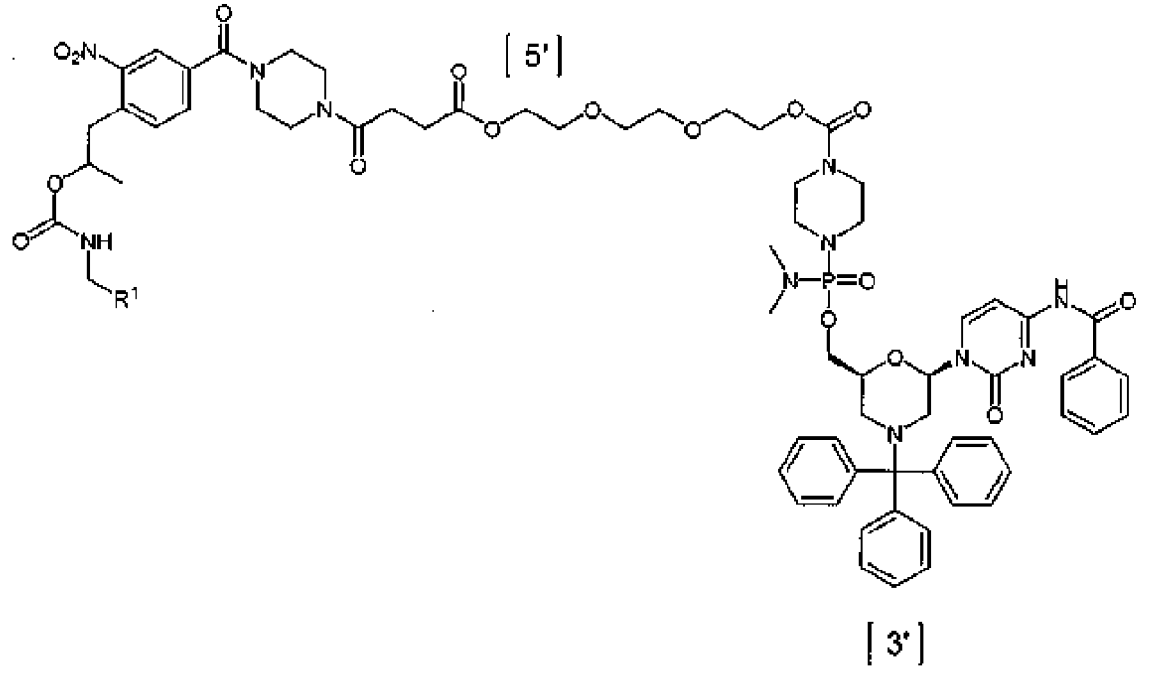
在另一態樣中，本文提供式(V)化合物：



(V)；

或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係載體介質。

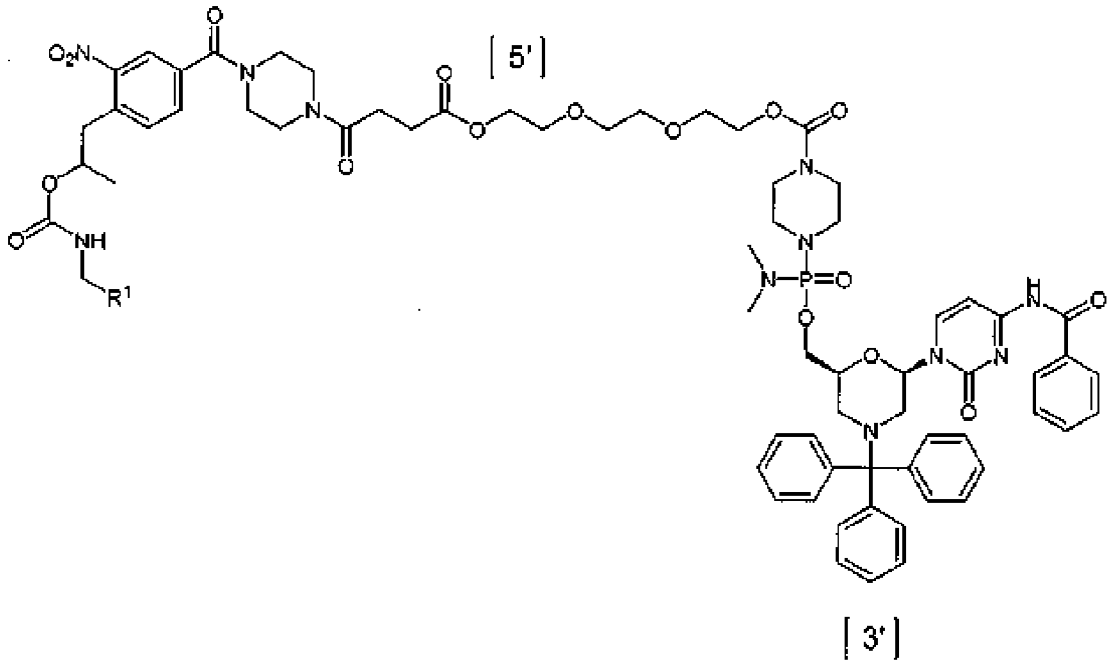
在一些實施例中，式(V)化合物為式(Va)：



(Va)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係載體介質。

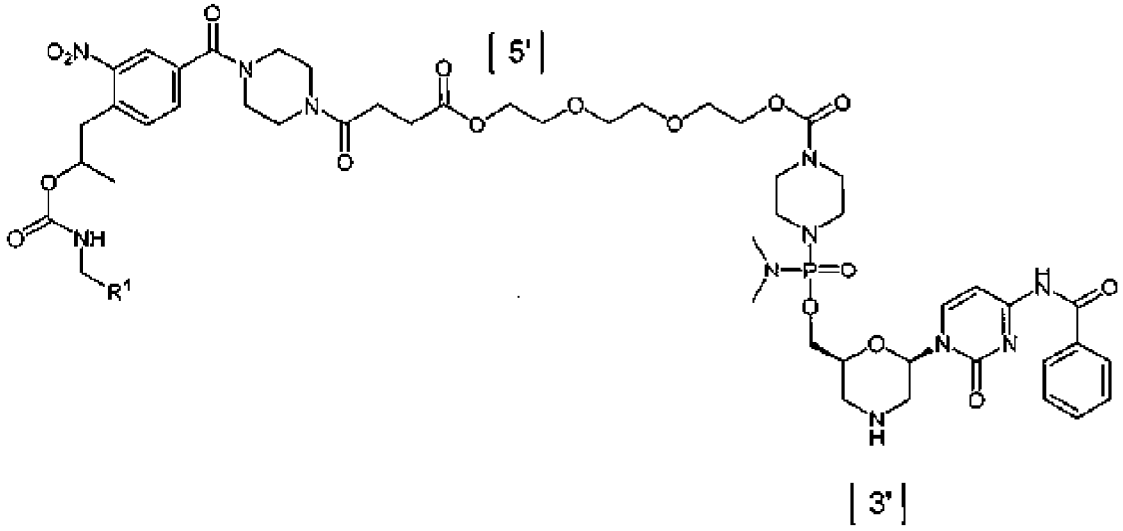
在另一態樣中，本文提供式(VI)化合物：



(VI)；

或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係載體介質。

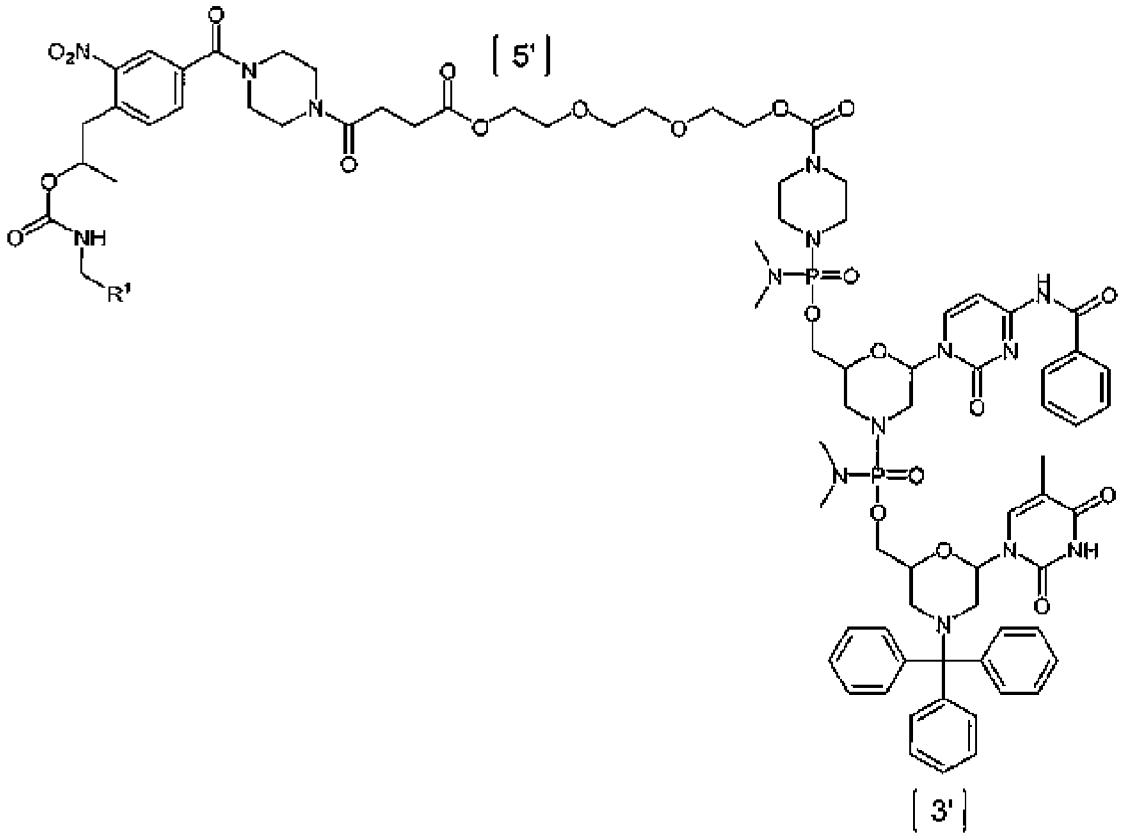
在一些實施例中，式(VI)化合物為式(VIa)：



(VIa)；

或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係載體介質。

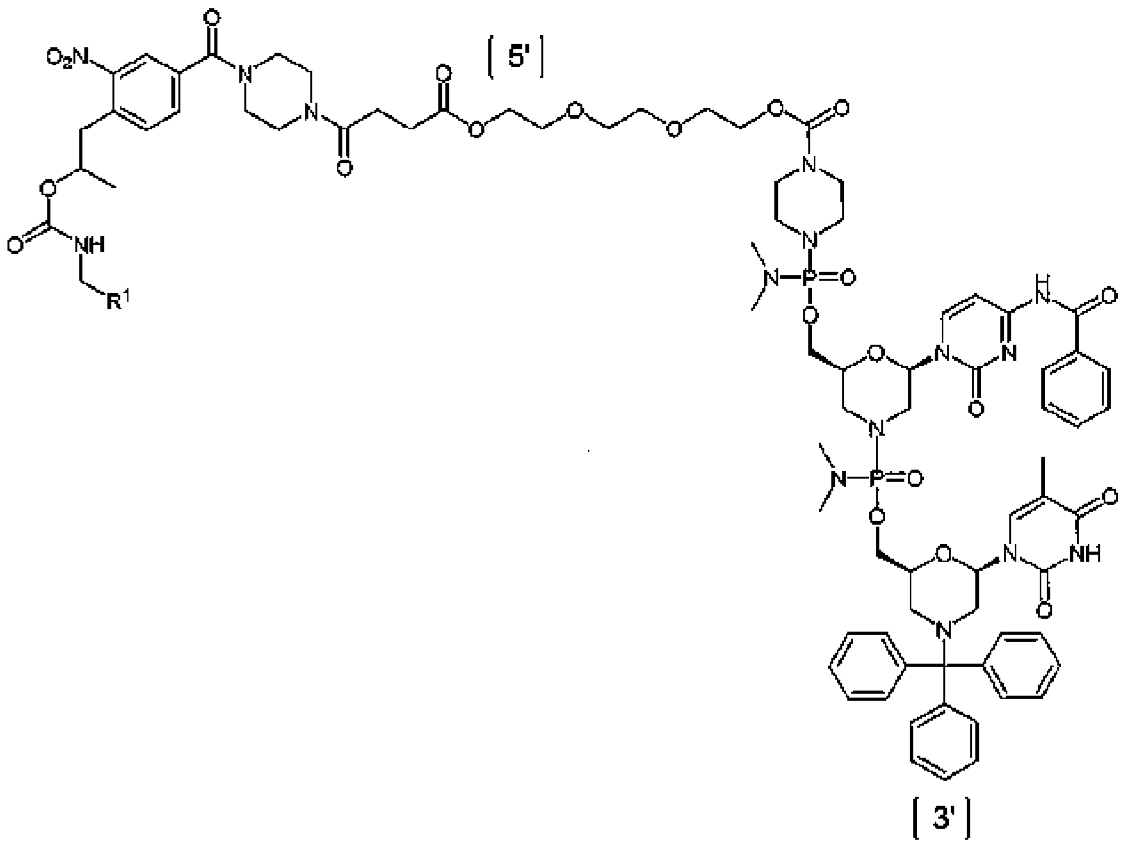
在另一態樣中，本文提供式(VII)化合物：



(VII)；

或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係載體介質。

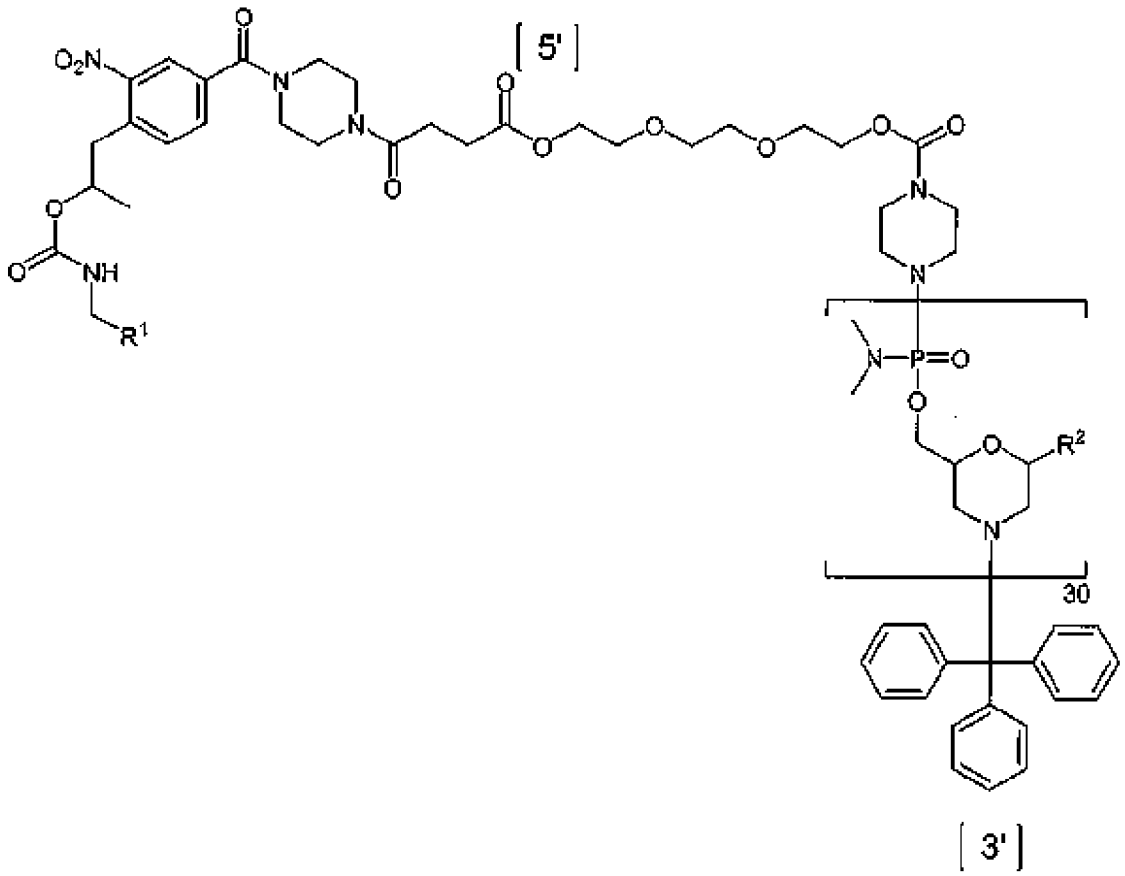
在一些實施例中，式(VII)化合物為式(VIIa)：



(VIIa)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係載體介質。

在另一態樣中，本文提供式(IX)化合物：

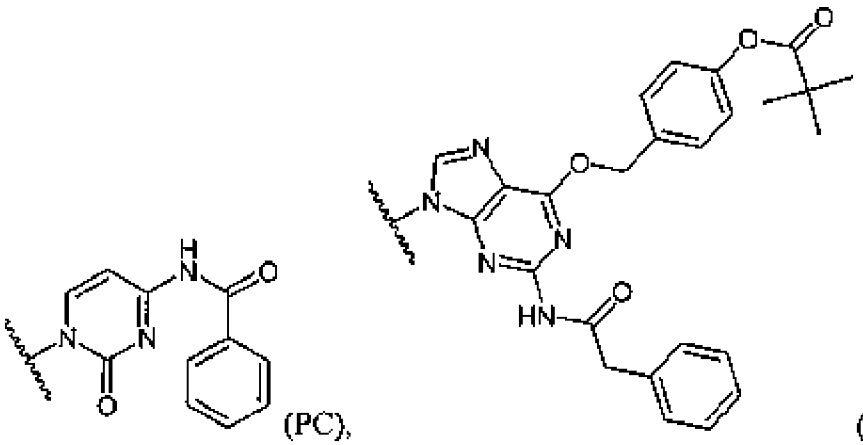


(IX)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

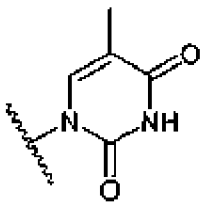
R^1係載體介質，且

R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

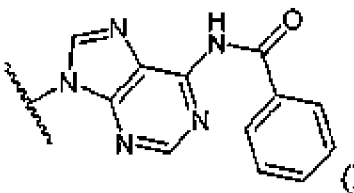


(PC),

(DPG),



(T)，及

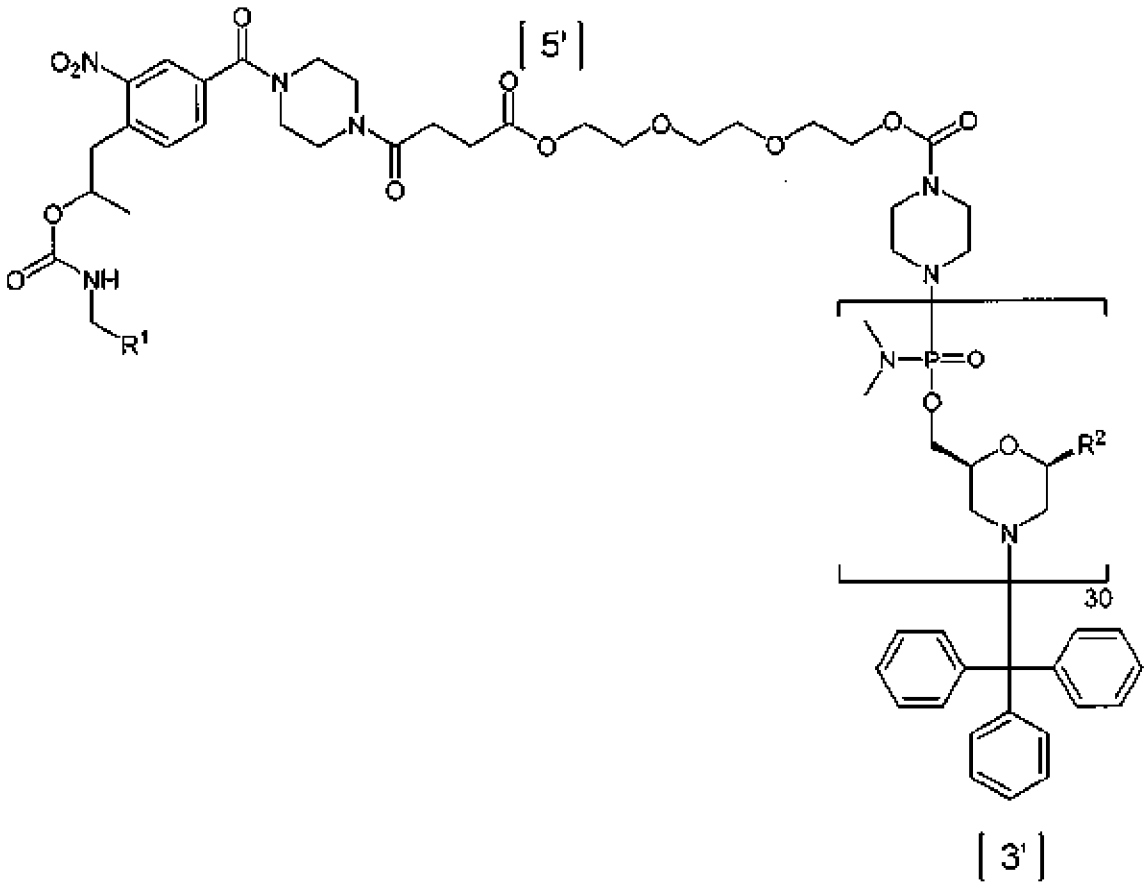


(PA)，且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

在一個實施例中，式(IX)化合物為式(IXa)：

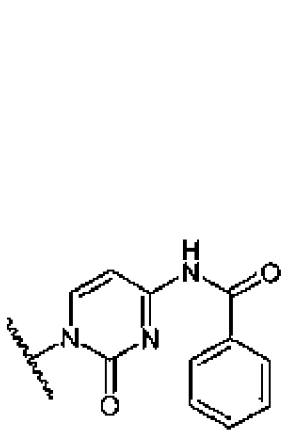


(IXa)，

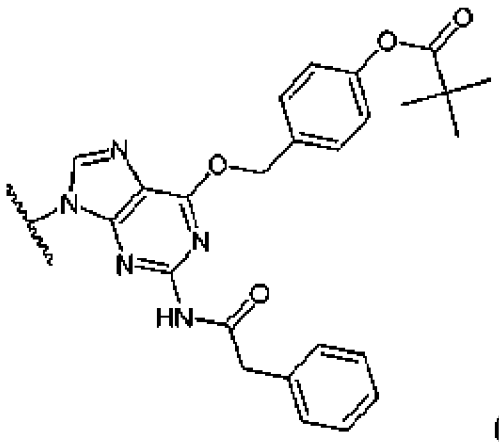
或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1係載體介質，且

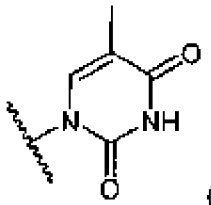
R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



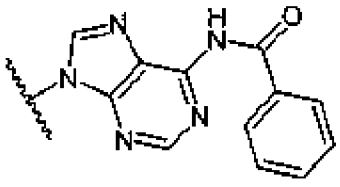
(PC),



(DPG),



(T), 及

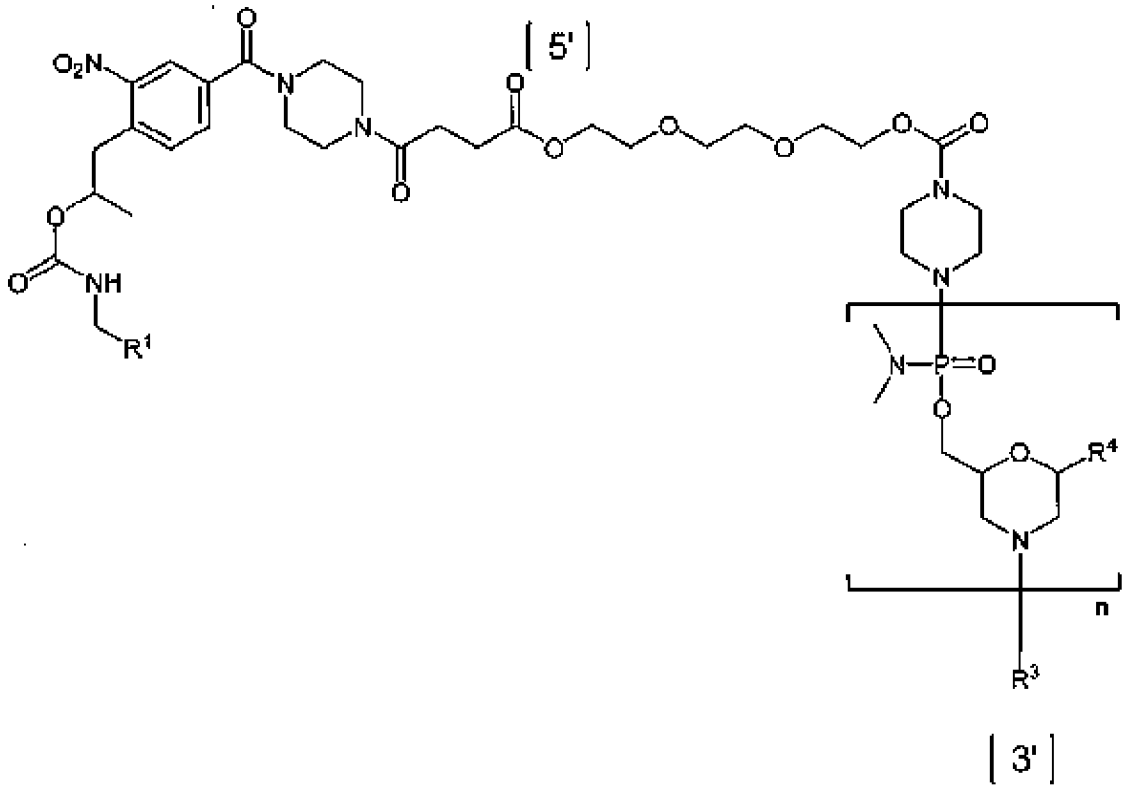


(PA), 且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

在另一態樣中，本文提供式(A9)化合物：



(A9)，

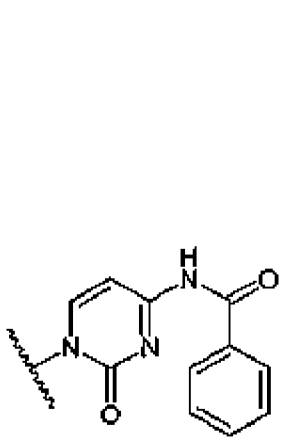
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

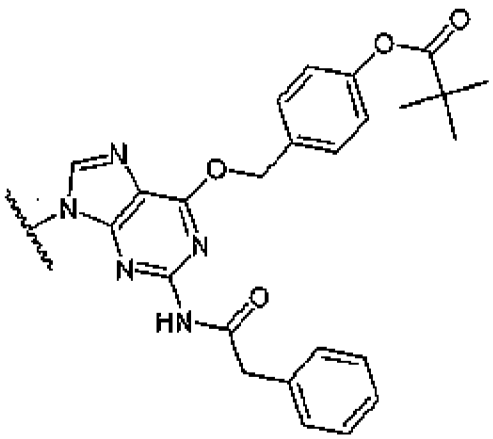
n係10至40之整數；

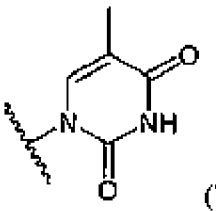
R^1係載體介質；

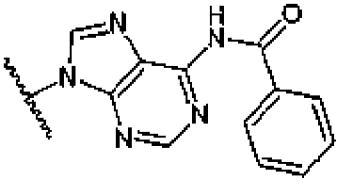
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；且

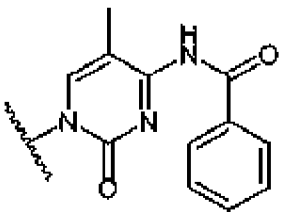
R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

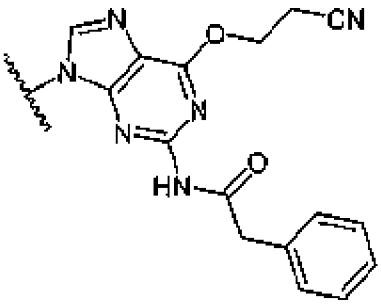

(PC),

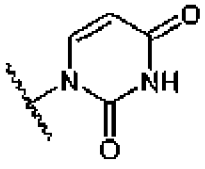

(DPG),

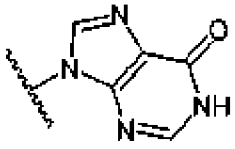

(T),


(PA),

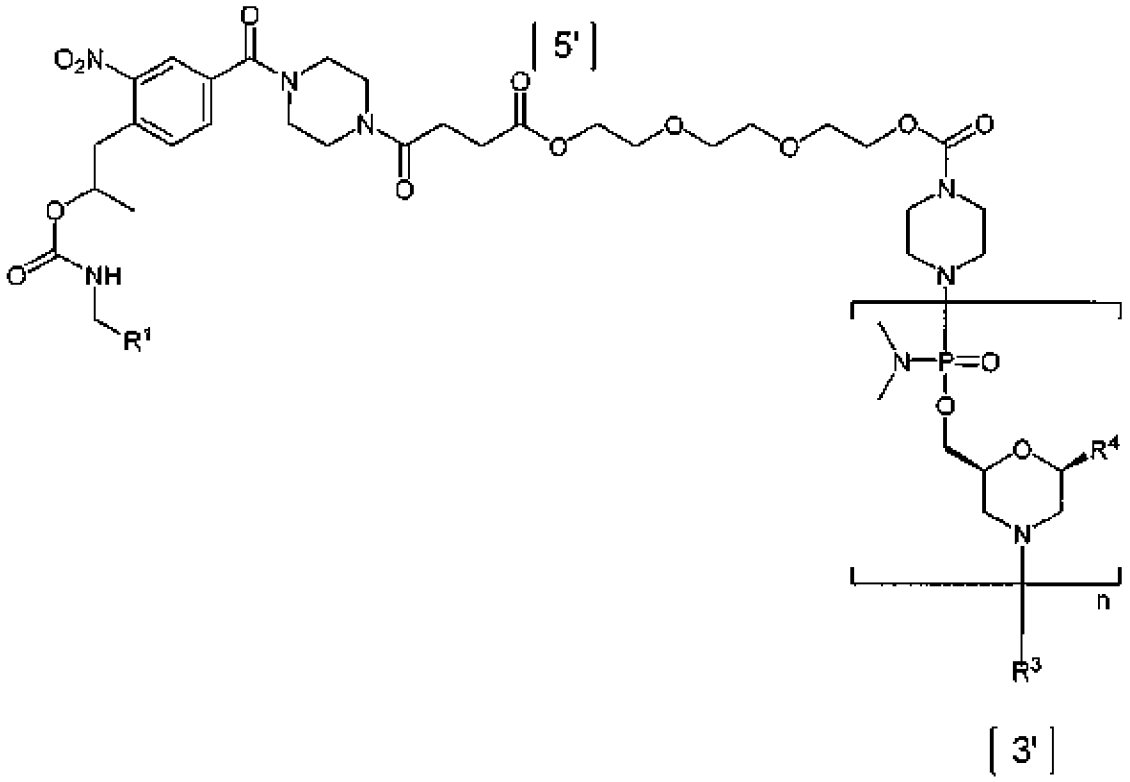

(P5mC),


(PG)。


(U),


(I)，及

在一個實施例中，式(A9)化合物為式(A9a)：



(A9a)，

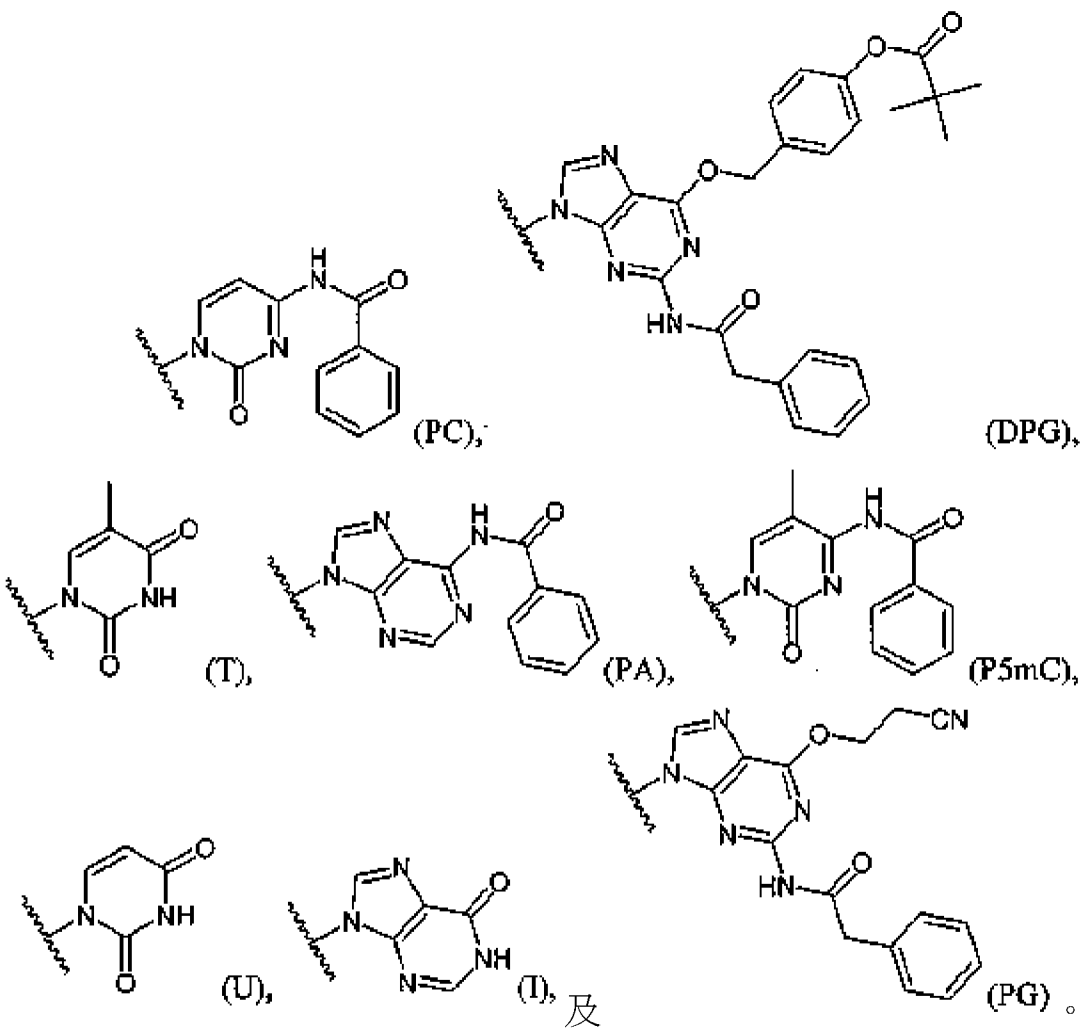
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

n係10至40之整數；

R^1係載體介質；

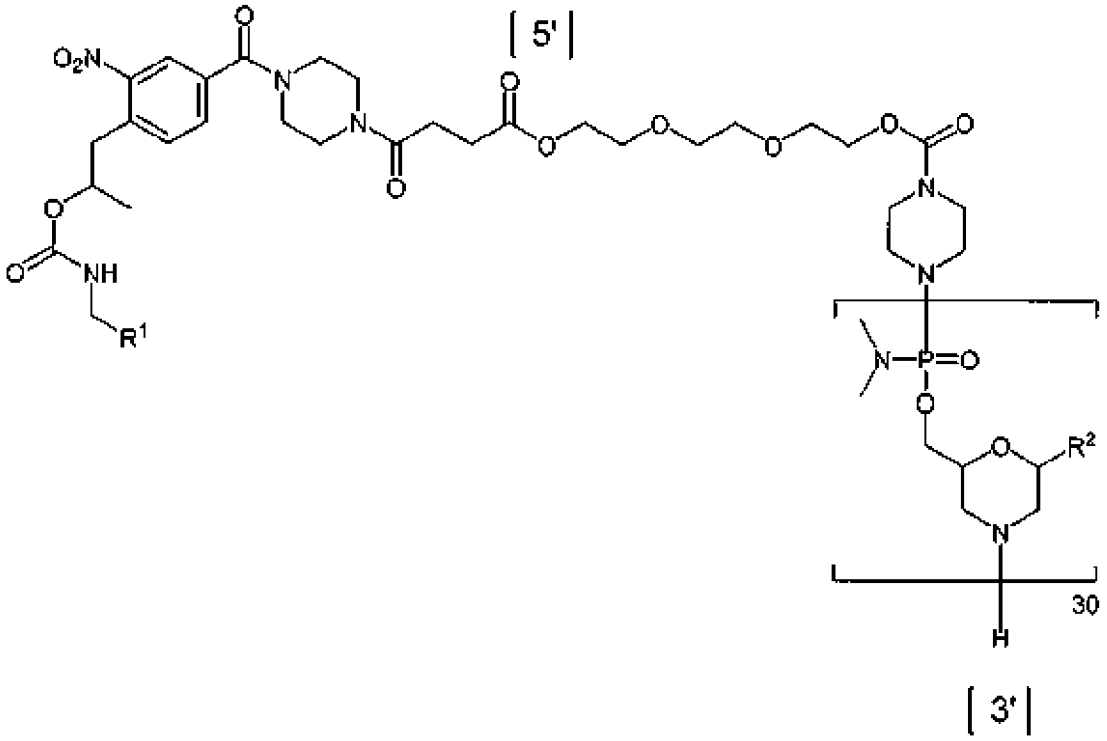
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；且

R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



在另一實施例中，式(A9)化合物為上文所示之式(IX)。

在另一態樣中，本文提供式(X)化合物：

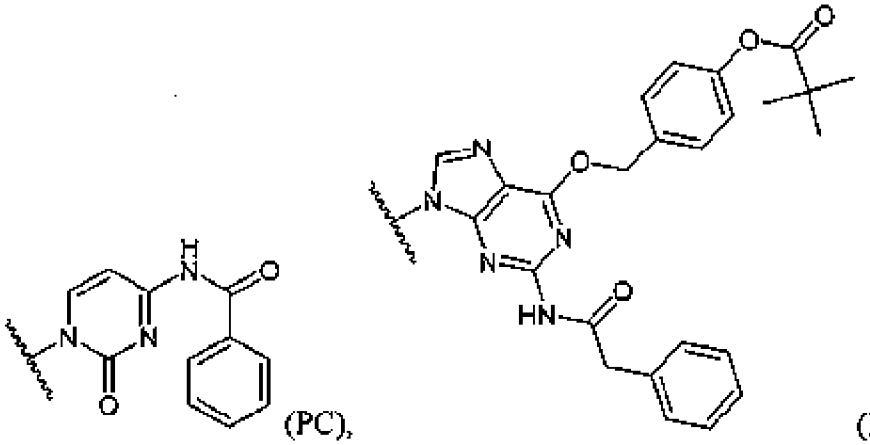


(X)；

或其醫藥上可接受之鹽，其中

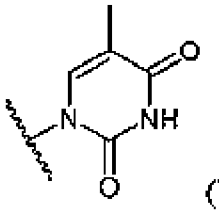
R^1係載體介質，且

R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

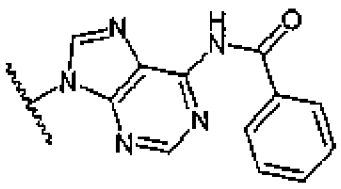


(PC),

(DPG),



(T),及

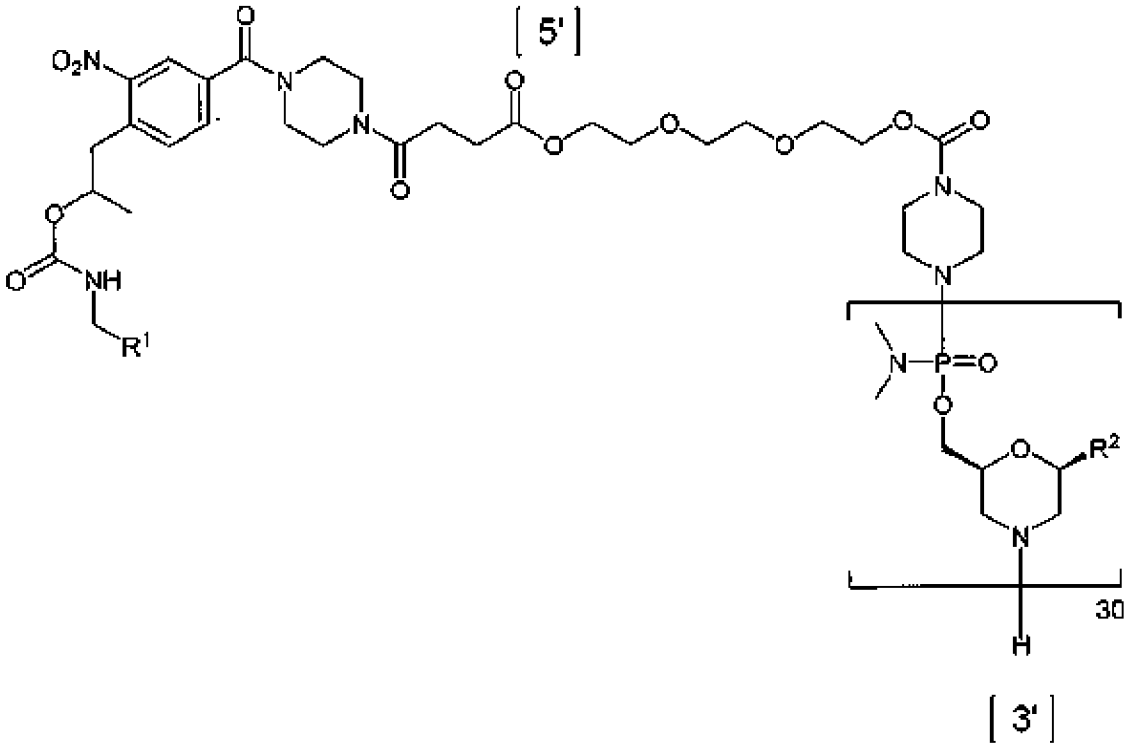


(PA),且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

在一個實施例中，式(X)化合物為式(Xa)：

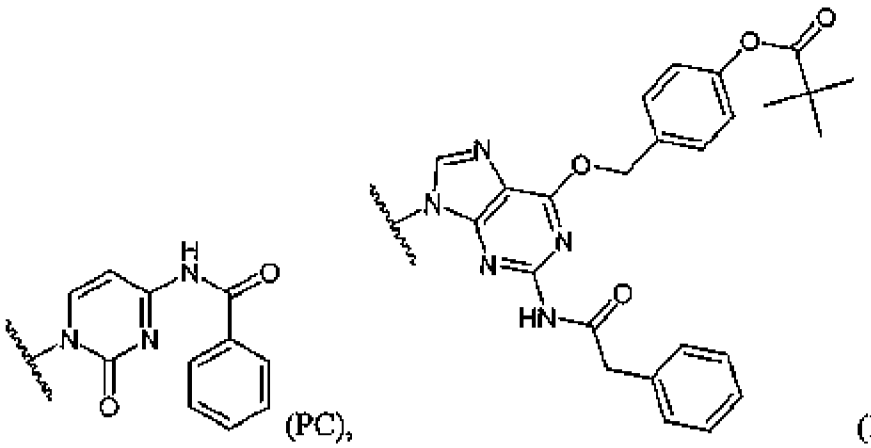


(Xa)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中

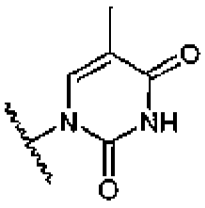
R^1係載體介質，且

R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

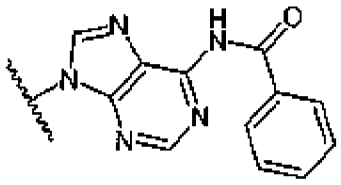


(PC),

(DPG),



(T),及

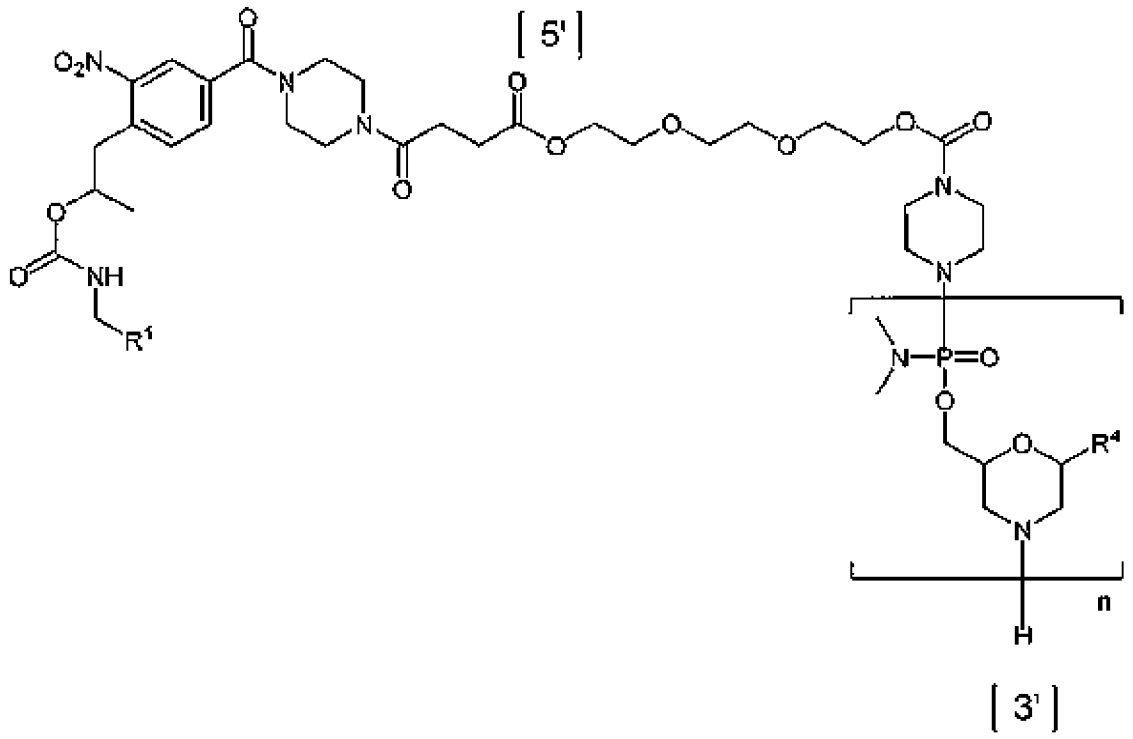


(PA),且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

在另一態樣中，本文提供式(A10)化合物：



(A10)，

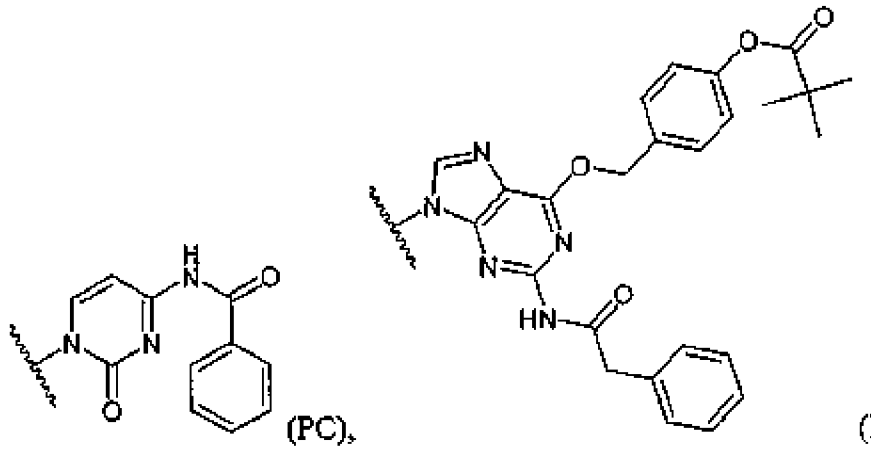
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

n係10至40之整數；

R^1係載體介質；

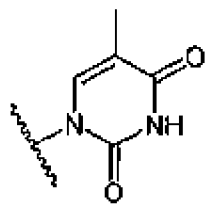
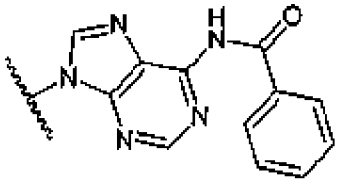
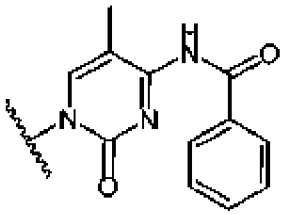
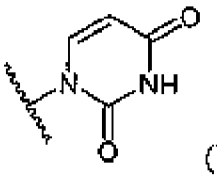
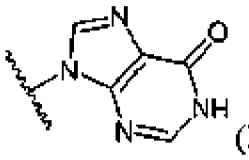
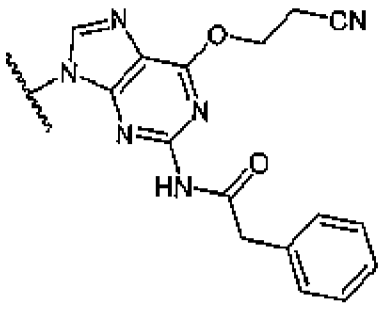
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；且

R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

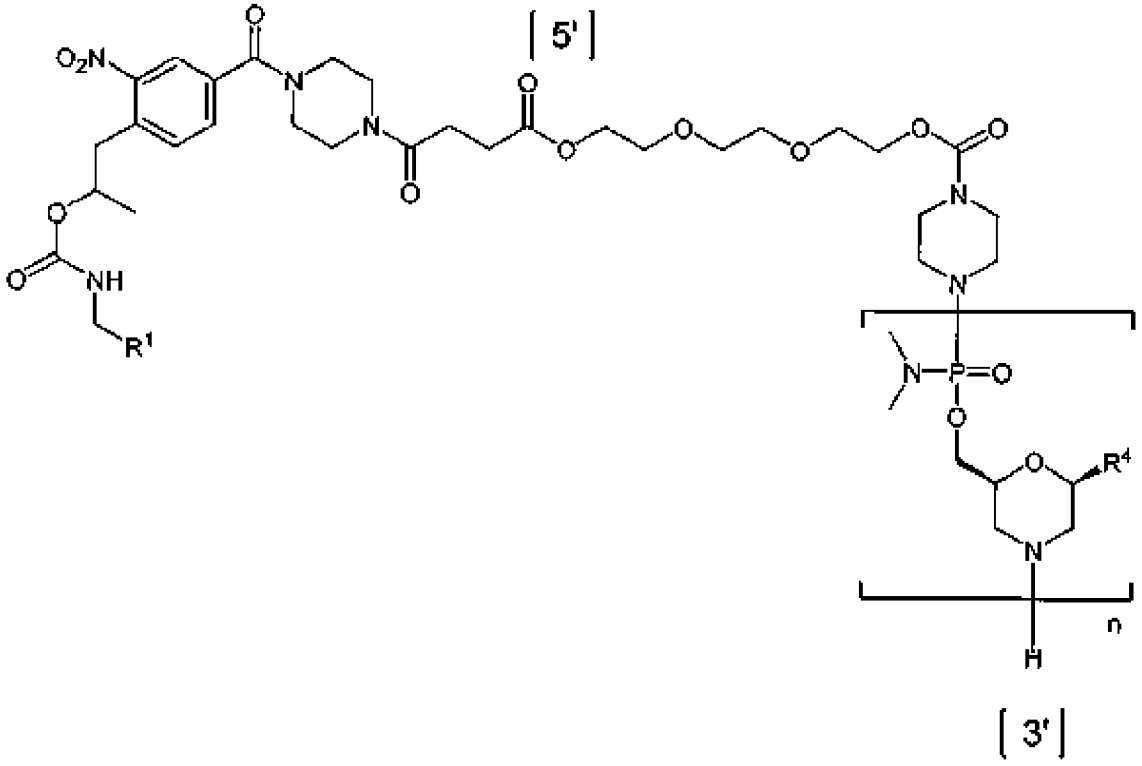


(PC)，

(DPG)，


(T),

(PA),

(P5mC),

(U),

(I), 及

(PG)。

在一個實施例中，式(A10)化合物為式(A10a)：



(A10a)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

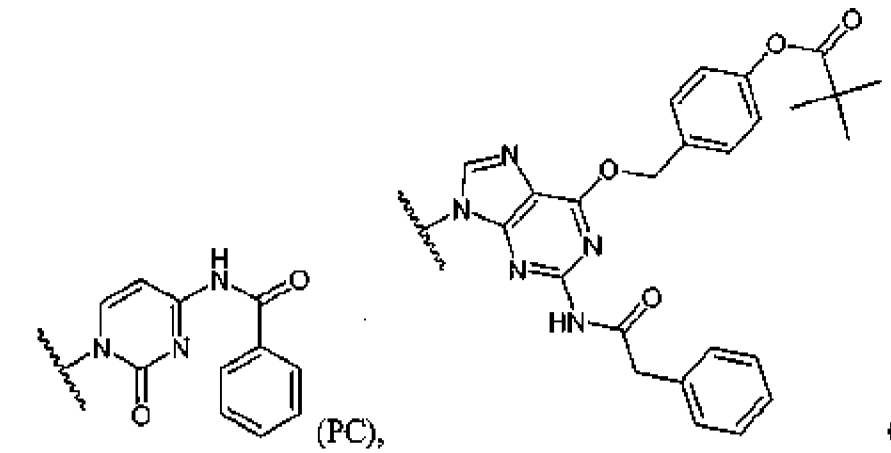
n係10至40之整數；

R^1係載體介質；

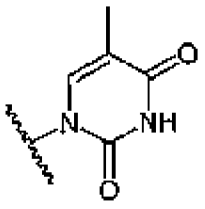
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧

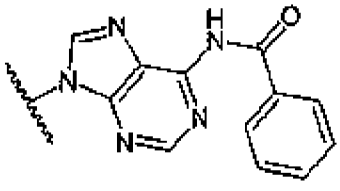
基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；且

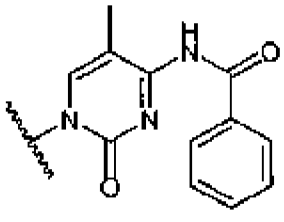
R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

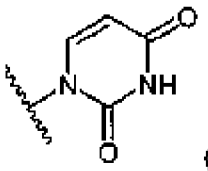

(PC),

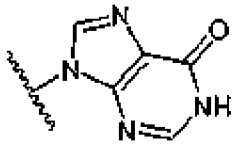
(DPG),

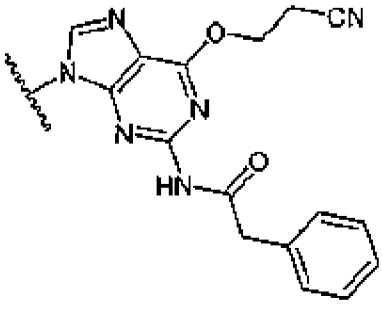

(T),


(PA),


(P5mC),


(U),

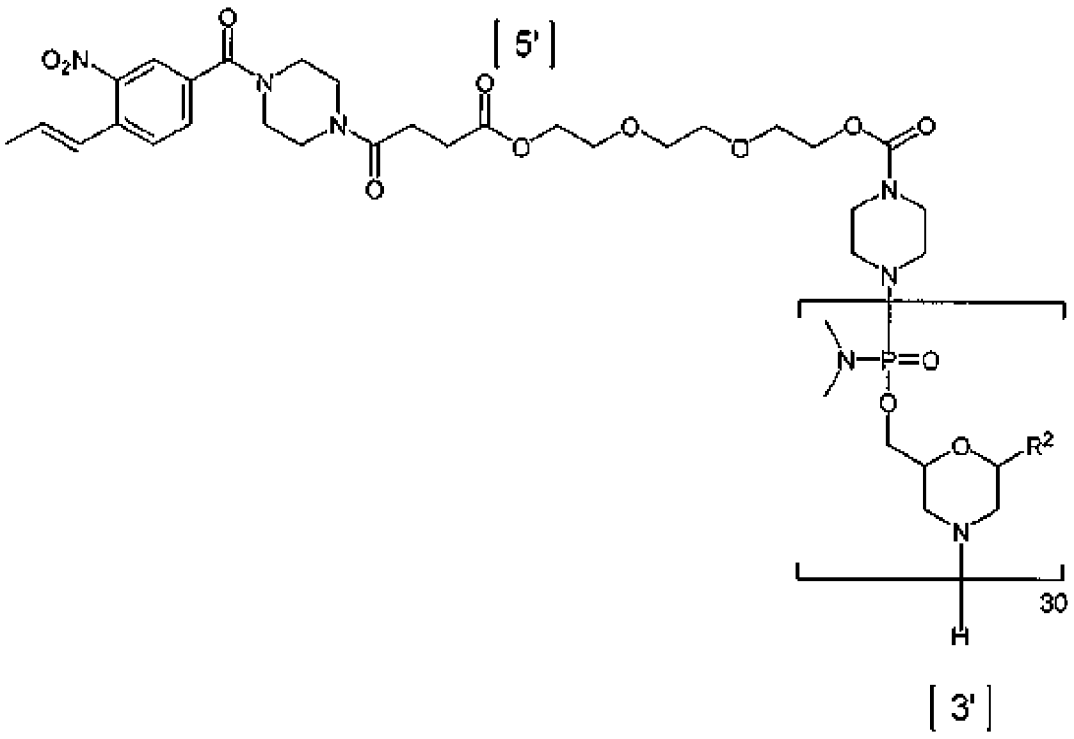

(I), 及


(PG)。

在另一實施例中，式(A10)化合物為上文所示之式(X)。

在該等化合物之另一實施例中，載體介質包含具有1%交聯二乙烯基苯之聚苯乙烯。

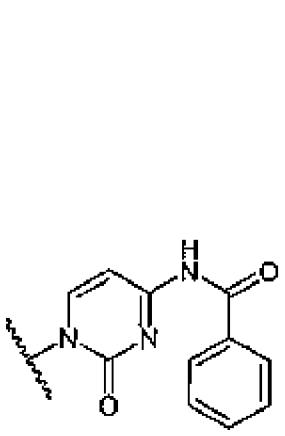
在另一態樣中，本文提供式(XI)化合物：



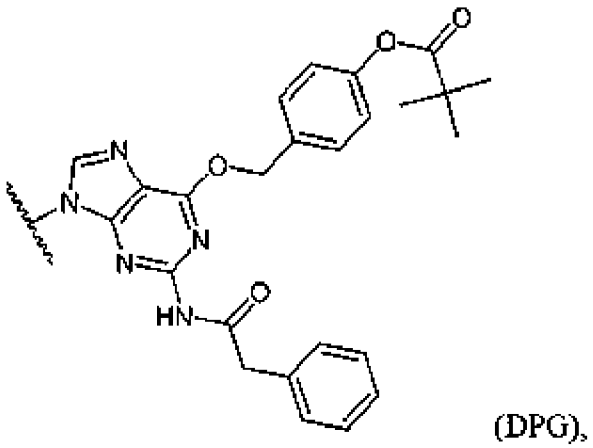
(XI)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

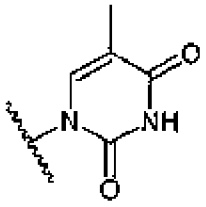
R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



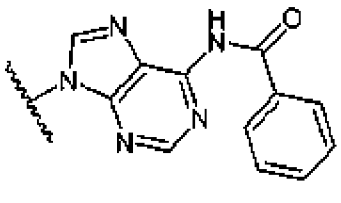
(PC)，



(DPG)，



(T)，及

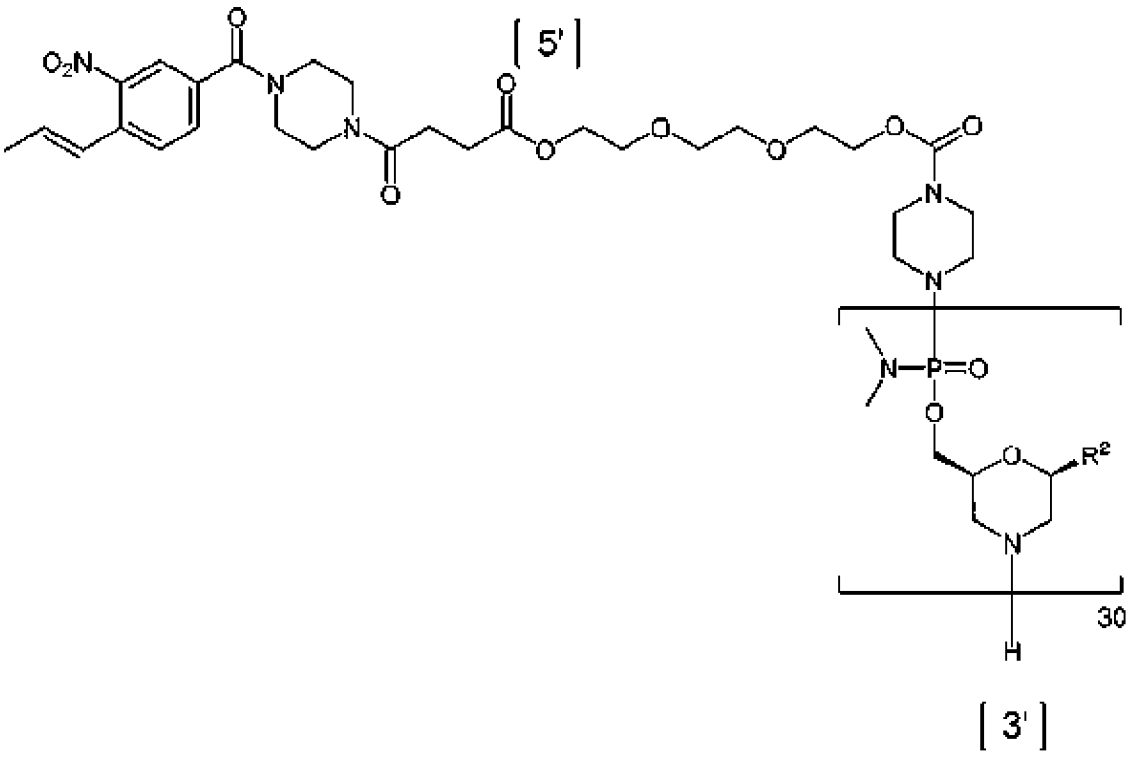


(PA)，且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

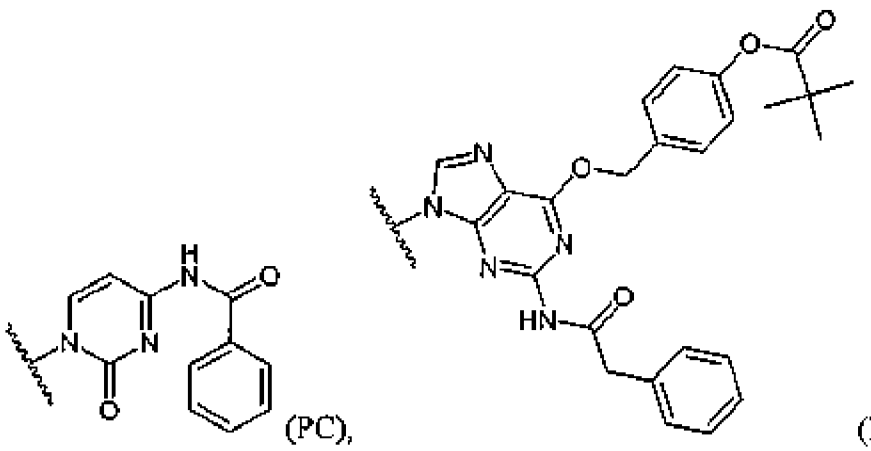
在一個實施例中，式(XI)化合物為式(XIa)：



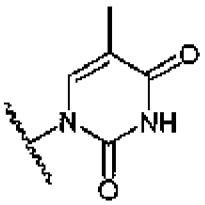
(XIa)，

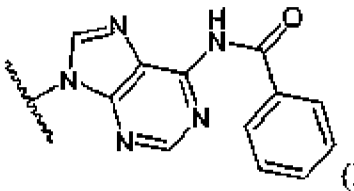
或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^2在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：


(PC),

(DPG),

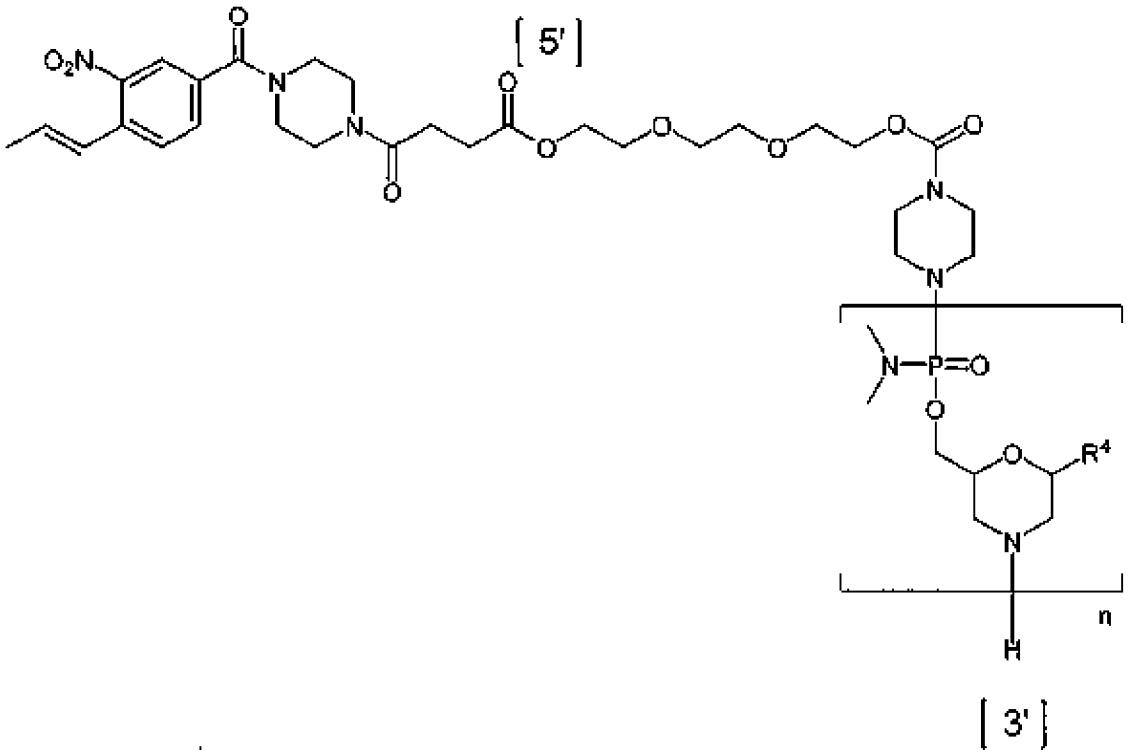

(T), 及


(PA), 且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

在另一態樣中，本文提供式(A11)化合物：



(A11)，

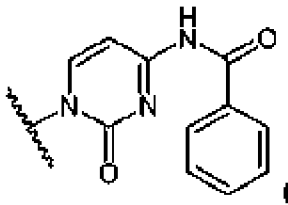
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

n係10至40之整數；

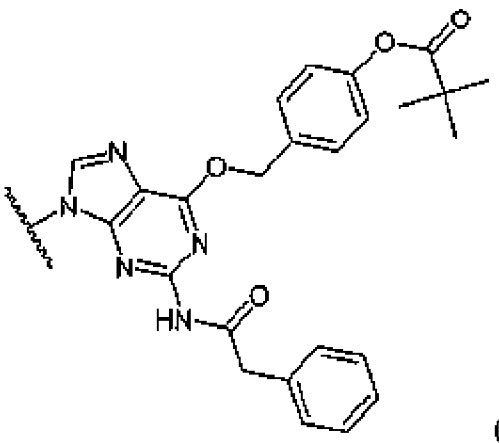
R^1係載體介質；

R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；且

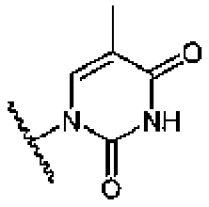
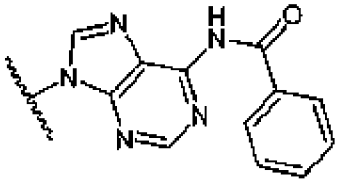
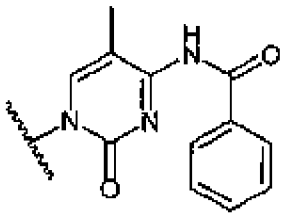
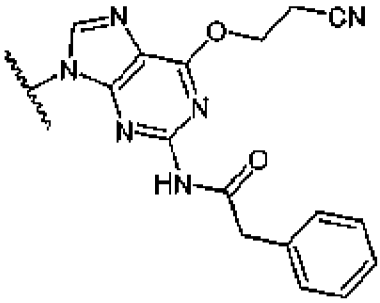
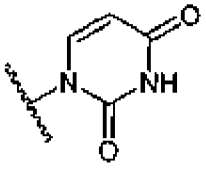
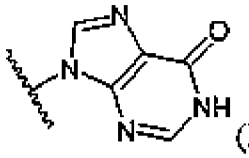
R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：



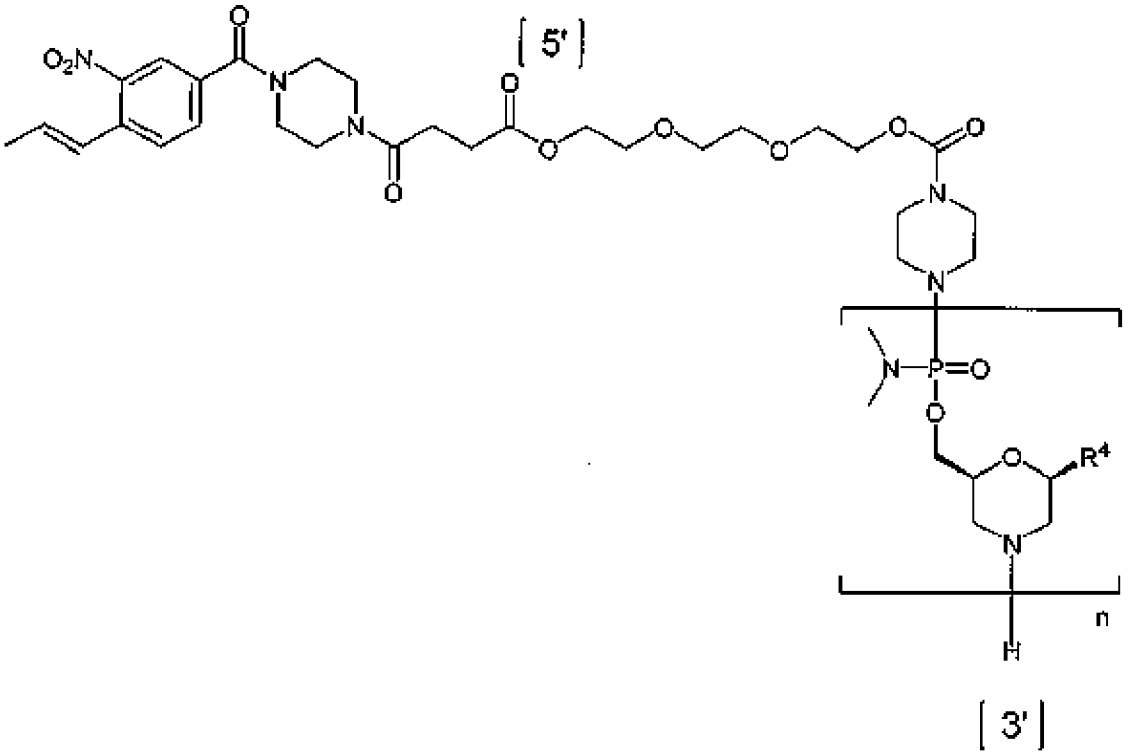
(PC),



(DPG),


(T),

(PA),

(P5mC),


(U),

(I), 及
(PG)。

在一個實施例中，式(A11)化合物為式(A11a)：



(A11a)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

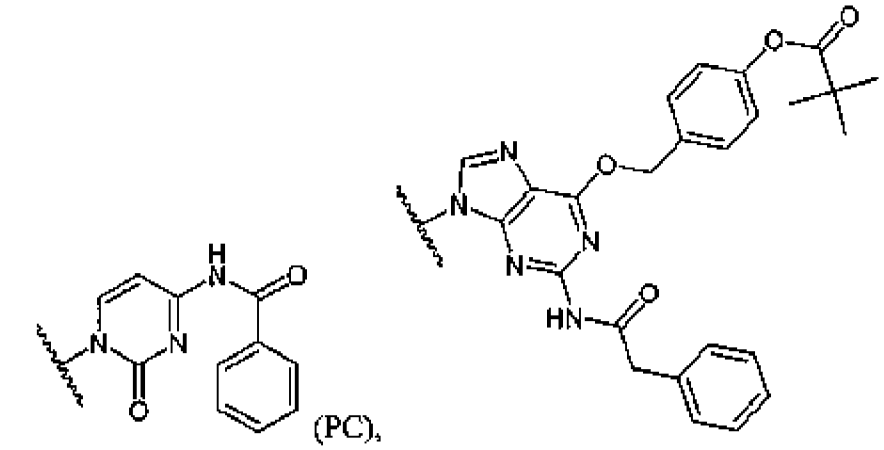
n係10至40之整數；

R^1係載體介質；

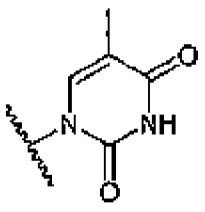
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧

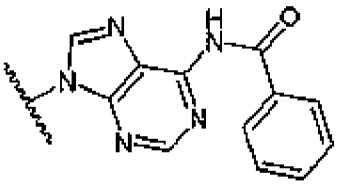
基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；且

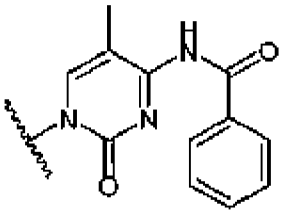
R^4在每次出現時係獨立地選自由以下組成之群：

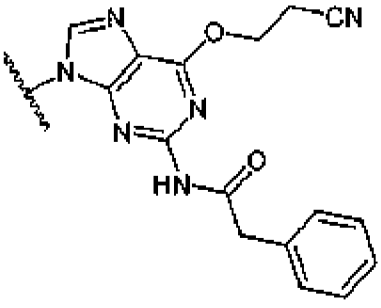

(PC),

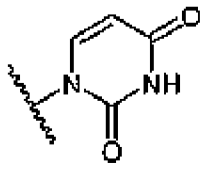
(DPG),

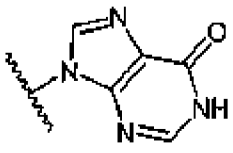

(T),


(PA),


(P5mC),


(PG)。


(U),


(I), 及

在另一實施例中，式(A11)化合物為上文所示之式(XI)。

寡聚物

基於嗎啉代之亞單元之重要性質包括：1) 以寡聚形式藉由穩定不帶電或帶正電骨架鏈接鏈接之能力；2) 支持核苷酸鹼基(例如腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸苷、尿嘧啶、5-甲基-胞嘧啶及次黃嘌呤)從而使得所形成之聚合物可與鹼基互補之靶標核酸(包括靶標RNA)雜交之能力；3) 寡聚物主動或被動轉運至哺乳動物細胞中之能力；及4) 寡聚物及寡聚物: RNA異源雙鏈體分別抵抗RNAse及RNase H降解之能力。

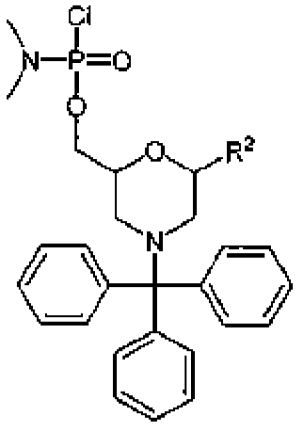
在一些實施例中，反義寡聚物含有鹼基修飾或取代。舉例而言，可選擇某些核鹼基以增加本文所闡述之反義寡聚物之結合親和力。已顯示，5-甲基胞嘧啶取代將核酸雙鏈體穩定性增加0.6-1.2℃，且可併入至本文中所闡述之反義寡聚物中。在一個實施例中，寡聚物之至少一個嘧啶鹼基包含5-經取代之嘧啶鹼基，其中嘧啶鹼基係選自由以下組成之群：胞嘧啶、胸腺嘧啶及尿嘧啶。在一個實施例中，5-經取代之嘧啶鹼基係5-甲基胞嘧啶。在另一實施例中，寡聚物之至少一個嘌呤鹼基包含次黃嘌呤。

基於嗎啉代之寡聚物(包括反義寡聚物)詳細闡述於(例如)美國專利第5,698,685號、第5,217,866號、第5,142,047號、第5,034,506號、第5,166,315號、第5,185,444號、第5,521,063號、第5,506,337號、第8,299,206號及第8, 076,476號，國際專利申請公開案第WO/2009/064471號及第WO/2012/043730號，及Summerton等人， (1997, Antisense and Nucleic Acid Drug Development, 7, 187-195)中，其每一者均係以全文引用的方式併入本文中。

本揭示內容之寡聚化合物可具有不對稱中心、手性軸及手性平面(如(例如) E. L. Eliel及S. H. Wilen，Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, 第1119-1190頁，及March, J.，Advanced Organic Chemistry, 第3版, 第 4章, John Wiley & Sons, New York (1985)中所闡述)，且可作為外消旋物、外消旋混合物及作為個別非鏡像異構物發生，以及其所有可能之異構物及混合物，包括光學異構物。本文中具體提及之本揭示內容之寡聚化合物(不對其立體化學作出任何指示)意欲表示其所有可能之異構物及混合物。

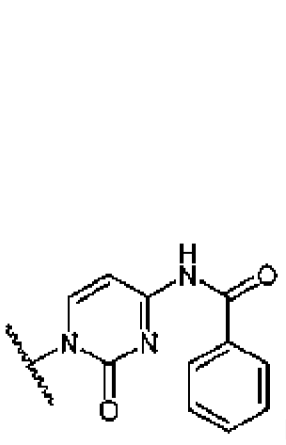
具體而言，不希望受限於任何特定理論，本揭示內容之寡聚化合物

如本文中所論述係自經活化之嗎啉代亞單元製備，該等經活化之嗎啉代亞單元包括此等非限制性實例(例如式(VIII)化合物)：

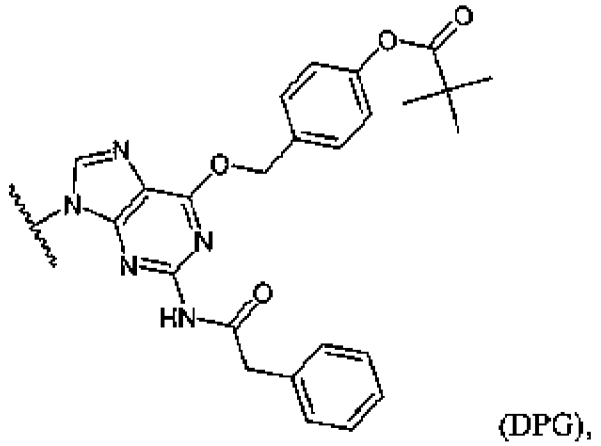


(VIII)；

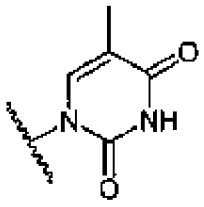
其中對於每一式(VIII)化合物，R^2係獨立地選自由以下組成之群：



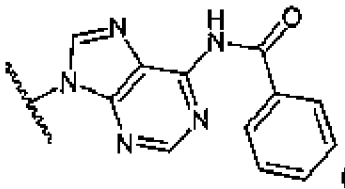
(PC),



(DPG),

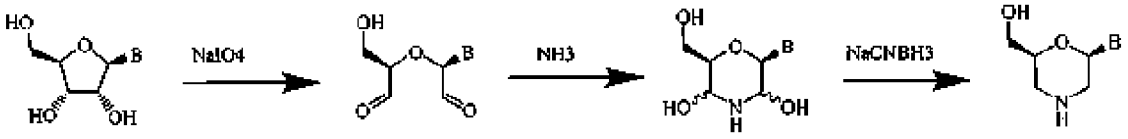


(T), 及



(PA)。

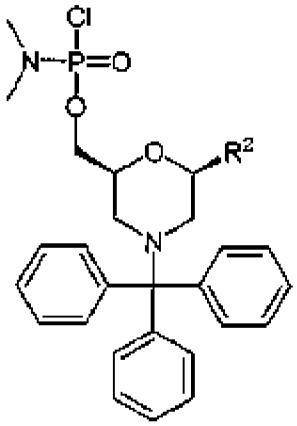
上文所提及之式(VIII)化合物中之每一者可自(例如)如下文所繪示之相應β-D-呋喃核糖基製備：



參見Summerton等人，Antisense & Nucleic Acid Drug Dev.7:187-

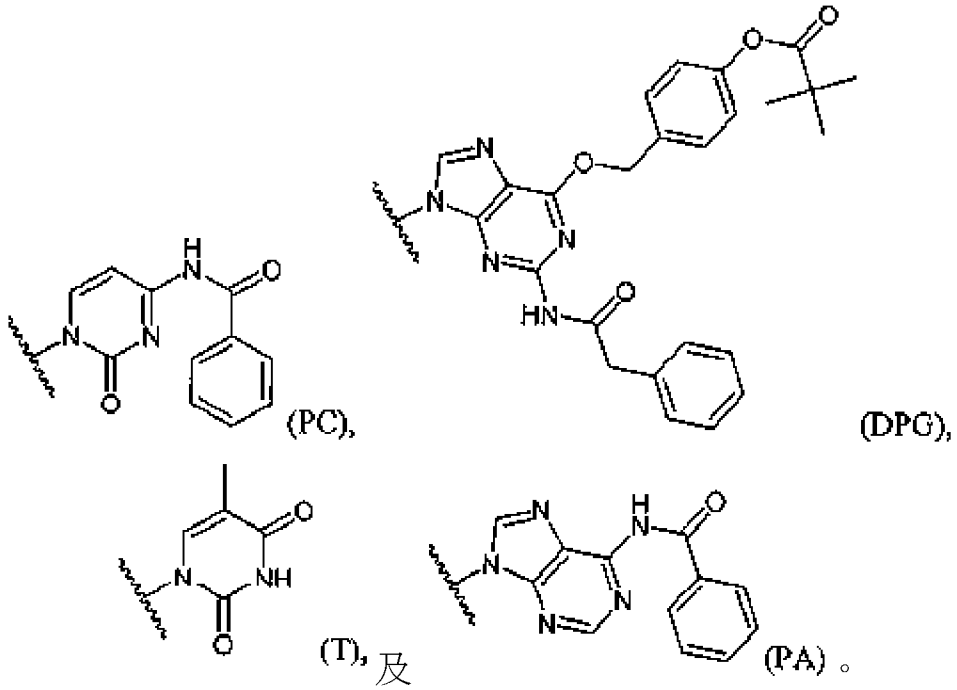
195 (1997)。不受限於任何特定理論，兩個手性碳之立體化學在合成條件下保留，使得可基於選擇(例如) α-L-呋喃核糖基、α-D-呋喃核糖基、β-L-呋喃核糖基或β-D-呋喃核糖基起始材料產生每一嗎啉代亞單元之多種可能之立體異構物。

舉例而言，在一些實施例中，本揭示內容之式(VIII)化合物可為式(VIIIa)：



(VIIIa)；

其中對於每一式(VIIIa)化合物，R^2係獨立地選自由以下組成之群：



(PC), (DPG), (T), 及 (PA)。

不受限於任何特定理論，舉例而言，將10至40種式(VIII)化合物併入

至本揭示內容之寡聚化合物中可產生多種可能之立體異構物。

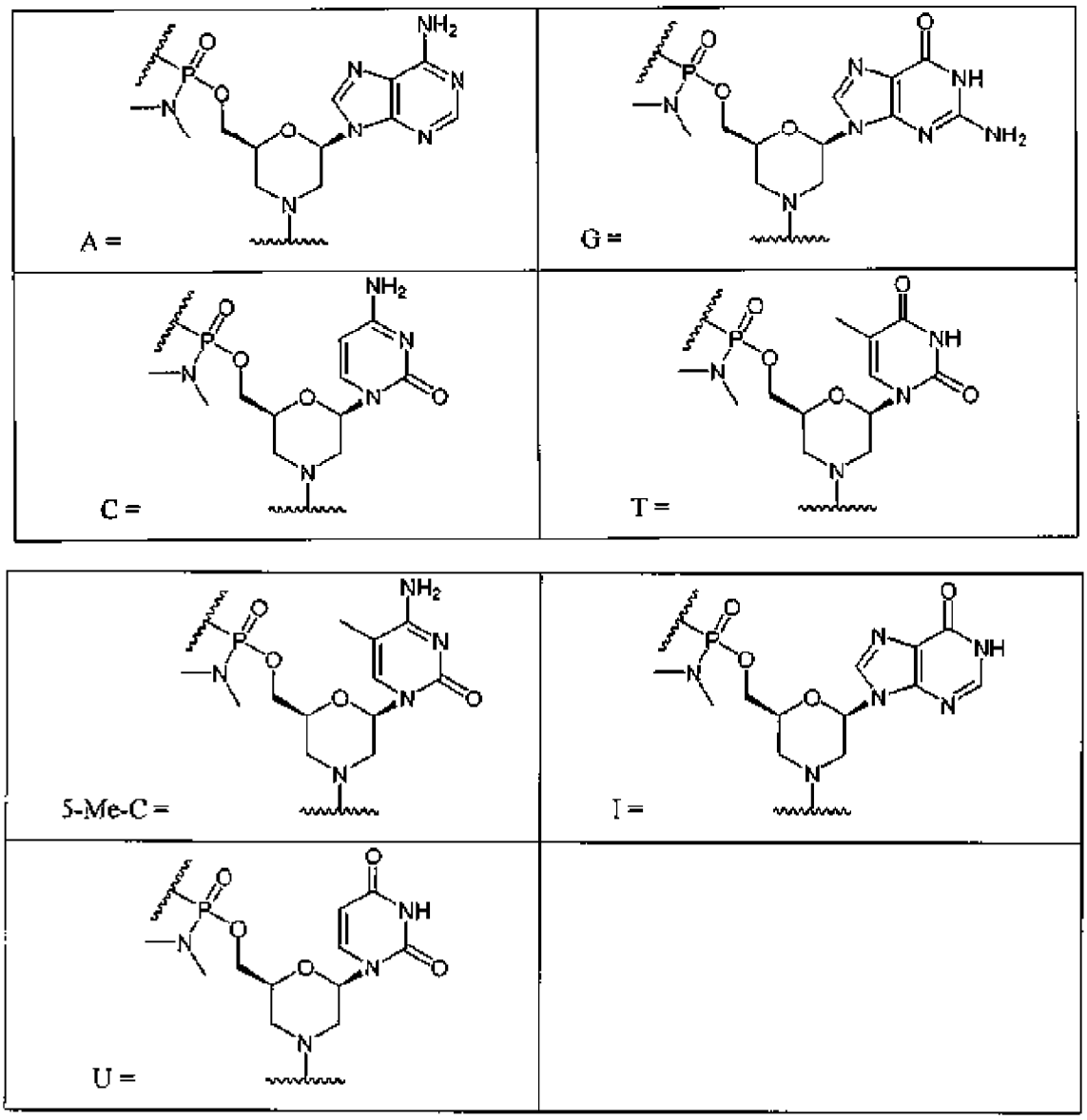
不希望受限於任何特定理論，本揭示內容之寡聚化合物包含一或多個含磷亞單元間，其在每一磷處產生手性中心，其每一者指定為如業內所理解之「Sp」或「Rp」構型。不希望受限於任何特定理論，此手性產生立體異構物，該等立體異構物具有相同之化學組成，但其原子之三維排列卻不同。

不希望受限於任何特定理論，每一磷亞單元間鏈接之構型在(例如)本揭示內容之寡聚化合物之合成期間隨機發生。不希望受限於任何特定理論，合成製程產生指數級大量之本揭示內容之寡聚化合物之立體異構物，此乃因本揭示內容之寡聚化合物包含多個磷亞單元間鏈接，其中每一磷亞單元間鏈接具有隨機手性構型。具體而言，不希望受限於任何特定理論，額外嗎啉代亞單元之每一亞單元間鏈接使得產物立體異構物之數量加倍，因此本揭示內容之寡聚化合物之習用製備實際上係2^N種立體異構物之高度異質混合物，其中N表示磷亞單元間鏈接之數量。

因此，除非另有指示，否則包括所有此等異構物(包括非鏡像異構及鏡像異構混合物)及純鏡像異構物及非鏡像異構物，例如當來自一或多個立體中心之一或多個鍵由「-」或「~~」或業內將理解之等效形式指示時。

表1繪示本文所闡述之方法中提供之嗎啉代亞單元之各個實施例。

表1：嗎啉代亞單元之各個實施例。

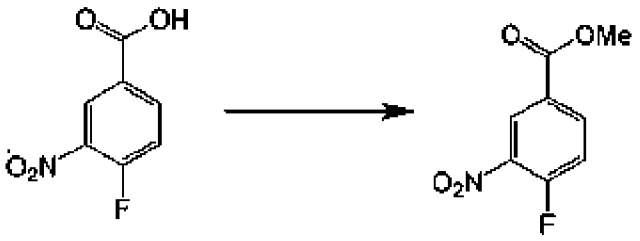


實例

出於說明及闡述本揭示內容之某些具體實施例之目的，於下文闡述各實例。然而，申請專利範圍之範圍決不以任何方式受限於本文中所述之實例。熟習此項技術者將明瞭所揭示實施例之各種改變及修改，且可在不背離本揭示內容之精神及隨附申請專利範圍之範圍的情況下作出此等改變及修改，其包括(但不限於)與本揭示內容之化學結構、取代基、衍生物、調配物或方法相關之彼等。本文方案中之結構中之變量的定義與本文中所呈現之各式中之相應位置之彼等相稱。

實例1：NCP2錨合成

1. 4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯(**1**)之製備

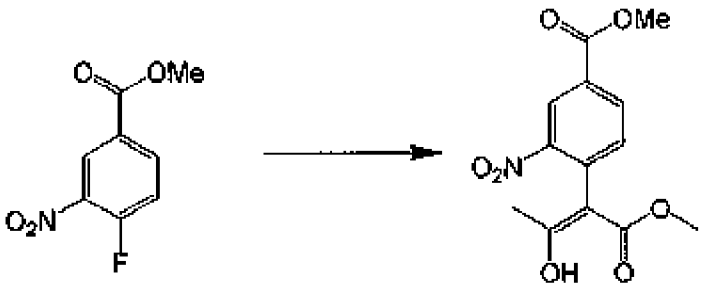


1

向100 L燒瓶裝填12.7 kg之4-氟-3-硝基苯甲酸，並添加40 kg甲醇及2.82 kg濃硫酸。將混合物在回流下(65℃)攪拌36小時。使反應混合物冷卻至0℃。在38℃下形成晶體。將混合物在0℃下保持4小時，然後在氮下過濾。洗滌100 L燒瓶，並用10 kg已冷卻至0℃之甲醇洗滌濾餅。將固體濾餅在漏斗上乾燥1小時，轉移至托盤，並在真空烘箱中在室溫下乾燥至13.695 kg 4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯(100%產率；HPLC 99%)之恆重。

2. 3-硝基-4-(2-側氧基丙基)苯甲酸之製備

A. (Z)-4-(3-羥基-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-烯-2-基)-3-硝基苯甲酸甲基酯(**2**)

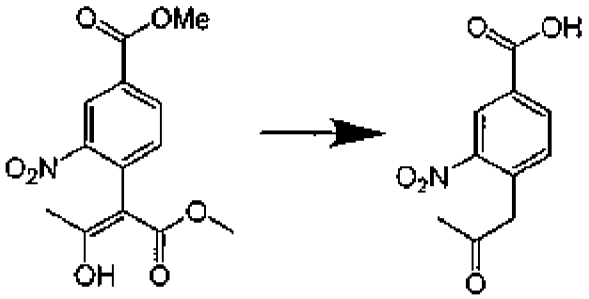


1 **2**

向100 L燒瓶裝填3.98 kg來自先前步驟之4-氟-3-硝基苯甲酸甲基酯(**1**)、9.8 kg DMF、2.81 kg乙醯乙酸甲基酯。將混合物攪拌並冷卻至0℃。向此經約4小時添加3.66 kg DBU，同時將溫度維持在5℃或5℃以下。將混合物再攪拌1小時。向反應燒瓶添加8.15 kg檸檬酸於37.5 kg純化水中之溶液，同時將反應溫度維持在15℃或15℃以下。添加之後，將反

應混合物再攪拌30分鐘，然後在氮下過濾。使濕濾餅與14.8 kg純化水一起返回至100 L燒瓶。將漿液攪拌10分鐘，然後過濾。使濕餅再次返回至100 L燒瓶，與14.8 kg純化水一起製漿10分鐘，並過濾為粗製(Z)-4-(3-羥基-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-烯-2-基)-3-硝基苯甲酸甲基酯。

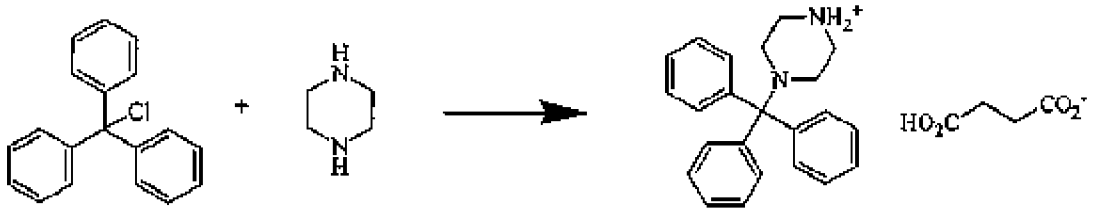
B. 3-硝基-4-(2-側氧基丙基)苯甲酸



2 3

在氮下將粗製(Z)-4-(3-羥基-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-烯-2-基)-3-硝基苯甲酸甲基酯裝填至100 L反應燒瓶。向此添加14.2 kg 1,4-二噁烷並攪拌。經2小時向混合物添加16.655 kg濃HCl及13.33 kg純化水(6 M HCl)之溶液，同時將反應混合物之溫度維持在15℃以下。當添加完成時，將反應混合物在回流下(80℃)加熱24小時，冷卻至室溫並在氮下過濾。將固體濾餅與14.8 kg純化水一起研磨，過濾，再與14.8 kg純化水一起研磨並過濾。使固體與39.9 kg DCM一起返回至100 L燒瓶，並在攪拌下回流1小時。添加1.5 kg純化水以溶解剩餘固體。將底部有機層分離至預熱之72 L燒瓶，然後返回至乾淨之乾100 L燒瓶。使溶液冷卻至0℃，保持1小時，然後過濾。用每次9.8 kg DCM及5 kg庚烷之溶液將固體濾餅洗滌兩次，然後在漏斗上進行乾燥。將固體轉移至托盤並乾燥至1.855 kg 3-硝基-4-(2-側氧基丙基)苯甲酸之恆重。化合物**1**之總產率為42%。HPLC 99.45%。

3. N-三苯甲基六氫吡嗪琥珀酸鹽(NTP)之製備

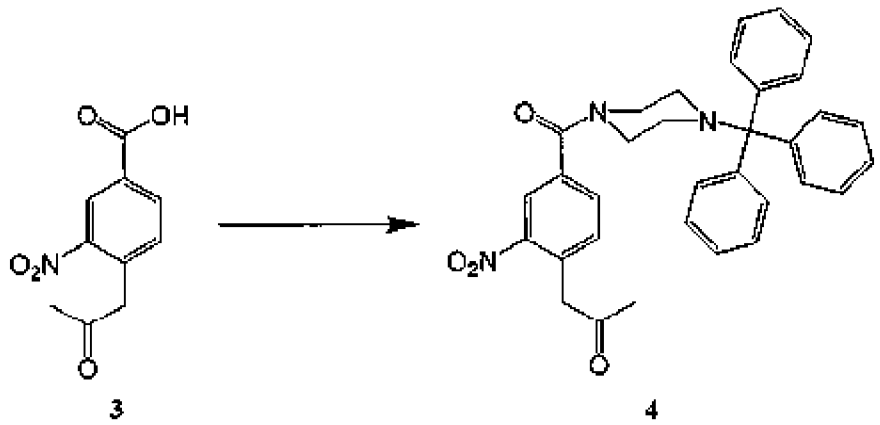


在氮下向72 L夾套燒瓶裝填1.805 kg三苯基氯甲烷及8.3 kg甲苯(TPC溶液)。攪拌混合物直至固體溶解。在氮下向100 L夾套反應燒瓶添加5.61 kg六氫吡嗪、19.9 kg甲苯及3.72 kg甲醇。將混合物攪拌並冷卻至0℃。經4小時分多次向此緩慢添加TPC溶液，同時將反應溫度維持在10℃或10℃以下。將混合物在10℃下攪拌1.5小時，然後使其升溫至14℃。將32.6 kg純化水裝填至72 L燒瓶，然後轉移至100 L燒瓶，同時將內部批料溫度維持在20+/-5℃。使各層分離，並將底部水層分離並儲存。用每次32 kg之純化水將有機層萃取三次，並將水層分離且與儲存水溶液合併。

使剩餘有機層冷卻至18℃，並分多次將847 g琥珀酸於10.87 kg純化水中之溶液緩慢添加至有機層。將混合物在20+/-5℃下攪拌1.75小時。過濾混合物，並將固體用2 kg TBME及2 kg丙酮洗滌，然後在漏斗上進行乾燥。將濾餅與每次5.7 kg之丙酮一起研磨兩次並過濾，且在研磨之間用1 kg丙酮洗滌。將固體在漏斗上乾燥，然後轉移至托盤並在真空烘箱中在室溫下乾燥至2.32 kg NTP之恆重。產率80%。

4. (4-(2-羥基丙基)-3-硝基苯基)(4-三苯甲基六氫吡嗪-1-基)甲酮之製備

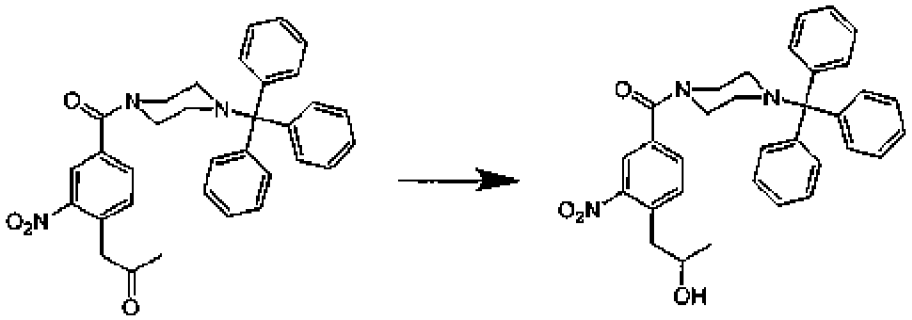
A. 1-(2-硝基-4(4-三苯甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)丙-2-酮之製備



3 4

在氮下向100 L夾套燒瓶裝填2 kg 3-硝基-4-(2-側氧基丙基)苯甲酸(**3**)、18.3 kg DCM、1.845 kg N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (EDC.HCl)。攪拌溶液直至形成均質混合物為止。在室溫下經30分鐘添加3.048 kg NTP並攪拌8小時。將5.44 kg純化水添加至反應混合物並攪拌30分鐘。使各層分離，並將含有產物之底部有機層排乾並儲存。用5.65 kg DCM將水層萃取兩次。合併之有機層用1.08 kg氯化鈉於4.08 kg純化水中之溶液洗滌。使有機層經1.068 kg硫酸鈉乾燥並過濾。用1.3 kg DCM洗滌硫酸鈉。將合併之有機層與252 g矽膠一起製漿並藉助含有252 g矽膠床之過濾漏斗過濾。用2 kg DCM洗滌矽膠床。將合併之有機層在旋轉蒸發儀上蒸發。將4.8 kg THF添加至殘餘物且然後在旋轉蒸發儀上蒸發直至達到於THF中2.5體積之粗製1-(2-硝基-4(4-三苯甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)丙-2-酮為止。

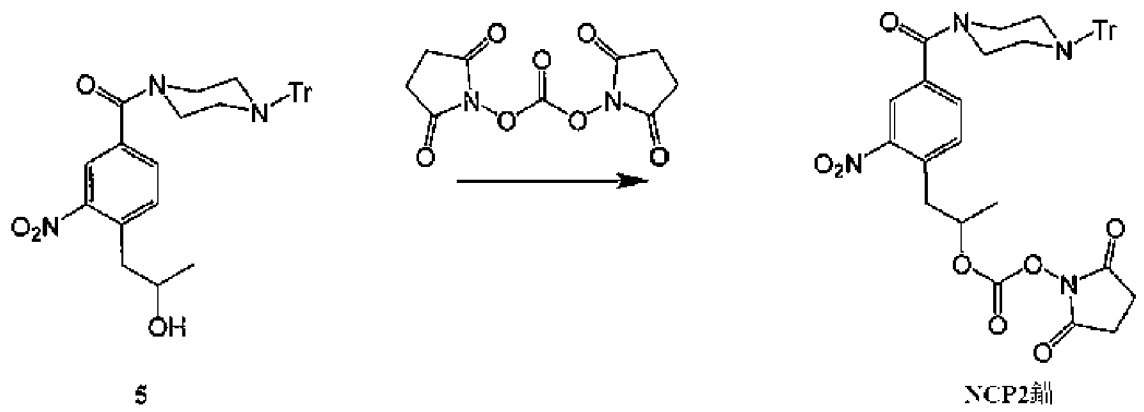
B. (4-(2-羥基丙基)-3-硝基苯基)(4-三苯甲基六氫吡嗪-1-基)甲酮(**5**)之製備



4 5

在氮下向100 L夾套燒瓶裝填3600 g來自先前步驟之**4**及9800 g THF。使攪拌溶液冷卻至≤5℃。將溶液用11525 g乙醇稀釋且在≤5℃下經約2小時添加194 g硼氫化鈉。將反應混合物在≤5℃下再攪拌2小時。用約1.1 kg氯化銨於約3 kg水中之溶液藉由緩慢添加以將溫度維持在≤10℃來使反應淬滅。將反應混合物再攪拌30分鐘，過濾以去除無機物，且重新裝填至100 L夾套燒瓶並用23 kg DCM萃取。分離有機層，並用每次4.7 kg之DCM將水層再萃取兩次。將合併之有機層用約800 g氯化鈉於約3 kg水中之溶液洗滌，然後經2.7 kg硫酸鈉乾燥。過濾懸浮液，並用2 kg DCM洗滌濾餅。將合併之濾液濃縮至2.0體積，用約360 g乙酸乙酯稀釋並蒸發。在氮下將粗產物裝載至填充有DCM之4 kg二氧化矽之矽膠柱上，並用於7.2 kg DCM中之2.3 kg乙酸乙酯溶析。將合併部分蒸發並將殘餘物溶於11.7 kg甲苯中。過濾甲苯溶液並用每次2 kg之甲苯將濾餅洗滌兩次。將濾餅乾燥至2.275 kg化合物**5**之恆重(自化合物**3** 46%產率) HPLC 96.99%。

5. (1-(2-硝基-4-(4-三苯基甲基六氫吡嗪-1羰基)苯基)丙-2-基)碳酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯之製備(**NCP2錨**)



5　　NCP2錨

在氮下向100 L夾套燒瓶裝填4.3 kg化合物**5** (基於殘餘甲苯藉由H^1 NMR調整重量；此後相應地縮放所有試劑之規模)及12.7 kg 吡啶。向此裝填3.160 kg DSC (78.91重量%，H^1 NMR)，同時將內部溫度維持在≤35℃。將反應混合物在周圍環境下老化約22小時，然後過濾。用200 g吡啶洗滌濾餅。在兩個各自包含½濾液體積之批料中，將濾液洗滌液緩慢裝填至含有約11 kg檸檬酸於約50 kg水中之溶液之100 L夾套燒瓶並攪拌30分鐘以容許固體沈澱。利用過濾漏斗收集固體，用4.3 kg水/洗滌洗滌兩次，並在真空下在過濾漏斗上乾燥。

將合併之固體裝填至100 L夾套燒瓶並溶解於28 kg DCM中，並用900 g碳酸鉀於4.3 kg水中之溶液洗滌。1小時後，使各層分離並去除水層。用10 kg水洗滌有機層，分離，並經3.5 kg硫酸鈉乾燥。將DCM過濾，蒸發，並在真空下乾燥至6.16 kg **NCP2錨**(114%產率)。

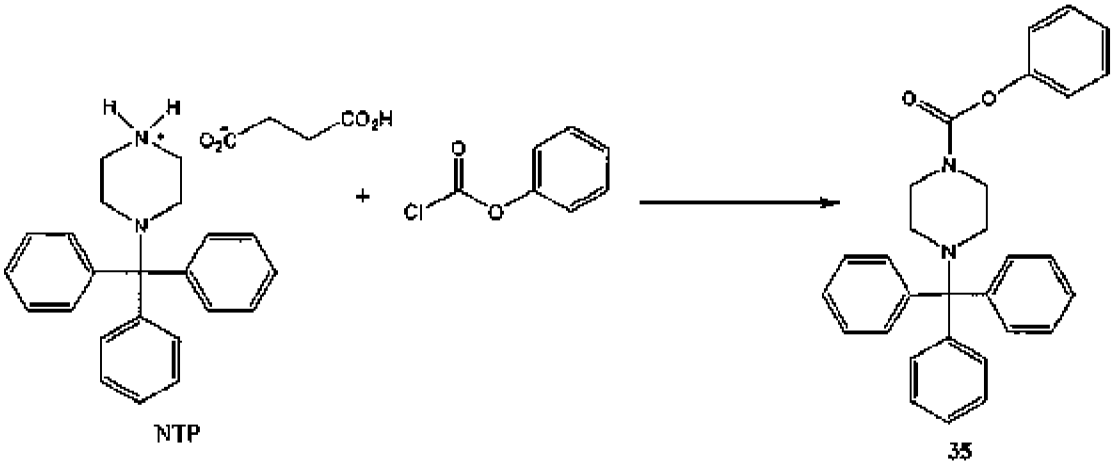
實例2：載錨樹脂合成

向具有特氟龍停止旋塞之75 L固相合成反應器裝填約52 L NMP及2300 g胺基甲基聚苯乙烯樹脂。將樹脂在NMP中攪拌以溶脹約2小時，然後排乾。將樹脂用約4 L DCM /洗滌洗滌兩次，然後用39 L中和溶液/洗滌洗滌兩次，然後用39 L DCM /洗滌洗滌兩次。將NCP2錨溶液緩慢添加至攪拌樹脂溶液，在室溫下攪拌24小時並排乾。將樹脂用39 L NMP /洗滌

洗滌四次，並用39 L DCM /洗滌洗滌六次。將樹脂用½ DEDC封端溶液處理並攪拌30分鐘，排乾，並用第二個½ DEDC封端溶液處理並攪拌30分鐘且排乾。將樹脂用39 L DCM /洗滌洗滌六次，然後於烘箱中乾燥至3573.71 g載錨樹脂之恆重。

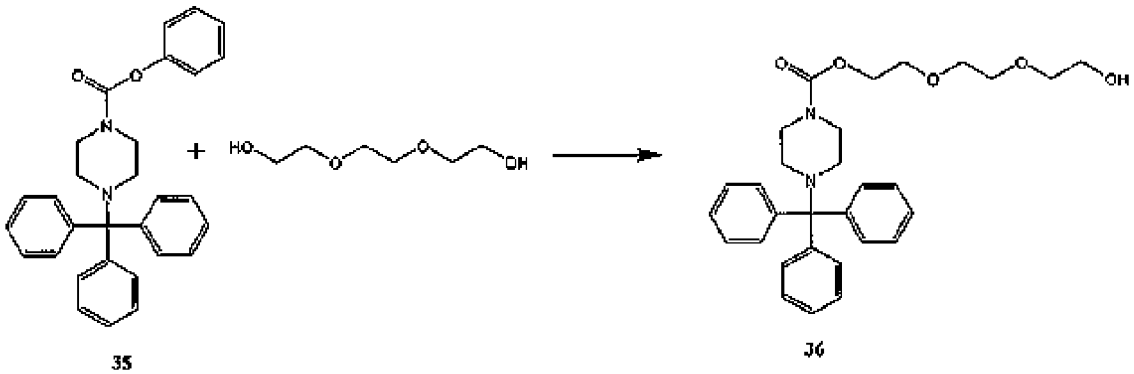
實例3：經活化之EG3尾之製備(參見圖[2])

1. 三苯甲基六氫吡嗪胺基甲酸苯基酯35之製備



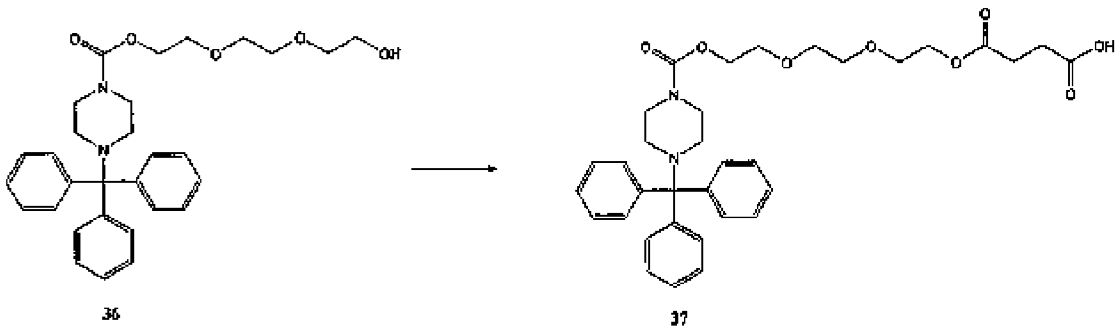
向NTP於二氯甲烷(6 mL/g NTP)中之冷卻懸浮液添加碳酸鉀(3.2 eq)於水(4 mL/g碳酸鉀)中之溶液。向此兩相混合物緩慢添加氯甲酸苯基酯(1.03 eq)於二氯甲烷(2 g/g氯甲酸苯基酯)中之溶液。將反應混合物升溫至20℃。在反應完成後(1-2小時)，分離各層。用水洗滌有機層，並經無水碳酸鉀乾燥。產物35係藉由自乙腈結晶來分離。產率=80%

2. 胺基甲酸酯醇36之製備



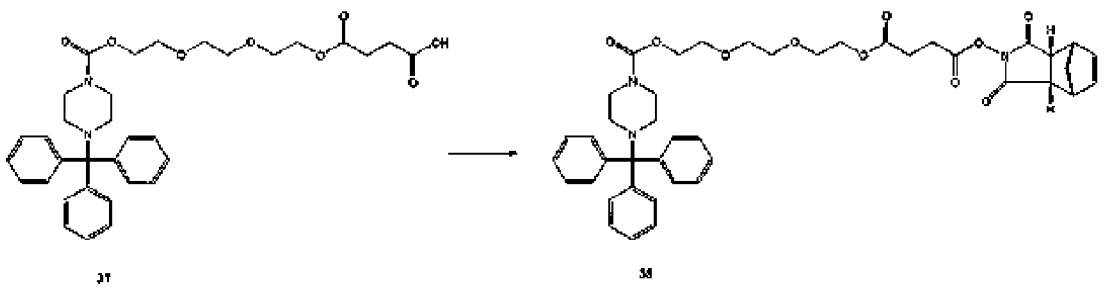
將氫化鈉(1.2 eq)懸浮於1-甲基-2-吡咯啶酮(32 mL/g氫化鈉)中。向此懸浮液添加三乙二醇(10.0 eq)及化合物35 (1.0 eq)。將所得漿液加熱至95℃。在反應完成後(1-2小時)，使混合物冷卻至20℃。向此混合物添加30%二氯甲烷/甲基第三丁基醚(v:v)及水。用NaOH水溶液、琥珀酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液相繼洗滌含有產物之有機層。產物36係藉由自二氯甲烷/甲基第三丁基醚/庚烷結晶來分離。產率=90%。

3. EG3尾酸37之製備



向化合物36於四氫呋喃(7 mL/g 36)中之溶液添加琥珀酸酐(2.0 eq)及DMAP (0.5 eq)。將混合物加熱至50℃。在反應完成後(5小時)，使混合物冷卻至20℃並利用NaHCO3水溶液調整至pH 8.5。添加甲基第三丁基醚，並將產物萃取至水層中。添加二氯甲烷，並利用檸檬酸水溶液將混合物調整至pH 3。用pH=3之檸檬酸鹽緩衝劑及飽和氯化鈉水溶液之混合物洗滌含有產物之有機層。37之此二氯甲烷溶液不經分離即用於化合物38之製備中。

4. 經活化之EG3尾38之製備



向化合物37之溶液添加N-羥基-5-降冰片烯-2,3-二甲酸醯亞胺(HONB) (1.02 eq)、4-二甲基胺基吡啶(DMAP) (0.34 eq)且然後1-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC) (1.1 eq)。將混合物加熱至55℃。在反應完成後(4-5小時)，使混合物冷卻至20℃，並相繼用1:1 0.2 M檸檬酸/鹽水及鹽水洗滌。二氯甲烷溶液經歷溶劑交換為丙酮且然後為N,N-二甲基甲醯胺，且產物係藉由自丙酮/N,N-二甲基甲醯胺沈澱至飽和氯化鈉水溶液中來分離。將粗產物於水中重新製漿若干次來去除殘餘N,N-二甲基甲醯胺及鹽。產率=自化合物36 70%之經活化之EG3尾38。

實例4：依替利森[寡聚化合物(XII)]粗製原料藥之50 L固相合成

1. 材料

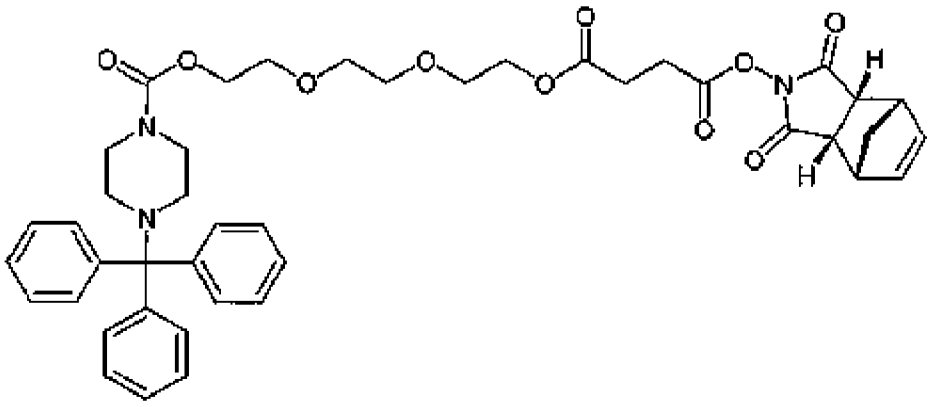
表2：起始材料

材料名稱	化學名稱	CAS編號	化學式	分子量
經活化之A亞單元	磷醯胺氯酸, *N,N*-二甲基-,[6-[6-(苯甲醯基胺基)-9H-嘌呤-9-基]-4-(三苯基甲基)-2-嗎啉基]甲基酯	1155373-30-0	$C_{38}H_{37}ClN_7O_4P$	722.2
經活化之C亞單元	磷醯胺氯酸, *N,N*-二甲基-,[6-[4-(苯甲醯基胺基)-2-側氧基-1(2H)-嘧啶基]-4-(三苯基甲基)-2-嗎啉基]甲基酯	1155373-31-1	$C_{37}H_{37}ClN_5O_5P$	698.2
經活化之DPG亞單元	丙酸, 2,2-二甲基-,4-[[[9-[6-[[[氯(二甲基胺基)氧膦基]氧基]甲基]-4-(三苯基甲基)-2-嗎啉基]-2-[(2-苯基乙醯基)胺基]-9H-嘌呤-6-基]氧基]甲基]苯基酯	1155309-89-9	$C_{51}H_{53}ClN_7O_7P$	942.2

經活化之T亞單元	磷醯胺氯酸, *N*,*N*-二甲基-,[6-(3,4-二氫-5-甲基-2,4-二側氧基-1(2H)-嘧啶基)]-4-(三苯基甲基)-2-嗎啉基]甲基酯	1155373-34-4	$C_{31}H_{34}ClN_4O_5P$	609.1
經活化之EG3尾	丁二酸，1-[3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-六氫-1,3-二側氧基-4,7-橋亞甲基-2H-異吲哚-2-基] 4-[2-[2-[2-[[[4-(三苯基甲基)-1-六氫吡嗪基]羰基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]酯	1380600-06-5	$C_{43}H_{47}N_3O_{10}$	765.9

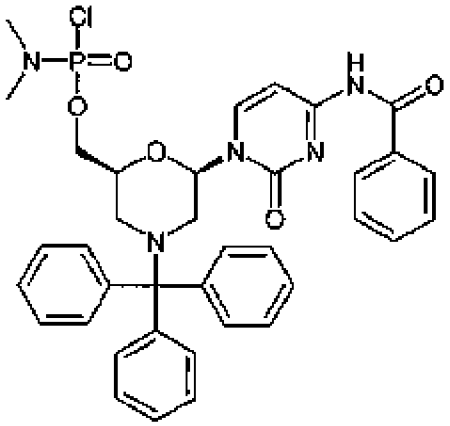
起始材料之化學結構：

A. 經活化之EG3尾



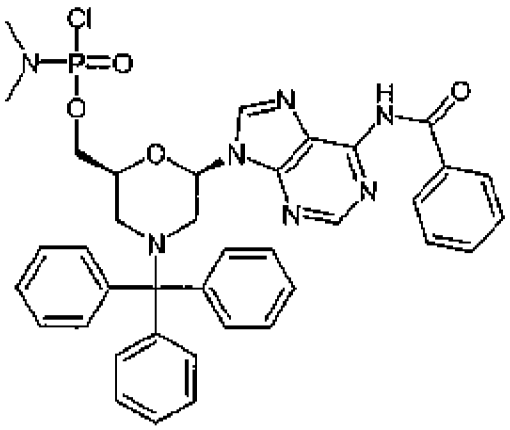
化合物(B)

B. 經活化之C亞單元(對於製備，參見美國專利第8,067,571號)



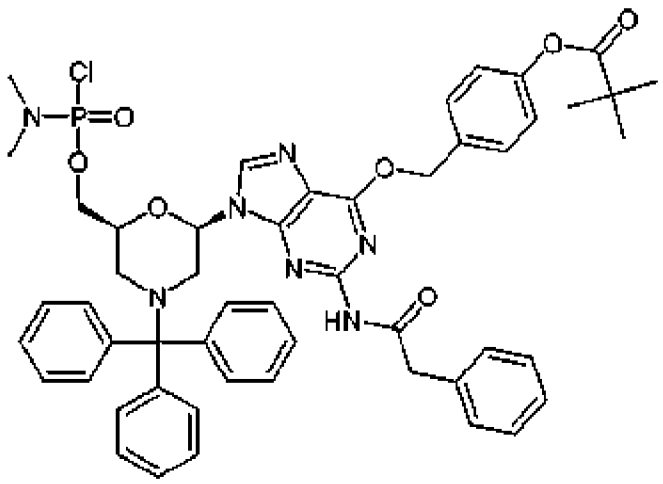
化合物(C1)

C. 經活化之A亞單元(對於製備，參見美國專利第8,067,571號)



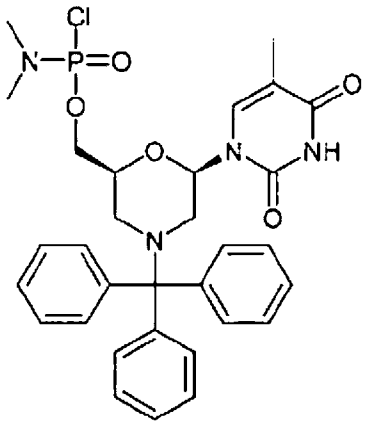
化合物(D1)

D. 經活化之DPG亞單元(對於製備，參見WO 2009/064471)



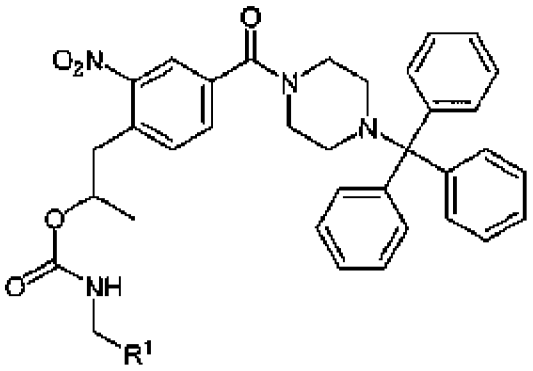
化合物(E1)

E. 經活化之T亞單元(對於製備，參見WO 2013/082551)



化合物(F1)

F. 載錨樹脂



式(I)

其中R^1係載體介質。

表3：用於依替利森粗製原料藥之固相寡聚物合成之溶液之描述

溶液名稱	溶液組成
NCP2錨溶液	37.5 L NMP及1292 g NCP2錨
DEDC封端溶液	4.16 L二碳酸二乙基酯(DEDC)、3.64 L NEM及33.8 L DCM
CYTFA溶液	2.02 kg 4-氰基吡啶、158 L DCM、1.42 L TFA、39 L TFE及2 L純化水
中和溶液	35.3 L IPA、7.5 L DIPEA及106.5 L DCM
裂解溶液	1,530.04 g DTT、6.96 L NMP及2.98 L DBU

2. 依替利森粗製原料藥之合成

A. 樹脂溶脹

將750 g載錨樹脂及10.5 L NMP裝填至50 L矽烷化反應器並攪拌3小時。排乾NMP，並用每次5.5 L之DCM將載錨樹脂洗滌兩次及用每次5.5 L之30% TFE/DCM洗滌兩次。

B. 循環0: EG3尾偶合

用每次5.5 L之30% TFE/DCM將載錨樹脂洗滌三次並排乾，用5.5 L

CYTFA溶液洗滌15分鐘並排乾，且再次用5.5 L CYTFA溶液洗滌15分鐘而不排乾，向其裝填122 mL 1:1 NEM/DCM，並將懸浮液攪拌2分鐘且排乾。用5.5 L中和溶液將樹脂洗滌5分鐘兩次並排乾，然後用每次5.5 L之DCM洗滌兩次並排乾。將706.2 g經活化之EG3尾(MW 765.85)及234 mL NEM於3 L DMI中之溶液裝填至樹脂並在RT下攪拌3小時且排乾。用每次5.5 L之中和溶液將樹脂洗滌兩次(每次洗滌5分鐘)並用5.5 L之DCM洗滌一次且排乾。裝填374.8 g苯甲酸酐及195 mL NEM於2680 mL NMP中之溶液，並攪拌15分鐘且排乾。將樹脂與5.5 L中和溶液一起攪拌5分鐘，然後用5.5 L DCM洗滌一次且用每次5.5 L之30% TFE/DCM洗滌兩次。將樹脂懸浮於5.5 L 30% TFE/DCM中並保持14小時。

C. 亞單元偶合循環1-30

i. 偶合前處理

如表4中所描述在每一偶合循環之前，將樹脂：1) 用30% TFE/DCM洗滌；2) a) 用CYTFA溶液處理15分鐘且排乾，及b) 用CYTFA溶液處理15分鐘，向此添加1:1 NEM/DCM，攪拌，且排乾；3) 與中和溶液一起攪拌三次；及4) 用DCM洗滌兩次。參見表4。

ii. 偶合後處理

如表4中所描述在每一亞單元溶液排乾之後，將樹脂：1) 用DCM洗滌；及2) 用30% TFE/DCM洗滌兩次。若樹脂在下一偶合循環之前保持一段時期，則不將第二TFE/DCM洗滌液排乾，並將樹脂保留在該TFE/DCM洗滌溶液中。參見表4。

iii. 經活化之亞單元偶合循環

如表4中所描述進行偶合循環。

iv. 最終IPA洗滌

如表4中所描述在最終偶合步驟進行之後，用每次19.5 L之IPA將樹脂洗滌8次，並在真空下在室溫下乾燥約63.5小時至幹重為5,579.8 g。

C. 裂解

將上文樹脂結合之依替利森粗製原料藥分成兩份，每一份處理如下。將2,789.9 g份的樹脂：1) 與10 L NMP一起攪拌2小時，然後將NMP排乾；2) 用每次10 L之30% TFE/DCM洗滌三次；3) 用10 L CYTFA溶液處理15分鐘；及4) 用10 L CYTFA溶液處理15分鐘，然後向此添加130 ml 1:1 NEM/DCM並攪拌2分鐘且排乾。用每次10 L之中和溶液將樹脂處理三次，用10 L DCM洗滌六次並用每次10 L之NMP洗滌八次。用1530.4 g DTT及2980 DBU於6.96 L NMP中之裂解溶液將樹脂處理2小時以將依替利森粗製原料藥自樹脂分離。將裂解溶液排乾並保留在單獨容器中。用4.97 L NMP洗滌反應器及樹脂，將其與裂解溶液合併。

D. 去保護

將合併之裂解溶液及NMP洗滌液轉移至壓力容器，向該壓力容器添加39.8 L已在冷凍器中冷凍至-10℃至-25℃之溫度之NH_4OH (NH_3•H_2O)。將壓力容器密封並加熱至45℃持續16小時，然後使其冷卻至25℃。將此含有依替利森粗製原料藥之去保護溶液用純化水稀釋(3:1)並用2 M磷酸將pH調整至3.0，然後用NH_4OH調整至pH 8.03。HPLC (C18) 73-74% (**圖1**)。

表4：

循環編號:	偶合前處理				偶合循環		偶合後處理	
	1	2	3	4			1	2
亞單元 (SU)	30% TFE/DCM 洗滌	CYTFA 溶液[1]	中和溶液	DCM 洗滌	量 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT偶合時間 (小時)	DCM 洗滌	30% TFE/DCM 洗滌
1:C	5.5 L	a) 5.5 L b) 5.5 L, 122 ml	3×5.5 L	5.5 L	536.7 g；195 ml NEM；3.2 L DMI	5	5.5 L	2×5.5 L
2:T	7.0L	a) 7 L b) 7 L, 158 ml	3×7 L	2×7 L	468.2 g及195 ml NEM 3.2 L DMI	4.25	7 L	2×7 L[2]
3:C	8 L	a) 8 L b) 8 L, 182 ml	3×8 L	2×8 L	536.7 g；195 ml NEM；3.4 L DMI	4.25	8 L	2×8 L
4:C	9 L	a) 9 L b) 9 L, 206 ml	3×9 L	2×9 L	536.7 g；195 ml NEM；3.6 L DMI	4.25	9 L	2×9 L[3]
5:A	9.5 L	a) 9.5 L b) 9.5 L, 220 ml	3×9.5 L	2×9.5 L	555.2 g；195 ml NEM；3.4 L DMI	4.25	9.5 L	2×9.5 L

[1] ml 指示 1:1 NEM/DCM 之量
[2] 樹脂在此步驟保持½天
[3] 樹脂在此步驟保持½天

表4(續)：

循環編號:	偶合前處理				偶合循環		偶合後處理	
	1	2	3	4			1	2
亞單元 (SU)	30% TFE/DCM 洗滌	CYTFA 溶液	中和溶液	DCM 洗滌	量 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT偶合時間 (小時)	DCM 洗滌	30% TFE/DCM 洗滌
6:A	10L	a) 10L b) 10L, 232 ml	3×10L	2×10 L	555.2 g；195 ml NEM；3.45 L DMI	4.25	10L	2×10L[4]
7:C	11 L	a) 11 L b) 11 L, 256 ml	3×11 L	2×11 L	536.7 g；195 ml NEM；3.57 L DMI	4.25	11 L	2×11 L
8:A	11 L	a) 11 L b) 11 L, 256 ml	3×11 L	2×11 L	555.2 g；195 ml NEM；3.64 L DMI	4.25	11 L	2×11 L[5]
9:T	11.5 L	a) 11.5 L b) 11.5 L 268 ml	3×11.5 L	2×11.5 L	468.2 g；195 ml NEM；3.72 L DMI	4.25	11.5 L	2×11.5 L

[4] 樹脂在此階段保持 0.4 天
[5] 樹脂在此階段保持 2.5 天

表4(續)：

循環編號: 亞單元 (SU)	偶合前處理				偶合循環		偶合後處理	
	1	2	3	4			1	2
	30% TFE/DCM 洗滌	CYTFA 溶液	中和溶液	DCM 洗滌	量 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT偶合時間 (小時)	DCM 洗滌	30% TFE/DCM 洗滌
10:C	12 L	a) 12 L b) 12 L, 280 ml	3×12 L	2×12 L	536.7 g；195 ml NEM；3.96 L DMI	4.25	12 L	2×12 L[6]
11:A	13.5 L	a) 13.5 L b) 13.5 L, 204 ml	3×13.5 L	2×13.5 L	721.7 g；253 ml NEM；4.02 L DMI	4.25	13.5 L	2×13.5 L
12:A	13.5 L	a) 13.5 L b) 13.5 L, 204 ml	3×13.5 L	2×13.5 L	721.7 g；253 ml NEM；4.02 L DMI	4.25	13.5 L	2×13.5 L[7]
13:DPG	14 L	a) 14 L b) 14 L, 216 ml	3×14 L	2×14 L	941.9 g；253 ml NEM；4.02 L DMI	4.25	14 L	2×14 L

[6] 樹脂在此階段保持½天

[7] 樹脂在此階段保持 0.4 天

表4(續)：

循環編號: 亞單元 (SU)	偶合前處理				偶合循環		偶合後處理	
	1	2	3	4			1	2
	30% TFE/DCM 洗滌	CYTFA 溶液	中和溶液	DCM 洗滌	量 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT偶合時間 (小時)	DCM 洗滌	30% TFE/DCM 洗滌
14:DPG	14.5 L	a) 14.5 L b) 14.5 L, 228 ml	3×14.5 L	2×14.5 L	941.9 g；253 ml NEM；4.1 L DMI	4.25	14.5 L	2×14.5 L[8]
15:A	15.5 L	a) 15.5 L b) 15.5 L, 254 ml	3×15.5 L	2×15.5 L	721.7 g；253 ml NEM；4.26 L DMI	4.25	15.5 L	2×15.5 L
16:A	15.5 L	a) 15.5 L b) 15.5 L, 254 ml	3×15.5 L	2×15.5 L	721.7 g；253 ml NEM；4.26 L DMI	4.25	15.5 L	2×15.5 L[9]
17:DPG	16 L	a) 16 L b) 16 L, 366 ml	3×16 L	2×16 L	941.9 g；253 ml NEM；4.4 L DMI	4.75	16 L	2×16 L

[8] 樹脂在此階段保持 0.4 天
[9] 樹脂在此階段保持 0.4 天

表4(續)：

循環編號: 亞單元 (SU)	偶合前處理				偶合循環		偶合後處理	
	1	2	3	4			1	2
	30% TFE/DCM 洗滌	CYTFA 溶液	中和溶液	DCM 洗滌	量 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT偶合時間 (小時)	DCM 洗滌	30% TFE/DCM 洗滌
18:A	16.5 L	a) 16.5 L b) 16.5 L, 378 ml	3×16.5 L	2×16.5 L	721.7 g；253 ml NEM；4.4 L DMI	4.25	16.5 L	2×16.5 L[10]
19:T	16.5 L	a) 16.5 L b) 16.5 L, 378 ml	3×16.5 L	2×16.5 L	608.7 g；253 ml NEM；4.57 L DMI	4.25	16.5 L	2×16.5 L
20:DPG	17 L	a) 17 L b) 17 L, 390 ml	3×17 L	2×17 L	941.9 g；253 ml NEM；4.57 L DMI	4.75	17 L	2×17 L[11]
21:DPG	17 L	a) 17 L b) 17 L, 390 ml	3×17 L	2×17 L	1159.2 g；311 ml NEM；4.72 L DMI	4.25	17 L	2×17 L

[10] 樹脂在此階段保持 1.5 天
[11] 樹脂在此階段保持 0.3 天

表4(續)：

循環編號: 亞單元 (SU)	偶合前處理				偶合循環		偶合後處理	
	1	2	3	4			1	2
	30% TFE/DCM 洗滌	CYTFA 溶液	中和溶液	DCM 洗滌	量 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT偶合時間 (小時)	DCM 洗滌	30% TFE/DCM 洗滌
22:C	17.5 L	a) 17.5 L b) 17.5 L, 402 ml	3×17.5 L	2×17.5 L	858.7 g；311 ml NEM；4.72 L DMI	4.75	17.5 L	2×17.5 L[12]
23:A	17.5 L	a) 17.5 L b) 17.5 L, 402 ml	3×17.5 L	2×17.5 L	888.3g；311 ml NEM；4.88 L DMI	4.25	17.5 L	2×17.5 L
24:T	18 L	a) 18 L b) 18 L, 414 ml	3×18 L	2×18 L	749.1 g；311 ml NEM；4.95 L DMI	4.25	18 L	2×18 L[13]
25:T	18 L	a) 18 L b) 18 L, 414 ml	3×18 L	2×18 L	749.1 g；311 ml NEM；5.1 L DMI	4.25	18 L	2×18 L

[12] 樹脂在此階段保持 0.4 天
[13] 樹脂在此階段保持 0.4 天

表4(續)：

循環編號: 亞單元 (SU)	偶合前處理				偶合循環		偶合後處理	
	1	2	3	4			1	2
	30% TFE/DCM 洗滌	CYTFA 溶液	中和溶液	DCM 洗滌	量 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT偶合時間 (小時)	DCM 洗滌	30% TFE/DCM 洗滌
26:T	18.5 L	a) 18.5 L b) 18.5 L, 426 ml	3×18.5 L	2×18.5 L	749.1 g；311 ml NEM；5.1 L DMI	4.25	18.5 L	2×18.5 L[14]
27:C	18.5 L	a) 18.5 L b) 18.5 L, 426 ml	3×18.5 L	2×18.5 L	858.7 g；311 ml NEM；5.25 L DMI	4.25	18.5 L	2×18.5 L
28:T	19 L	a) 19 L b) 19 L, 438 ml	3×19 L	2×19 L	749.1 g；311 ml NEM；5.25 L DMI	4.25	19 L	2×19 L[15]
29:A	19 L	a) 19 L b) 19 L, 438 ml	3×19 L	2×19 L	888.3g；311 ml NEM；5.41 L DMI	4.25	19 L	2×19 L
30:DPG	19.5 L	a) 19.5 L b) 19.5 L, 450 ml	3×19.5 L	2×19.5 L	1159.2 g；311 ml NEM；5.44 L DMI	4.75	19.5 L	2×19.5 L

[14] 樹脂在此階段保持 0.4 天
[15] 樹脂在此階段保持 0.3 天

實例5：依替利森粗製原料藥之純化

將來自實例2部分D之含有依替利森粗製原料藥之去保護溶液裝載至ToyoPearl Super-Q 650S陰離子交換樹脂(Tosoh Bioscience)之管柱上並用0-35% B之梯度溶析超過17個管柱體積(緩衝液A：10 mM氫氧化鈉；緩衝液B：於10 mM氫氧化鈉中之1 M氯化鈉)，並將可接受純度之級分(C18及SCX HPLC)合併至純化藥物產物溶液。HPLC (**圖2**)：97.74% (C18) 94.58% (SCX)。

將純化原料藥溶液脫鹽並凍乾至1959 g純化依替利森原料藥。產率61.4%；HPLC (**圖3**)：97.7% (C18) 94.6% (SCX)。

表5. 首字母縮略詞

首字母縮略詞	**名稱**
DBU	1,8-二氮雜二環十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMI	1,3-二甲基-2-咪唑啶酮
DTT	二硫蘇糖醇
IPA	異丙醇
MW	分子量
NEM	N-乙基嗎啉
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
RT	室溫
TFA	2,2,2-三氟乙酸
TFE	2,2,2-三氟乙醇

參考文獻之引用

本申請案中通篇所引用之所有參考(包括參考文獻、授權專利、公開專利申請案及及共同待決之專利申請案)之全部內容均係以引用的方式明

確地併入本文中。除非另有定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均符合業內熟習此項技術者所通常已知之含義。

等效形式

熟習此項技術者僅使用常規實驗即可識別或能夠確定本文中所闡述本揭示內容之具體實施例之多種等效形式。此等等效形式意欲涵蓋在以下申請專利範圍內。

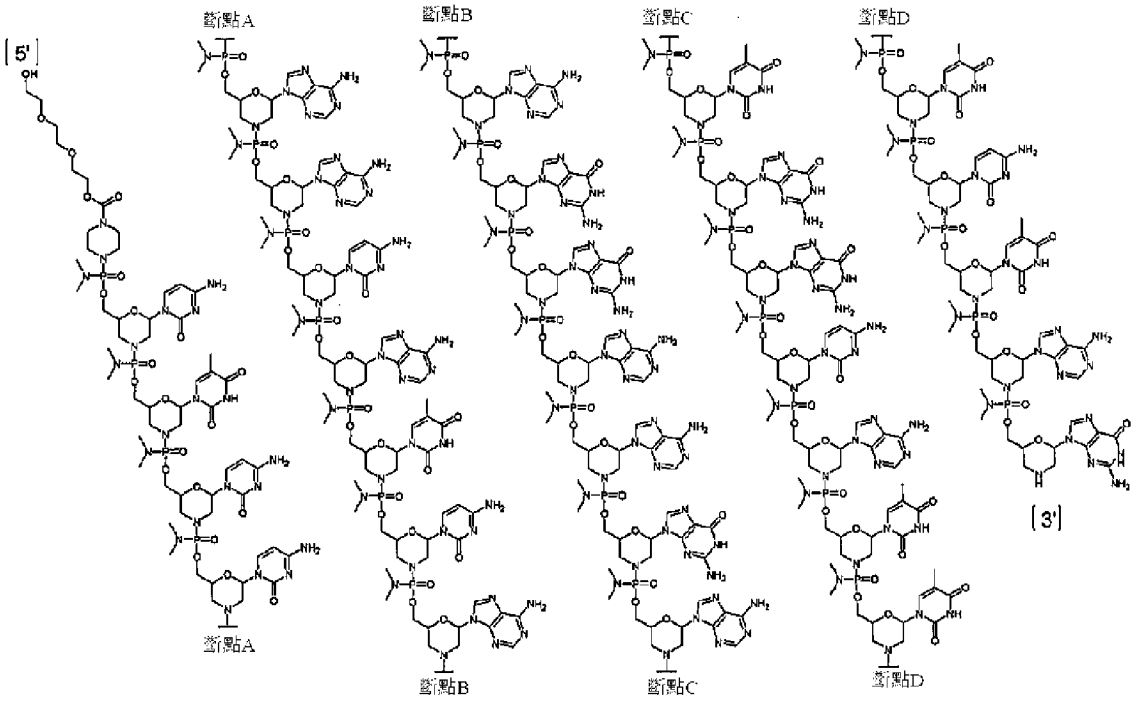
【基本資料】
【個人資料】
【申請人 1】
【國籍】US 美國
【身分種類】法人公司機關學校
【應受送達人】NA
【ID】NA
【中文姓名】NA,NA
【英文姓名】NA,NA
【中文名稱】美商薩羅塔治療公司
【英文名稱】SAREPTA THERAPEUTICS, INC.
【居住國】NA
【郵遞區號】NA
【中文地址】美國麻塞諸塞州劍橋市第一街 215 號
【英文地址】215 FIRST STREET, CAMBRIDGE, MA 02142, U.S.A.
【代表人中文姓名】克里斯多夫　凡尼
【代表人英文姓名】VERNI, CHRISTOPHER

【代理人 1】
【證書字號】01117
【ID】A100743645
【中文姓名】陳,長文
【郵遞區號】105
【中文地址】臺北市松山區敦化北路 201 號 7 樓
【電話】02-27153300#2445
【傳真】02-27188497
【E-mail】attorneys@leeandli.com

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

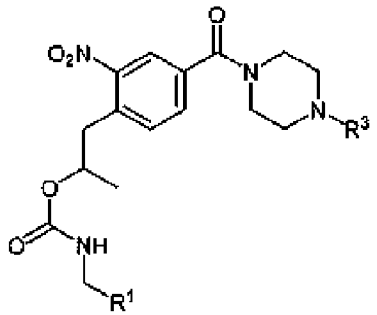
一種製備式(E)之寡聚化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，



(E)，

其中該方法包含以下連續步驟：

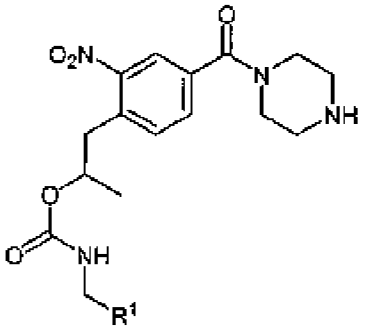
(a) 使式(A1)化合物：



(A1)；

其中R^1係載體介質，且R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

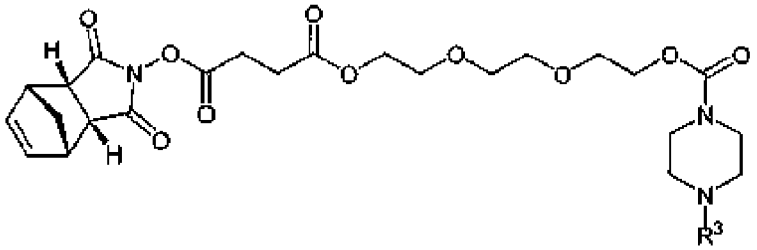
與去封阻劑接觸，以形成式(II)化合物：



(II)；

其中R^1係載體介質；

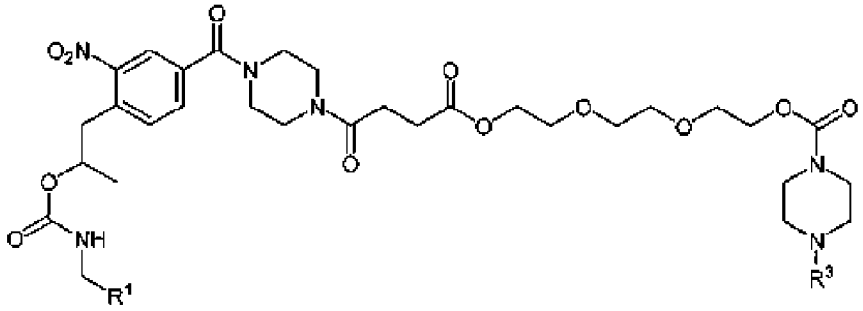
(b) 使該式(II)化合物與式(A2)化合物接觸：



(A2)；

其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

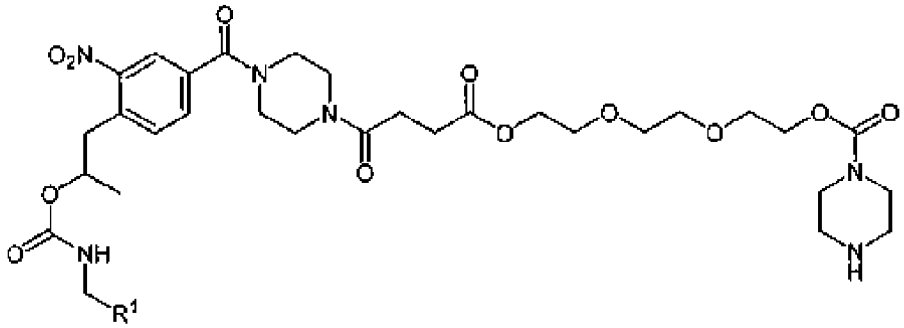
以形成式(A3)化合物：



(A3)；

其中R^1係載體介質，且R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；

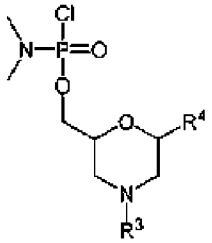
(c) 使該式(A3)化合物與去封阻劑接觸，以形成式(IV)化合物：



(IV)；

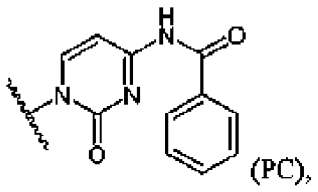
其中R^1係載體介質；

(d) 使該式(IV)化合物與式(A4)化合物接觸：



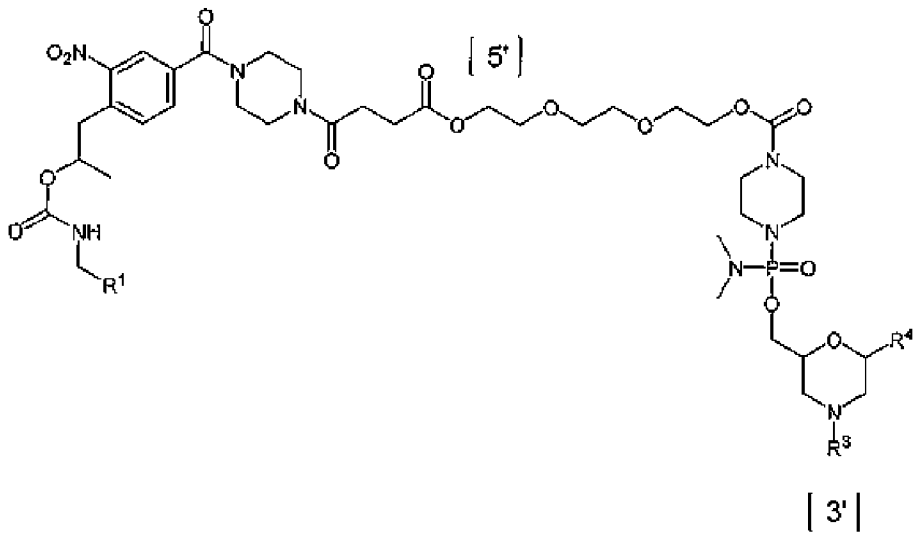
(A4)；

其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且R^4係選自由以下組成之群：



(PC)，

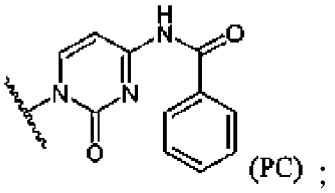
以形成式(A5)化合物：



(A5)；

其中R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

R^4係選自：

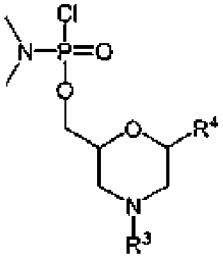


(PC)；

(e) 將以下連續步驟重複進行29次：

(e1) 使由緊接之先前步驟所形成之產物與去封阻劑接觸；且

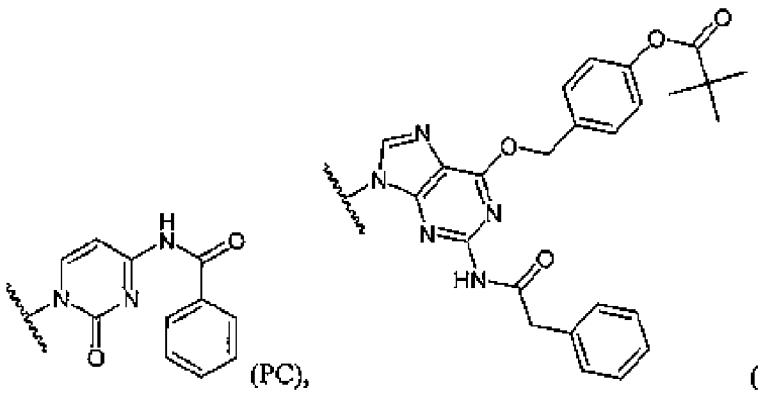
(e2) 使由緊接之先前步驟所形成之化合物與式(A8)化合物接觸：



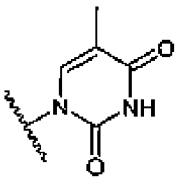
(A8)；

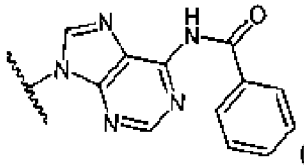
其中R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且對於該式(E)之寡聚化合物，R^4

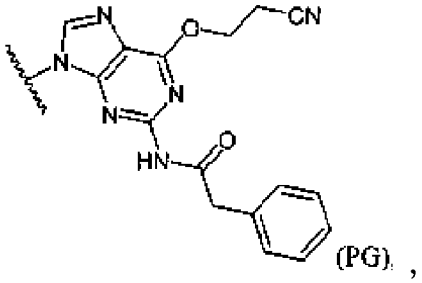
係選自由以下組成之群：


(PC),

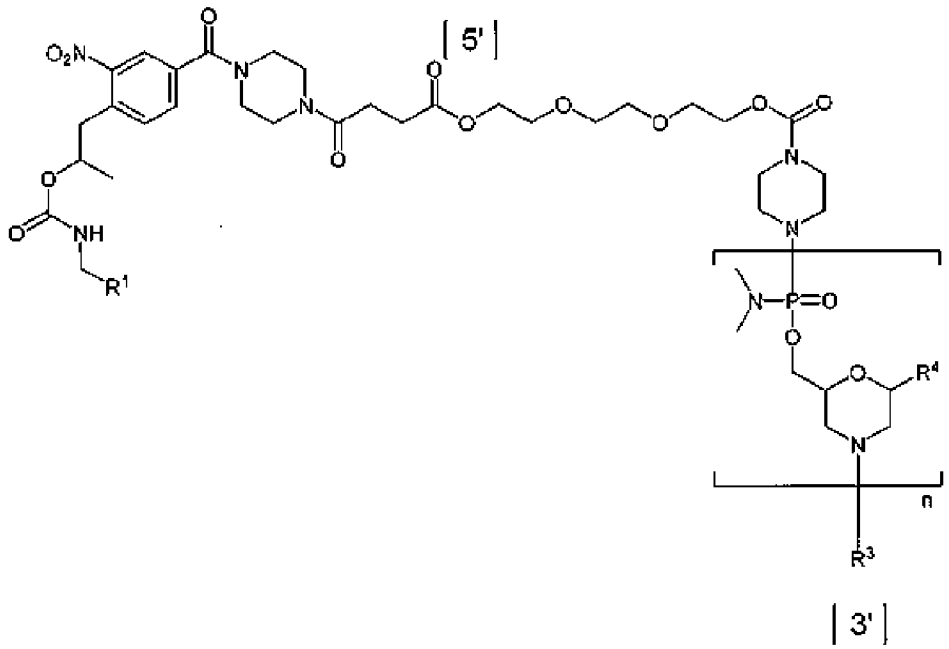
(DPG),


(T),


(PA), 及


(PG)，

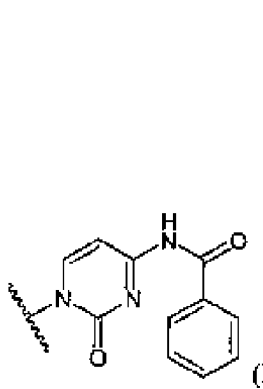
以形成式(A9)化合物：

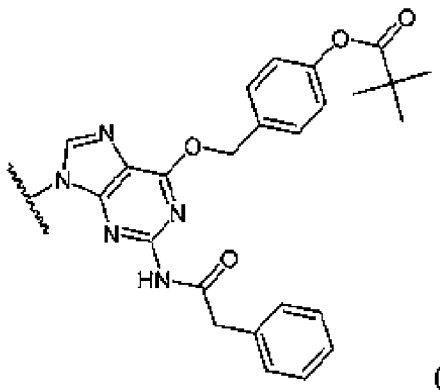


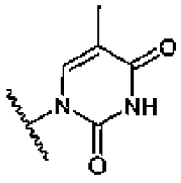
(A9)；

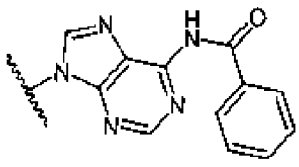
其中n係30，R^1係載體介質，R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且對於該式

(E)之寡聚化合物，R^4係選自由以下組成之群：

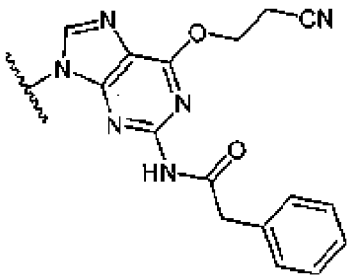

(PC),


(DPG),

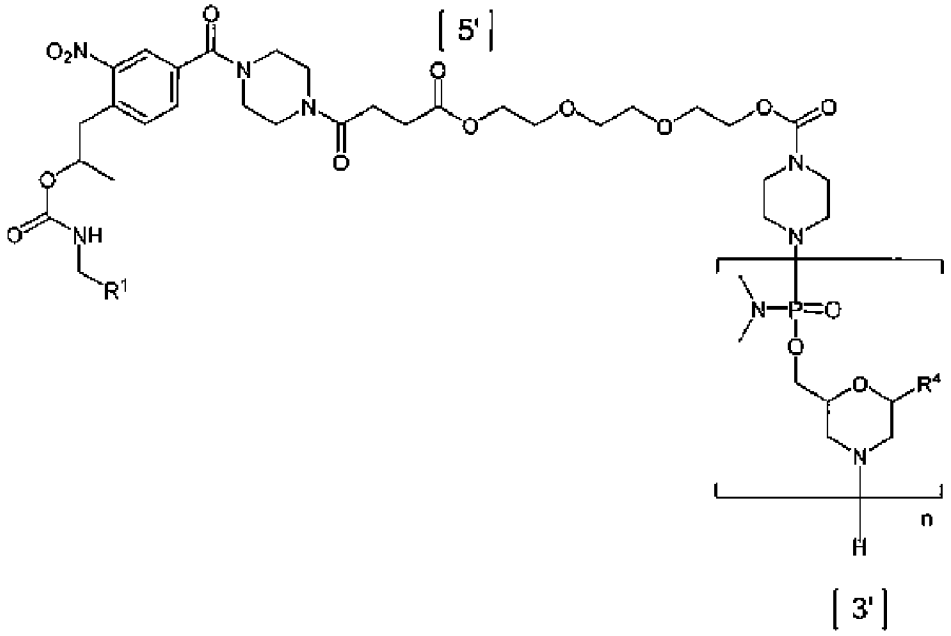

(T),


(PA),

及

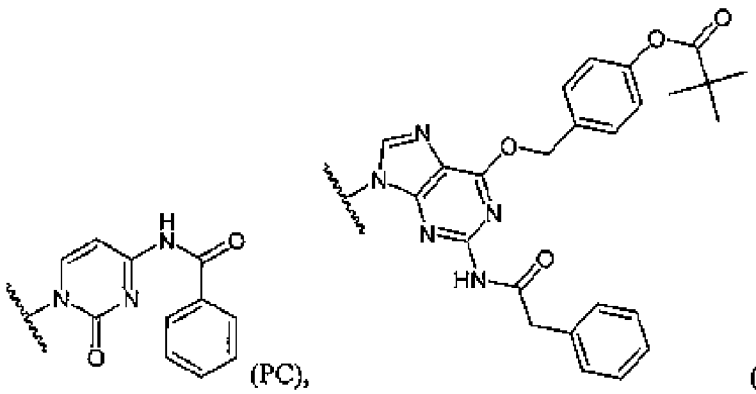

(PG)；及

(f) 使該式(A9)化合物與去封阻劑接觸，以形成式(A10)化合物：

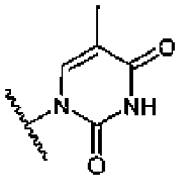


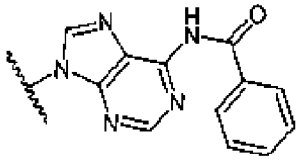
(A10)；

其中n係30，R^1係載體介質，且對於該式(E)之寡聚化合物，R^4係選自由以下組成之群：

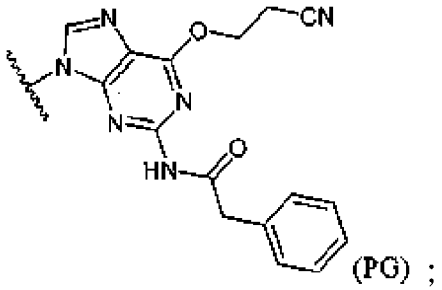

(PC),

(DPG),

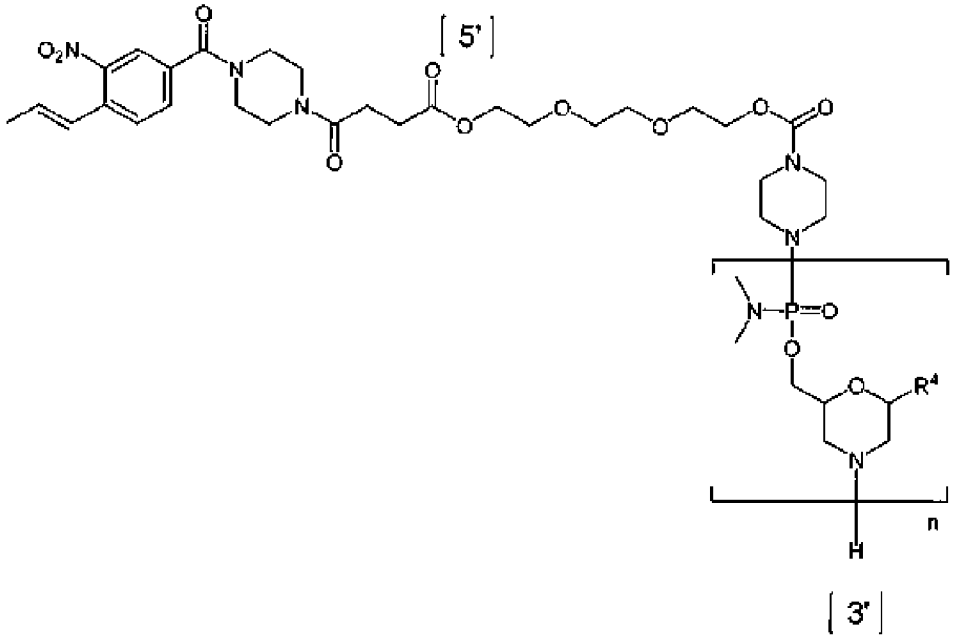

(T),


(PA),

及

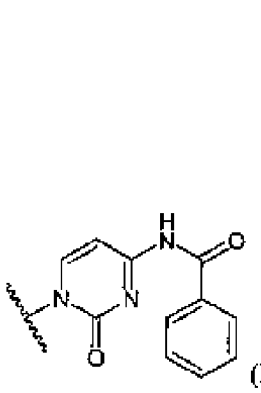

(PG)；

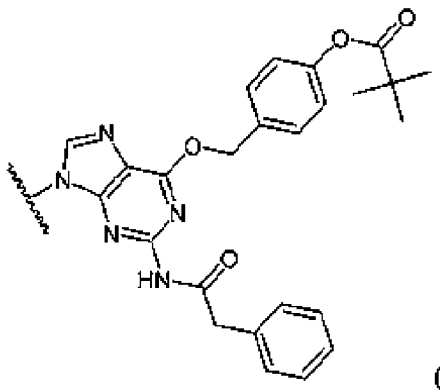
(g) 使該式(A10)化合物與裂解劑接觸，以形成式(A11)化合物：

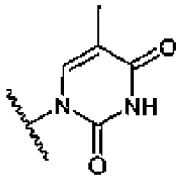


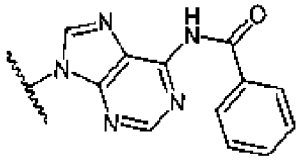
(A11)；

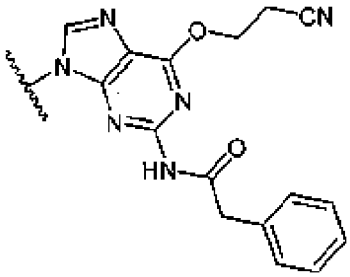
其中n係30，且對於該式(E)之寡聚化合物，R^4係選自由以下組成之群：


(PC),


(DPG),


(T),

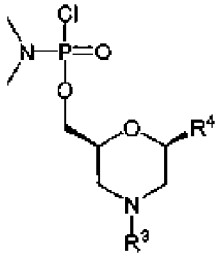

(PA), 及


(PG)；及

(h) 使該式(A11)化合物與去保護劑接觸，以形成該式(E)之寡聚化合物。

【請求項2】

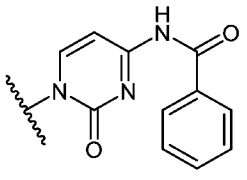
如請求項1之方法，其中該式(A4)之化合物為式(A4a)：



(A4a)；

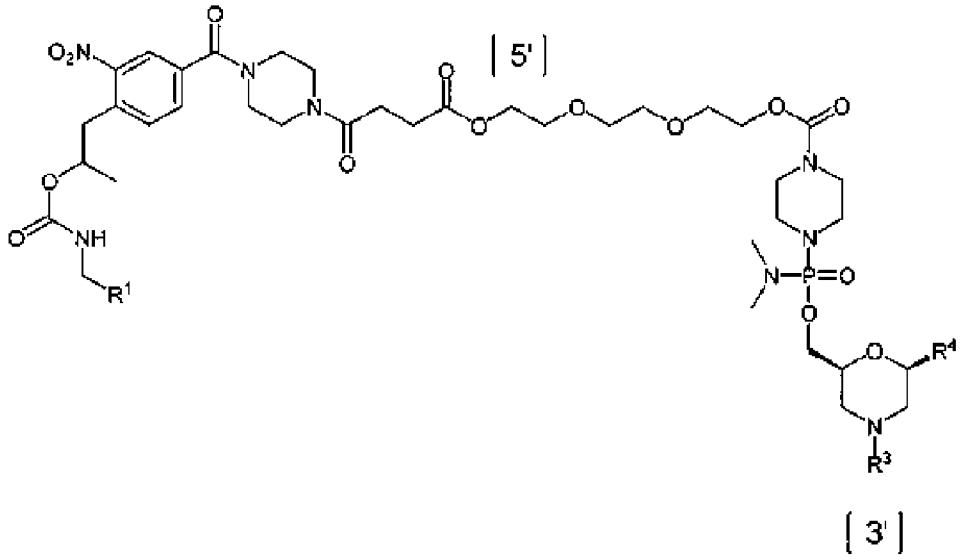
其中：

R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

R^4係  (PC)。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中該式(A5)之化合物係式(A5a)：

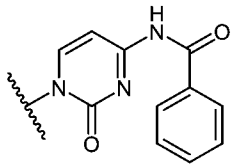


(A5a)；

其中:

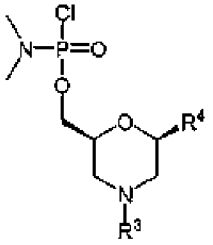
R^1係載體介質，

R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

R^4係  (PC)。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中該式(A8)之化合物為式(A8a)：

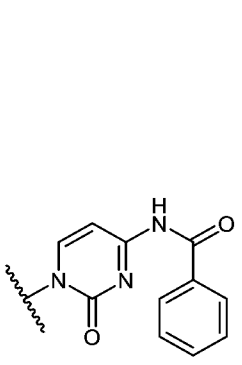
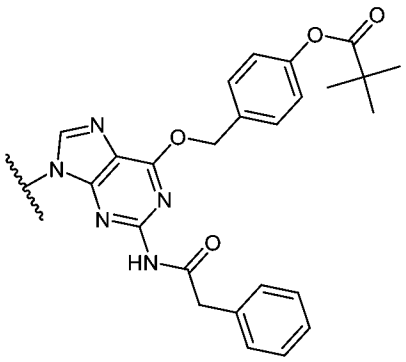
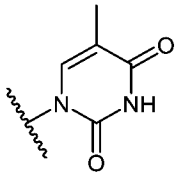
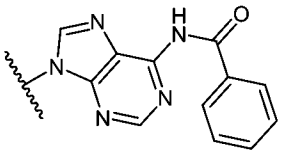
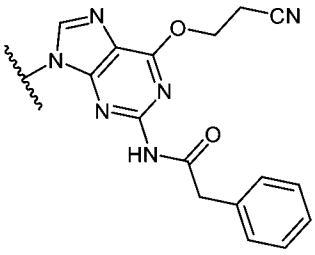


(A8a)；

其中：

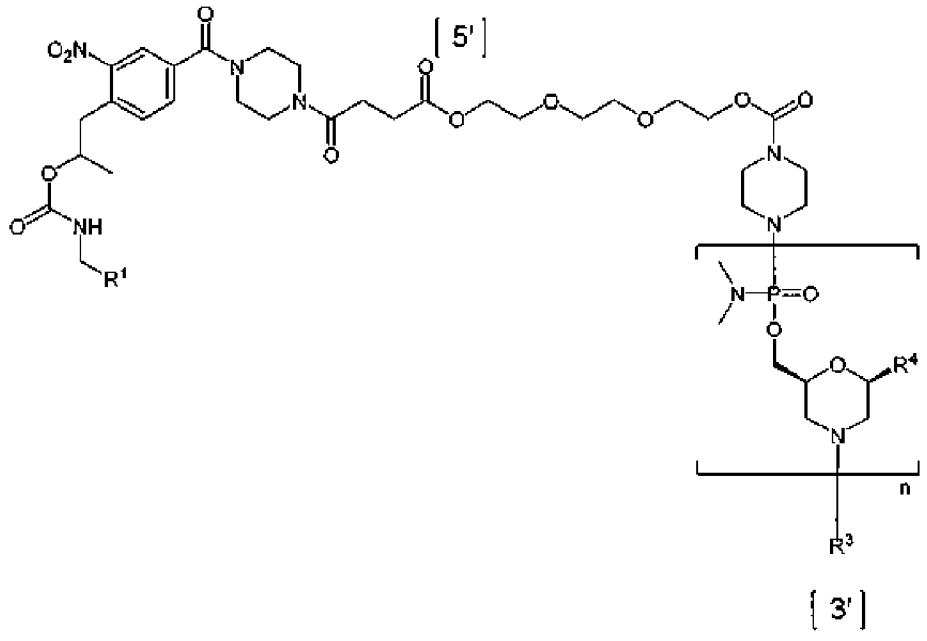
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

對於該式(E)之寡聚化合物，R^4係選自由以下組成之群：


(PC)、

(DPG)、

(T)、

(PA)及

(PG)。

【請求項5】

如請求項1之方法，其中該式(A9)之化合物為式(A9a)：



(A9a)；

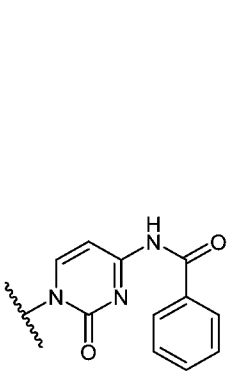
其中：

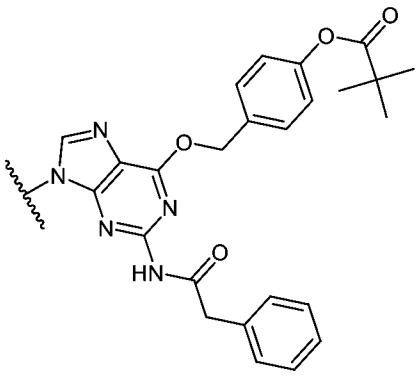
n係30，

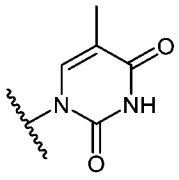
R^1係載體介質，

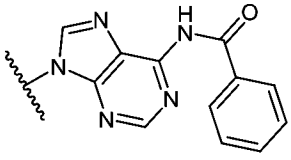
R^3係選自由以下組成之群：三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基，且

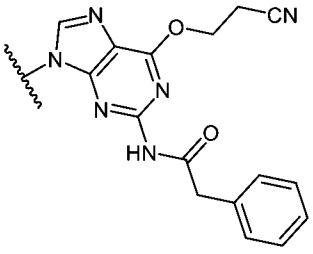
對於該式(E)之寡聚化合物，R^4係選自由以下組成之群：


(PC)、


(DPG)、

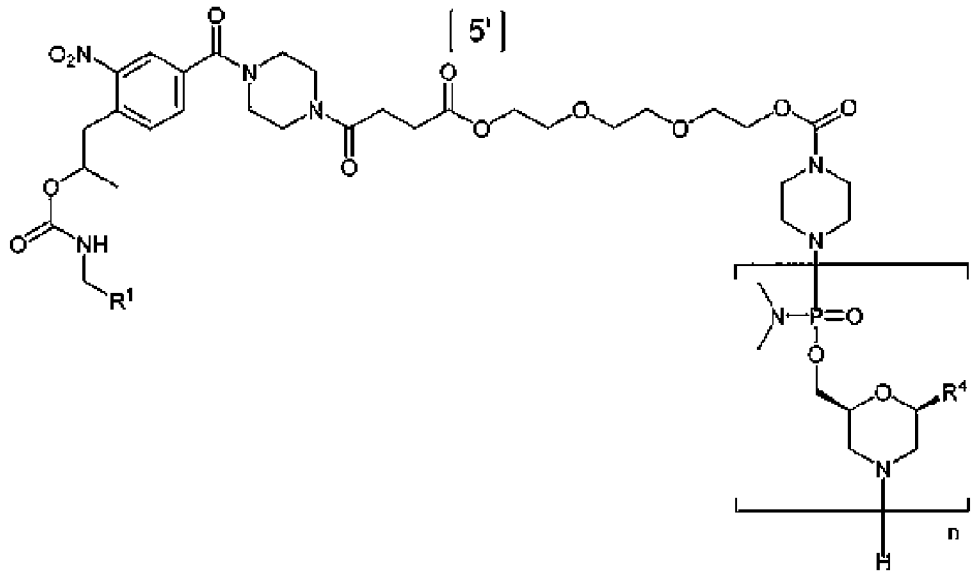

(T)、


(PA)及


(PG)。

【請求項6】

如請求項1之方法，其中該式(A10)之化合物為式(A10a)：



[5']

[3]

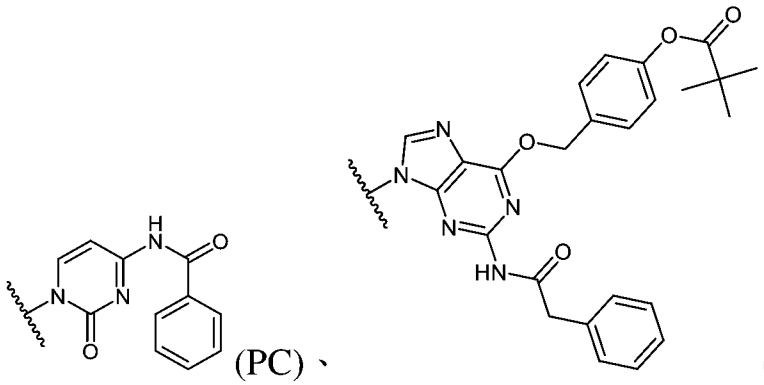
(A10a)；

其中：

n係30，

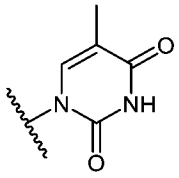
R^1係載體介質，且

對於該式(E)之寡聚化合物，R^4係選自由以下組成之群：

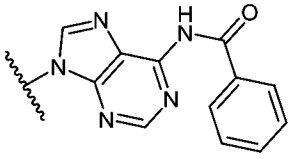


(PC)、

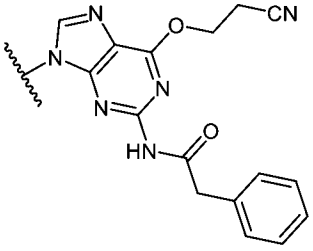
(DPG)、



(T)、



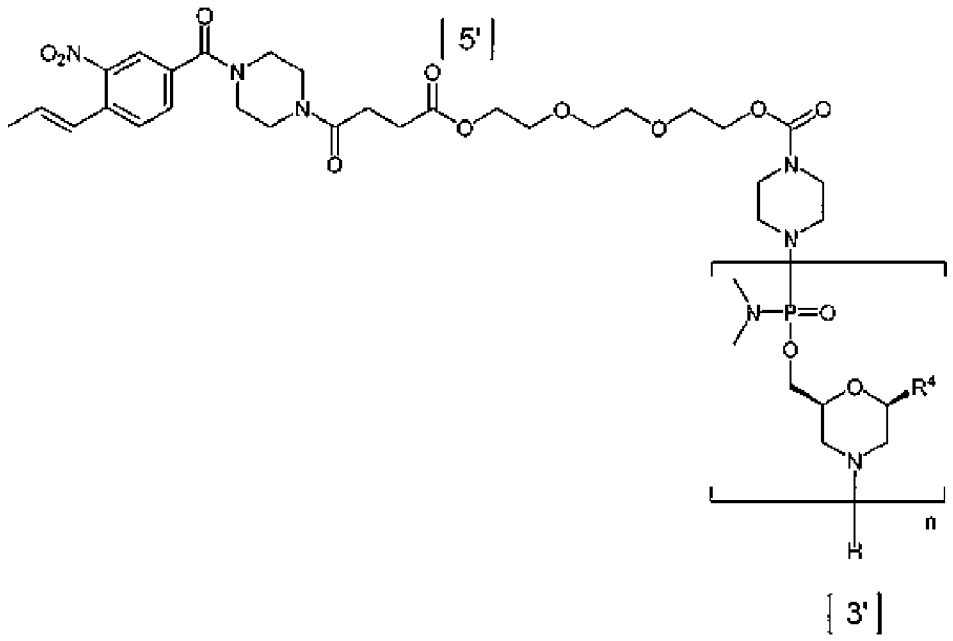
(PA)及



(PG)。

【請求項7】

如請求項1之方法，其中該式(A11)之化合物為式(A11a)：

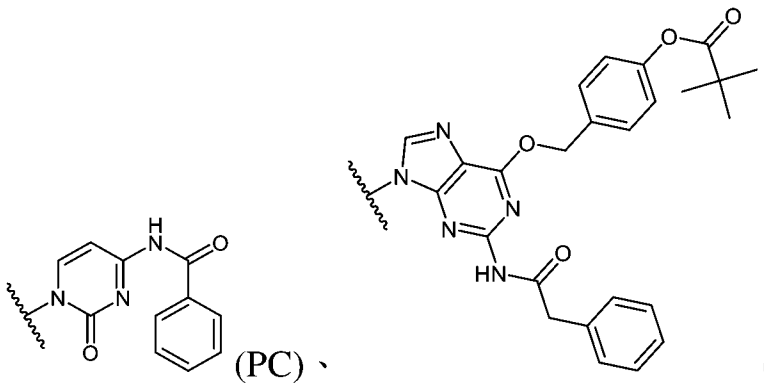


(A11a)；

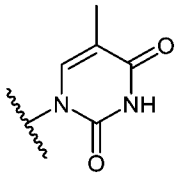
其中：

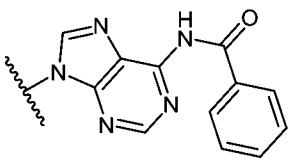
n係30，且

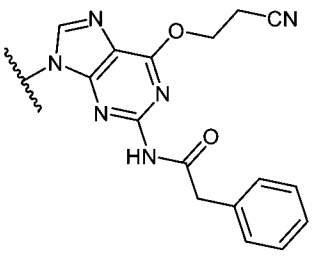
對於該式(E)之寡聚化合物，R^4係選自由以下組成之群：


(PC)、

(DPG)、


(T)、

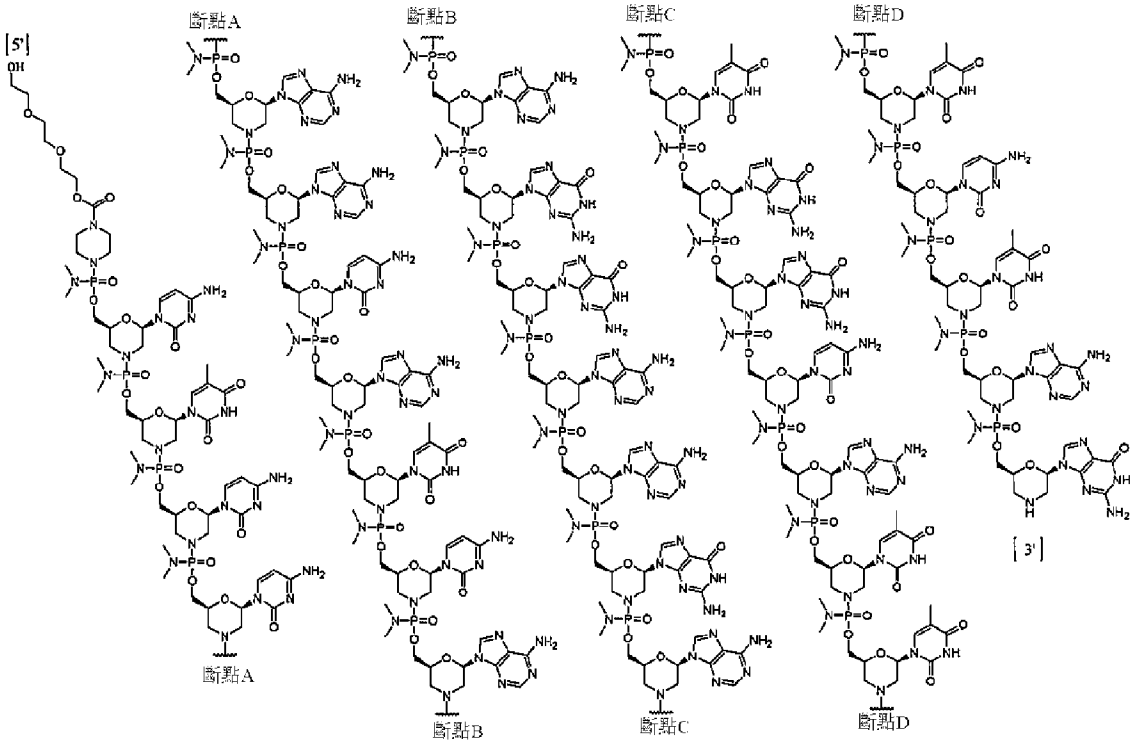

(PA)及


(PG)。

【請求項8】

如請求項1之方法，其中該式(E)之寡聚化合物係式(XII)之寡聚化合

物：



(XII)，

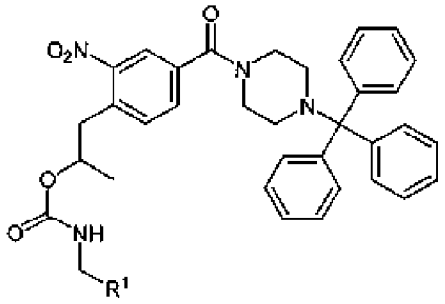
或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項9】

如請求項1之方法，

其中該方法包含以下連續步驟：

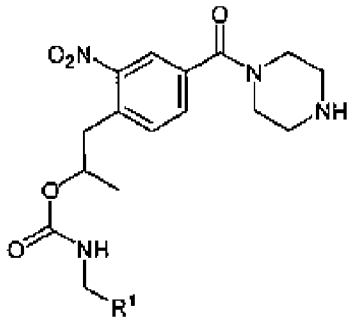
(a)使式(I)化合物：



(I)；

其中R^1係載體介質，

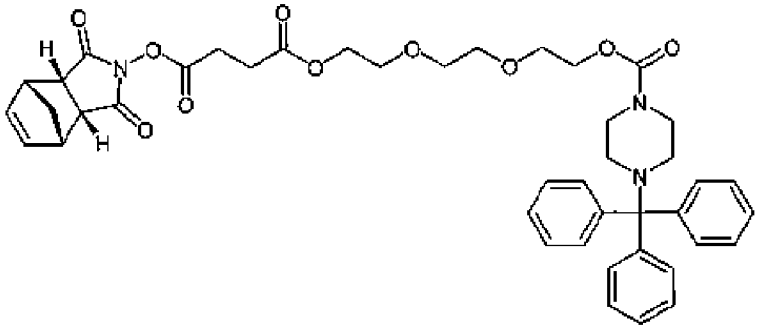
與去封阻劑接觸以形成式(II)化合物：



(II)；

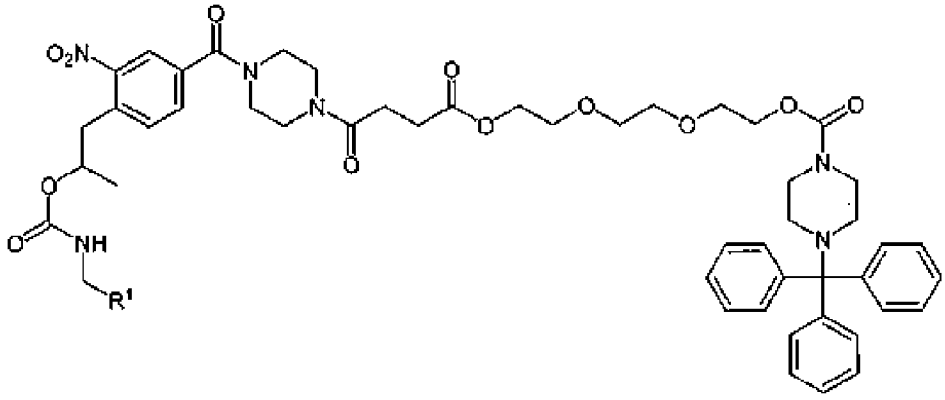
其中R^1係載體介質；

(b) 使該式(II)化合物與化合物(B)接觸：



(B)；

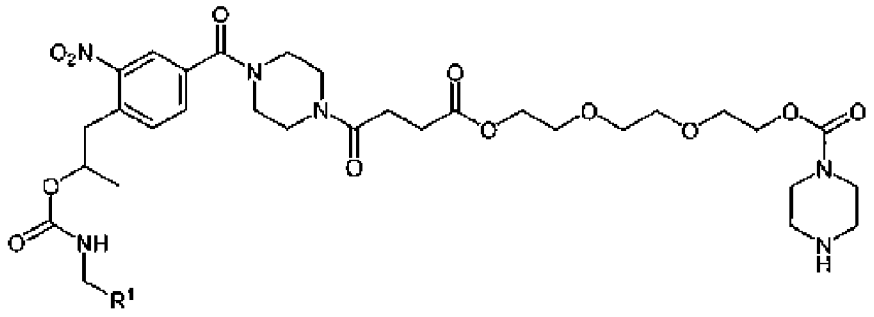
以形成式(III)化合物：



(III)；

其中R^1係載體介質；

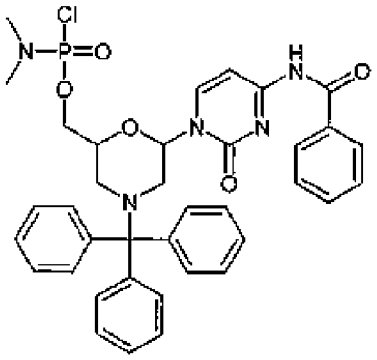
(c) 使該式(III)化合物與去封阻劑接觸，以形成式(IV)化合物：



(IV)；

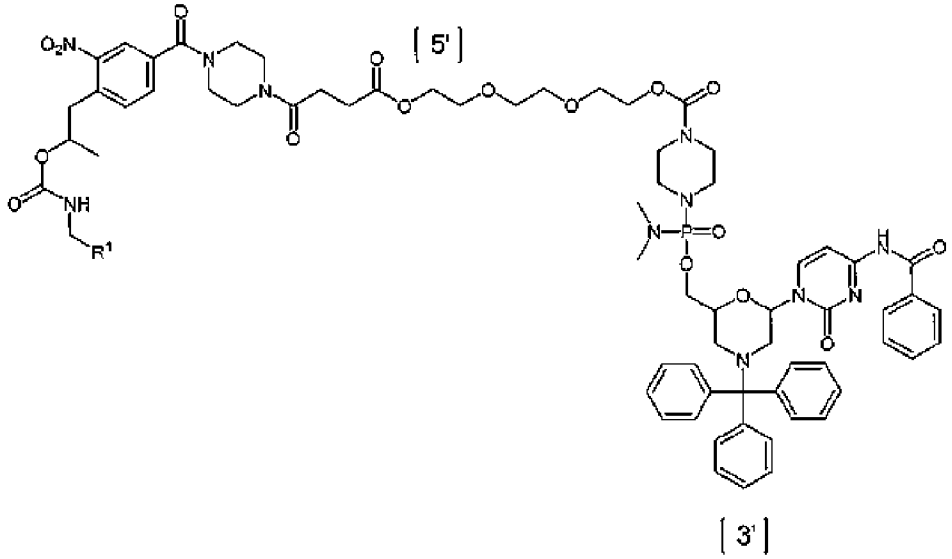
其中R^1係載體介質；

(d) 使該式(IV)化合物與式(C)化合物接觸：



(C)；

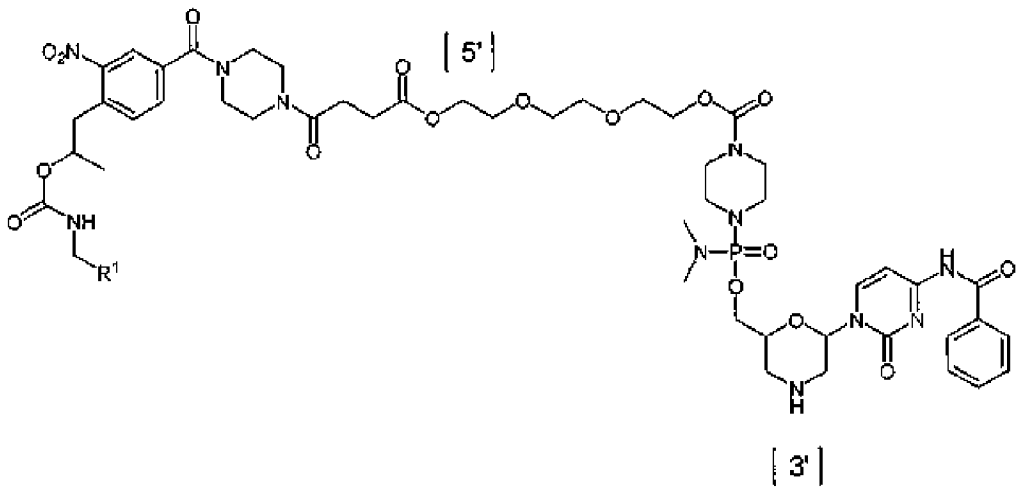
以形成式(V)化合物：



(V)；

其中R^1係載體介質；

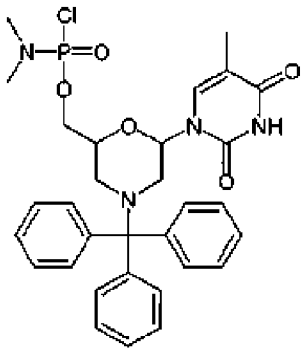
(e) 使該式(V)化合物與去封阻劑接觸，以形成式(VI)化合物：



(VI)；

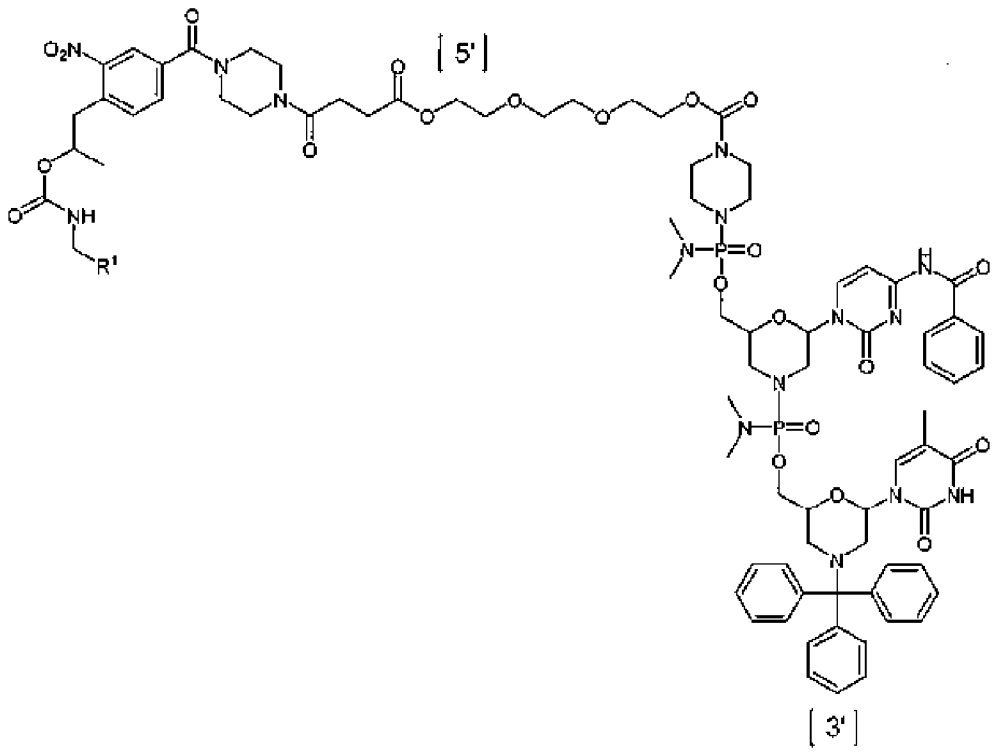
其中R^1係載體介質；

(f) 使該式(VI)化合物與式(F)化合物接觸：



(F)；

以形成式(VII)化合物：



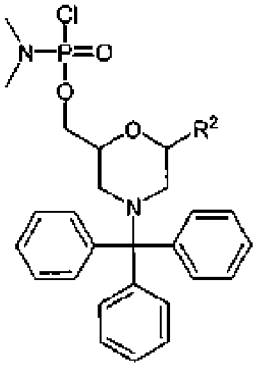
(VII)；

其中R^1係載體介質；

(g) 將以下連續步驟重複進行28次：

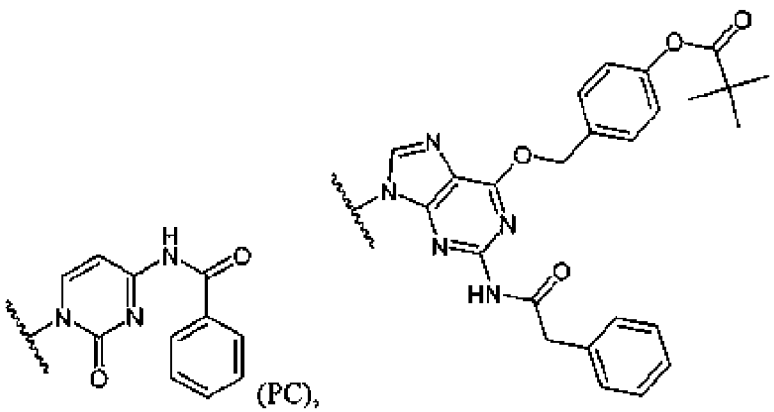
(g1) 使由緊接之先前步驟所形成之產物與去封阻劑接觸；且

(g2) 使由緊接之先前步驟所形成之化合物與式(VIII)化合物接觸：

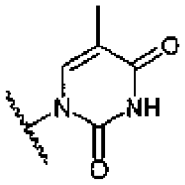


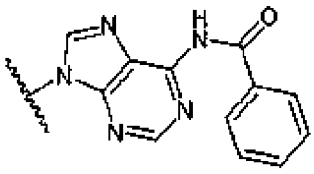
(VIII)；

其中對於該式(E)之寡聚化合物，R^2係選自由以下組成之群：


(PC),

(DPG),

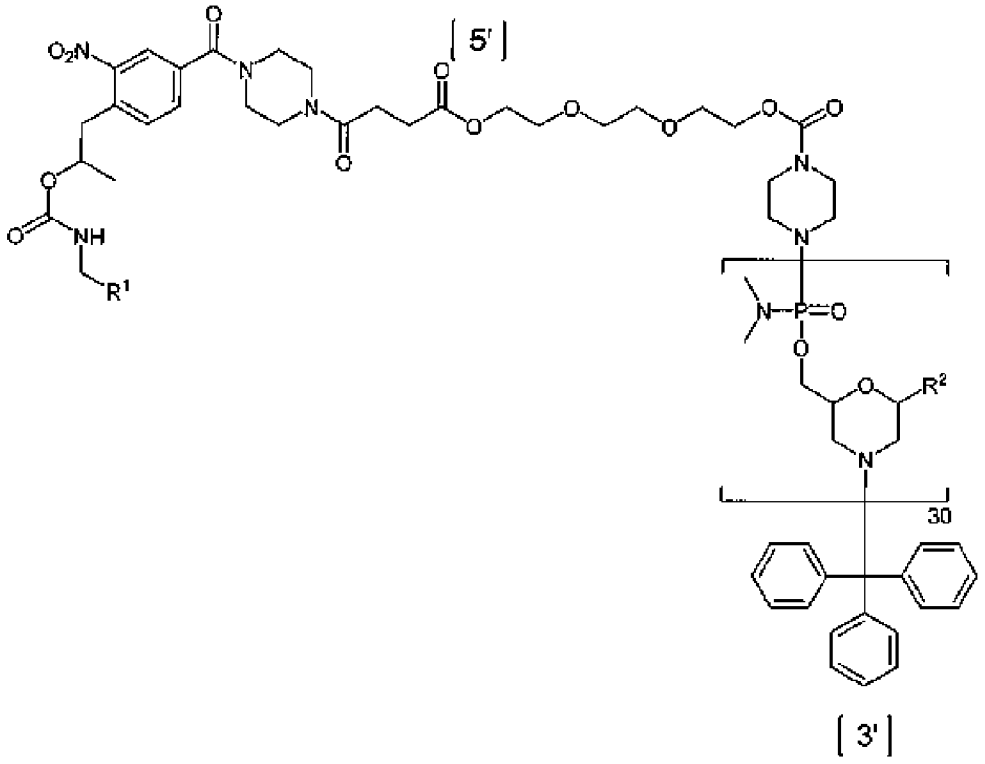

(T), 及


(PA)，

其中，對於1至28之每一重複，R^2係：

重複編號	R^2	重複編號	R^2	重複編號	R^2
1	PC	11	DPG	21	PA
2	PC	12	DPG	22	T
3	PA	13	PA	23	T
4	PA	14	PA	24	T
5	PC	15	DPG	25	PC
6	PA	16	PA	26	T
7	T	17	T	27	PA
8	PC	18	DPG	28	DPG
9	PA	19	DPG		
10	PA	20	PC		

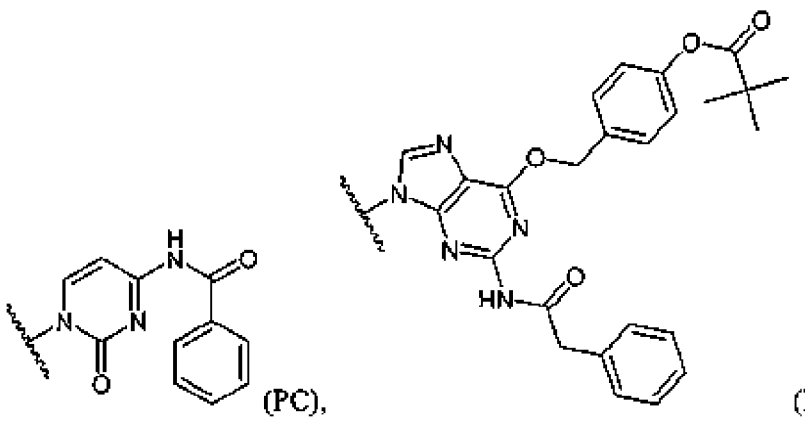
以形成式(IX)化合物：



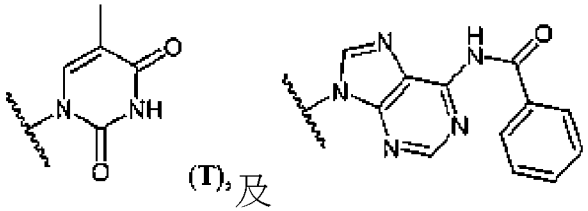
(IX)；

其中R^1係載體介質，

其中對於該式(E)之寡聚化合物，R^2係選自由以下組成之群：



(PC), (DPG),

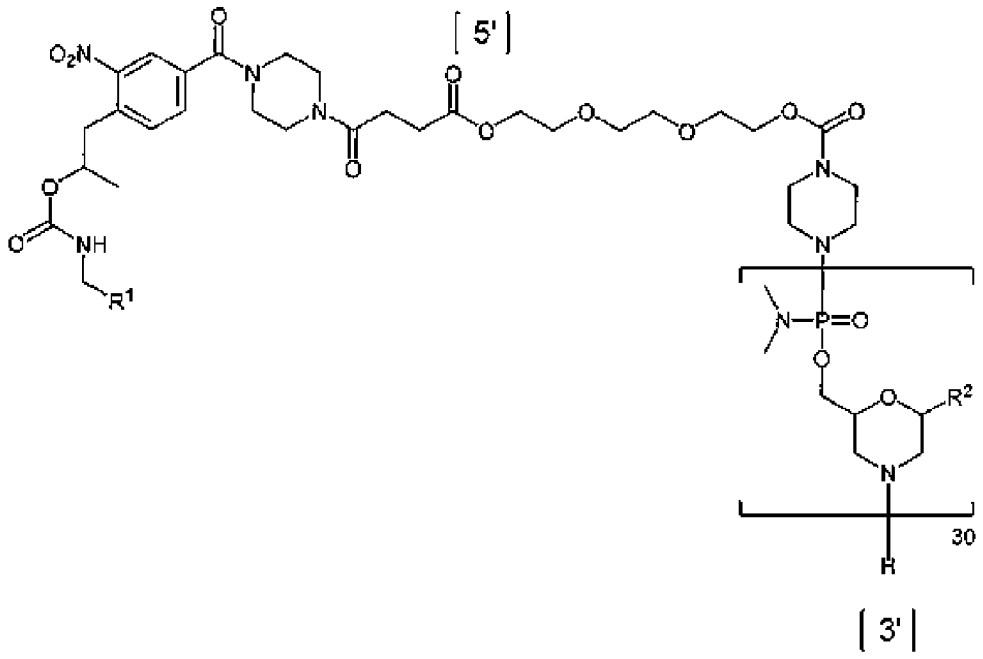


(T), 及 (PA), 且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

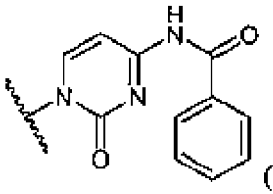
(h) 使該式(IX)化合物與去封阻劑接觸，以形成式(X)化合物：

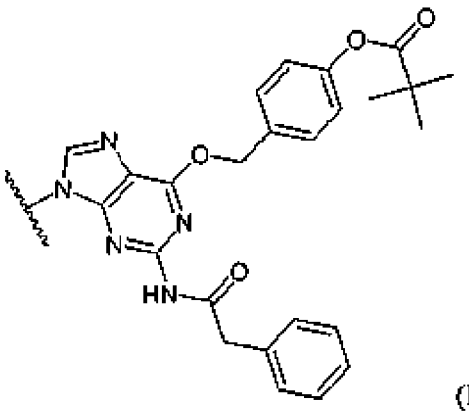


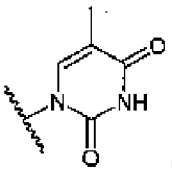
(X)；

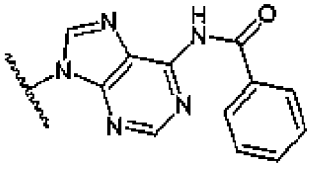
其中R^1係載體介質，

其中對於該式(E)之寡聚化合物，R^2係選自由以下組成之群：


(PC),


(DPG),

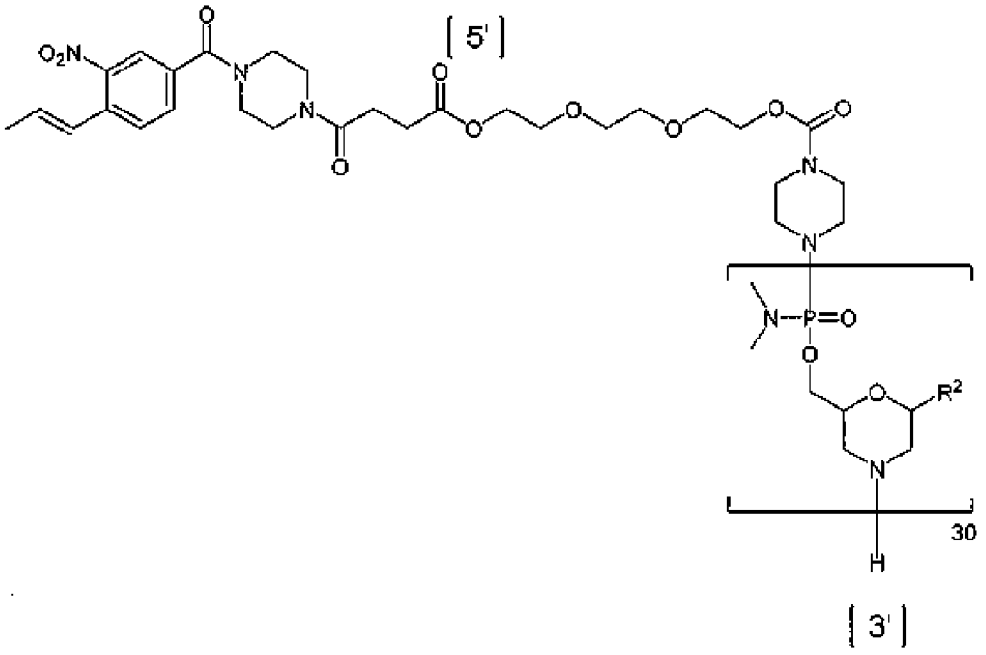

(T), 及


(PA), 且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

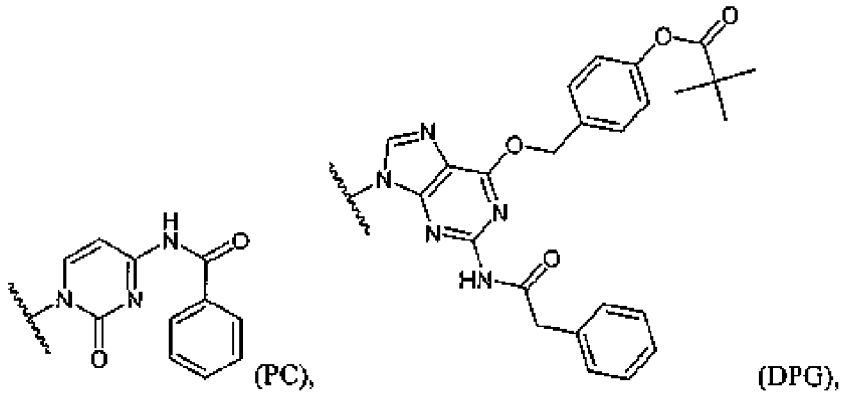
位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

(i) 使該式(X)化合物與裂解劑接觸以形成式(XI)化合物：

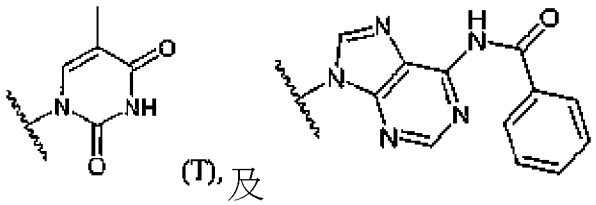


(XI)，

其中對於該式(E)之寡聚化合物，R^2係選自由以下組成之群：



(PC), (DPG),



(T), 及 (PA), 且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

及

(j) 使該式(XI)化合物與去保護劑接觸，以形成該如請求項1所載之寡聚化合物。

【請求項10】

如請求項1之方法，其中步驟(d)或步驟(e2)進一步包含使式(IV)化合物或由緊接之先前步驟所形成之化合物分別與封端劑接觸。

【請求項11】

如請求項1之方法，其中每一步驟中所使用之去封阻劑係鹵代酸或氰基乙酸。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該鹵代酸係選自由以下組成之群：氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、氟乙酸、二氟乙酸及三氟乙酸。

【請求項13】

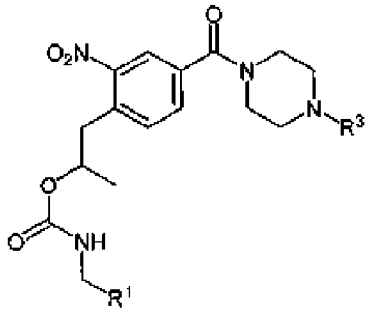
如請求項1之方法，其中步驟(a)、(c)、(e1)及(f)中之至少一者進一步包含使每一步驟之去封阻化合物與中和劑接觸之步驟。

【請求項14】

如請求項11之方法，其中該載體介質包含選自由以下組成之群之材料：玻璃、經修飾或功能化玻璃、塑膠、多醣、耐綸或硝化纖維素、陶瓷、樹脂、二氧化矽或基於二氧化矽之材料、碳、金屬及光纖束。

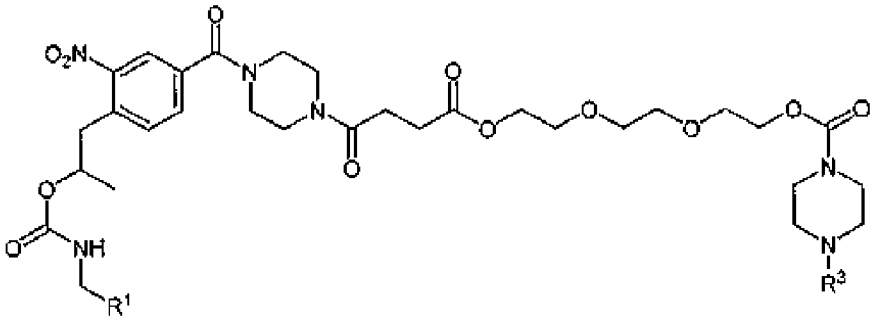
【請求項15】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係選自由以下組成之群：式(A1)



(A1)，

及式(A3)：



(A3)，

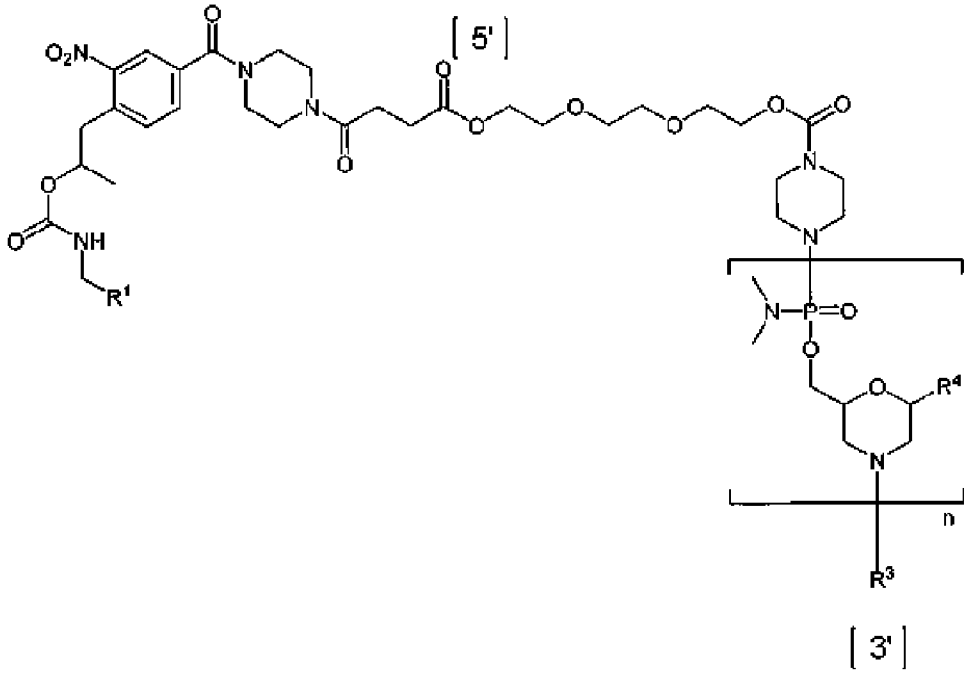
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1各自獨立地係載體介質；且

R^3係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基。

【請求項16】

一種式(A9)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



(A9)，

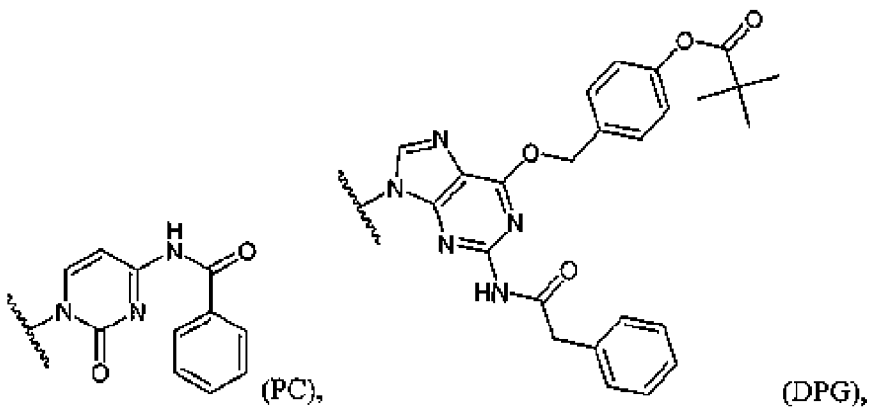
其中：

n係30；

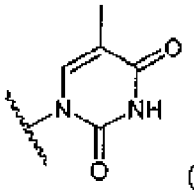
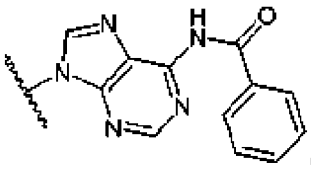
R^1係載體介質；

R^3係選自由以下組成之群：氫、三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、二甲氧基三苯甲基及三甲氧基三苯甲基；且

R^4係選自由以下組成之群：



(PC), (DPG),


(T), 及

(PA),

且其中R^4在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

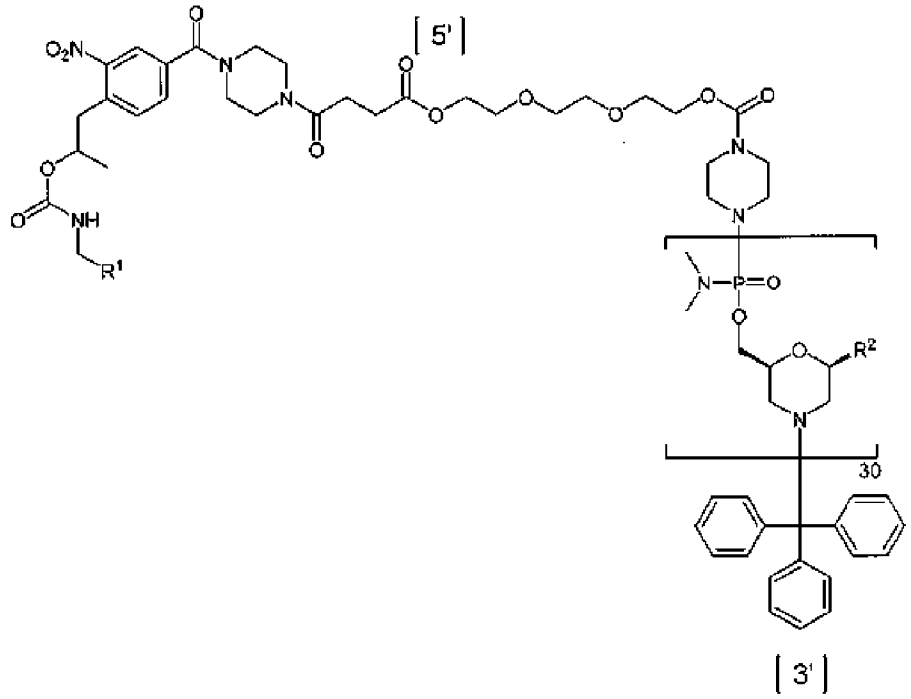
。

【請求項17】

如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^3係三苯甲基。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式(IXa)：

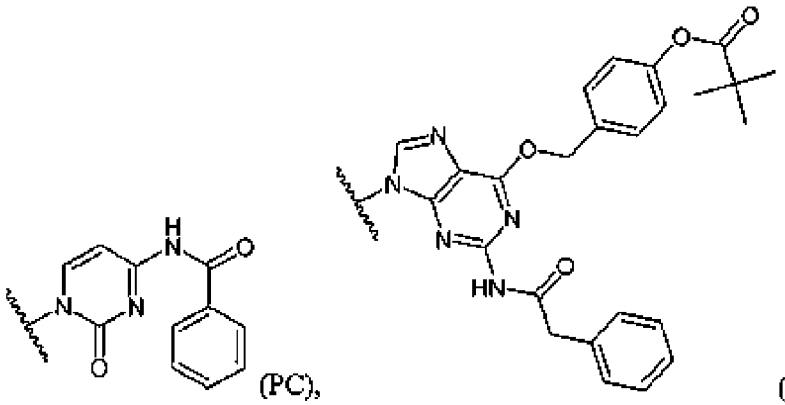


(IXa)，

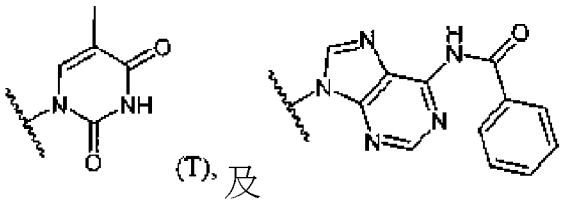
或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1係載體介質，且

R^2係選自由以下組成之群：



(PC), (DPG),



(T), 及 (PA), 且

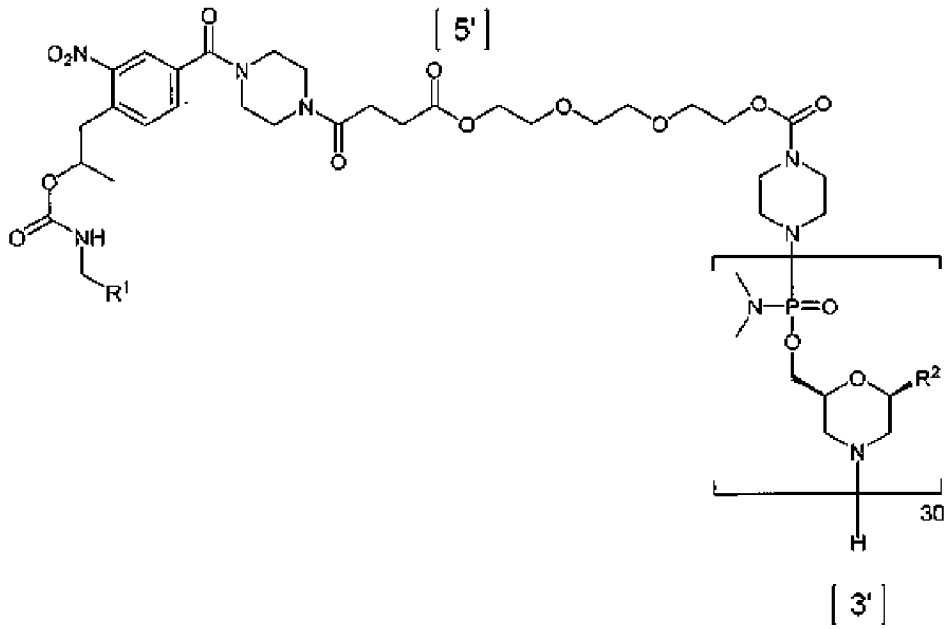
其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

。

【請求項19】

如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式(A9)之化合物為式(Xa)：

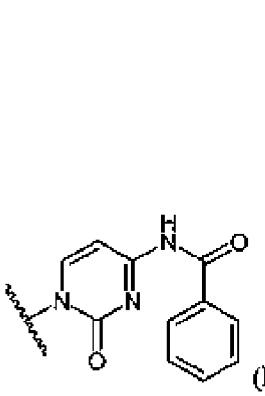


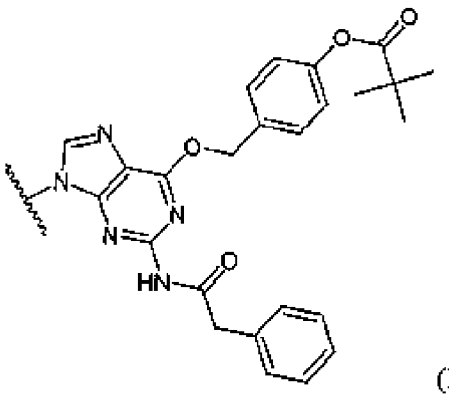
(Xa)，

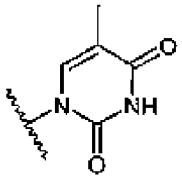
或其醫藥上可接受之鹽，其中

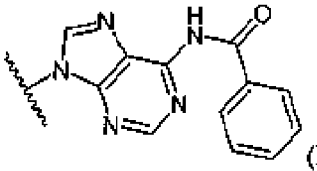
R^1係載體介質，且

R^2係選自由以下組成之群：


(PC),


(DPG),


(T), 及


(PA), 且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

。

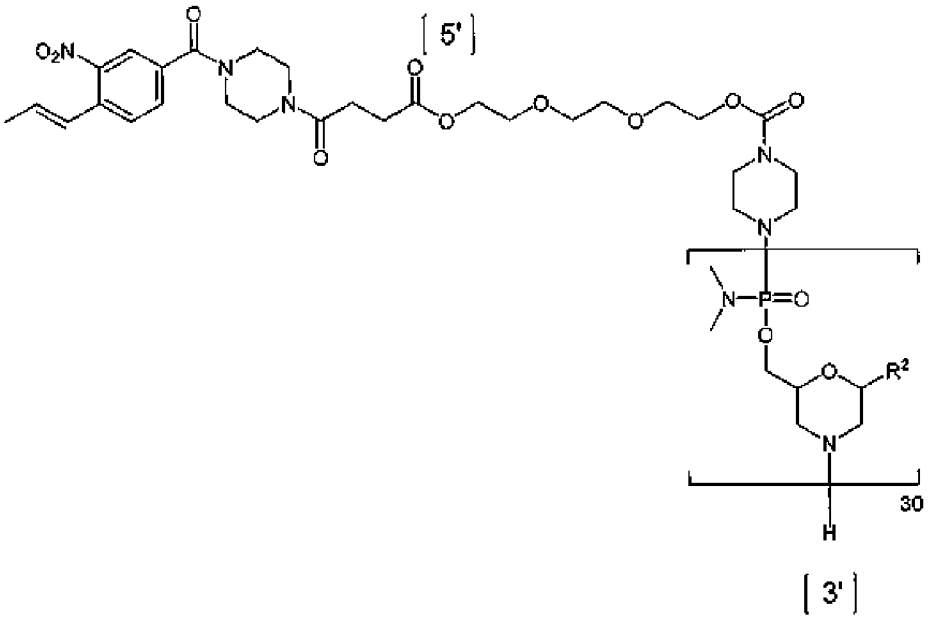
【請求項20】

如請求項15至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該

載體介質包含聚苯乙烯。

【請求項21】

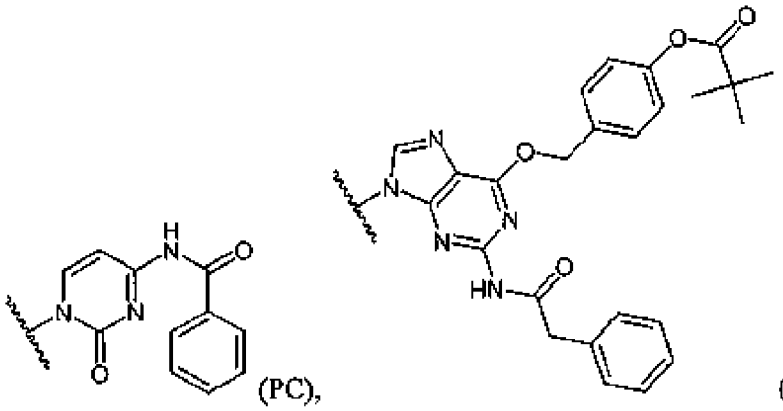
一種式(XI)之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



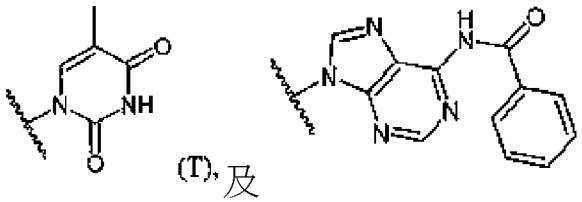
(XI)，

其中：

R^2係選自由以下組成之群：



(PC), (DPG),



(T), 及 (PA), 且

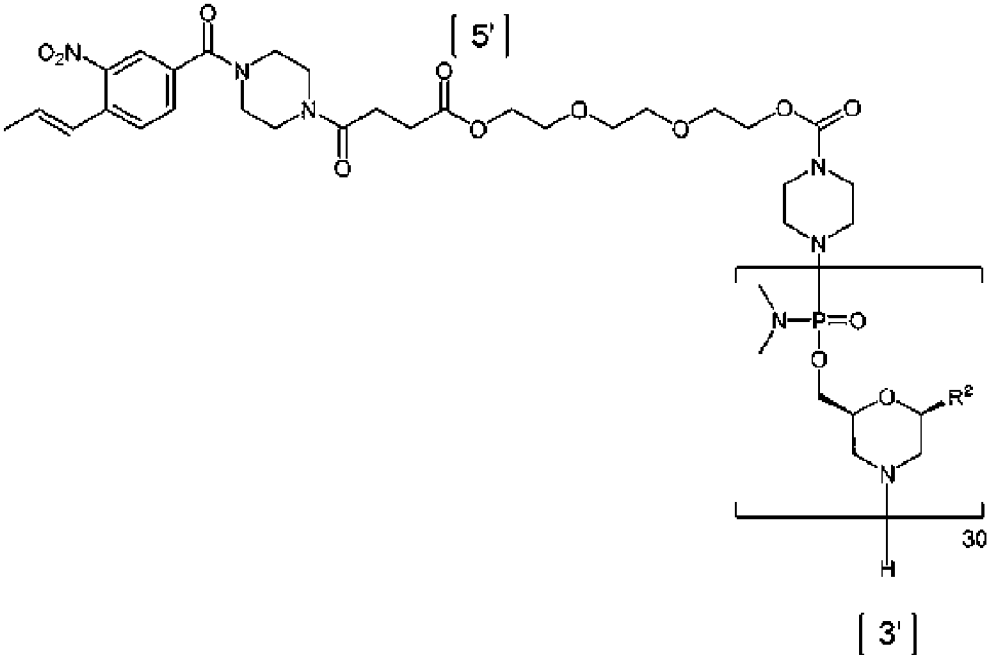
其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

。

【請求項22】

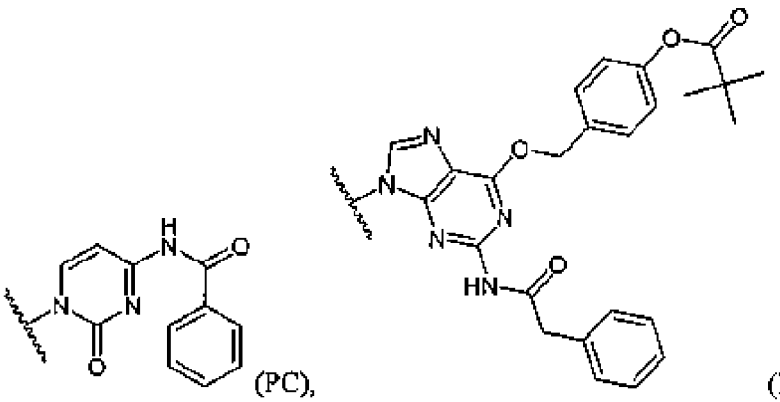
如請求項21之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該式(XI)之化合物為式(XIa)：



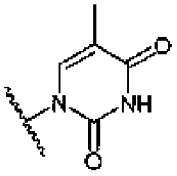
(XIa)，

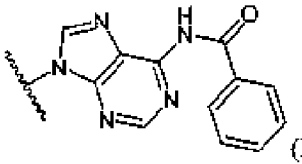
或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^2係選自由以下組成之群：


(PC),

(DPG),


(T), 及

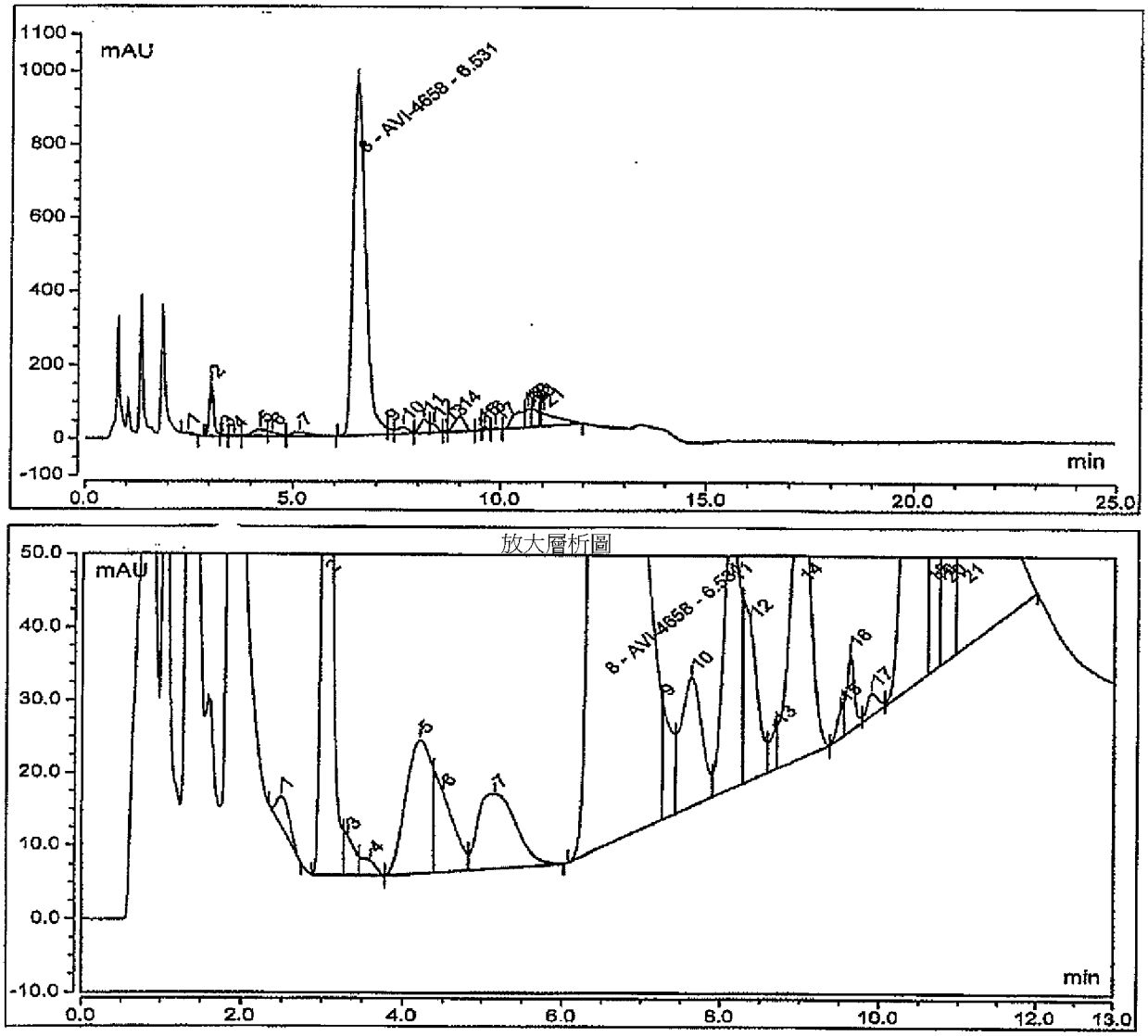

(PA), 且

其中R^2在1至30且5’至3’之每一位置處係：

位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2	位置編號5’至3’	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

。

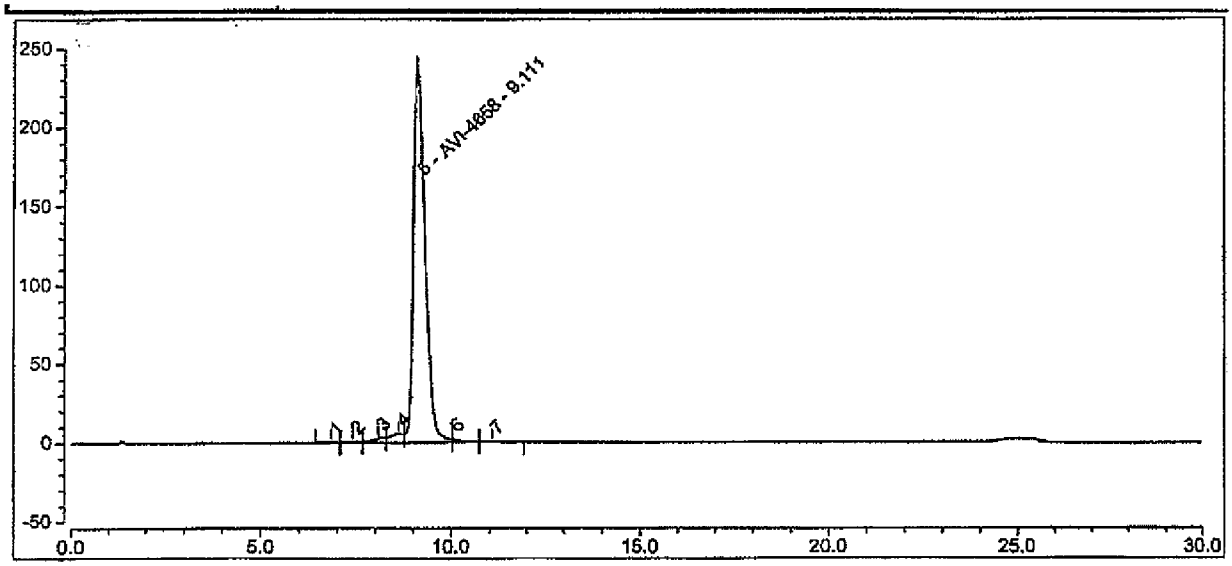
【發明圖式】

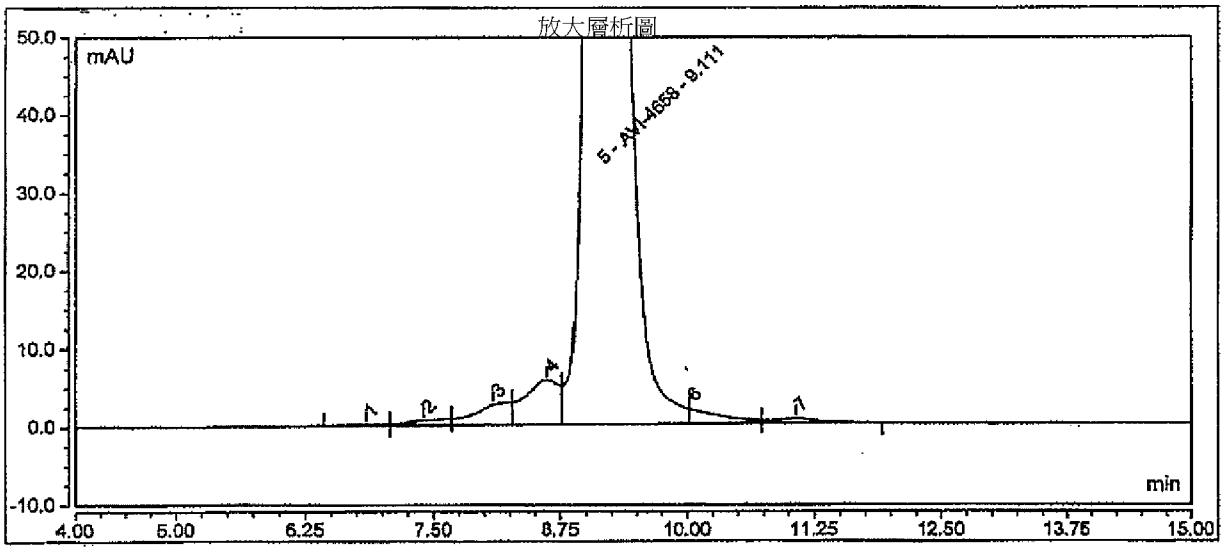


【圖1】

峰編號	化合物名稱	保留時間 (min)	相對保留時間(產物)	面積 (mAu*min)	相對面積%	板(USP)
1		2.488	0.381	0.821928	0.18	1105
2		3.047	0.467	17.661449	3.91	4047
3		3.324	0.509	0.818258	0.18	n.a.
4		3.605	0.552	0.465598	0.10	7
5		4.213	0.645	6.558899	1.45	301
6		4.504	0.690	3.324238	0.74	191690
7		5.160	0.790	5.644073	1.25	651
8	AVI-4658	6.531	1.000	332.238891	73.47	2313
9		7.269	1.113	2.063159	0.46	n.a.
10		7.643	1.170	5.556411	1.23	2734
11		8.139	1.246	8.711530	1.93	3572
12		8.382	1.283	4.654783	1.03	1835
13		8.678	1.329	0.562426	0.12	n.a.
14		9.009	1.379	12.031923	2.66	6078
15		9.500	1.455	0.385563	0.09	n.a.
16		9.626	1.474	1.171507	0.26	46084
17		9.898	1.516	0.484362	0.11	21328
18		10.598	1.623	14.589918	3.23	n.a.
19		10.680	1.635	7.520577	1.66	918
20		10.811	1.656	8.604558	1.90	296
21		11.045	1.691	18.351689	4.06	49919

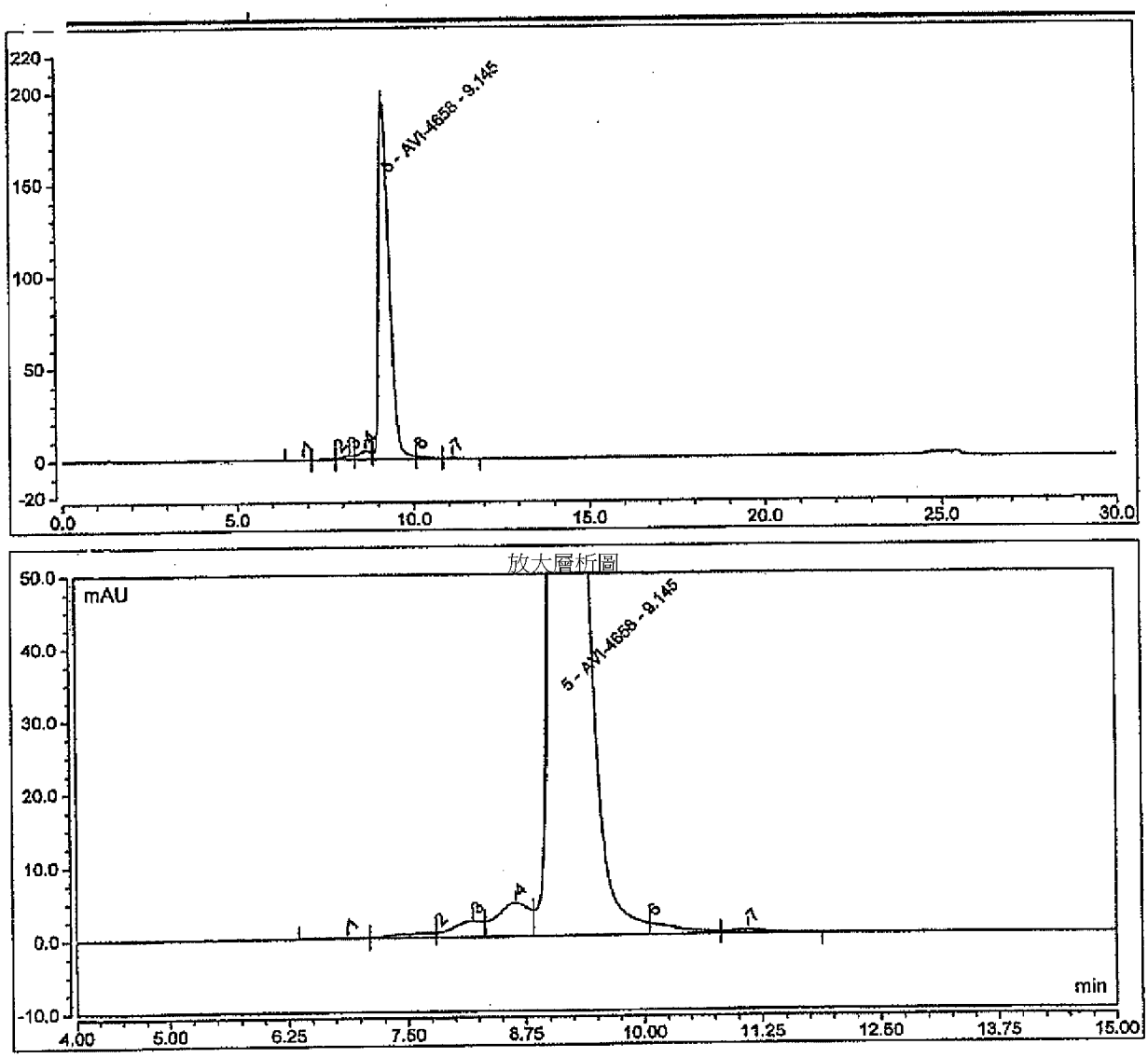
【圖1】(續)





峰編號	化合物名稱	保留時間 (min)	相對保留時間(產物)	面積 (mAu*min)	面積%	板(USP)
1		6.837	0.750	0.050757	0.058	41574
2		7.405	0.813	0.303271	0.344	841
3		8.086	0.887	1.130007	1.280	13
4		8.615	0.946	2.265128	2.567	761
5	AVI-4658	9.111	1.000	83.468700	94.583	4405
6		10.019	1.100	0.704599	0.798	n.a.
7		11.069	1.215	0.326550	0.370	3044

【圖2】



峰編號	化合物名稱	保留時間 (min)	相對保留時間(產物)	面積 (mAu*min)	面積%	板(USP)
1		6.866	0.751	0.044399	0.063	608
2		7.794	0.852	0.280589	0.397	n.a.
3		8.188	0.895	0.816793	1.156	209
4		8.644	0.945	1.842896	2.608	1147
5	AVI-4658	9.145	1.000	66.857088	94.622	4664
6		10.058	1.100	0.575793	0.815	n.a.
7		11.103	1.214	0.239454	0.339	4375

【圖3】