



공개특허 10-2024-0010761

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0010761
(43) 공개일자 2024년01월24일

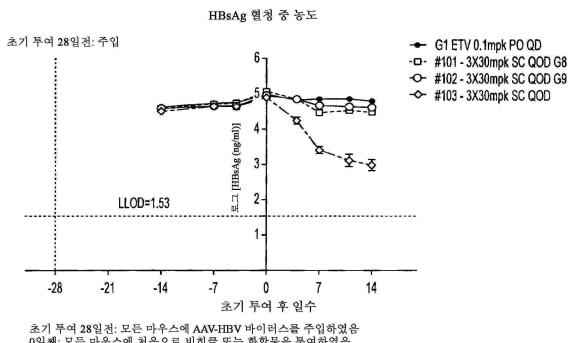
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *C07H 21/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/1131 (2013.01)
A61K 31/712 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7001776(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월14일
심사청구일자 2024년01월16일
- (62) 원출원 특허 10-2023-7006131
원출원일자(국제) 2017년09월14일
심사청구일자 2023년03월20일
- (85) 번역문제출일자 2024년01월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/051644
- (87) 국제공개번호 WO 2018/053185
국제공개일자 2018년03월22일
- (30) 우선권주장
62/394,738 2016년09월14일 미국(US)
62/394,739 2016년09월14일 미국(US)

- (71) 출원인
안센 바이오파마, 인크.
미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애비뉴 260 2층
- (72) 발명자
그라즈노프 세르게이
미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애비뉴 260 2층
베이겔만 레오니드
미국 캘리포니아 94402 샌 마티오 이스트 그랜드 플레이스 991
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 변형된 올리고뉴클레오티드 및 사용 방법**(57) 요약**

2' 및/또는 3' 위치(들)에서 변형을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드 및 이의 제조 방법과, 예를 들어 HBV에 대한 사용 방법이 개시되어 있다.

대 표 도 - 도1a

(52) CPC특허분류

A61K 31/7125 (2013.01)

A61K 48/00 (2024.01)

A61P 31/20 (2018.01)

C07H 21/02 (2013.01)

C12N 2310/11 (2013.01)

C12N 2310/314 (2013.01)

C12N 2310/3145 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/321 (2013.01)

(72) 발명자

홍 진

미국 캘리포니아 94044 패시피커 스프루스 시티. 6

라즈완시 비베크

미국 캘리포니아 95014 쿠퍼티노 알더브룩 래인

869

마르티네즈 몬테로 사울

미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드애비뉴 260 2층

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (A)로 나타내는 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드로서,

5' X'-Y'-Z' 3' (A)

상기 식에서,

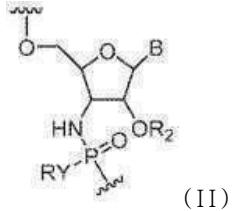
X'-Y'-Z'는 18 내지 22개의 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 키메라 올리고뉴클레오티드이고,

X'는 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이고;

Z'는 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이며;

Y'는 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2 내지 10개의 2'-데옥시-뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이고, 선택적으로 Y'의 1개 또는 2개의 서브유닛간 결합은 티오포스페이트 서브유닛간 결합이고;

여기서 X' 도메인 및 Z' 도메인의 각각의 변형된 뉴클레오시드는 하기 화학식 (II)의 뉴클레오시드인 것인 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드:



상기 식에서,

Y는 S 또는 O이고,

R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며,

B는 핵산염기(nucleobase)이고,

R_2 는 $-CR'_3$, $-CR'_2OCR'_3$, $-(CR'_2)_3OCR'_3$, $-(CR'_2)_{1-2}CR'_3$, $-(CR'_2)_2OCR'_3$ 및 $-Et$ 로 구성되는 군으로부터 선택되며,

각각의 R' 은 H 및 F로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 X'-Y'-Z'가 5'-말단 또는 3'-말단에서 1개의 리간드 표적화 기(ligand targeting group)에 또는, 5'-말단 또는 3'-말단에서 2개의 리간드 표적화 기에 선택적으로 컨쥬게이트되거나,

여기서 Y는 화학식 (II)의 적어도 하나의 뉴클레오시드의 S이거나, Y는 화학식 (II)의 적어도 다른 하나의 뉴클레오시드의 O이고,

여기서 상기 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드가 표적 RNA의 핵산 서열에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 X' 및 Z' 도메인은 길이가 4, 5 또는 6개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 3

제2항에 있어서, 각각의 X' 및 Z' 도메인은 길이가 5개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 4

제1항에 있어서, Y' 도메인은 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 5

제1항에 있어서, 각각의 X' 및 Z' 도메인은 길이가 5개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 6

제1항에 있어서, 각각의 B가 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신, 우라실, 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노포린, 및 5-메틸우라실로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 7

제1항에 있어서, 각각의 Y' 도메인의 2'-데옥시뉴클레오시드가 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신, 우라실, 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노포린, 및 5-메틸우라실로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 핵산염기(nucleobase)를 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 8

제1항에 있어서, 리간드 표적화 기는 GalNAc 모이어티(moiety)를 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 9

제1항에 있어서, 리간드 표적화 기가 X'-Y'-Z'의 5'-말단 또는 3'-말단에 링커를 통해 부착되는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 링커가 아미노 알킬 링커인 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 11

제10항에 있어서, 아미노 알킬 링커가 C6 아미노 링커 또는 C7 아미노 링커인 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 12

제1항에 있어서, 리간드 표적화 기는 2개 또는 3개의 GalNAc 모이어티를 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 13

제12항에 있어서, 리간드 표적화 기가 2가 분지형 링커를 통해서 X'-Y'-Z'의 5'-말단 또는 3'-말단에 부착된 2개의 GalAC 모이어티를 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 14

제12항에 있어서, 리간드 표적화 기가 2가 분지형 링커를 통해서 X'-Y'-Z'의 5'-말단 또는 3'-말단에 부착된 3개의 GalAC 모이어티를 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 15

제1항에 있어서, Y가 화학식 (II)의 적어도 2개의 뉴클레오시드의 S인 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드.

청구항 16

제1항에 있어서, Y가 화학식 (II)의 적어도 2개의 뉴클레오시드의 O인 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드.

청구항 17

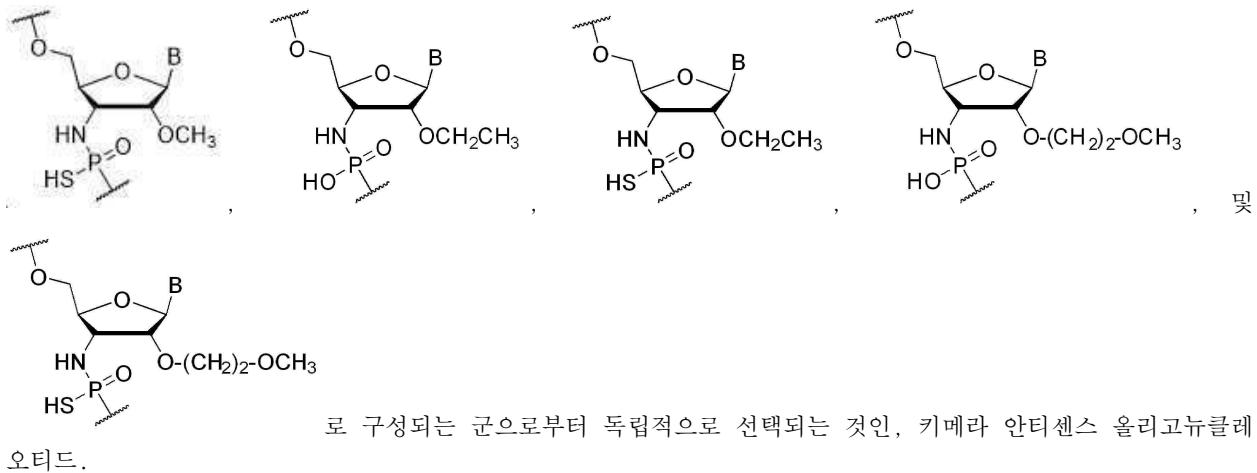
제1항에 있어서, Y' 도메인이 1개의 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드.

청구항 18

제1항에 있어서, Y' 도메인이 2개의 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 포함하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드.

청구항 19

제1항에 있어서, 화학식 (II)의 각각의 뉴클레오시드는



청구항 20

제1항에 있어서, 표적 RNA가 바이러스 RNA인 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드가 동일한 핵산염기 서열의 비변형된 올리고뉴클레오타드에 비해 더 높은 친화성을 가지는, 표적 RNA의 핵산서열에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 가지는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드가 $>37^{\circ}\text{C}$ 의 용해 온도를 가지는 생리적 조건 하에서 표적 RNA의 핵산염기와 복합체를 형성하는 것인, 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타드 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 비경구 전달(parenteral delivery)을 위해 제형화되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 비경구 전달이 정맥내 또는 피하 전달인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형체를 포함하는, 대상체에서 바이러스 감염을 치료하거나 예방하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 대상체가 인간 대상체인 것인 약제학적 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 바이러스 감염이 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염, D형 간염 바이러스 (HDV) 감염, 또는 둘 모두인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형체를 포함하는, 세포에서 표적 mRNA의 발현을 억제하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형체를 포함하는, 세포에서 바이러스 유전자의 복제를 억제하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형체를 포함하는, 바이러스에 감염된 대상체에서 바이러스 항원의 수준을 낮추기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 대상체가 인간 대상체인 것인 약제학적 조성물.

발명의 설명**기술 분야****[0001] 관련 출원의 상호 참조**

본 출원은 2016년 9월 14일자로 출원된 미국 가출원 제62/394,738호 및 2016년 9월 14일자로 출원된 미국 가출원 제62/394,739호에 대한 우선권의 이익을 주장하는 미국 출원으로서, 그 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 안티센스 올리고뉴클레오티드 요법은 바이러스 질환, 신경 질환, 신경변성 질환, 섬유증, 과증식성 질환과 같은 각종 질환 및 상태의 치료 또는 예방을 위해 고려되어 왔다.

[0004] B형 간염(HBV)과 같은 특정 바이러스 질환은 매년 계속해서 2억 4천만명으로 추정되는 사람들을 감염시키고(적어도 6개월간 양성인 HBV 표면 항원으로 정의됨), 686,000명 이상의 사람들의 사망의 원인이 되면서 통상의 요법으로는 포착하기가 어렵다. 테노포비어 또는 엔테카비어와 같은 경구용 항바이러스 뉴클레오티드 유사체 치료제를 비롯한 통상의 요법제는 다만 바이러스 복제를 억제하고, HBV 감염을 치료하지 않는다. 따라서, 현재의 HBV 요법으로 치료받는 사람들조차도 평생 치료를 계속해야 한다.

[0005] 올리고뉴클레오티드는 상보적 RNA 또는 DNA 서열에 결합할 수 있다. 이러한 특징은 올리고뉴클레오티드가 대사, 분화, 증식, 바이러스 복제 등과 같은 세포 과정의 여러 측면에 관여하는 특정 핵산 표적에 결합할 수 있게 한다. 올리고뉴클레오티드는 또한 RNase H 메커니즘 또는 RISC 경로를 통해 표적 RNA를 절단하거나; 마이크로RNA 결합을 차단하거나, RNA 스플라이싱 패턴을 변화시키거나, 일단 이들이 특정 표적에 결합되면 앱타머로서 표적에 결합하도록 유전자 조작될 수 있다. 예를 들어, 키메라 올리고뉴클레오티드, 예컨대 "캡머(gapmer)"는 올리고뉴클레오티드가 RNA 영역에 결합하는 부위로 RNase H 효소를 끌어당기는 올리고뉴클레오티드의 일부를 포

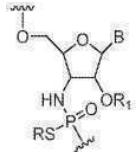
함한다. RNase H의 후속 활성화는 유전적 표적의 절단을 초래하여, 유전자 발현 또는 바이러스 복제와 같은 유전적 표적의 기능을 억제한다.

[0006] 따라서, 당업계에서는 다양한 작용 메커니즘, 효능 증가, 증가된 친화력 및/또는 부작용 감소를 나타내는 새로운 요법을 알아내어 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

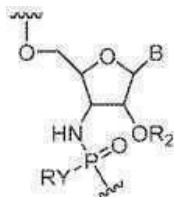
[0007] 본 발명은 올리고뉴클레오티드를 함유하는 화합물 및 조성물, 그리고 질환 및 상태, 예를 들어 HBV의 예방 또는 치료에 있어서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[0008] 일부 실시 형태는 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다:



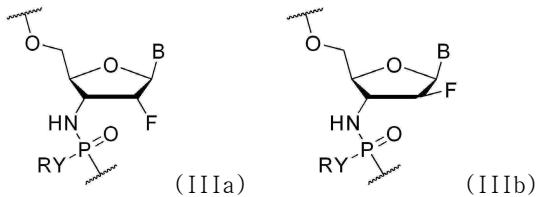
(I)

[0010] 상기 식에서, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이고, B는 핵산염기이며, R₁은 -(CR')₂OCR'₃이고, R'은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 실시 형태에서, 상기 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오티드는 화학식 (I)의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 2 내지 40개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 2 내지 26개의 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 5 내지 10개의 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드에서 비변형된 핵산염기이다. 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드에서 변형된 핵산염기이다. 일부 실시 형태에서, B는 각각의 화학식 (I)의 뉴클레오티드에서 비변형된 핵산염기이다. 일부 실시 형태에서, B는 각각의 화학식 (I)의 뉴클레오티드에서 변형된 핵산염기이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R'은 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드에서 H이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 R'은 각각의 화학식 (I)의 뉴클레오티드에서 H이다. 일부 실시 형태에서, R₁은 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드에서 -(CH₂)₂OCH₃이다. 일부 실시 형태에서, R₁은 각각의 화학식 (I)의 뉴클레오티드에서 -(CH₂)₂OCH₃이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 추가로 포함한다:



(II)

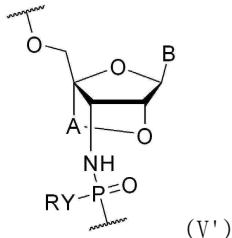
[0012] 상기 식에서, Y는 S 또는 O이고, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B는 핵산염기이고, R₂는 -CR'₃, -CR'₂OCR'₃, -(CR')₂OCR'₃ 또는 -(CR')₁₋₂CR'₃이거나, R₂는 -(CR')₂OCR'₃이며, Y는 O이고, R'은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 F이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 R₂가 -CR'₃인 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 R₂가 -(CR')₁₋₂OCR'₃인 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 R₂가 -(CR')₁₋₂CR'₃인 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 R₂가 -(CR')₁₋₂CR'₃인 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, B는 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드에서 변형된 핵산염기이다. 일부 실시 형태에서, Y는 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드에서 S이다. 일부 실시 형태에서, Y는 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드에서 O이다. 일부 실시 형태에서, Y는 각각의 화학식 (II)의 뉴클레오티드에서 S이다. 일부 실시 형태에서, Y는 각각의 화학식 (II)의 뉴클레오티드에서 O이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 (IIIa) 또는 화학식 (IIIb)의 뉴클레오티드를 추가로 포함한다:



[0013]

[0014]

상기 식에서, Y는 S 또는 O이고, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B는 핵산염기이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 (V')의 뉴클레오티드를 추가로 포함한다:



[0015]

[0016]

상기 식에서, Y는 S 또는 O이고, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이고, A는 $-(CR''R'')_{1-2}$ 이며, R''은 각각의 경우에 독립적으로 H, F 또는 Me이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 화학식 (VI)의 구축물로 배열된다: 5' X-Y-Z 3' (VI), 여기서 X, Y 및 Z는 각각, 2 내지 14개의 뉴클레오티드를 포함하는 도메인이고, X 및 Z 도메인 중 적어도 하나는 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 포함하며, Y 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 2'-데옥시뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 18 내지 22개의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 각각 5 내지 10개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 5 내지 10개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 각각 5 내지 10개의 뉴클레오티드를 포함하고, Y 도메인은 5 내지 10개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 각각 5개의 뉴클레오티드를 포함하고, Y 도메인은 10개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 화학식 (I)의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, X 도메인의 하나 이상의 뉴클레오티드 및 Z 도메인의 하나 이상의 뉴클레오티드는 각각 독립적으로 화학식 (II)의 뉴클레오티드, 화학식 (IIIa)의 뉴클레오티드 및 화학식 (IIIb)의 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인의 하나 이상의 뉴클레오티드 각각은 동일한 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥으로 되어 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 HBV 게놈 서열에 상보적이다.

[0017]

다른 실시 형태는 화학식 (VI)으로 나타내는 키메라 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

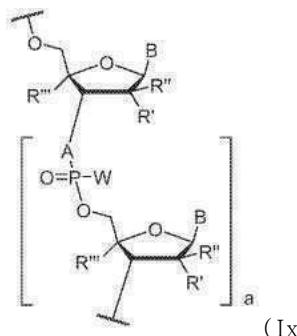
[0018]

5'-X-Y-Z-3' (VI)

[0019]

상기 식에서, X-Y-Z는 18 내지 22개의 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 키메라 올리고뉴클레오티드이고, 임의로 5' 및/또는 3' 말단에서 리간드 표적화 기(ligand targeting group) 또는 약리작용단(pharmacophore)에 컨쥬게이트되며; X는 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이고; Z는 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이며; Y는 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2 내지 14개의 2'-데옥시-뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 길이가 6 내지 10개의 뉴클레오시드로 되어 있다. 일부 실시 형태에서, X 및/또는 Z 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트 또는 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 하나 이상의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 임의로 1개 또는 2개의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2'-데옥시-뉴클레오시드로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, X 도메인은 변형된 뉴클레오시드를 포함하며, 여기서 변형은 2'-F, 2'-F-N3'→P5', 2'-OMe, 2'-OMe-N3'→P5', 2'-O-메톡시에톡시, 2'-O-메톡시에톡시-N3'→P5', 구조적으로 제한된 뉴클레오시드, 2'-OH-N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 및 2'-OH-N3'→P5' 포스포르아미데이트로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시 형태에서, Z의 기능적 도메인은 변형된 뉴클레오시드를 포함하며, 여기서 변형은 2'-F, 2'-F-N3'→P5', 2'-OMe, 2'-OMe-N3'→P5', 2'-O-메톡시에톡시, 2'-O-메톡시에톡시-N3'→P5', 구조적으로

제한된 뉴클레오시드, 2'-OH-N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 및 2'-OH-N3'→P5' 포스포르아미데이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, X 및/또는 Z 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 하나 이상의 2'-데옥시-뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 하나 이상의 2'-아라비노-F 및/또는 2'-리보-F 변형된 뉴클레오시드를 포함하며, 여기서 각각의 상기 뉴클레오시드는 N3'→P5' 포스포르아미데이트 또는 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합 중 적어도 하나를 통해 독립적으로 연결된다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 하나 이상의 2'-OMe 변형된 뉴클레오시드를 포함하며, 여기서 각각의 상기 뉴클레오시드는 N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 또는 티오포스페이트 서브유닛간 결합 중 적어도 하나를 통해 독립적으로 연결된다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인 각각의 변형된 뉴클레오시드는 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2'-OMe 변형된 뉴클레오시드이며, 여기서 변형된 뉴클레오시드는 임의로 시토신이 아닌 5-메틸시토신 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 임의로 아데닌이 아닌 2,6-다이아미노푸린 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 임의로 우라실이 아닌 5-메틸우라실 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오시드는 아데닌이 아닌 2,6-다이아미노푸린 핵산염기 및 임의로 우라실이 아닌 5-메틸우라실 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 6 내지 8개의 2'-데옥시-뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인 각각의 변형된 뉴클레오시드는 2'-OMe 및 구조적으로 제한된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인 각각의 변형된 뉴클레오시드는 구조적으로 제한된 뉴클레오시드를 포함하며, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드는 N3'→P5' 포스포르아미데이트 또는 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 7 내지 8개의 2'-데옥시-뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 2'-OMe 변형된 뉴클레오시드는 임의로 우라실이 아닌 5-메틸우라실 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 9 내지 10개의 2'-데옥시-뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 화학식 (Ix)으로 나타낸 뉴클레오티드를 포함한다:



[0020]

(Ix)

상기 식에서, A는 각각의 경우에 독립적으로 NH 또는 O이고; B는 각각의 경우에 독립적으로 비변형 또는 변형된 핵산염기이며; W는 각각의 경우에 독립적으로 OR 또는 SR이고, 여기서 R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며; R' 및 R''은 각각의 경우에 각각 독립적으로 H, F, Cl, OH, OMe, Me 및 0-메톡시에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고; R'''은 H이거나, R' 및 R'''은 함께 -O-CH₂- 또는 -O-(CH₂)₂-를 형성하며, a는 3 내지 9의 정수이고, 여기서 R', R'' 및 R'''이 각각 H이면, A는 NH이며, 임의로 A가 O이면, W는 SR이다. 일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기 또는 약리작용단은 Chol., Toco, Palm, GaINAc, MGB-1, MGB-2, Acr-, Pyr-, Steroyl, HEG 링커, C7 아미노 링커 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, X 및/또는 Z 도메인은 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 변형은 2'-0-메톡시에톡시-N3'→P5'이다. 일부 실시 형태에서, X 도메인은 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 변형은 2'-0-메톡시에톡시-N3'→P5'이다. 일부 실시 형태에서, Z 도메인은 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 변형은 2'-0-메톡시에톡시-N3'→P5'이다. 일부 실시 형태에서, 상기 올리고뉴클레오티드의 구축물은 표 B의 구축물에 상응한다.

[0022]

다른 실시 형태는 화학식 (VII)으로 나타낸 키메라 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

[0023]

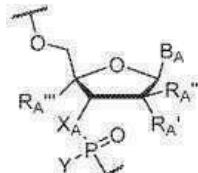
5'-X'-Y'-Z'-3' (VII)

[0024]

상기 식에서, X'-Y'-Z'은 16 내지 22개의 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 키메라 올리고뉴클레오티드이고, 임

의로 5' 및/또는 3' 말단에 컨쥬케이트되며; X'은 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이고; Z'은 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이며; Y'은 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2 내지 4개의 2'-데옥시-뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이고, 여기서 X' 및/또는 Z' 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트 또는 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, Y' 도메인은 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 임의로 1개의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2'-데옥시-뉴클레오시드로 이루어진다. 일부 실시 형태에서, X' 도메인은 길이가 9 또는 10개의 뉴클레오시드로 되어 있다. 일부 실시 형태에서, X' 도메인은 변형된 뉴클레오시드를 포함하며, 여기서 변형은 2'-F, 2'-F-N3'→P5', 2'-OMe, 2'-OMe-N3'→P5', 2'-O-메톡시에톡시, 2'-O-메톡시에톡시-N3'→P5' 및 구조적으로 제한된 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, Z' 도메인은 변형된 뉴클레오시드를 포함하며, 여기서 변형은 2'-F, 2'-F-N3'→P5', 2'-OH, 2'-OMe, 2'-OMe-N3'→P5', 2'-O-메톡시에톡시, 2'-O-메톡시에톡시-N3'→P5' 및 구조적으로 제한된 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, X' 및/또는 Z' 도메인은 하나 이상의 2'-아라비노-F 및/또는 2'-리보-F 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X' 및/또는 Z' 도메인의 변형된 뉴클레오시드는 2'-OMe 및 구조적으로 제한된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X' 및/또는 Z' 도메인의 변형된 뉴클레오시드는 구조적으로 제한된 뉴클레오시드 및 N3'→P5' 변형을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열은 2 내지 4개의 뉴클레오티드의 Y 도메인을 갖는 표 C의 서열로부터 선택된다. 다른 실시 형태는 키메라 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 상기 올리고뉴클레오티드의 서열은 표 C에 기재된 서열에 상응한다.

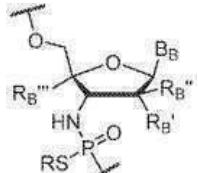
[0025] 다른 실시 형태는 하나 이상의 하기 화학식 (A)의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다:



(VIII)

[0026] 상기 식에서, X_A는 NH 또는 O이고, Y는 OR 또는 SR이며, 여기서 R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이고, B_A는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이며, R_A' 및 R_A''은 각각의 경우에 각각 독립적으로 H, F, OH, OMe, Me, O-메톡시에톡시로부터 선택되고, R_A'''은 H이거나, R_A' 및 R_A'''은 함께 -O-CH₂- 또는 -O-(CH₂)₂-를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R_A' 및 R_A'''은 H이고; R_A''은 F이다. 일부 실시 형태에서, R_A' 및 R_A''은 H이고; R_A'''은 F, OH, H 또는 OMe이다. 일부 실시 형태에서, X_A는 NH이고; B_A는 비변형 또는 변형된 핵산염기이며; R_A' 및 R_A'''은 함께 구조적으로 제한된 뉴클레오시드(예를 들어, -O-CH₂- 또는 -O-(CH₂)₂-)를 형성하고; R_A''은 H이다. 일부 실시 형태에서, R_A' 및 R_A'' 중 적어도 하나는 H이다. 일부 실시 형태에서, B_A가 푸린 핵산염기인 경우, R_A' 및 R_A'' 중 적어도 하나는 OH 또는 F이고/이거나, B_A가 피리미딘 핵산염기인 경우, R_A' 및 R_A'' 중 적어도 하나는 OMe, OH 또는 F이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵산염기는 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노푸린, 5-메틸우라실 및 g-클램프(clamp)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (A)의 뉴클레오티드는 표 G의 것들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (A)의 뉴클레오티드는 표 H에 기재된 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (A)의 뉴클레오티드는 표 B의 서열로부터 선택되는 서열과 상이한 서열의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 핵산염기를 포함한다.

[0028] 다른 실시 형태는 10개 이상의 하기 화학식 (IX)의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다:



(IX)

[0030] 상기 식에서, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이고, B_B는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이며, R_B' 및 R_B''은 각각의 경우에 각각 독립적으로 H, F, OMe, Me, O-메톡시에톡

시로부터 선택되고, R_B''' 은 H이거나, R_B' 및 R_B''' 은 함께 $-O-CH_2-$ 또는 $-O-(CH_2)_2-$ 를 형성한다. 일부 실시 형태에서, R_B' 및 R_B''' 은 H이고; R_B'' 은 F이다. 일부 실시 형태에서, R_B' 및 R_B''' 은 H이고; R_B'' 은 F, OH, H 또는 OMe이다. 일부 실시 형태에서, B_B 는 비변형 또는 변형된 핵산염기이고; R_B' 및 R_B''' 은 함께 구조적으로 제한된 뉴클레오시드(예를 들어, $-O-CH_2-$ 또는 $-O-(CH_2)_2-$)를 형성하고; R_B'' 은 H이다. 일부 실시 형태에서, R_B' 및 R_B'' 중 적어도 하나는 H이다. 일부 실시 형태에서, B_B 가 푸린 핵산염기인 경우, R_B' 및 R_B'' 중 적어도 하나는 OH 또는 F이고/이거나, B_B 가 피리미딘 핵산염기인 경우, R_B' 및 R_B'' 중 적어도 하나는 OMe, OH 또는 F이다. 일부 실시 형태에서, 변형된 핵산염기는 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노푸린, 5-메틸우라실 및 g-클램프로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (B)의 뉴클레오티드는 X_A 가 NH인, 표 A의 것들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (B)의 뉴클레오티드는 표 B에 열거된 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (B)의 뉴클레오티드는 표 B의 서열로부터 선택되는 서열과 상이한 서열의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 모든 올리고뉴클레오티드는 화학식 (B)의 뉴클레오티드이다.

[0031]

다른 실시 형태는 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 및 약제학적으로 허용가능한 부형체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 정맥내 또는 피하 투여에 적합하다. 다른 실시 형태는 세포를 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 B형 간염 바이러스(HBV) 유전자 발현을 억제하는 방법을 포함한다. 다른 실시 형태는 세포를 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서 B형 간염 바이러스(HBV)의 복제를 억제하는 방법을 포함한다. 다른 실시 형태는 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 앓고 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 앓고 있는 대상을 치료하는 방법을 포함한다. 다른 실시 형태는 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 - 여기서, HBV 계놈 서열과 복합체를 형성한 상기 올리고뉴클레오티드의 용해 온도(T_m)는 $>37^{\circ}\text{C}$ 임 - 를 포함한다. 다른 실시 형태는 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 앓고 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 앓고 있는 대상을 치료하는 방법을 포함한다. 다른 실시 형태는 세포를 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하며, 키메라 올리고뉴클레오티드가 표적 RNA의 일부에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 포함하는, 세포에서 표적 RNA의 발현을 억제하는 방법을 포함한다. 다른 실시 형태는 세포를 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 올리고뉴클레오티드가 바이러스 표적 RNA의 일부에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 포함하는, 세포에서 바이러스 복제를 억제하는 방법을 포함한다. 다른 실시 형태는 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 바이러스 감염을 앓고 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 올리고뉴클레오티드가 바이러스 표적 RNA의 일부에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 포함하는, 상기 대상을 치료하는 방법을 포함한다. 다른 실시 형태는 표적 핵산을 상술한 실시 형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물을 포함하는 안티센스 화합물과 접촉시켜 표적의 발현을 조절하는 방법으로서, 상기 올리고뉴클레오티드가 표적 핵산의 일부에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 포함하는 방법을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0032]

도 1a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 1b는 HBeAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 1c는 DNA 혈청 농도를 나타낸다.

도 2a는 정맥내(IV) 투여용 본 발명의 GalNAc 컨쥬게이트 화합물에 대한 얻어진 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 2b는 피하(SC) 투여용 본 발명의 GalNAc 컨쥬게이트 화합물에 대한 얻어진 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다.

도 3은 본 발명의 GalNAc 컨쥬게이트 화합물에 대한 HBsAg 감소 레벨을 나타낸다.

도 4a 내지 도 4c는 본 발명의 화합물에 대한 AAV-HBV 마우스 모델의 생체내 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA 데이터를 나타낸다. 도 4a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 4b는 HBeAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 4c는 HBV DNA 레벨을 나타낸다.

도 5a 내지 도 5c는 본 발명의 화합물에 대한 AAV-HBV 마우스 모델의 생체내 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA 데

이터를 나타낸다. 도 5a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 5b는 HBeAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 5c는 HBV DNA 레벨을 나타낸다.

도 6a 내지 도 6c는 본 발명의 화합물에 대한 AAV-HBV 마우스 모델의 생체내 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA 데이터를 나타낸다. 도 6a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 6b는 HBeAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 6c는 HBV DNA 레벨을 나타낸다.

도 7은 HBV (+) 가닥 계놈에 대한 본 발명의 다양한 화합물 및 이들의 각각의 상보적 부위를 나타낸다.

도 8은 표 29에 기재된 2개의 올리고뉴클레오티드에 대한 HBsAg 혈청 중 농도를 나타낸다.

도 9a는 표 30에 기재된 2개의 올리고뉴클레오티드에 대한 HBsAg 혈청 중 농도를 나타낸다. 도 9b는 표 30에 기재된 2개의 올리고뉴클레오티드에 대한 HBeAg 혈청 중 농도를 나타낸다.

도 10a는 표 31에 기재된 2개의 올리고뉴클레오티드에 대한 HBsAg 혈청 중 농도를 나타낸다. 도 10b는 표 31에 기재된 2개의 올리고뉴클레오티드에 대한 HBeAg 혈청 중 농도를 나타낸다.

도 11a는 단회 투여로서 표 33에 기재된 올리고뉴클레오티드에 대한 HBsAg 혈청 중 농도를 나타낸다. 도 11b는 0, 2, 4일째에 3×3.3 mg/kg의 투여 계획을 위해 표 33에 기재된 올리고뉴클레오티드에 대한 HBsAg 혈청 중 농도를 나타낸다.

도 12a는 단회 투여로서 표 37에 기재된 올리고뉴클레오티드에 대한 HBsAg 혈청 중 농도를 나타낸다. 도 12b는 단회 투여로서 표 38에 기재된 올리고뉴클레오티드에 대한 HBsAg 혈청 중 농도를 나타낸다. 도 12c는 단회 투여로서 표 40에 기재된 올리고뉴클레오티드에 대한 HBsAg 혈청 중 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033]

본 발명은 변형된 뉴클레오티드, 및 변형된 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 사이의 변형된 결합을 포함하는 올리고뉴클레오티드에 관한 것이다. 본 발명은 또한 공통 특징부 및 표적 부분과 같은 올리고뉴클레오티드에 컨쥬레이트된 추가 성분을 갖는 올리고뉴클레오티드 내에 도메인, 영역 또는 부분을 포함하는, 올리고뉴클레오티드의 구축물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 올리고뉴클레오티드 및 이의 구축물을 사용 및 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0034]

당업계에 공지되고 본 발명에 기재된 바와 같이, 변형된 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드가 아닌 임의의 뉴클레오티드이다. 예를 들어, 데옥시리보스의 2' 탄소는 하이드록시(OH) 이외의 치환기로 치환될 수 있으며; 데옥시리보스의 3' 탄소는 산소 원자(0) 이외의 치환기로 치환될 수 있다. 당업계에 공지되고 본 발명에 기재된 바와 같이, 2개의 뉴클레오티드 사이의 변형된 결합은 제1 뉴클레오티드의 데옥시리보스의 3' 탄소와 제2 뉴클레오티드의 데옥시리보스의 5' 탄소 사이의 포스포다이에스테르 결합이 아닌 임의의 결합이다.

[0035]

1. 2',3'-변형된 뉴클레오티드 및 관련 올리고뉴클레오티드

[0036]

본 발명의 화합물은 특정 2' 및 3' 변형을 갖는 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 하이드록시의 치환, 또는 데옥시리보스 당의 2' 탄소에서의 치환을 포함한다. 또한, 이러한 본 발명의 화합물은 산소 원자의 치환, 또는 데옥시리보스 당의 3' 탄소에서의 질소 원자(N)로의 치환을 포함하는 2개의 뉴클레오시드 간의 결합의 변형을 포함한다. 결합의 변형은 또한 다른 산소 원자의 치환, 또는 포스포다이에스테르 결합에서의 치환을 포함한다.

[0037]

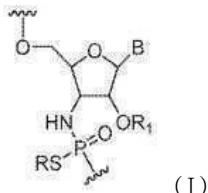
이들 변형된 뉴클레오티드는 예를 들어, RNase H 또는 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의해 유전적 표적의 효소적 절단을 가능하게 하는 키메라 올리고뉴클레오티드와 같은 올리고뉴클레오티드에서 사용될 수 있다.

[0038]

A. 2',3'-변형된 뉴클레오티드

[0039]

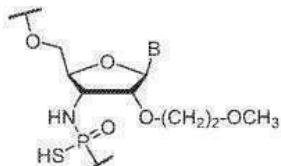
따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 포함한다:



[0040]

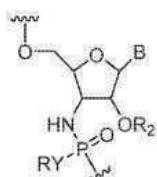
상기 식에서, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이고, B는 각각의 경우에 독립적으로 친연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이며, R_1 은 $-(CR')_2OCR'{}_3$ 이고, R'은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 F이다.

화학식 (I)의 뉴클레오티드에서, R_1 은 $-(CR'_2)_2OCR'_3$ 이다. 일부 실시 형태에서, R' 은 각각의 경우에 H이다. 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 R' 은 F이며, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 R' 은 F이다. 일부 실시 형태에서, CR'_3 은 1, 2 또는 3개의 F 부분을 포함한다. 예를 들어, 실시 형태에서, R_1 은 $-CH_2CH_2OCH_3$ (또는 MOE), $-CF_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CF_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCF_3$, $-CF_2CF_2OCH_3$, $-CH_2CF_2OCF_3$, $-CF_2CH_2OCF_3$, $-CF_2CF_2OCF_3$, $-CHFCH_2OCH_3$, $-CHFCHFOCH_3$, $-CHFCH_2OCFH_2$, $-CHFCH_2OCHF_2$ 및 $-CH_2CHFOCH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시 형태에서, 화학식 I의 뉴클레오티드는



[0043]

실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드 및 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다:

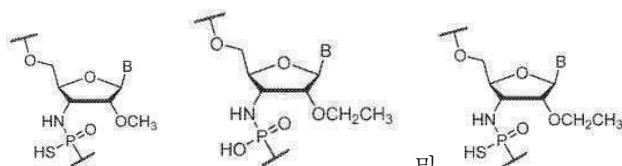


[0045]

상기 식에서, Y는 S 또는 O이고, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B는 핵산염기이고, R_2 는 $-CR'{}_3$, $-CR'{}_2OCR'{}_3$, $-(CR'{}_2)_3OCR'{}_3$ 또는 $-(CR'{}_2)_{1-2}CR'{}_3$ 이거나, R_2 는 $-(CR'{}_2)_2OCR'{}_3$ 이며, Y는 O이고, R' 은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 F이다.

[0047]

화학식 (II)의 뉴클레오티드에서, R_2 는 $-CR'_3$, $-(CR'_2)_{1-3}OCR'_3$ 또는 $-(CR'_2)_{1-2}CR'_3$ 이다. 일부 실시 형태에서, R_2 는 $-CR'_3$ 또는 $-CR'_2CR'_3$ 이다. 일부 실시 형태에서, R' 은 각각의 경우에 H이다. 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 R' 은 F이고, 예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R' 은 F이다. 일부 실시 형태에서, CR'_3 는 1, 2 또는 3개의 F 부분을 포함한다. 예를 들어, 실시 형태에서, R_1 은 $-CH_3$ (또는 Me), $-CFH_2$, $-CHF_2$, CF_3 , $-CH_2OCH_3$, $-CFH_2OCH_3$, $-CHF_2OCH_3$, $-CF_3OCH_3$, $-CH_2OCFH_2$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2OCF_3$, $-CFH_2OCH_3$, $-CFH_2OCHF_2$, $-CFH_2OCHF_2$, $-CFH_2OCH_3$, $-CHF_2OCH_3$, $-CHF_2OCH_2$, $-CHF_2OCH_2$, $-CHF_2OCH_3$, $-(CR'_2)_3OCR'_3$, $-CH_2CH_3$ (또는 Et), $-CFH_2CH_3$, $-CHF_2CH_3$, $-CF_3CH_3$, $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CFH_2CH_3$, $-CFH_2CHF_2$, $-CFH_2CF_3$, $-CHF_2CH_3$, $-CHF_2CFH_2$, $-CHF_2CHF_2$, $-CHF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CF_2CH_2CH_3$, $CH_2CF_2CH_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CF_2CF_2CH_3$, $CH_2CF_2CF_3$, $CF_2CH_2CF_3$, $CF_2CF_2CF_3$, $CHFCH_2CH_3$, $CHFCFOCH_3$, $CHFCH_2CFH_2$, $CHFCH_2CHF_2$ 및 CH_2CHFCH_3 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시 형태에서, R_1 은 $-CH_3$ (또는 Me) 또는 $-CH_2CH_3$ (또는 Et)이다. 실시 형태에서, 화학식 II의 뉴클레오티드는,



[0048]

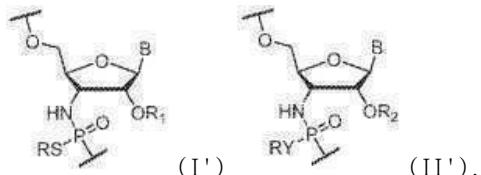
화학식 (I) 또는 (II)의 화합물에서, Y는 0 또는 S일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 등)에 S이다. 다른 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우에 S이고, 적어도 다른 하나의 경우에 0이다. 다른 실시 형태에서, Y는 각각의 경우에 S이다. 일부 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우

우(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 등)에 0이다.

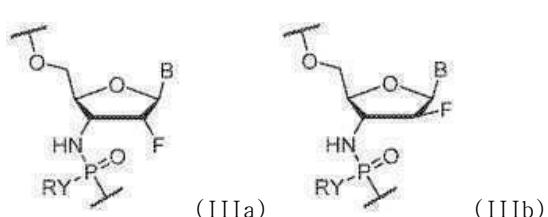
개시된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 포함한다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개의 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 포함한다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개의 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 2 내지 40개의 뉴클레오티드, 예를 들어, 8 내지 26개의 뉴클레오티드 또는 그 사이의 정수개를 포함한다.

2개 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드가 포함되는 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드가 포함되며, 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드 및 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 R_1 이 MOE인 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드 및 R_2 가 Me 또는 Et인 하나 이상의 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 2개 이상의 교호하는 화학식 (I)의 뉴클레오티드와 화학식 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 교호하는 2' 변형(예를 들어, Me-MOE-Me-MOE... 또는 Et-MOE-Et-MOE-Et-MOE...)을 갖는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개의 뉴클레오티드를 포함한다.

일부 실시 형태에서, 화학식 (I) 및/또는 화학식 (II)의 뉴클레오티드는 하기 화학식으로 나타낸다:



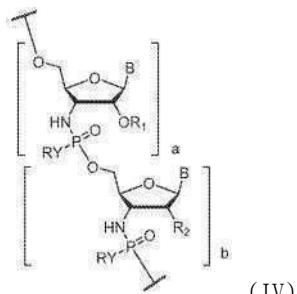
일부 실시 형태에서, 화학식 (I)의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 또한 화학식 (IIIa) 및/또는 (IIIb)의 일부 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드로, 초기 그 표현된다.



상기 식에서, Y 는 S 또는 O 이고, R 은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B 는 핵산염기이다.

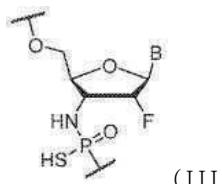
일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 4개 이상의 교호하는 화학식 (I)의 뉴클레오티드와 화학식 (IIIa)의 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개의 교호하는 뉴클레오티드를 포함한다.

특정 실시 형태는 4 내지 40개의 뉴클레오티드를 포함하고, 화학식 (IV)을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다:



[0060] 상기 식에서, Y는 S 또는 O이고, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B는 핵산염기이고, R₁은 -(CR'₂)₂OCR'₃이며, R₂는 -OCR'₃, -OCR'₂OCR'₃, -O(CR'₂)₃OCR'₃ 또는 -O(CR'₂)₁₋₂CR'₃ 및 F로부터 선택되고, R'은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 F이며, a는 1 내지 10의 정수이고, b는 1 내지 10의 정수이며, 여기서 20까지, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20이다.

[0061] 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (III'); 및 임의로 화학식 (I), (II) 및/또는 (IV) 중 하나 이상을 포함하는 화합물을 포함한다:



(III')

[0062]

상기 식에서, Y는 S 또는 O이고, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이다.

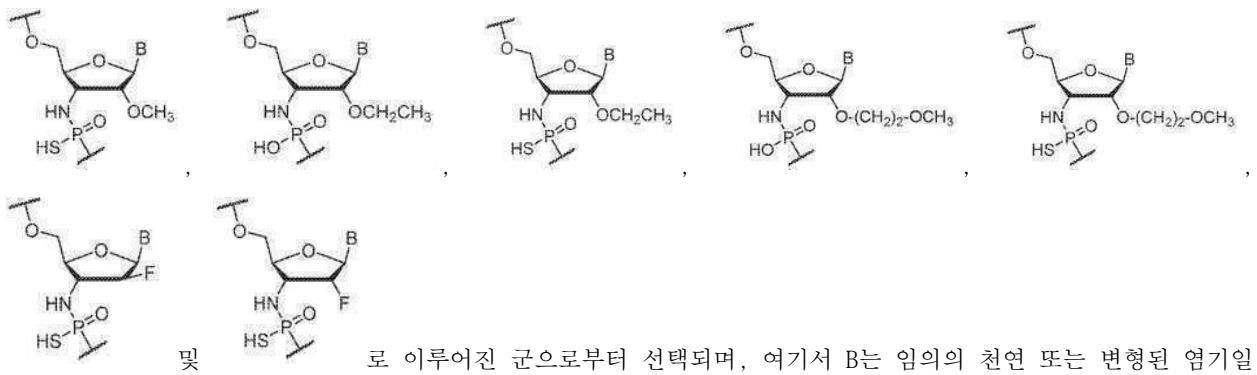
[0064] 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IV) 및 (V)의 뉴클레오티드의 핵산염기, B는 각각 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 임의로 아데닌이 아닌 2,6-다이아미노푸린 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 임의로 우라실이 아닌 5-메틸우라실 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 변형된 변형된 뉴클레오티드는 아데닌이 아닌 2,6-다이아미노푸린 핵산염기 및 임의로 우라실이 아닌 5-메틸우라실 핵산염기를 포함한다.

[0065] 화학식 (II), (IIIa), (IIIb), (IV) 및 (V)의 각각의 뉴클레오티드에서, Y는 독립적으로 O 또는 S일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 등)에 S이다. 다른 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우에 S이고, 적어도 다른 하나의 경우에 O이다. 다른 실시 형태에서, Y는 각각의 경우에 S이다. 일부 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 등)에 O이다.

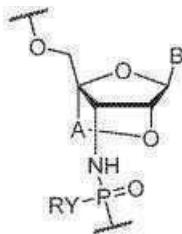
[0066] 2개 이상의 각각의 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IV) 및 (V)의 뉴클레오티드가 포함되는 실시 형태에서, 2개 이상의 이러한 화학식의 뉴클레오티드는 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 (I)의 뉴클레오티드 이외에도, 하나 이상의 화학식 (II), (III), (IV), (V) 및/또는 (V')의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 2개 이상의 교호하는 화학식 (I) 및/또는 화학식 (II) 및/또는 (III) 및/또는 (IV), (V) 및/또는 (V')의 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 개시된 올리고뉴클레오티드는 교호하는 2' 변형을 갖는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0067]

실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드는,



[0069] 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (V'); 및 임의로 화학식 (I), (II), (III), (IV) 또는 (V) 중 하나 이상을 포함하는 화합물을 포함한다:



[0070] (V')

상기 식에서, Y는 S 또는 O이고, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이고, A는 $-(CR''R')_{1-2}-$ 이며, R''은 각각의 경우에 독립적으로 H, F 또는 Me이다.

[0072] 화학식 (V')을 포함하는 화합물에서, A는 $-(CR''R')_{1-2}-$ 이다. 일부 실시 형태에서, A는 $-(CR''R')-$ 이고, 다른 실시 형태에서 A는 $-(CR''R')_2-$ 이다. R''은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 Me이다. 일부 실시 형태에서, 하나의 R''은 Me이고, 나머지는 H이다. 다른 실시 형태에서, R''은 모두 H이다.

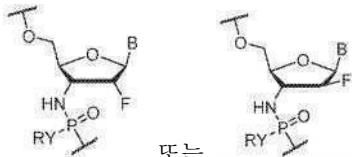
[0073] 일부 실시 형태에서, A가 CH_2 이면, Y는 S이다. 다른 실시 형태에서, A가 CH_2CH_2 이면, Y는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, A는 $CH_2CH(Me)$ 또는 $CH(Me)$ 이고, Y는 O 또는 S이다.

[0074] 화학식 (V')을 포함하는 화합물에서, Y는 O 또는 S이다. 일부 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 등)에 S이다. 다른 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우에 S이고, 적어도 다른 하나의 경우에 O이다. 다른 실시 형태에서, Y는 각각의 경우에 S이다. 일부 실시 형태에서, Y는 적어도 하나의 경우(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 등)에 O이다.

[0075] 화학식 (V') (및 임의로 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및/또는 (V'))의 화합물은 올리고뉴클레오티드의 일부일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (IV) (및 임의로 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및/또는 (V'))을 포함하는 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개의 화학식 (V') (및 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및/또는 (V'))의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 2 내지 40개의 뉴클레오티드, 예를 들어, 8 내지 26개의 뉴클레오티드 또는 그 사이의 정수개를 포함한다.

[0076] 2개 이상의 화학식 (V')의 뉴클레오티드가 포함되는 실시 형태에서, 2개 이상의 화학식 (V')의 뉴클레오티드는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및/또는 (V')의 뉴클레오티드가 포함되며, 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 (V')의 뉴클레오티드 및 하나 이상의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및/또는 (V')의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 2개 이상의 교호하는 화학식 (V') 및 화학식 (I) 및/또는 (II)의 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 교호하는 2' 변형을 갖는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개의 뉴클레오티드를 포함한다.

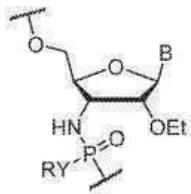
[0077] 일부 실시 형태에서, 화학식 (V') (및 임의로 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및/또는 (V'))의 뉴클레오티드를 포함하는 뉴클레오티드는 추가로 하기 구조의 2-플루오로뉴클레오티드를 포함한다:



[0078] 또는

[0079] 상기 식에서, Y, R 및 B는 화학식 (I)에서와 동일하다. 일부 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 4개 이상의 교호하는 화학식 (V')의 뉴클레오티드와 2-플루오로뉴클레오티드를 포함한다.

[0080] 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (V); 및 임의로 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및/또는 (V') 중 하나 이상을 포함하는 화합물을 포함한다:



[0081]

상기 식에서, Y는 S 또는 O이고, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며, B는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이다.

[0082]

B. 키메라 올리고뉴클레오티드

[0083]

본 발명은 공통 특징부를 갖는 올리고뉴클레오티드 내에 도메인, 영역 또는 부분을 포함하는, 올리고뉴클레오티드의 구축물에 관한 것이다. 이를 도메인을 갖는 올리고뉴클레오티드는 본 명세서에서 키메라 올리고뉴클레오티드로 명명된다. 일부 실시 형태에서, 키메라 올리고뉴클레오티드는 화학식 (VI)으로 나타낸다:

[0084]

$5'-X-Y-Z-3'$ (VI)

[0085]

상기 키메라 올리고뉴클레오티드는 14 내지 22개의 뉴클레오시드의 서열을 포함하며, 여기서 X는 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오티드로 된 변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 도메인이고; Z는 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 도메인이며; Y는 2 내지 10개의 2'-데옥시-뉴클레오티드 또는 비변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 도메인이다. 각각의 도메인의 각각의 뉴클레오시드는 서브 유닛간 결합을 통해 연결된다.

[0086]

일부 실시 형태에서, 키메라 올리고뉴클레오티드는 화학식 (VI')으로 나타낸다:

[0087]

$5'-X-Y-Z-3'$ (VI')

[0088]

상기 키메라 올리고뉴클레오티드는 14 내지 22개의 뉴클레오시드의 서열을 포함하며, 여기서 X는 길이가 2 내지 10개의 뉴클레오티드로 된 변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 도메인이고; Z는 길이가 2 내지 10개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 도메인이며; Y는 6 내지 14개의 2'-데옥시-뉴클레오티드 또는 비변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 도메인이다. 각각의 도메인의 각각의 뉴클레오시드는 서브 유닛간 결합을 통해 연결된다.

[0089]

화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IV), (V) 및/또는 (V')의 뉴클레오티드는 X 및/또는 Z 도메인에 존재할 수 있다. 키메라 올리고뉴클레오티드는 5' 및/또는 3' 말단에서 리간드 표적화 기 또는 약리작용단에 컨쥬게이트될 수 있다.

[0090]

일부 실시 형태에서, Y 도메인은 티오포스페이트 서브유닛간 결합에 의해 연결된 2'데옥시-뉴클레오시드를 포함한다. 실시 형태에서, Y 도메인은 적어도 하나의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합에 의해 연결된 2'데옥시-뉴클레오시드를 포함한다. 실시 형태에서, Y 도메인은 2개의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합에 의해 연결된 2'데옥시-뉴클레오시드를 포함한다. 실시 형태에서, Y 도메인은 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 1개 또는 2개의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합에 의해 연결된 2'데옥시-뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 길이가 6 내지 10개의 뉴클레오티드로 되어 있다.

[0091]

일부 실시 형태에서, X 도메인은 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IV), (V) 및/또는 (V')의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 도메인은 변형이 2'-OMe, 2'-OEt, 2'-O-메톡시에톡시 및 구조적으로 제한된 뉴클레오티드로부터 독립적으로 선택되는 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 도메인은 길이가 9 또는 10개의 뉴클레오티드로 되어 있다.

[0092]

일부 실시 형태에서, Z 도메인은 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IV), (V) 및/또는 (V')의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Z 도메인은 변형이 2'-OMe, 2'-OEt 또는 2'-MOE인 2' 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Z 도메인은 길이가 9 또는 10개의 뉴클레오티드로 되어 있다.

[0093]

실시 형태에서, 키메라 올리고뉴클레오티드는 14 내지 22개의 뉴클레오티드의 서열을 포함한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0094]

실시 형태에서, X는 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오티드로 된 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 서열로 이루어진 도메인이고; Z는 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오티드로 된 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를

포함하는 서열로 이루어진 도메인이며; Y는 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 임의로 1개 또는 2개의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2 내지 10개의 2'-데옥시-뉴클레오시드의 서열로 이루어진 도메인이다. 일부 실시 형태에서, X는 뉴클레오티드 수가 5 내지 9이고, Y는 뉴클레오티드 수가 6 내지 10이며, Z는 뉴클레오티드 수가 5 내지 9이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 X, Y 및 Z의 뉴클레오티드 수는 각각, 6/6/6, 6/6/7, 6/6/8, 6/7/6, 6/7/7, 6/7/8, 6/8/6, 6/8/7, 6/8/8, 3/10/3, 4/10/4, 5/10/5, 5/10/6, 2/12/2, 3/12/3, 2/14/2, 5/9/5, 5/9/6, 5/8/5, 5/8/6, 5/8/7, 7/5/7, 7/5/8, 7/5/9, 7/6/6, 7/6/7, 7/6/8, 7/6/9, 7/7/6, 7/7/7, 7/7/8, 7/7/9, 7/5/7, 7/5/8, 7/5/9, 7/4/7, 7/4/8, 7/4/9, 8/4/7, 8/4/8, 8/4/9, 7/3/7, 7/3/8, 7/3/9, 8/3/7, 8/3/8, 8/3/9, 8/3/10, 9/3/7, 9/3/8, 9/3/9, 9/3/10, 8/2/7, 8/2/8, 8/2/9, 8/2/10, 9/2/7, 9/2/8, 9/2/9, 9/2/10, 10/2/8, 10/2/9, 10/2/10이다. 각각의 X 도메인 및 Z 도메인은 각각, 변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하며, 상기 도메인은 길이가 4 내지 10개의 뉴클레오티드로 되어 있다. 예를 들어, X 도메인 및/또는 Z 도메인은 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오티드 중 하나 이상은 변형된다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개). 예를 들어, 일부 실시 형태에서, X 도메인 및/또는 Z 도메인 각각의 모든 뉴클레오티드는 변형된다.

[0096]

X 및 Z 도메인의 뉴클레오티드는 하나 이상의 이들의 핵산염기, 리보스당의 2' 및/또는 3' 위치 및 이들의 서브유닛간 결합에 대하여 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IV), (V) 및/또는 (V')에 따라 변형될 수 있다. 실시 형태는 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 또한 2' 위치가 OMe로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 위치가 F(리보 또는 아라비노) 및 Me 또는 OMe로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 위치가 O-메톡시에톡시로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 또한 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 및 4' 위치가 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를 형성하도록 변형된 가교기(본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같음)이고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 이들 실시 형태 각각은 티오포스페이트(또는 3' 치환에 따른 티오포스포르아미데이트) 및 포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 포함할 수 있다.

[0097]

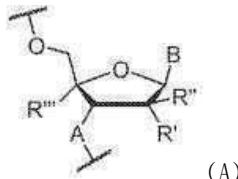
실시 형태는 또한 2' 위치가 H이고, 3' 위치가 NH인 것을 포함한다. 이들 실시 형태 각각은 티오포스포르아미데이트 및/또는 포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 포함할 수 있다.

[0098]

일부 실시 형태에서, X 도메인 및 Z 도메인 각각의 변형된 뉴클레오티드는 각각, 2'-F, 2'-F-N3'→P5', 2'-OMe, 2'-OMe-N3'→P5', 2'-O-메톡시에톡시, 2'-O-메톡시에톡시-N3'→P5', 구조적으로 제한된 뉴클레오티드 중 하나 이상으로부터 독립적으로 선택되는 변형을 포함한다.

[0099]

일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 하기 화학식 (A)으로 나타내는 뉴클레오시드를 포함한다:



(A)

[0100]

상기 식에서, A는 각각의 경우에 독립적으로 NH 또는 O이고, B는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이며, R' 및 R''은 각각의 경우에 각각 독립적으로 H, F, OH, OMe, OEt, O-메톡시에톡시로부터 선택되고, R'''은 H이거나, R' 및 R'''은 함께 2 내지 4개의 원자 가교를 형성하여, 구조적으로 제한된 뉴클레오시드(예를 들어, -O-CH₂- , -O-CH(Me)- 또는 -O-(CH₂)₂-)를 형성한다.

[0102]

일부 실시 형태에서, R'은 F, OH, -OMe, -OEt, O-메톡시에톡시로부터 선택되고; R''은 H 및 F이며; R'''은 H, Me 또는 -OMe이다. 다른 실시 형태에서, R'' 및 R'''은 H이고; R'은 F, OMe, OEt 및 O-메톡시에톡시로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, A는 각각의 경우에 NH이다.

[0103]

일부 실시 형태는 A가 NH이고; B가 G-클램프이며; R'이 F 또는 OMe이고, R''이 H이거나; R'이 H이고, R''이 H 또는 F이며; R'''이 H인 화학식 (A)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0104]

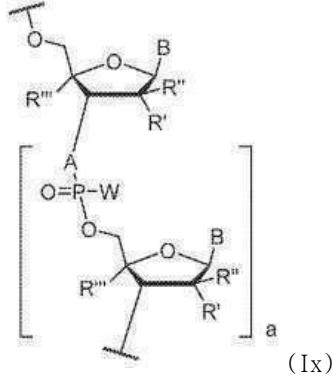
일부 실시 형태는 A가 NH이고; B가 비변형 또는 변형된 핵산염기이며; R' 및 R'''이 함께 구조적으로 제한된 뉴클레오시드(예를 들어, -O-CH₂- , -O-CH(Me)- 또는 -O-(CH₂)₂-)를 형성하며; R''이 H인 화학식 (A)으로 나타내는

하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, B는 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노푸린 및 5-메틸우라실로 이루어진 군으로부터 선택되는 비변형 또는 변형된 핵산염기이다.

[0105] 일부 실시 형태는 A가 NH이고; B가 비변형 또는 변형된 핵산염기이며; R'이 F 또는 OMe이고, R''이 H이며, R'''이 H인 화학식 (A)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0106] 일부 실시 형태는 A가 NH이고; B가 비변형 또는 변형된 핵산염기이며; R'이 H이고, R''이 F이며, R'''이 H인 화학식 (A)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0107] 일부 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 화학식 (Ix)으로 나타낸다:



[0108]

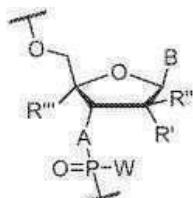
상기 식에서, W는 각각의 경우에 독립적으로 OR 또는 SR이고, 여기서 R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이며; R', R'', R''', A 및 B는 화학식 (A)에 대하여 기재된 바와 같다. 다른 실시 형태에서, A는 O이고, R', R''은 독립적으로 H 또는 OEt이며, 여기서 R', R'' 중 적어도 하나는 OEt이다.

[0110]

예를 들어, X 및/또는 Z의 뉴클레오티드는 A가 NH이고, W가 S이며, R'이 MOE인 X 및 Z 도메인 각각의 하나 이상의 뉴클레오티드 이외에도, 하나 이상의 표 A의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0111]

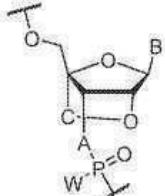
[표 A]



[0112]

| 뉴클레오티드 번호 | R' | R'' | R''' | A | W |
|-----------|----------|-----|------|----|---|
| 1 | F | H | H | NH | S |
| 2 | F | H | H | NH | O |
| 3 | F | H | H | O | S |
| 4 | F | H | H | O | O |
| 5 | H | F | H | NH | S |
| 6 | H | F | H | NH | O |
| 7 | H | F | H | O | S |
| 8 | H | F | H | O | O |
| 9 | OMe | H | H | NH | S |
| 10 | OMe | H | H | NH | O |
| 11 | OMe | H | H | O | S |
| 12 | OMe | H | H | O | O |
| 13 | H | F | H | NH | S |
| 14 | H | F | H | NH | O |
| 15 | H | F | H | O | S |
| 16 | H | F | H | O | O |
| 17 | O-메톡시에톡시 | H | H | NH | S |
| 18 | O-메톡시에톡시 | H | H | NH | O |
| 19 | O-메톡시에톡시 | H | H | O | S |
| 20 | O-메톡시에톡시 | H | H | O | O |
| 21 | H | H | H | NH | S |
| 22 | H | H | H | NH | O |
| 23 | OH | H | H | NH | S |
| 24 | OH | H | H | NH | O |
| 25 | OH | H | H | O | S |
| 26 | H | OH | H | NH | O |
| 27 | H | OH | H | NH | S |
| 28 | H | OEt | H | NH | O |
| 29 | H | OEt | H | NH | S |
| 30 | H | OEt | H | O | O |
| 31 | H | OEt | H | O | S |
| 32 | OEt | H | H | NH | O |
| 33 | OEt | H | H | NH | S |
| 34 | OEt | H | H | O | O |
| 35 | OEt | H | H | O | S |

[0113]



[0114]

| 뉴클레오티드 번호 | C | A | W |
|-----------|--------------------------------------|----|---|
| 36 | -O-CH ₂ - | NH | S |
| 37 | -O-CH ₂ - | NH | O |
| 38 | -O-CH ₂ - | O | S |
| 39 | -O-CH ₂ - | O | O |
| 40 | -O-(CH ₂) ₂ - | NH | S |
| 41 | -O-(CH ₂) ₂ - | NH | O |
| 42 | -O-(CH ₂) ₂ - | O | S |
| 43 | -O-(CH ₂) ₂ - | O | O |
| 44 | -O-CH(Me)- | NH | S |
| 45 | -O-CH(Me)- | NH | O |
| 46 | -O-CH(Me)- | O | S |
| 47 | -O-CH(Me)- | O | O |

[0115]

[0116] 일부 실시 형태에서, X 도메인 및 Z 도메인은 각각 독립적으로 2개, 3개 또는 그 이상의 상이한 뉴클레오티드 1 내지 47개를 포함한다.

[0117]

X 도메인의 뉴클레오시드는 서브유닛간 결합, 예를 들어, N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트, 티오포스페이트, 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합 또는 이들의 조합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, X 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 서브유닛간 결합을 통해 연결된다.

[0118]

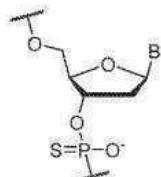
키메라 올리고뉴클레오티드의 X 도메인은 특정 배열의 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일

부 실시 형태에서, X 도메인은 하나 이상의 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를 포함한다. 구조적으로 제한된 뉴클레오티드는 BNA, 예컨대 LNA 및 ENA를 포함할 수 있다. (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 구조적으로 제한된 뉴클레오티드). 일부 실시 형태에서, X 도메인은 하나 이상의 2'-F 및/또는 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 도메인은 교호하는 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를 포함하며, 예를 들어, 다른 모든 뉴클레오티드는 구조적으로 제한된 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, X 도메인은 하나 이상의 2'-F 및/또는 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 2'-F 및/또는 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 도메인은 교호하는 2'-F 및 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 실시 형태에서, X 도메인은 2'-F 또는 2'-OMe 및 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를, 예를 들어 교호 서열로 포함한다.

[0119] Y 도메인은 2 내지 14개의 2'-데옥시뉴클레오티드의 서열을 포함한다. 예를 들어, Y 도메인은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 2'-데옥시뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 2'-데옥시뉴클레오시드는 티오포스페이트 서브유닛간 결합 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 티오포스페이트 서브유닛간 결합)을 통해 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 각각의 2'-데옥시뉴클레오시드는 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, Y 도메인은 하나 이상의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합)을 포함한다. 다른 실시 형태에서, Y 도메인은 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 임의로 1개 또는 2개의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2'-데옥시-뉴클레오시드로 이루어진다.

[0120] 실시 형태에서, Y 도메인은 RNase H 절단을 유도하는 뉴클레오티드를 포함한다.

[0121] 일부 실시 형태에서, 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2'-데옥시뉴클레오시드는 하기 화학식 (B)으로 나타낼 수 있다:



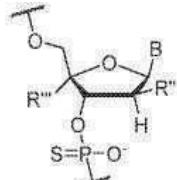
(B)

[0122]

상기 식에서, B는 각각의 경우에 독립적으로 비변형 또는 변형된 핵산염기이다. 일부 실시 형태에서, B는 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노푸린 및 5-메틸우라실로 이루어진 군으로부터 선택되는 비변형 또는 변형된 핵산염기이다.

[0124]

다른 실시 형태에서, 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2'-데옥시뉴클레오시드는 변형된 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하며, 이는 X 및 Z 도메인에서와 동일한 방법으로 변형될 수 있다. 예를 들어, 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 변형된 2'-데옥시뉴클레오시드는 하기 화학식 (C)으로 나타낼 수 있다:



(C)

[0125]

상길 식에서, B는 각각의 경우에 독립적으로 비변형 또는 변형된 핵산염기이고, R'' 및 R'''은 각각의 경우에 각각 독립적으로 H, F, Cl, OH, OMe, Me, O-메톡시에톡시로부터 선택되거나, R' 및 R'''은 함께 2 내지 4개의 원자 가교를 형성하여, 구조적으로 제한된 뉴클레오시드를 형성한다. 일부 실시 형태에서, B는 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노푸린 및 5-메틸우라실로 이루어진 군으로부터 선택되는 비변형 또는 변형된 핵산염기이다.

[0127]

Z 도메인은 변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하며, Z 도메인은 길이가 4 내지 10개의 뉴클레오티드로 되어 있다. 예를 들어, Z 도메인은 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오티드 중 하나 이상은 변형된다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개). 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Z 도메인의 모든 뉴클레오티드가 변형된다.

[0128]

Z 도메인의 변형된 뉴클레오티드는 예를 들어 2'-F, 2'-F-N3'→P5', 2'-OMe, 2'-OMe-N3'→P5', 2'-OEt-N3'→P5', 2'-O-메톡시에톡시, 2'-O-메톡시에톡시-N3'→P5', 구조적으로 제한된 뉴클레오티드, 2'-OH-N3'→P5' 티오

포스포르아미데이트 및 2'-OH-N3'→P5' 포스포르아미데이트 중 적어도 하나로부터 독립적으로 선택되는 변형을 포함한다.

[0129] 일부 실시 형태에서, 변형된 뉴클레오티드는 화학식 (A)으로 나타낸 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0130] Z 도메인의 뉴클레오티드는 서브유닛간 결합, 예를 들어, N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트, 티오포스페이트 또는 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, Z 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트, 서브유닛간 결합 및 이들의 조합을 통해 연결된다.

[0131] 키메라 올리고뉴클레오티드의 Z 도메인은 특정 배열의 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Z 도메인은 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개, 또는 그 이상)의 구조적으로 제한된 뉴클레오티드(예를 들어, BNA, 예컨대 LNA, ENA, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있음)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, Z 도메인은 교호하는 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를 포함하며, 예를 들어, 다른 모든 뉴클레오티드는 구조적으로 제한된 뉴클레오티드(예를 들어, BNA, 예컨대 LNA, ENA, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있음)이다. 일부 실시 형태에서, Z 도메인은 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개, 또는 그 이상)의 2'-F 및/또는 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태는 Z 도메인이 교호하는 2'-F 및 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드를 포함하거나, Z 도메인이 교호하는 2'-F 또는 2'-OMe 및 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를 포함하는 것을 포함한다.

[0132] 일부 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')의 변형된 뉴클레오티드는 시토신이 아닌 5-메틸시토신 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')의 변형된 뉴클레오티드는 아데닌이 아닌 2,6-다이아미노푸린 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')의 변형된 뉴클레오티드는 우라실이 아닌 5-메틸우라실 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')의 변형된 뉴클레오티드는 2'-OMe 및 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를 포함하고, 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결되며, 상기 변형된 뉴클레오티드는 시토신이 아닌 5-메틸시토신 핵산염기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')의 변형된 뉴클레오티드는 우라실이 아닌 5-메틸우라실 핵산염기를 포함하는 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0133] 특정 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 키메라 올리고뉴클레오티드는 X 및 Z 도메인의 하나 이상의 서브유닛간 결합이 NPS 결합인 하나 이상의 표 B의 구축물에 따라 배열된다.

[0134]

[표 B]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|--|
| 뉴클레오타드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오타드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오타드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 2 | ps | A, G, C, T, U | 11 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 2 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP, |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 2 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G clam, DAP | 2 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프 | 2 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 3 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 3 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0135]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 3 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 3 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 3 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 4 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 4 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 4 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 4 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0136]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 4 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 5 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 5 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 5 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 5 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 5 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0137]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|-------------|--------------------|--|-------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0138]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 6 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0139]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0140]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0141]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 7 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0142]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0143]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0144]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0145]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|-------------|--------------------|--|-------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0146]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0147]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|-------------|--------------------|--|-------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 8 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0148]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵트, DAP |

[0149]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|--|----------|----------|---------------|----------|-----------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0150]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|--|----------|----------|---------------|----------|-----------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0151]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0152]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|--|----------|----------|---------------|----------|-----------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0153]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 9 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0154]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0155]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0156]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|-------------|--------------------|--|-------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0157]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 맵프, DAP |

[0158]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0159]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|--|----------|----------|---------------|----------|-----------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0160]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|--|----------|----------|---------------|----------|-----------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0161]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|--|----------|----------|---------------|----------|-----------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0162]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 10 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0163]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0164]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0165]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|-------------|--------------------|--|-------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0166]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 11 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0167]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0168]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0169]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0170]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0171]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 12 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0172]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0173]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0174]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0175]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|-------------|--------------------|--|-------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0176]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|-------------|--------------------|--|-------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|--|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 클램프, DAP |

[0177]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 13 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0178]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0179]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 2 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0180]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 핵산염기 치환 |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 3 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0181]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 10 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 4 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 9 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0182]

| X 도메인 | | | Y 도메인 | | | Z 도메인 | | |
|----------|-----------------|---|----------|----------|---------------|----------|-----------------|---|
| 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 | 뉴클레오티드 수 | 서브유닛간 결합 | 해산염기 치환 |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 5 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 7 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |
| 6 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP | 14 | ps | A, G, C, T, U | 8 | np, nps, ps, PO | A, G, C, T, U, DAP, 5meC, 5meU, G 를 램프, DAP |

[0183]

표 B에서, 각각의 X 및 Z 도메인의 뉴클레오티드는 표 A의 번호가 매겨진 뉴클레오티드들 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 표 B의 키메라 올리고뉴클레오티드는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 이상의 표 A의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, X 및/또는 Z의 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다. 일부 실시 형태에서, 표 B의 뉴클레오티드는 표 A에 기재된 특정 변형된 뉴클레오티드, 예

전대 뉴클레오티드 번호 1-4, 5-8, 9-12, 13-16, 17-20, 21-24, 25-28, 29-30, 31-32 또는 33으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 표 B의 뉴클레오티드는 표 A에 기재된 특정 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 뉴클레오티드 번호 9-12 및 21-28, 9-12 및 21-24, 1-4 및 21-28, 1-4 및 21-24, 5-8 및 21-28, 또는 5-8 및 21-24로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 표 B의 뉴클레오티드는 표 A에 기재된 1개, 2개 또는 3개의 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 뉴클레오티드 번호 29-31, 31-32 또는 33으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 표 B의 뉴클레오티드는 표 A에 기재된 특정 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 뉴클레오티드 번호 29, 31 또는 33으로부터 선택된다. 표 B의 Y 도메인의 뉴클레오티드는 화학식 B의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

일부 실시 형태에서, 표 B의 올리고뉴클레오티드는 5' 및/또는 3' 말단에서 리간드 표적화 기 또는 약리작용단에 컨쥬게이트된다.

일부 실시 형태에서, 본 발명의 뉴클레오티드 화합물은 하기 서열: 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3', 또는 표 H(하기)의 다른 서열 중 하나를 포함한다.

일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 표 C의 서열을 포함한다. 표 C에서, X는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이다. 일부 실시 형태에서, 각각의 X는 독립적으로 A, C, G, U, T, 2,6-다이아미노푸린, 5-Me 피리미딘 (예를 들어, 5-메틸시토신, 5-메틸우라실) 및 g-클랜프로부터 선택된다.

[豆 C]

[0189]

[0190]

[0191]

[0192]

실시 형태에서, 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 변형된다. 실시 형태에서, 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 동일한 변형을 갖는다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 변형된다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 동일한 변형을 갖는다. 실시 형태에서, 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 2' MOE로 변형된다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 2' MOE로 변형된다. 실시 형태에서, 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 2' OMe로 변형된다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 2' OMe로 변형된다. 실시 형태에서, 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 2' OEt로 변형된다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 2' OEt로 변형된다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 NPS 결합에 의해 연결된다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 동일한 수의 뉴클레오티드를 갖는다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 각각 4 내지 8개의 뉴클레오티드를 갖는다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 각각 5 내지 6개의 뉴클레오티드를 갖는다. 실시 형태에서, X 및 Z 도메인은 각각 5개의 뉴클레오티드를 갖는다. 실시 형태에서, Y 도메인은 각각의 X 및 Z 도메인의 2배 이상의 뉴클레오티드 수를 갖는다. 실시 형태에서, Y 도메인은 8 내지 12개의 뉴클레오티드를 갖는다. 실시 형태에서, Y 도메인은 10개의 뉴클레오티드를 갖는다. 실시 형태에서, Y 도메인의 각각의 뉴클레오티드는 PS 결합에 의해 연결된다. 실시 형태에서,

올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 핵산염기가 변형된다. 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 인접한 하나 이상의 핵산염기가 변형된다. 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 Z 도메인의 하나 이상의 핵산염기가 변형된다. 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 Y 도메인의 하나 이상의 핵산염기가 변형된다.

일부 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 올리고뉴클레오티드는 표 D로부터 선택된다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 올리고뉴클레오티드는 하나의 변형된 뉴클레오티드에 의해 표 D의 키메라 올리고뉴클레오티드와는 다른 서열을 갖는다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3 또는 4개의 뉴클레오티드에 의해 표 D의 올리고뉴클레오티드와는 다른 서열을 갖는다. 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 키메라 올리고뉴클레오티드의 구체적인 실시 형태는 하기 표 D에 기재되어 있다:

[五 D]

| #ID | 변형된 서열 (5'-3') |
|-----|---|
| 101 | 5'-mGpsmCpsmApSmGpsmApSmGpsGpsGpsTpSmGpsApsApsGpsmCpsmGpsmApSmGpsmUpSmGpsmC-3' |
| 102 | 5'-mGpsmCpsmApSmGpsmApSmGpsGpsTpSmGpsApsApsGpsmCpsmGpsmApSmGpsmUpSmGpsmCps-Chol-3' |
| 103 | 5'-mGpsmCpsmApSmGpsmApSmGpsTpSmGpsApsApsGpsmCpsmGpsmApSmGpsmUpSmGpsmC-GalNAc-3' |
| 104 | mGpsmApSmUpSmUpSmGpsGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmApSmApSmG |
| 105 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmApSmApSmG-Chol-3' |
| 106 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmApSmApSmG-GalNAc-3' |
| 107 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmApSmApSmG |
| 108 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmApSmApSmG-Chol-3' |
| 109 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmApSmApSmG-GalNAc-3' |
| 110 | 5'-mGpsmDAPsmUpSmUpSmDAPSmGpsGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmApSmApSmG-3' |
| 111 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmDAPsmDAPsmG-3' |
| 112 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsCpsApsGpsTpSmGpsmDAPsmDAPsmDAPsmDAPsmG-3' |
| 113 | 5'-mGpsmDAPsmUpSmUpSmDAPSmGpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmDAPsmDAPsmG-3' |
| 114 | 5'-mGpsmDAPsmUpSmUpSmDAPSmGpsCpsApsGpsTpSmGpsmDAPsmDAPsmDAPsmG-3' |
| 115 | 5'-mGpsmDAPsmUpSmUpSmDAPSmGpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmApSmApSmG-3' |
| 116 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmApSmDAPsmDAPsmG-3' |
| 117 | 5'-mGpsmApSmUpSmUpSmGpsCpsCpsApsGpsTpSmGpsmDAPsmDAPsmDAPsmG-3' |
| 118 | 5'-mGpsmDAPsmUpSmUpSmDAPSmGpsCpsApsGpsTpSmGpsmDAPsmDAPsmDAPsmG-3' |
| 119 | 5'-mGpsmDAPsmUpSmUpSmDAPSmGpsCpsApsGpsTpSmGpsmDAPsmDAPsmDAPsmG-3' |
| 120 | 5'-mGpsmCpsmApSmGpsmApSmGpsTpSmGpsApsApsGpsmCpsmGpsmApSmDAPsmGpsmUpSmGpsmC-3' |
| 121 | 5'-mGpsmCpsmApSmGpsmApSmGpsTpSmGpsApsApsGpsmCpsmGpsmDAPsmDAPsmGpsmUpSmGpsmC-3' |
| 122 | 5'-mGpsmCpsmApSmGpsmDAPsmGpsTpSmGpsApsApsGpsmCpsmGpsmDAPsmDAPsmGpsmUpSmGpsmC-3' |
| 123 | 5'-mGpsmCpsmDAPsmGpsTpSmGpsApsApsGpsmCpsmGpsmDAPsmDAPsmGpsmUpSmGpsmC-3' |
| 124 | 5'-CnpsCnpsTpSmGnpsCnpsApsGpsTpSmGnpsCnpsApsGpsTpSmGnpsCnps-3-NH ₂ -G-3' |
| 125 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsCnpsApsCnpsCnpsAmpsGnps-3-NH ₂ -G-3 |
| 126 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsCnpsApsCnpsCnpsAmpsGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 127 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsCnpsApsGpsApsGnpsCnpsAmpsGnpsTnpsGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 128 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsApsGpsCnpsCnpsApsGnpsAmpsGnpsCnps-3-NH ₂ -G-3' |
| 129 | 5'-GnpsCnpsTpsGnpsCnpsApsGpsApsGnpsTpSmGnpsAmpsGnpsCnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 130 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsCnpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 131 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsAmpsAmpsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 132 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGnpsAmpsAmpsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 133 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 134 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 135 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 136 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 137 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 138 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 139 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 140 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 141 | 5'-GnpsCnpsAmpsGnpsAmpsGnpsCnpsTpSmGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAmpsAmpsGnpsTpSmGnps-3-NH ₂ -C-3' |
| 142 | 5'-mGpsmApSmGpsmApSmGpsTpSmGps5mCps5mCps5mCps5mCps5mCpsTpSmGpsmUpSmGpsmG-3' |
| 143 | 5'-mGpsmGpsmUpSmGpsmApSmGpsTpSmGps5mCps5mCps5mCps5mCpsTpSmGpsmUpSmGpsmG-3' |
| 144 | 5'-5mmCpsmGpsmUpSmGps5mmCpsmTpSmGpsApsGpsTpSmGps5mmCpsmTpSmGpsmApSmGpsmG-3' |
| 145 | 5'-mGpsmApSmGpsmApSmGpsTpSmGpsApsGpsTpSmGps5mmCpsmTpSmGpsmUpSmGpsm5mmCpsm-3' |
| 146 | 5'-mUpSmGpsm5mmCpsmTpSmGpsApsGpsTpSmGps5mmCpsmTpSmGpsmUpSmGpsm5mmCpsm5mmCpsm-3' |
| 147 | 5'-5mmCpsmUpSmGpsmGpsTpSmGps5mmCpsmTpSmGps5mmCpsmTpSmGpsmUpSmGpsmUpSmGpsmG-3' |
| 148 | 5'-mGpsmApSmGpsmGpsTpSmGps5mmCpsmTpSmGps5mmCpsmTpSmGpsmUpSmGpsmUpSmGpsmG-3' |
| 149 | 5'-mGpsmApSmGpsmGpsTpSmGps5mmCpsmTpSmGps5mmCpsmTpSmGpsmUpSmGpsmUpSmGpsmG-3' |
| 150 | 5'-mGpsmApSmApsmGps5mCps5mCps5mCpsTpSmAps5mCpsGpsAps5mCps5mmCpsmAps5mmCpsmUpSmG-3' |
| 151 | 5'-mGpsmUpSm5mmCpsmTpSmGps5mmCpsmTpSmGpsAps5mCpsTpSmGpsmUpSmGpsm5mmCpsm-3' |
| 152 | 5'-mUpSm5mmCpsmTpSmGps5mmCpsmTpSmGpsAps5mCpsTpSmGpsmUpSmGpsm5mmCpsmApSmG-3' |

[0195]

[0196]

[0197]

[0198]

| #ID | 변형된 시열 (5'-3') |
|-----|---|
| 287 | GalNAc-d-TnpsGnpsCnpsAmpsGnpsApsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsAmpsGnpsTnps-3nh2-G |
| 288 | GalNAc-m-GnpsmGnpsmCnpsAmpsGnpsApsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsAmpsGnpsmUnpsmGn |
| 289 | GalNAc-l-UmpsGnpsICnpsAmpsGnpsApsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsAmpsGnpsfUmps-3nh2-JG |
| 290 | GalNAc-m-GnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnpsApsApsTpsTps5MeCpsTpsTpsApsmUnpsmAnpsmGnpsmGnpsmGn |
| 291 | GalNAc-moeGnpsmoeCnpsmoeUnpsmoeCnpsmoeCnpsApsApsApsTpsTps5MeCpsTpsTpsApsmoeUnpsmoeAnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeGnpsmoeGn |
| 292 | moeGps(5m)moecPsmoeApssmoeGpsmoeApsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeApsmoeGpsmoeTpsmoeGps(5m)moeC |
| 293 | moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeApsmoeGpsmoeUnpsmoeGnpsmoeCn |
| 294 | fGnps(5m)lCnpsfAmpsGpsfAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsfAnpsGnpsfTnpsfGnpsf-C6-NH-GalNAc6 |
| 295 | GnpsfCnpsfAmpsGpsfAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsfGnpsfUnpsfGnpsfCnpf-C6-NH-GalNAc6 |
| 296 | mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmAmpsmGnpsmUnpsmGnpsmCp-C6-NH-GalNAc6 |
| 297 | mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmAmpsmGnpsmUnpsmGnpsmC-C6-NH-GalNAc6 |
| 298 | moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsAps |
| 299 | moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeApsmoeGnpsmoeUnpsmoeGnps(5m)moeC-C6-NH-GalNAc6 |
| 300 | GalNAc2-moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeApsmoeGnpsmoeUnpsmoeGnps(5m)moeCn |
| 301 | GalNAc2-etoGnpseto(5m)CnpsetoAnpsetoGnpsetoAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsAps etoAnpsetoGnpsetoTnpsetoGnps(5m)Cn |
| 302 | mGnpsmCnps2-4-OCH ₂ AnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsAps2-4-OCH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC |
| 303 | mGnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsAps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC |
| 304 | mGnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnps2-4OCH ₂ CH ₂ AnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsAps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC |
| 305 | mGnpsmCnpsmAnpsmGnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsAps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC |
| 306 | 5-mGnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsApsTpsTpsCpsTpsTpsmAnpsmUnpsmAnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mG-3 |
| 307 | mGnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsApsApsTpsTpsCpsTpsTpsTps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmUnpsmAnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnps3-NH ₂ mG |
| 308 | mGnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsApsApsTpsTpsCpsTpsTpsTps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmUnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mG |
| 309 | 2-4OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmGnpsmUnps2-4OCH ₂ CH ₂ Gnps3-NH ₂ mC |
| 310 | 2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnpsmAnps2-4OCH ₂ CH ₂ GnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnps2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmUnps2-4OCH ₂ CH ₂ Gnps3-NH ₂ mC |
| 311 | 2-4OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC |
| 312 | 2-4OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnpsmAnpsApsApsTpsTpsCpsTpsTpsTpsmAnpsmUnpsmAnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnps3-NH ₂ mG |
| 313 | 2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnpsmAnpsApsApsTpsTpsCpsTpsTpsmAnpsmUnpsmAnpsmGnpsm2-4OCH ₂ CH ₂ Gnps3-NH ₂ mG |
| 314 | mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC |
| 315 | mGnps2-4 OCH ₂ CH ₂ (5me)CnpsmAnps2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmGnps2-4OCH ₂ CH ₂ TnpsmGnps3-NH ₂ mC |
| 316 | 2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnps2-4OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmGnps2-4OCH ₂ CH ₂ TnpsmGnps3-NH ₂ mC |
| 317 | 2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnps2-4 OCH ₂ CH ₂ TnpsmCnpsmCnpsmAnpsApsApsTpsTpsCpsTpsTpsmAnps2-4OCH ₂ CH ₂ TnpsmAnpsmGnps2-4 OCH ₂ CH ₂ TnpsmGnps3-NH ₂ mG |
| 318 | mGnps2-4OCH ₂ CH ₂ (5me)CnpsmUnps2-4 OCH ₂ CH ₂ (5me)CnpsmCnpsmAnpsApsApsTpsTpsCpsTpsTpsTpsmAnps2-4OCH ₂ CH ₂ TnpsmGnps3-NH ₂ mG |

[0199]

[0200]

일부 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 올리고뉴클레오티드는 상기 표 C로부터 선택된다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 올리고뉴클레오티드는 하나의 뉴클레오티드에 의해 상기 리스트의 키메라 올리고뉴클레오티드와는 다른 서열을 갖는다. 다른 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3 또는 4개의 뉴클레오티드에 의해 상기 리스트의 키메라 올리고뉴클레오티드와는 다른 서열을 갖는다. 실시 형태에서, 화학식 (VI) 또는 (VI')으로 나타내는 올리고뉴클레오티드는 상기 리스트의 키메라 올리고뉴클레오티드와는 다른 서열을 갖지만, 상기 리스트의 키메라 올리고뉴클레오티드와 동일한 구축물을 갖는다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 동일한 서열의 비변형된 올리고뉴클레오티드와 비교하여, 표적 핵산 서열에 대한 증가된 친화력을 나타낸다. 예를 들어, 일부 서열에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 동일한 서열의 비변형된 올리고뉴클레오티드보다 높은 친화력으로 표적 핵산 서열에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 갖는다. 실시 형태에서, 상보적 표적 핵산 서열과 복합체를 형성한 개시된 올리고뉴클레오티드는 융해 온도(T_m)이 $>37^\circ\text{C}$ 이다. 복합체는 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서, 예를 들어 인산완충생리식염수(PBS)에서 형성될 수 있다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 $>50^\circ\text{C}$ 이다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 50 내지 100°C 이다. 실시 형태에서, 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서 표적 핵산 서열과 복합체를 형성한 개시된 올리고뉴클레오티드의 T_m 은 $>50^\circ\text{C}$ 이다.

[0201]

특정 실시 형태에서, 표적 핵산 서열은 기지 바이러스 DNA 또는 RNA 서열, 예컨대 HBV 게놈의 핵산 서열, 예를 들어 표 E, F 또는 J에 기재된 것으로부터 선택될 수 있다.

[0202]

실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 HBV 게놈 또는 이의 RNA 등가물의 하기 6개의 서열 중 적어도 하나에 대하여 친화성을 나타내고/나타내거나, HBV 게놈(표 E) 또는 이의 RNA 등가물(표 F)의 하기 6개의 서열 중 적어도 하나에 복합체를 형성하여 안정성을 나타낸다. 실시 형태에서, 상보적 HBV 게놈 서열과 복합체를 형성한 올리고뉴클레오티드는 융해 온도(T_m)가 $>37^\circ\text{C}$ 이다. HBV 게놈은 RNA 서열, 예컨대 DR-1 및/또는 DR-2 RNA 서열일 수 있다. 복합체는 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서, 예를 들어 인산완충생리식염수(PBS)에서 형성될 수 있다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 $>50^\circ\text{C}$ 이다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 50 내지 100°C 이다. 실시 형태에서, 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서 HBV RNA와 복합체를 형성한 개시된 올리고뉴클레오티드의 T_m 은 $>50^\circ\text{C}$ 이다.

[0203]

[표 E]

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----|---|------|---|------|--------|
| 245 | A | 668 | T | 1257 | T |
| 246 | G | 669 | G | 1258 | C |
| 247 | T | 670 | G | 1259 | T |
| 248 | C | 671 | C | 1260 | G |
| 249 | T | 672 | T | 1261 | C |
| 250 | A | 673 | C | 1262 | C |
| 251 | G | 674 | A | 1263 | G |
| 252 | A | 675 | G | 1264 | A |
| 253 | C | 676 | T | 1265 | T |
| 254 | T | 677 | T | 1266 | C |
| 255 | C | 678 | T | 1267 | C |
| 256 | G | 679 | A | 1268 | A |
| 257 | T | 680 | C | 1269 | T |
| 258 | G | 681 | T | 1270 | A |
| 259 | G | 682 | A | 1271 | C |
| 260 | T | 683 | G | 1272 | T |
| 261 | G | 684 | T | 1273 | G |
| 262 | G | 685 | G | 1274 | C |
| 263 | A | 686 | C | 1275 | G |
| 264 | C | 687 | C | 1276 | G |
| 265 | T | 688 | A | 1277 | A |
| 266 | T | 689 | T | 1278 | A |
| 690 | T | 1279 | C | 1534 | C |
| 691 | T | 1280 | T | 1535 | T |
| 692 | G | 1281 | C | 1536 | T |
| 693 | T | 1282 | C | 1537 | T |
| 694 | T | 1283 | T | | 1601 A |
| 695 | C | 1284 | A | | 1602 C |
| 696 | A | 1285 | G | | 1603 G |
| 697 | G | 1286 | C | | 1604 T |
| 698 | T | | | | 1605 C |
| 699 | G | | | | 1606 G |
| 700 | G | | | | 1607 C |
| 701 | T | | | | 1608 A |
| 702 | T | | | | 1609 T |
| 703 | C | | | | 1610 G |
| 704 | G | | | | 1611 G |
| 705 | T | | | | 1612 A |
| 706 | A | | | | |
| 707 | G | | | | |
| 708 | G | | | | |
| 709 | G | | | | |
| 710 | C | | | | |
| 711 | T | | | | |
| 712 | T | | | | |
| 713 | T | | | | |
| 714 | C | | | | |
| 715 | C | | | | |

[0204]

[0205]

[표 F]

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----|---|-----|---|------|---|
| 245 | A | 668 | U | 1257 | U |
| 246 | G | 669 | G | 1258 | C |
| 247 | U | 670 | G | 1259 | U |
| 248 | C | 671 | C | 1260 | G |
| 249 | U | 672 | U | 1261 | C |
| 250 | A | 673 | C | 1262 | C |
| 251 | G | 674 | A | 1263 | G |
| 252 | A | 675 | G | 1264 | A |
| 253 | C | 676 | U | 1265 | U |
| 254 | U | 677 | U | 1266 | C |
| 255 | C | 678 | U | 1267 | C |
| 256 | G | 679 | A | 1268 | A |
| 257 | U | 680 | C | 1269 | U |
| 258 | G | 681 | U | 1270 | A |
| 259 | G | 682 | A | 1271 | C |
| 260 | U | 683 | G | 1272 | U |
| 261 | G | 684 | U | 1273 | G |
| 262 | G | 685 | G | 1274 | C |
| 263 | A | 686 | C | 1275 | G |
| 264 | C | 687 | C | 1276 | G |
| 265 | U | 688 | A | 1277 | A |
| 266 | U | 689 | U | 1278 | A |
| | | 690 | U | 1279 | C |
| | | 691 | U | 1280 | U |
| | | 692 | G | 1281 | C |
| | | 693 | U | 1282 | C |
| | | 694 | U | 1283 | U |
| | | 695 | C | 1284 | A |
| | | 696 | A | 1285 | G |
| | | 697 | G | 1286 | C |
| | | 698 | U | | |
| | | 699 | G | | |
| | | 700 | G | | |
| | | 701 | U | | |
| | | 702 | U | | |
| | | 703 | C | | |
| | | 704 | G | | |
| | | 705 | U | | |
| | | 706 | A | | |
| | | 707 | G | | |
| | | 708 | G | | |
| | | 709 | G | | |
| | | 710 | C | | |
| | | 711 | U | | |
| | | 712 | U | | |
| | | 713 | U | | |
| | | 714 | C | | |
| | | 715 | C | | |

[0206]

[0207] 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (VII)을 포함하는 화합물을 포함한다:

[0208] $5'-X'-Y'-Z'-3'$ (VII)[0209] 상기 식에서, $X'-Y'-Z'$ 은 14 내지 22개의 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 키메라 올리고뉴클레오티드이고, 임의로 5' 및/또는 3' 말단에서 리간드 표적화 기 또는 약리작용단에 컨쥬게이트되며, X' 은 길이가 3 내지 14개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이고; Y' 은 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2 내지 4개의 2'-데옥시뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이며; Z' 은 길이가 3 내지 14개의 뉴클레오시드로 된 변형된 뉴클레오시드의 서열을 포함하는 도메인이고, 여기서 X' 및/또는 Y' 도메인은 $N3' \rightarrow P5'$ 포스포르아미데이트 또는 $N3' \rightarrow P5'$ 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.[0210] 화학식 (VII)의 $X'-Y'-Z'$ 으로 나타내는 키메라 올리고뉴클레오티드는 14 내지 22개의 뉴클레오티드, 예를 들어 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 뉴클레오티드의 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, X' , Y' 및 Z' 각각의 뉴클레오티드 수는 각각, 8/2/10, 9/2/10, 10/2/10, 7/3/10, 8/3/10, 9/3/10, 8/4/8, 9/4/9, 6/4/8이다. 일부 실시 형태에서, X' 은 뉴클레오티드 수가 6 내지 10이고, Y' 은 뉴클레오티드 수가 2 내지 4이며, Z' 은 뉴클레오티드 수가 8 내지 10이다.[0211] 일부 실시 형태에서, 화학식 (VII)의 화합물은 14 내지 22개의 뉴클레오티드의 서열로 이루어진 $X'-Y'-Z'$ 키메라 올리고뉴클레오티드로 이루어지며, 임의로 5' 및/또는 3' 말단(예를 들어, 5' 말단, 3' 말단, 또는 5' 말단 및 3' 말단 둘 다)에서 리간드 표적화 기 및/또는 약리작용단에 컨쥬게이트되며, 여기서 X' 은 길이가 3 내지 10

개의 뉴클레오티드로 된 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 서열로 이루어진 도메인이고; Z'은 길이가 3 내지 10개의 뉴클레오티드로 된 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 서열로 이루어진 도메인이며; Y'은 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 임의로 하나의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2 내지 4개의 2'-데옥시-뉴클레오티드의 서열로 이루어진 도메인이고, 여기서 X' 및/또는 Y' 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트 또는 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0212] X' 도메인은 변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하며, X' 도메인은 길이가 4 내지 10개의 뉴클레오티드로 되어 있다. 예를 들어, X' 도메인은 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오티드 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개)은 변형된다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, X' 도메인의 모든 뉴클레오티드가 변형된다.

[0213] X' 도메인의 변형된 뉴클레오티드는 화학식 (VI) 또는 (VI')의 X에 대해 개시된 것과 동일할 수 있다. 예를 들어, X' 도메인의 뉴클레오티드는 하나 이상의 이들의 핵산염기, 리보스당의 2' 및/또는 3' 위치 및 이들의 서브유닛간 결합에 대하여 변형될 수 있다. 실시 형태는 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 또한 2' 위치가 OMe로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 위치가 F(리보 또는 아라비노) 및 Me 또는 OMe로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 위치가 0-메톡시에톡시로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 또한 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 및 4' 위치가 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를 형성하도록 변형된 가교기(본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같음)이고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 이를 실시 형태 각각은 티오포스페이트 (또는 3' 치환에 따른 티오포스포르아미데이트) 및 포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 포함할 수 있다.

[0214] 실시 형태는 또한 2' 위치가 OH이고, 3' 위치가 NH이거나, 2' 위치가 H이고, 3' 위치가 NH인 것을 포함한다. 이를 실시 형태 각각은 티오포스포르아미데이트 및/또는 포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 포함할 수 있다.

[0215] X' 도메인의 뉴클레오티드는 서브유닛간 결합, 예를 들어, N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트, 티오포스페이트 또는 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, X' 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, X' 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트 및/또는 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합으로부터 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개를 포함한다.

[0216] Y' 도메인은 2 내지 4개의 2'-데옥시뉴클레오티드의 서열을 포함한다. 예를 들어, Y' 도메인은 2, 3 또는 4개의 2'-데옥시뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 2'-데옥시뉴클레오티드는 티오포스페이트 또는 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개)을 통해 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 각각의 2'-데옥시뉴클레오티드는 티오포스페이트 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 다른 실시 형태에서, 각각의 2'-데옥시뉴클레오티드는 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 다른 실시 형태에서, Y' 도메인은 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 임의로 1개의 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된 2'-데옥시-뉴클레오티드로 이루어진다.

[0217] Z' 도메인은 변형된 뉴클레오티드의 서열을 포함하며, Z' 도메인은 길이가 4 내지 10개의 뉴클레오티드로 되어 있다. 예를 들어, Z' 도메인은 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오티드 중 하나 이상은 변형된다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개). 예를 들어, 일부 실시 형태에서, Z' 도메인의 모든 뉴클레오티드가 변형된다.

[0218] Z' 도메인의 변형된 뉴클레오티드는 화학식 (VI) 또는 (VI')의 Z에 대해 개시된 것과 동일할 수 있다. 예를 들어, Z' 도메인의 뉴클레오티드는 하나 이상의 이들의 핵산염기, 리보스당의 2' 및/또는 3' 위치 및 이들의 서브유닛간 결합에 대하여 변형될 수 있다. 실시 형태는 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 또한 2' 위치가 OMe로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 위치가 F(리보 또는 아라비노) 및 Me 또는 OMe로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다.

실시 형태는 2' 위치가 O-메톡시에톡시로 변형되고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 또한 2' 위치가 F로 변형되고(리보 또는 아라비노), 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 실시 형태는 2' 및 4' 위치가 구조적으로 제한된 뉴클레오티드를 형성하도록 변형된 가교기(본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같음)이고, 3' 위치가 O 또는 NH인 것을 포함한다. 이들 실시 형태 각각은 티오포스페이트 (또는 3' 치환에 따른 티오포스포르아미데이트) 및 포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 포함할 수 있다.

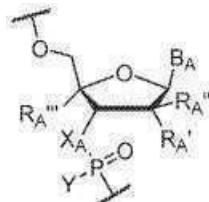
[0219] 실시 형태는 또한 2' 위치가 OH이고, 3' 위치가 NH이거나, 2' 위치가 H이고, 3' 위치가 NH인 것을 포함한다. 이들 실시 형태 각각은 티오포스포르아미데이트 및/또는 포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 포함할 수 있다.

[0220] Z' 도메인의 뉴클레오티드는 서브유닛간 결합, 예를 들어, N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트, 티오포스페이트 또는 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, Z' 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트, N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 서브유닛간 결합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에서, Z' 도메인은 N3'→P5' 포스포르아미데이트 및/또는 N3'→P5' 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합으로부터 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개를 포함한다.

C. 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드

[0222] 다른 화합물은 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, ASO는 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), (IV), (V) 및/또는 (V')의 뉴클레오티드를 포함한다.

[0223] 본 발명의 다른 화합물은 하기 화학식 (VIII)을 포함하는 화합물을 포함한다:



(VIII)

[0224]

상기 식에서, X_A는 NH 또는 O이고, Y는 OR 또는 SR이며, 여기서 R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이고, B_A는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이며, R_A' 및 R_A''은 각각의 경우에 각각 독립적으로 H, F, OH, OMe, O-메톡시에톡시로부터 선택되고, R_A'''은 H이거나, R_A' 및 R_A'''은 함께 -O-CH₂- , -O-CH(Me)- 또는 -O-(CH₂)₂-를 형성한다.

[0226]

일부 실시 형태에서, R_A' 및 R_A'''은 H이고; R_A''은 F, OH, OMe, Me, O-메톡시에톡시로부터 선택된다. 다른 실시 형태에서, R_A'' 및 R_A'''은 H이고; R_A'은 F, OMe, Me, O-메톡시에톡시로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, X_A는 각각의 경우에 NH이다.

[0227]

일부 실시 형태는 X_A가 NH이고; B_A가 g-클램프이며; R_A'이 F 또는 OMe이고, R_A''이 H이거나; R_A'이 H이고, R_A''이 H 또는 F이며; R_A'''이 H인 화학식 (VIII)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0228]

일부 실시 형태는 X_A가 NH이고; B_A가 비변형 또는 변형된 핵산염기이며; R_A' 및 R_A'''이 함께 구조적으로 제한된 뉴클레오티드(예를 들어, -O-CH₂- 또는 -O-(CH₂)₂-)를 형성하며; R_A''이 H인 화학식 (VIII)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, B_A는 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노푸린 및 5-메틸우라실로 이루어진 군으로부터 선택되는 비변형 또는 변형된 핵산염기이다.

[0229]

일부 실시 형태는 X_A가 NH이고; B_A가 비변형 또는 변형된 핵산염기이며; R_A'이 F 또는 OMe이고, R_A''이 H이며, R_A'''이 H인 화학식 (VIII)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0230]

일부 실시 형태는 X_A가 NH이고; B_A가 비변형 또는 변형된 핵산염기이며; R_A'이 H이고, R_A''이 F이며, R_A'''이 H인 화학식 (VIII)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

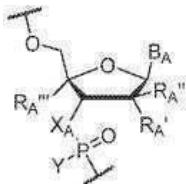
[0231] 일부 실시 형태에서, X_A 는 NH이다. 다른 실시 형태에서, Y는 O^- 또는 S^- (양으로 하전된 반대 이온을 가짐)이다. 일부 실시 형태에서, R_A' 또는 R_A'' 은 H이고, 다른 하나는 F, OH, OMe, Me, O-메톡시에톡시(예를 들어, 아라비노-F 또는 리보-F 또는 OMe)이다.

[0232] 일부 실시 형태에서, B_A 는 A, C, G, U 및 T로부터 선택된다. 추가의 실시 형태에서, B_A 는 A, C, G, U, T, 2,6-다이아미노푸린, 5-Me 피리미딘(예를 들어, 5-메틸시토신, 5-메틸우라실)으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, R_A' 및 R_A'' 중 적어도 하나는 H이다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R_A' 은 F, OH, OMe, Me, O-메톡시에톡시이고, R_A'' 은 H이다. 다른 실시 형태에서, R_A' 은 H이고, R_A'' 은 F이다.

[0233] 일부 실시 형태에서, B_A 가 푸린 핵산염기인 경우, R_A' 및 R_A'' 중 적어도 하나는 OH 또는 F이고/하거나, B_A 가 피리미딘 핵산염기인 경우, R_A' 및 R_A'' 중 적어도 하나는 OMe, OH 또는 F이다.

[0234] 다른 실시 형태에서, 뉴클레오티드는 표 G의 하나 이상의 뉴클레오티드를 포함한다.

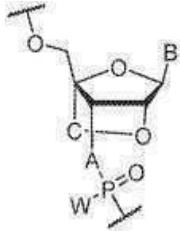
[0235] [표 G]



[0236]

| 뉴클레오티드 번호 | R' | R'' | R''' | A | W |
|-----------|----------|-----|------|----|---|
| 48 | F | H | H | NH | S |
| 49 | F | H | H | NH | O |
| 50 | F | H | H | O | S |
| 51 | F | H | H | O | O |
| 52 | H | F | H | NH | S |
| 53 | H | F | H | NH | O |
| 54 | H | F | H | O | S |
| 55 | H | F | H | O | O |
| 56 | OMe | H | H | NH | S |
| 57 | OMe | H | H | NH | O |
| 58 | OMe | H | H | O | S |
| 59 | OMe | H | H | O | O |
| 60 | H | F | H | NH | S |
| 61 | H | F | H | NH | O |
| 62 | H | F | H | O | S |
| 63 | H | F | H | O | O |
| 64 | O-메톡시에톡시 | H | H | NH | S |
| 65 | O-메톡시에톡시 | H | H | NH | O |
| 66 | O-메톡시에톡시 | H | H | O | S |
| 67 | O-메톡시에톡시 | H | H | O | O |
| 68 | H | H | H | NH | S |
| 69 | H | H | H | NH | O |
| 70 | OH | H | H | NH | S |
| 71 | OH | H | H | NH | O |
| 72 | OH | H | H | O | S |
| 73 | H | OH | H | NH | O |
| 74 | H | OH | H | NH | S |
| 75 | H | OEt | H | NH | O |
| 76 | H | OEt | H | NH | S |
| 77 | H | OEt | H | O | O |
| 78 | H | OEt | H | O | S |
| 79 | OEt | H | H | NH | O |
| 80 | OEt | H | H | NH | S |
| 81 | OEt | H | H | O | O |
| 82 | OEt | H | H | O | S |

[0237]

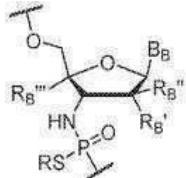


[0238]

| 뉴클레오티드 번호 | C | A | W |
|-----------|--------------------------------------|----|---|
| 83 | -O-CH ₂ - | NH | S |
| 84 | -O-CH ₂ - | NH | O |
| 85 | -O-CH ₂ - | O | S |
| 86 | -O-CH ₂ - | O | O |
| 87 | -O-(CH ₂) ₂ - | NH | S |
| 88 | -O-(CH ₂) ₂ - | NH | O |
| 89 | -O-(CH ₂) ₂ - | O | S |
| 90 | -O-(CH ₂) ₂ - | O | O |
| 91 | -O-CH(Me)- | NH | S |
| 92 | -O-CH(Me)- | NH | O |
| 93 | -O-CH(Me)- | O | S |
| 94 | -O-CH(Me)- | O | O |

[0239]

[0240] 본 발명의 화합물은 또한 10개 이상의 하기 화학식 (IX)의 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다:



[0241]

(IX)

[0242] 상기 식에서, R은 H 또는 양으로 하전된 반대 이온이고, B_B는 각각의 경우에 독립적으로 천연 또는 비변형된 핵산염기 또는 변형된 핵산염기이며, R_{B'} 및 R_{B''}은 각각의 경우에 각각 독립적으로 H, F, OMe, O-메톡시에톡시로부터 선택되고, R_{B'''}은 H이거나, R_{B'} 및 R_{B''''}은 함께 -O-CH₂- , -O-CH(Me)- 또는 -O-(CH₂)₂-를 형성한다.

[0243]

일부 실시 형태에서, 모든 올리고뉴클레오티드는 화학식 (IX)의 뉴클레오티드이다.

[0244]

일부 실시 형태에서, R_{B'} 및 R_{B''''}은 H이고, R_{B''}은 F, OH, OMe, Me, O-메톡시에톡시로부터 선택된다. 다른 실시 형태에서, R_{B''} 및 R_{B''''}은 H이고; R_{B'}은 F, OMe, Me, O-메톡시에톡시로부터 선택된다.

[0245]

일부 실시 형태는 B_A가 G-클램프이고; R_{B'}이 F 또는 OMe이고, R_{B''}이 H이거나; R_{B'}이 H이고, R_{B''}이 H 또는 F이며; R_{B''''}이 H인 화학식 (IX)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0246]

일부 실시 형태는 B_A가 비변형 또는 변형된 핵산염기이고; R_{B'} 및 R_{B''''}이 함께 구조적으로 제한된 뉴클레오티드 (예를 들어, -O-CH₂- 또는 -O-(CH₂)₂-)를 형성하며; R_{B''}이 H인 화학식 (IX)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, B_A는 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노푸린 및 5-메틸우라실로 이루어진 군으로부터 선택되는 비변형 또는 변형된 핵산염기이다.

[0247]

일부 실시 형태는 B가 비변형 또는 변형된 핵산염기이고; R_{B'}이 F 또는 OMe이며, R_{B''}이 H이고, R_{B''''}이 H인 화학식 (IX)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0248]

일부 실시 형태는 B_A가 비변형 또는 변형된 핵산염기이고; R_{B'}이 H이며, R_{B''}이 F이고, R_{B''''}이 H인 화학식 (IX)으로 나타내는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0249]

다른 실시 형태에서, Y는 S⁻ (양으로 하전된 반대 이온을 가짐)이다. 일부 실시 형태에서, R_{B'} 또는 R_{B''}은 H이고, 다른 하나는 F, OH, OMe, Me, O-메톡시에톡시(예를 들어, 아라비노-F 또는 리보-F 또는 OMe)이다.

[0250] 일부 실시 형태에서, B_B 는 A, C, G, U 및 T로부터 선택된다. 추가의 실시 형태에서, B_B 는 A, C, G, U, T, 2,6-다이아미노푸린, 5-Me 피리미딘(예를 들어, 5-메틸시토신)으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, R_B' 및 R_B'' 중 적어도 하나는 H이다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, R_A' 은 F, OH, OMe, Me, O-메톡시에톡시이고, R_B'' 은 H이다. 다른 실시 형태에서, R_B' 은 H이고, R_B'' 은 F이다.

[0251] 일부 실시 형태에서, B_B 가 푸린 핵산염기인 경우, R_B' 및 R_B'' 중 적어도 하나는 OH 또는 F이고/하거나, B_B 가 피리미딘 핵산염기인 경우, R_B' 및 R_B'' 중 적어도 하나는 OMe, OH 또는 F이다.

[0252] 일부 실시 형태에서, 화학식 (VIII) 또는 (IX)의 올리고뉴클레오티드의 핵산염기 서열은 표 A의 서열로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VIII) 또는 (IX)의 올리고뉴클레오티드의 핵산염기 서열은 표 H의 서열로부터 선택된 서열과 상이한 서열의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 핵산염기를 포함한다.

[0253] [표 H]

| 핵산염기 서열 (5'-3') | 서열 번호 |
|--|-------|
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 1 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-Chol-3' | 2 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-GalNAc-3' | 3 |
| 5'-GAUUAGGCAGAGGTGAAAAAG-3' | 4 |
| 5'-GAUUAGGCAGAGGTGAAAAAG-Chol-3' | 5 |
| 5'-GAUUAAGGCAGAGGTGAAAAAG-GalNAc-3' | 6 |
| 5'-GAUUAAGGCAGAGGTGAAAAAG-3' | 7 |
| 5'-GAUUAAGGCAGAGGTGAAAAAG-Chol-3' | 8 |
| 5'-GAUUAAGGCAGAGGTGAAAAAG-GalNAc-3' | 9 |
| 5'-GDAPUUDAPGGCAGAGGTGAAAAAG-3' | 10 |
| 5'-GAUUAAGGCAGAGGTGADADPAPDAPG-3' | 11 |
| 5'-GAUUAAGGCAGAGGTGADAPDAPDAPDAPG-3' | 12 |
| 5'-GDAPUUDAPGGCAGAGGTGADADPAPDAPDAPG-3' | 13 |
| 5'-GDAPUUDAPGGCAGAGGTGADAPDAPDAPDAPG-3' | 14 |
| 5'-GDAPUUDAPGGCAGAGGTGAAAAAG-3' | 15 |
| 5'-GAUUAAGGCAGAGGTGADADPAPDAPG-3' | 16 |
| 5'-GAUUAAGGCAGAGGTGADAPDAPDAPDAPG-3' | 17 |
| 5'-GDAPUUDAPGGCAGAGGTGADADPAPDAPDAPG-3' | 18 |
| 5'-GDAPUUDAPGGCAGAGGTGADAPDAPDAPDAPG-3' | 19 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGADAPGUGC-3' | 20 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGDADAPGUGC-3' | 21 |
| 5'-GCAGDAPGGTGAAGCGDADAPGUGC-3' | 22 |
| 5'-GCDAPGDAPGGTGAAGCGDADAPGUGC-3' | 23 |
| 5'-CGTGCAGAGGTGAAGC-3-NH ₂ -G-3' | 24 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAA-3-NH ₂ -G-3' | 25 |
| 5'-CGACGTGCAGAGGTGAAG-3-NH ₂ -C-3' | 26 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAACTG-3-NH ₂ -C-3' | 27 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGC-3-NH ₂ -G-3' | 28 |
| 5'-CGTGCAGAGGTGAAG-3-NH ₂ -C-3' | 29 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAACTG-3NH ₂ -C-3' | 30 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 31 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 32 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAACTG-3NH ₂ -C-3' | 33 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 34 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 35 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 36 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 37 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 38 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 39 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 40 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 41 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAAGTG-3-NH ₂ -C-3' | 42 |
| 5'-AAGAGAGGTG5meCG5meC5meC5meCG5meC5meCGUGG-3' | 43 |
| 5'-GGUGAAG5meCGAAGTG5meCA5meC5meCG-3' | 44 |
| 5'-5meCGUG5meCAGAGGTGAAGG5meCGAAG-3' | 45 |
| 5'-AGAGGTGAAGG5meCGAAGUG5meCA5meC-3' | 46 |
| 5'-UGG5meCA5meCTAGAAA5meCTGAG5meC5meC-3' | 47 |
| 5'-5meCUAGGAGTT5meC5meCG5meCAGUAUGG-3' | 48 |
| 5'-AGAGGTG5meCG5meC5meC5meC5meCGTGGU5meCG-3' | 49 |
| 5'-GAGGUG5meCG5meC5meC5meC5meCGTGGU5meC5meCGG-3' | 50 |
| 5'-GAAAG5meC5meC5meCTA5meCGAA5meC5meCA5meCUG-3' | 51 |
| 5'-GUU5meC5meCG5meCAGTATGGAU5meCGG5meC-3' | 52 |

[0254]

| | |
|--|-----|
| 5'-U5meC5meCG5meCAGTATGGAT5meCGG5meCAG-3' | 53 |
| 5'-A5meC5meCA5meCTGAA5meCAAATGG5meCA5meCU-3' | 54 |
| 5'-UG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG-3' | 55 |
| 5'-A5meCUGAA5meCAAATGG5meCA5meCUAGU-3' | 56 |
| 5'-AGU5meC5meCA5meC5meCGAGT5meCUAGA5meC-3' | 57 |
| 5'-5meCA5meCUGAA5meCAAATGG5meCA5meCUAG-3' | 58 |
| 5'-5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meCA-3' | 59 |
| 5'-AAGAGAGGTG5meCG5meC5meC5meCGUGG-GalNAc-3' | 60 |
| 5'-GGUGAAG5meCGAACGTG5meCA5meCA5meCG-GalNAc-3' | 61 |
| 5'-UGG5meCA5meCTAGTAAA5meCTGAG5meC5meC-GalNAc-3' | 62 |
| 5'-5meCUAGGAGTT5meC5meCG5meCAGUAUAGGGGalNAc-3' | 63 |
| 5'-AGAGGTG5meCG5meC5meC5meCGTGU5meCGGalNAc-3' | 64 |
| 5'-U5meC5meCG5meCAGTATGGAT5meCGG5meCAG-GalNAc-3' | 65 |
| 5'-UG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUGGalNAc-3' | 66 |
| 5'-AGU5meC5meCA5meC5meCA5meCGAGT5meCUAGA5meC-GalNAc-3' | 67 |
| 5'-GCGGGTGAAGCGGUG-3-NH ₂ -C-3' | 68 |
| 5'-GCGGGTGAAGCGGUG-3-NH ₂ -C-3' | 69 |
| 5'-GCGGGTGAAGCGGUG-3-NH ₂ -C-3' | 70 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 71 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAGTG-3NH ₂ -C-3' | 72 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTG-3NH ₂ -C-3' | 73 |
| 5'-GAGNspAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 74 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 75 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 76 |
| 5-GCUCCAATTCTTUAAGGG-GalNAc-3 | 77 |
| 5'-AAGAGAGGTG5meCG5meC5meC5meCGUGG-3' | 78 |
| 5'-GGUGAAG5meCGAACGTG5meCA5meCA5meCG-3' | 79 |
| 5'-5meCGUG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAG-3' | 80 |
| 5'-GUGAAG5meCGAACGTG5meCA5meCA5meCGG-3' | 81 |
| 5'-AGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meCA5meC-3' | 82 |
| 5'-UGG5meCA5meCTAGTAAA5meCTGAG5meC5meC-3' | 83 |
| 5'-5meCUAGGAGTT5meC5meCG5meCAGUAUAGG-3' | 84 |
| 5'-G5meCAGAGGTGAAG5meCGAACGU5meC-3' | 85 |
| 5'-AGAGGTG5meCG5meC5meC5meCGTGU5meCG-3' | 86 |
| 5'-GAGGUG5meCG5meC5meC5meC5meCGTGU5meCGG-3' | 87 |
| 5'-GAAAG5meC5meC5meCTA5meCGAA5meC5meCA5meCUG-3' | 88 |
| 5'-GUU5meC5meCG5meCAGTATGGAU5meCGG5meC-3' | 89 |
| 5'-U5meC5meCG5meCAGTATGGAT5meCGG5meCAG-3' | 90 |
| 5'-A5meC5meCA5meCTGAA5meCAAATGG5meCA5meCU-3' | 91 |
| 5'-UG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG-3' | 92 |
| 5'-A5meCUGAA5meCAAATGG5meCA5meCUAGU-3' | 93 |
| 5'-AGU5meC5meCA5meC5meCA5meCGAGT5meCUAGA5meC-3' | 94 |
| 5'-5meCA5meCUGAA5meCAAATGG5meCA5meCUAG-3' | 95 |
| 5'-5meCAGAGGTGAAG5meCGAACGU5meCA-3' | 96 |
| 5'-AAGAGAGGTG5meCG5meC5meC5meCGUGG3' | 97 |
| 5'-AAGAGAGGTG5meCG5meC5meC5meCGUGG-3' | 98 |
| 5'-GGUGAAG5meCGAACGTG5meCA5meCA5meCG3' | 99 |
| 5'-GGUGAAG5meCGAACGTG5meCA5meCA5meCG3' | 100 |
| 5'-UGG5meCA5meCTAGTAAA5meCTGAG5meC5meC3' | 101 |
| 5'-UGG5meCA5meCTAGTAAA5meCTGAG5meC5meC3' | 102 |
| 5'-5meCUAGGAGTT5meC5meCG5meCAGUAUAGG3' | 103 |
| 5'-5meCUAGGAGTT5meC5meCG5meCAGUAUAGG3' | 104 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAG-3' | 105 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTG-3' | 106 |

[0255]

| | |
|--|-----|
| 5'-CGTGCAGAGGTGAAGCG-3' | 107 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAG-3' | 108 |
| 5'-CGACGTGCAGAGGTGAAGC-3' | 109 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC-3' | 110 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCG-3' | 111 |
| 5'-CGTGCAGAGGTGAAGC-3' | 112 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGTG-3nh2-C-3' | 113 |
| 5'-GalNAc-NHC6-U5meC5meCG5meCAGTATGGAT5meCGG5meCAG3' | 114 |
| 5'-GalNAc-NHC6-5meCUAGGAGTT5meC5meCG5meCAGUAUAGG3' | 115 |
| 5'-GalNAc-NHC6-AAGAGAGGTG5meCG5meC5meC5meCGUGG3' | 116 |
| 5'-GalNAc-NHC6-AGAGGTG5meCG5meC5meC5meCGTGGU5meCG3' | 117 |
| 5'-GalNAc-NHC6-UG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG3' | 118 |
| mGCUCCAAATTCTTTAUAGG | 119 |
| mGCUCCAAATTCTTTAUAGG | 120 |
| mGCUCCAAATTCTTTAUAGGG | 121 |
| mGCUCCAAATTCTTTAUAGG/GalNAc/ | 122 |
| mGCUCCAAATTCTTTAUAGG/GalNAc/ | 123 |
| mGCUCCAAATTCTTTAUAGG/3CholTEG/ | 124 |
| mGCUCCAAATTCTTTAUAGG/3CholTEG/ | 125 |
| mGCUCCAAATTCTTTAUAGGG/3CholTEG/ | 126 |
| 5'-mG5mCAGAGGTGAAGp5mCGAAGUG5meC-3 | 127 |
| 5'-mG5mCAGAGGTGAAG5mCGAAGUG5mC-콜레롤-3' | 128 |
| 5'-mG5mCAGAGGTGAAGp5mCGAAGUG5mC-TEG-콜레롤-3' | 129 |
| 5'-mG5mCAGAGGTGAAG5mCGAAGUG5mC-토코페롤-3' | 130 |
| 5'-mG5mCAGAGGTGAAG5mCGAAGUG5mC-TEG-토코페롤-3' | 131 |
| 5'-mG5mCAGAGGTGAAG5mCGAAGUG5mC-GalNAc-3' | 132 |
| 5'-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-3' | 133 |
| 5'-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-po-Chol-3' | 134 |
| 5'-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-po-토코페롤-3' | 135 |
| 5'-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-po-GalNAc-3' | 136 |
| 5'-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-3' | 137 |
| 5'-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-po-Chol-3' | 138 |
| 5'-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-po-토코페롤-3' | 139 |
| 5'-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-po-GalNAc-3' | 140 |
| 5-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-3 | 141 |
| 5-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-Chol-3 | 142 |
| 5-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-Toco-3 | 143 |
| 5-mG5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-GalNAc-3 | 144 |
| 5-G5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-3 | 145 |
| 5-G5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-Chol-3 | 146 |
| 5-G5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-Toco-3 | 147 |
| 5-G5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-GalNAc-3 | 148 |
| 5-G5meCAGAGGTGAAG5meCGAAGUG5meC-3 | 149 |
| 5-dTGCAGAGGTGAAGCGAAGTG-3 | 150 |
| 5-dTGCAGAGGTGAAGCGAAGUG3' | 151 |
| 5-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 152 |
| 5-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 153 |
| 5'-GCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 154 |
| 5'-dGCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 155 |
| 5'-dGCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 156 |
| 5'-dGCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 157 |
| 5'-dGCAGAGGTGAAGCGAAGUGC-3' | 158 |

[0256]

실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 HBV 계놈 또는 이의 RNA 등가물의 6개의 서열 중 적어도 하나에 대하여 친화성을 나타내고/나타내거나, HBV 계놈(표 E) 또는 이의 RNA 등가물(표 F)의 하기 6개의 서열 중 적어도 하나에 복합체를 형성하여 안정성을 나타낸다. 실시 형태에서, 상보적 HBV 계놈 서열과 복합체를 형성한 올리고뉴클레오티드는 융해 온도(T_m)가 $>37^{\circ}\text{C}$ 이다. HBV 계놈은 RNA 서열, 예컨대 DR-1 및/또는 DR-2 RNA 서열일 수 있다. 복합체는 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서, 예를 들어 인산완충생리식염수(PBS)에서 형성될 수 있다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 $>50^{\circ}\text{C}$ 이다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 50 내지 100°C이다. 실시 형태에서, 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서 HBV RNA와 복합체를 형성한 개시된 올리고뉴클레오티드의 T_m 은 $>50^{\circ}\text{C}$ 이다.

[0258]

본 발명의 일부 측면에서, 화학식 (VIII) 또는 (IX)의 올리고뉴클레오티드의 핵산염기 서열은 12 내지 22개의 뉴클레오티드, 예를 들어 14 내지 20개의 뉴클레오티드 또는 16 내지 19개의 뉴클레오티드의 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VIII) 또는 (IX)의 올리고뉴클레오티드의 핵산염기 서열은 길이가 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 뉴클레오티드로 되어 있다.

[0259]

본 발명의 다른 측면에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 말단에서 컨쥬케이트되거나 변형된다.

[0260]

예를 들어, 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 말단은 상기 말단에서의 적어도 하나의 변형된 뉴클레오

티드에 의해 가수분해로부터 보호된다. 일부 실시 형태에서, 상기 변형된 뉴클레오티드는 3'-N 변형을 포함하는 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 변형된 뉴클레오티드이며, 티오포스포르아미데이트 서브유닛 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VIII) 및 (IX)의 올리고뉴클레오티드는 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 티민 핵산염기를 포함하는 3' 및/또는 5' 말단에 하나 이상의 뉴클레오티드(예를 들어, 1 또는 2개)를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VIII) 및 (IX)의 올리고뉴클레오티드는 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드 및 티민 핵산염기를 포함하는 3' 및/또는 5' 말단에 하나 이상의 뉴클레오티드(예를 들어, 1 또는 2개)를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 (VIII) 및 (IX)의 올리고뉴클레오티드는 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 우라실 핵산염기를 포함하는 3' 및/또는 5' 말단에 하나 이상의 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 역전된 dT는 화학식 (VIII) 및 (IX)의 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 혼입될 수 있으며, 이는 3' 액소뉴클레아제에 의한 분해 및/또는 DNA 폴리머라제에 의한 신장을 억제할 수 있는 3'-3' 결합을 유도한다.

D. 컨쥬케이트된 올리고뉴클레오티드

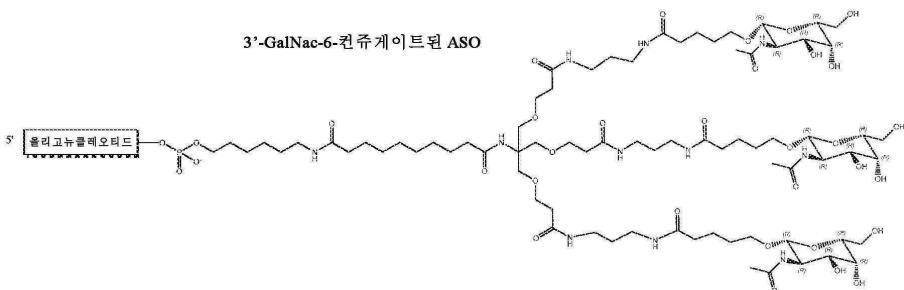
본 발명은 또한 하나 이상의 말단에서 변형된 올리고뉴클레오티드 및 표적 부분과 같은 올리고뉴클레오티드에 컨쥬케이트된 추가 성분에 관한 것이다.

일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오티드는 임의로 연결 부분, 예컨대 HEG 링커 또는 C6 또는 C7 아미노 링커를 통해, 하나 이상의 리간드 표적화 기 또는 약리작용단에 컨쥬케이트된다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오티드는 임의의 링커를 통해 5' 및/또는 3' 말단에 컨쥬케이트된 리간드 표적화 기 또는 약리작용단을 추가로 포함한다. 바람직한 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오티드는 임의의 링커를 통해 5' 및/또는 3' 말단에 컨쥬케이트된 리간드 표적화 기를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 컨쥬케이션은 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에서 일어난다.

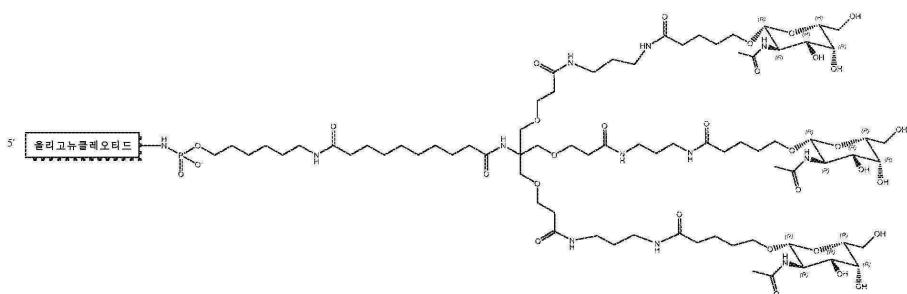
일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기 또는 약리작용단은 간세포와 같은 특정 종류의 세포에 의한 올리고뉴클레오티드의 활성, 세포 분포 또는 세포내 유입을 향상시킨다.

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기는 지질 부분, 예컨대 콜레스테롤 부분, 토코페롤, 콜산, 티오에테르, 예를 들어 베릴-S-트리틸티올, 티오콜레스테롤, 지방족 사슬, 예를 들어 도데칸디올 또는 운데실 잔기, 인지질, 예를 들어 다이-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트라이에틸-암모늄 1,2-다이-0-헥사데실-rac-글리세로-3-포스포네이트, 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬, 또는 아다만탄 아세트산, 팔미토일 부분, 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노카르보닐옥시콜레스테롤 부분일 수 있다.

예를 들어, 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드의 말단은 상기 말단에서의 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드에 의해 가수분해로부터 보호된다. 일부 실시 형태에서, 상기 변형된 뉴클레오티드는 3'-N 변형을 포함하는 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 변형된 뉴클레오티드이며, 티오포스포르아미데이트 서브유닛 결합을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 티민 핵산염기를 포함하는 3' 및/또는 5' 말단에 하나 이상의 뉴클레오티드(예를 들어, 1 또는 2개)를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 2'-F, 2'-OMe, 2'-OEt 또는 2'-MOE 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 3' 및/또는 5' 말단에 하나 이상의 뉴클레오티드(예를 들어, 1 또는 2개)를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 티오포스페이트 서브유닛간 결합 및 우라실 핵산염기를 포함하는 3' 및/또는 5' 말단에 하나 이상의 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드를 추가로 포함한다. 실시 형태에서, ASO의 3' 말단은 GaINAc-6에 추가로 연결된 C6 아미노 링커에 np 또는 po 결합을 통해 부착된다. 예를 들어, 하기 구조는 이러한 구축물을 예시할 수 있다:



[0267]



[0268]

[0269]

일부 실시 형태에서, 역전된 dT는 올리고뉴클레오티드 가닥의 3' 말단에 혼입될 수 있으며, 이는 3' 엑소뉴클레아제에 의한 분해 및/또는 DNA 폴리머라제에 의한 신장을 억제할 수 있는 3'-3' 결합을 유도한다.

[0270]

일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오티드는 임의로 연결 부분, 예컨대 HEG 링커 또는 C6 아미노 링커를 통해, 하나 이상의 리간드 표적화 기 또는 약리작용단에 컨쥬게이트된다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 임의의 링커를 통해 5' 및/또는 3' 말단에 컨쥬게이트된 리간드 표적화 기 또는 약리작용단을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 컨쥬게이션은 올리고뉴클레오티드 가닥의 3' 말단에서 일어난다.

[0271]

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기 또는 약리작용단은 간세포와 같은 특정 종류의 세포에 의한 올리고뉴클레오티드의 활성, 세포 분포 또는 세포내 유입을 향상시킨다.

[0272]

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기는 지질 부분, 예컨대 콜레스테롤 부분, 토코페롤, 콜산, 티오에테르, 예를 들어 베릴-S-트리틸티올, 티오콜레스테롤, 지방족 사슬, 예를 들어 도데칸디올 또는 운데실 잔기, 인지질, 예를 들어 다이-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트라이에틸-암모늄 1,2-다이-0-헥사데실-rac-글리세로-3-포스포네이트, 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬, 또는 아다만탄 아세트산, 팔미토일 부분, 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노카르보닐옥시콜레스테롤 부분일 수 있다.

[0273]

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기는 자연 발생 물질, 예컨대 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 리포단백질(LDL), 또는 글로불린)일 수 있다.

[0274]

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기는 탄수화물(예를 들어, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 사이클로텍스트란, N-아세틸갈اكت오사이드 또는 히알루론산)일 수 있다. 탄수화물은 단당류, 예컨대 N-아세틸갈اكت오사이민(GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당 및 다당류를 포함한다. 본 발명의 조성을 및 방법의 특정 실시 형태에서, 리간드는 각각, 2개 또는 3개가 분지형 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체, 예컨대 2개 또는 3개의 GalNAc 유도체이다.

[0275]

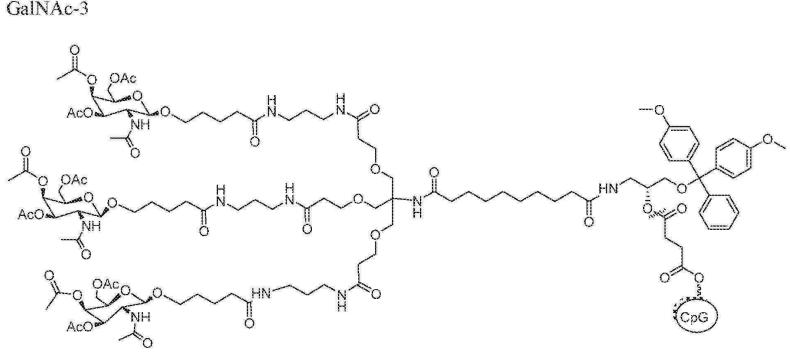
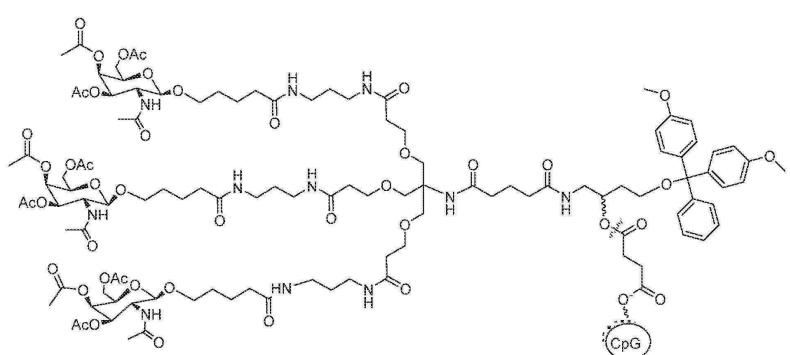
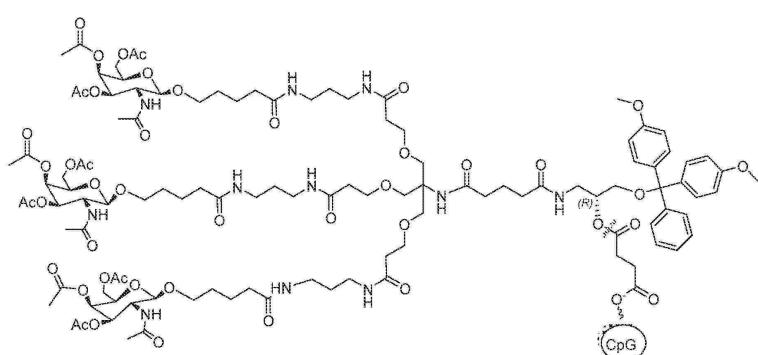
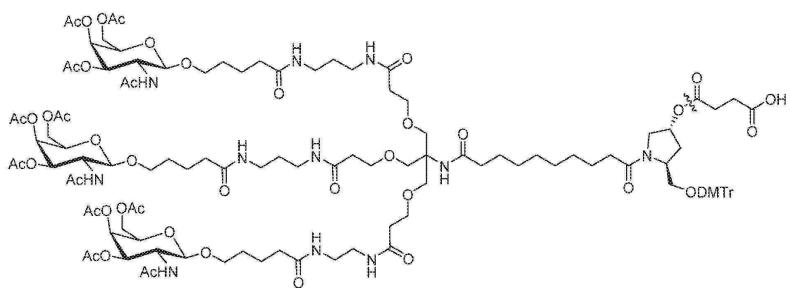
실시 형태에서, 올리고뉴클레오티드는 링커, 예컨대 아미노 알킬 링커(예를 들어, C6-NH₂)를 통해 표적 부분에 연결된다. 예를 들어, GalNAc -1-6는 이러한 타입의 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 연결될 수 있다.

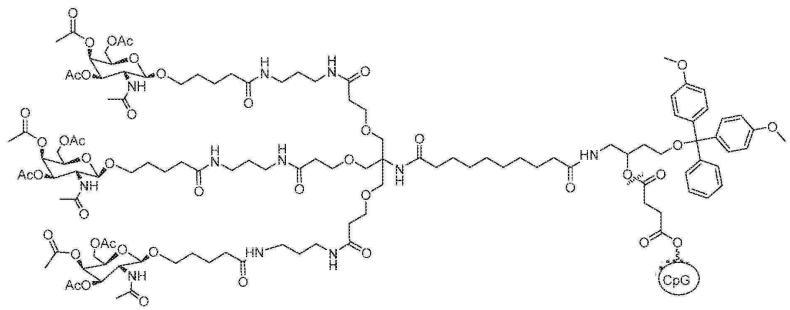
[0276]

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기는 재조합 또는 합성 분자, 예컨대 합성 폴리머, 예를 들어 합성 폴리아미노산일 수 있다. 폴리아미노산의 예에는 폴리라이신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-무수 말레산 공중합체, 폴리(L-락ти드-코-글리콜라이드) 공중합체, 다이비닐 에테르-무수 말레산 공중합체, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-아이소프로필아크릴아미드 중합체 또는 폴리포스파진이 포함된다. 폴리아민의 예에는 폴리에틸렌이민, 폴리라이신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 웨피도미메틱(peptidomimetic) 폴리아민, 텐드리며 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 사자염, 또는 알파 나선형 웨피드가 포함된다. 리간드 표적화기는 또한 간세포와 같은 특정 세포 종류에 결합하는 표적화 기, 예를 들어, 세포 또는 조직 표적화제, 예를 들어 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들어 항체를 포함할 수 있다.

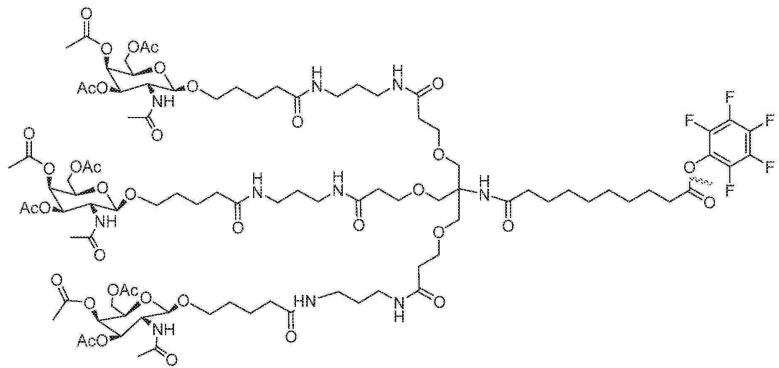
[0277]

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화기는 GalNAc 또는 이의 유도체이다. 예를 들어, 하기 GalNAc 유도체가 일부 실시 형태에 포함되어 있다.

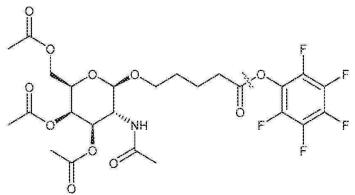




GalNAc-5

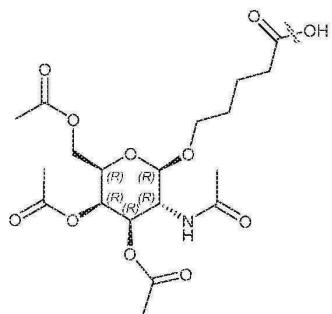


GalNAc-6

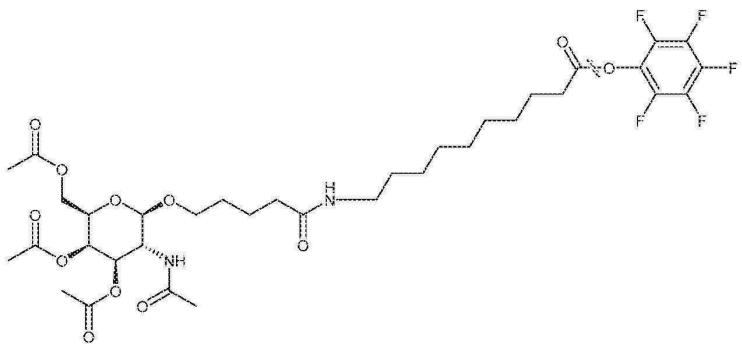


GalNAc-7

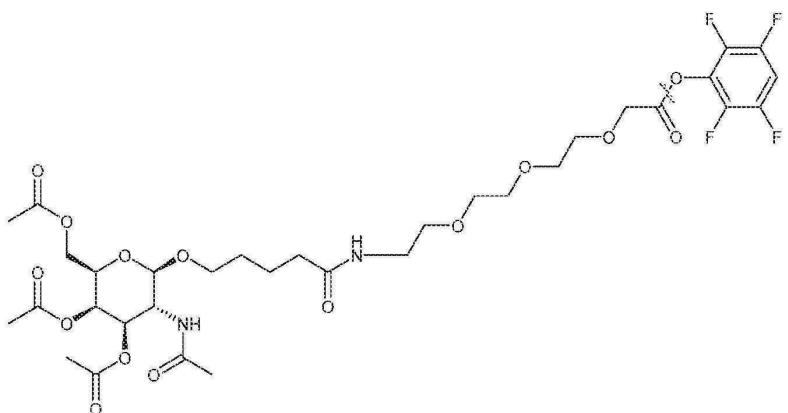
[0280]



GalNAc-8

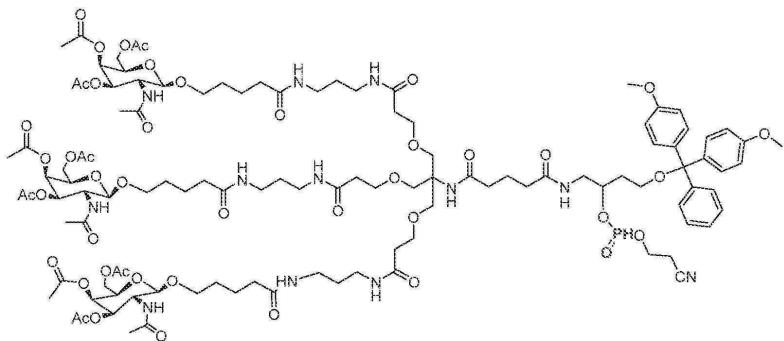


GalNAc-9

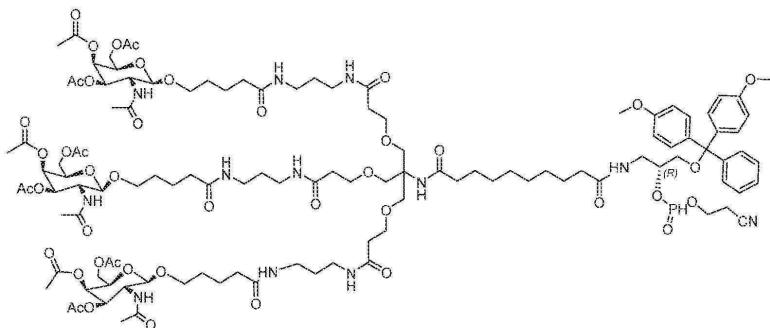


GalNAc-10

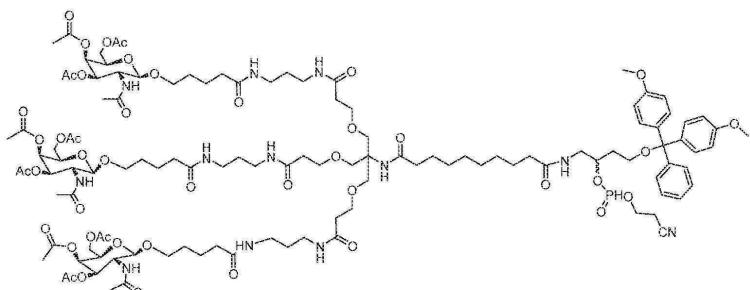
[0281]



GalNAc-11



GalNAc-12



GalNAc-13

[0282]

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기는 앱타머일 수 있다. "앱타머"는 특정 표적 분자에 결합하는 올리고뉴클레오티드 또는 웨티드 분자를 지칭한다. 예를 들어, 앱타머는 체내의 특정 세포 종류를 표적화하도록 선택될 수 있다. 개시된 올리고뉴클레오티드에 컨쥬케이트되는 경우, 올리고뉴클레오티드를 표적 세포쪽으로 유도할 수 있다. 다른 예에서, 앱타머는 바이러스 단백질, 예를 들어 HBV의 코어 단백질을 표적화할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Oncogene, 2001 Oct 4;20(45):6579-86]; WO2011060557을 참조한다. 앱타머는 예를 들어, WO2002081494에 기재된 바와 같이, 역전사 효소 프라이머 또는 HBV 역전사 효소 또는 HBV 인핸서 I 코어 서열에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0284]

일부 실시 형태에서, 리간드 표적화 기는 타이로트로핀, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 표면활성 단백질 (surfactant protein) A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민, 다가 만노스, 다가 프룩토스, 글리코실화 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 염산염, 비타민 B 12, 비타민 A, 비오틴, RGD 웨티드 또는 RGD 웨티드 미메티 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0285]

추가의 리간드 표적화 기는 예를 들어, 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된 WO2016077321에 개시되어 있다.

[0286]

2. 조성물

[0287]

본 발명은 또한 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일 실시 형태는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 올리고뉴클레오티드, 또는 본 발명의 다른 올리고뉴클레오티드 및 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0288] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물은 비경구 투여에 의한 전신 투여용으로 제제화된다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입을 포함하며; 또한 예를 들어, 이식된 장치를 통한 피하 투여를 포함한다. 바람직한 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물은 피하(SC) 또는 정맥내(IV) 투여용으로 제제화된다. 비경구 투여용 제제는 멀균 수용액을 포함할 수 있으며, 또한 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 완충제, 희석제 및 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 함유할 수 있다. 정맥내 사용을 위해, 용질의 총 농도는 제제를 등장성으로 만들기 위해 조절될 수 있다.

[0289] 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어, HBV 유전자의 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는데 유용하다.

3. 사용 방법

[0290] 본 발명의 한 측면은 HBV 감염 및/또는 HBV 관련 장애를 앓고 있는 것으로 진단되거나, 앓고 있는 것으로 의심되거나, 앓을 위험이 있는 대상을 치료하는 방법을 포함한다. 치료상의 적용에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물은 이러한 질환(예를 들어, 대상의 혈청 및/또는 간에서의 HBV 항원 표면 및 엔벨로프 항원(예를 들어, HBsAg 및/또는 HBeAg)의 존재, 또는 HBV DNA 또는 HBV 바이러스 부하 레벨 상승)이 의심되거나 이미 앓고 있는 대상에게, 상기 질환의 진행 시의 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함하여 상기 질환의 증상을 치료하거나, 적어도 부분적으로 진행을 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다.

[0292] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 표 J의 하기 영역 또는 HBV RNA 전사물 중 적어도 하나에 대하여 친화성을 나타낸다.

[표 J]

| 영역 | 표적 HBV RNA 전사물 | 감염된 HBV 단백질 |
|---------|-------------------------------------|--|
| Pol/S | 프리-코어(Pre-Core), Pg, Pre-S1, Pre-S2 | HBeAg, HBcAg, 폴리머라아제, 라지(Large) HBsAg, 미들(Middle) HBsAg, 스몰(Small) HBsAg |
| Pol | 프리-코어, Pg, Pre-S1, Pre-S2 | HBeAg, HBcAg, 폴리머라아제, 라지 HBsAg, 미들 HBsAg, 스몰 HBsAg |
| Pol/X | 프리-코어, Pg, Pre-S1, Pre-S2, X | HBeAg, HBcAg, 폴리머라아제, 라지 HBsAg, 미들 HBsAg, 스몰 HBsAg, HBxAg |
| DR1 | 프리-코어, Pg, Pre-S1, Pre-S2, X | HBeAg, HBcAg, 폴리머라아제, 라지 HBsAg, 미들 HBsAg, 스몰 HBsAg, HBxAg |
| DR2 | 프리-코어, Pg, Pre-S1, Pre-S2, X | HBeAg, HBcAg, 폴리머라아제, 라지 HBsAg, 미들 HBsAg, 스몰 HBsAg, HBxAg |
| 프리-폴리 A | 프리-코어, Pg, Pre-S1, Pre-S2, X | HBeAg, HBcAg, 폴리머라아제, 라지 HBsAg, 미들 HBsAg, 스몰 HBsAg, HBxAg |

[0294]

[0295] HBV 감염 및/또는 HBV 관련 질환을 앓고 있는 대상은 당업계에 공지된 진단 또는 예후 분석 중 어느 하나 또는 이들의 조합에 의해 확인될 수 있다. 예를 들어, HBV 감염 및/또는 HBV 관련 질환의 전형적인 증상은 혈청 및/또는 간 HBV 항원(예를 들어, HBsAg 및/또는 HBeAg)의 존재, ALT 상승, AST 상승, 항 HBV 항체의 부재 또는 저레벨, 간손상, 간경변, 델타 간염, 급성 B형 간염, 급성 전격성 B형 간염, 만성 B형 간염, 간섬유증, 말기 간질환, 간세포암, 혈청병양 증후군, 식욕부진, 메스꺼움, 구토, 미열, 근육통, 피로증, 미각력 및 후각 장애(disordered gustatory acuity and smell sensations; 음식과 담배에 대한 혐오감), 우상복부 및 심와부 통증(right upper quadrant and epigastric pain; 간헐적, 경도 내지 중등도), 간성뇌증, 졸립, 수면 패턴 교란(disturbances in sleep pattern), 정신착란, 혼수상태, 복수, 소화관 출혈, 응고장애, 황달, 간비대(약간 확대됨, 연한 간), 비종, 수장 홍반, 거미상 모반, 근육 소모, 거미상 혈관종, 혈관염, 정맥류 출혈, 말초 부종, 여성형 유방, 고환 위축, 복부 측부 정맥(메두사 머리), 고 레벨의 알라닌 아미노트랜스퍼라아제(ALT) 및 아스파르트산 아미노트랜스퍼라아제(AST) (1000 내지 2000 IU/mL의 범위 내), AST 레벨보다 높은 ALT 레벨, 감마 글루타밀트랜스펩티다제(GGT) 및/또는 알칼리 포스파타아제(ALP) 레벨 상승, 알부민 농도 저하, 혈청 철 농도 상승, 백혈구 감소증(즉, 과립구 감소증), 림프구 증가증, 적혈구 침강속도 상승(ESR), 적혈구 수명 단축, 용혈, 혈소판 감소증, 국제표준화비율(INR)의 연장, 혈청 HBV DNA의 존재, 아미노트랜스퍼라아제 상승(ULN의 5 배 미만), 빌리루빈 농도 상승, 프로트롬빈 시간(PT) 연장, 고글로불린혈증, 조직 비특이적 항체, 예컨대 항평활근 항체(ASMA) 또는 항핵항체(ANA)의 존재, 조직 특이적 항체, 예컨대 갑상선에 대한 항체의 존재, 류머티스 인자(RF) 레벨 상승, 고빌리루빈혈증, 혈소판수 및 백혈구수의 저하, ALT 레벨보다 높은 AST 레벨, 퇴행성 및

재생 간세포 변화를 동반한 소엽 염증(lobular inflammation accompanied by degenerative and regenerative hepatocellular changes) 및 우세한 소엽중심성 괴사를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다

[0296] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 조성물로 치료된 대상은 하기 상태 또는 증상 중 하나 이상의 개선 또는 제거를 나타낼 것이다: 혈청 및/또는 간 HBV 항원(예를 들어, HBsAg 및/또는 HBeAg)의 존재, 항HBV 항체의 부재 또는 저 레벨, 간손상, 간경변, 텔타 간염, 급성 B형 간염, 급성 전격성 B형 간염, 만성 B형 간염, 간섬유증, 말기 간질환, 간세포암, 혈청병양 증후군, 식욕부진, 메스꺼움, 구토, 미열, 근육통, 피로증, 미각력 및 후각 장애(음식과 담배에 대한 혐오감), 우상복부 및 심외부 통증(간헐적, 경도 내지 중등도), 간성뇌증, 출립, 수면 패턴 교란, 정신착란, 혼수상태, 복수, 소화관 출혈, 응고장애, 황달, 간비대(약간 확대됨, 연한 간), 비종, 수장 흥반, 거미상 모반, 근육 소모, 거미상 혈관증, 혈관염, 정맥류 출혈, 말초 부종, 여성형 유방, 고환 위축, 복부 측부 정맥(폐두사 머리), AST 레벨보다 높은 ALT 레벨, 백혈구 감소증(즉, 과립구 감소증), 일부민 농도 저하, 혈청 철 농도 상승, 립프구 증가증, 적혈구 침강속도 상승(ESR), 적혈구 수명 단축, 용혈, 혈소판 감소증, 국제표준화비율(INR)의 연장, 혈청 HBV DNA의 존재, 프로트롬빈 시간(PT) 연장, 고글로불린혈증, 조직 비특이적 항체, 예컨대 항평활근 항체(ASMA) 또는 항핵항체(ANA)의 존재, 조직 특이적 항체, 예컨대 갑상선에 대한 항체의 존재, 고빌리루빈혈증, 혈소판수 및 백혈구수의 저하, ALT 레벨보다 높은 AST 레벨, 퇴행성 및 재생 간세포 변화를 동반한 소엽 염증 및 우세한 소엽중심성 괴사.

[0297] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 조성물로 치료된 대상은 HBV 감염 및/또는 HBV 관련 질환을 앓고 있는 미치료 대상과 비교하여, 알라닌 아미노트랜스퍼라아제(ALT), 아스파르트산 아미노트랜스퍼라아제(AST), 감마 글루타밀트랜스펩티다아제(GGT), 알칼리 포스파타아제(ALP), 빌리루빈 및 류머티스 인자(RF) 중에서 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 발현 레벨의 저하를 나타낼 것이다.

[0298] 본 발명은 HBV 감염 및/또는 HBV 관련 질환을 앓고 있는 것으로 진단되거나 이를 앓고 있는 것으로 의심되는 대상에게 본 발명의 올리고뉴클레오티드 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0299] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 안티센스 요법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, HBV의 기지 바이러스 DNA 또는 RNA 서열의 표적 핵산 서열에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 포함할 수 있다.

[0300] 일부 실시 형태는 표적 핵산을 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 화합물과 접촉시킴으로써 표적의 발현을 조절하는 방법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 표적 핵산은 예를 들어, 동물, 예컨대 인간의 세포에 존재한다.

[0301] 일부 실시 형태는 본 발명의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 화합물을 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 동물에서 표적 RNA의 발현을 억제하는 방법을 포함한다. 상기 올리고뉴클레오티드는 표적 RNA의 일부에 상보적이거나 하이브리드화될 수 있다.

[0302] 일부 실시 형태는 바이러스의 바이러스 부하를 감소시키는 것을 필요로 하는 바이러스에 감염된 대상에게 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 상기 대상의 바이러스의 바이러스 부하를 감소시키는 단계를 포함하는, 상기 대상에서 바이러스의 바이러스 부하를 감소시키는 방법을 포함한다. 상기 올리고뉴클레오티드는 바이러스의 표적 RNA의 일부에 상보적이거나 하이브리드화될 수 있다.

[0303] 일부 실시 형태는 세포를 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물과 접촉시키거나, 바이러스 유전자 발현의 억제를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 세포 또는 대상에서 바이러스 유전자 발현을 억제시키는 방법을 포함한다. 상기 올리고뉴클레오티드는 바이러스의 표적 RNA의 일부에 상보적이거나 하이브리드화될 수 있다.

[0304] 일부 실시 형태는 바이러스 항원의 레벨을 감소시키는 것을 필요로 하는 바이러스에 감염된 대상에게 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 상기 대상의 바이러스 항원의 레벨을 감소시키는 단계를 포함하는, 상기 대상에서 바이러스 항원의 레벨을 감소시키는 방법을 포함한다. 상기 올리고뉴클레오티드는 바이러스의 표적 RNA의 일부에 상보적이거나 하이브리드화될 수 있다.

[0305] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 예를 들어, HBV 바이러스에 감염된 대상에서 B형 간염 바이러스(HBV) 유전자 발현을 억제 또는 감소시키거나, HBV 바이러스의 복제를 억제하거나, HBV를 보유하는 대상의 치료를 위해서나, B형 간염 바이러스(HBV)의 바이러스 부하를 감소시키는데 사용될 수 있다. 실시 형태에서, 개시

된 키메라 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자에서 RNase H 활성을 유도하는데 사용된다.

[0306] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 및 조성물은 예를 들어, 마이크로 RNA 결합 부위에 대해 HCV RNA와 경쟁하여 복제를 억제하는데 사용될 수 있다.

[0307] 본 발명은 또한 대상에게 전달하기 위한 올리고뉴클레오티드를 안정화시키는 방법에 관한 것이다. 올리고뉴클레오티드의 안정화는 본 명세서에서 올리고뉴클레오티드의 융해점 또는 융해 온도, T_m 을 증가시키는 것으로 특징지어진다(정량화된다].

[0308] 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 단독으로 또는 표적 질환에 대한 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 단독으로 또는 HBV 감염에 대한 하나 이상의 추가 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 병용 요법에서, 올리고뉴클레오티드 구축물 및 HBV 감염에 대한 하나 이상의 추가 치료제가 동일하거나 별개의 조성물로 동시에 투여되거나, 동시에 또는 순차적으로 별도로 투여될 수 있는 것으로 이해된다.

[0309] 일부 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 HBV 복제 억제제 또는 면역조절제와 병용하여 투여되거나, 항 HBV 올리고뉴클레오티드 제제를 HBV 복제 억제제 및 면역조절제 둘 다와 조합하는 요법으로 투여된다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 HBV 감염에 대한 표준 치료법과 병용하여 투여된다. HBV 감염에 대한 표준 치료법은 바이러스 폴리미라아제의 억제제, 예컨대 뉴클레오티드/뉴클레오티드 유사체(예를 들어, 라미부딘, 텔비부딘, 엔테카비어, 아데포비어, 테노포비어, 및 클레부딘, 테노포비어 알라페나미드(TAF), CMX157, 및 AGX-1009) 및 인터페론(예를 들어, Peg-IFN-2a 및 IFN-a-2b, 인터페론 람다)을 포함할 수 있다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 동시(동시 투여) 또는 순차 투여 후에 하나 이상의 올리고뉴클레오티드와 병용하여 투여된다. 올리고뉴클레오티드는 siRNA, 예컨대 ALN-HBV, ARB-1467, ARC-520 및 ARC-521, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예컨대 RG6004 (LNA HBV), Ionis-HBV_{Rx} 및 Ionis-HBV-L_{Rx}, miRNA 모방체 또는 억제제, 앱타며, 입체 차단제(steric blocker), saRNA, shRNA, 면역조절제 및/또는 HBsAg 방출 억제제, 예컨대 REP 2139 및 REP 2165 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 하나 이상의 항바이러스제, 예컨대 바이러스 복제 억제제와 병용하여 투여된다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 HBV 캡시드 억제제와 병용하여 투여된다. HBV 캡시드 억제제는 NVR 3-778, AB-423, GLS-4, 바이엘(Bayer) 41-4109, HAP-1 및 AT-1을 포함할 수 있다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 하나 이상의 면역조절제, 예컨대 TLR 작용제와 병용하여 투여된다. TLR 작용제는 GS-9620, ARB-1598, ANA975, RG7795(ANA773), MEDI19197, PF-3512676 및 IMO-2055를 포함할 수 있다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 HBV 백신과 병용하여 투여된다. HBV 백신은 Heplisalv, ABX203 및 INO-1800를 포함할 수 있다. 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드 구축물은 병용하여 투여된다.

[0310] 일부 실시 형태는 세포를 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물과 접촉시키거나, HBV 유전자 발현의 억제를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 세포 또는 대상에서 HBV 유전자 발현을 억제시키는 것을 포함한다.

[0311] 일부 실시 형태는 HBV 유전자의 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 장애의 치료를 포함한다.

[0312] 일부 실시 형태는 B형 간염 바이러스(HBV)의 바이러스 부하를 감소시키는 것을 필요로 하는 HBV에 감염된 대상에게 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 상기 대상의 HBV의 바이러스 부하를 감소시키는 단계를 포함하는, 상기 대상에서 HBV의 바이러스 부하를 감소시키는 방법을 포함한다. 일부 실시 형태는 또한 D형 간염 바이러스(HDV)에 감염된 대상에서 HDV의 바이러스 부하를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0313] 일부 실시 형태는 B형 간염 바이러스(HBV) 항원의 레벨을 감소시키는 것을 필요로 하는 HBV에 감염된 대상에게 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 상기 대상의 HBV 항원의 레벨을 감소시키는 단계를 포함하는, 상기 대상에서 HBV 항원의 레벨을 감소시키는 방법을 포함한다. 일부 실시 형태는 또한 D형 간염 바이러스(HDV)에 감염된 대상에서 HDV 항원의 레벨을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시 형태에서, HBV 항원은 HBsAg 또는 HBeAg이다.

[0314] 일부 실시 형태에서, HBV를 표적으로 하는 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은 HBV 감염 또는 HBV 및

HDV 감염 둘 다, 및/또는 HBV 관련 질환을 앓고 있는 대상에게 투여되는데, 예를 들어, 대상의 세포, 조직, 혈액 또는 다른 조직 또는 체액에서의 하나 이상의 HBV 유전자의 발현, HBV ccc DNA 레벨, HBV 항원 레벨, HBV 바이러스 부하 레벨, ALT 및/또는 AST가 상기 대상으로의 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 투여 시에, 적어도 약 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상, 또는 이들 수치 중 2개 사이의 값으로 감소되도록 한다. 일부 실시 형태에서, HBV 항원 레벨은 이전에 언급된 양으로 감소된다. 일부 실시 형태에서 상기 항원은 HBsAg 또는 HBeAg이다. 일부 실시 형태에서, HBV 바이러스 부하 레벨은 이전에 언급된 양으로 감소된다.

[0315] 일부 실시 형태에서, HBV를 표적으로 하는 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은 HBV 감염 또는 HBV 및 HDV 감염 둘 다, 및/또는 HBV 관련 질환을 앓고 있는 대상에게 투여되는데, 예를 들어, 대상의 세포, 조직, 혈액 또는 다른 조직 또는 체액에서의 항 HBV 항체의 레벨이, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물이 상기 대상에게 투여될 때에, 적어도 약 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 또는 그 이상, 또는 이들 수치 중 2개 사이의 값으로 증가되도록 한다.

[0316] 본 발명의 방법 및 용도에 따른 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 투여에 의해, HBV 감염 또는 HBV 및 HDV 감염 둘 다, 및/또는 HBV 관련 질환을 앓고 있는 환자의 이러한 질환 또는 장애의 중증도, 징후, 증상 및/또는 마커의 감소를 가져올 수 있다. 이와 관련하여, "감소"는 이러한 레벨의 통계적으로 유의한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들어, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 약 100%, 또는 이들 수치 중 2개 사이의 값일 수 있다.

[0317] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 조성물의 양은 의료 전문가에 의해 결정될 수 있다. 생성물의 1일 투여량은 성인 1인당 1일 0.001 내지 1,000 mg의 넓은 범위 또는 그 안의 임의의 범위에 걸쳐 변할 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 치료될 환자에 대한 투여량의 증상에 따른 조정을 위하여 바람직하게는 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유한 정제 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 통상 1일 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg 또는 그 안의 임의의 범위의 투여량 레벨로 공급된다. 바람직하게는, 상기 범위는 1일 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 50.0 mg, 또는 그 안의 임의의 범위이다. 더욱 바람직하게는, 1일 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 10.0 mg, 또는 그 안의 임의의 범위이다. 더욱 바람직하게는, 1일 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 약 1.0 mg, 또는 그 안의 임의의 범위이다. 올리고뉴클레오티드는 1일 1회 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 하나 이상의 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 개시된 올리고뉴클레오티드는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 약 100 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다. 언급된 값에 대한 중간의 값 및 범위는 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다. 이들 값은 정맥내 주사 및/또는 피하 투여에 적용될 수 있다. 본 명세서에 기술된 다른 투여 형태가 또한 이러한 투여량으로 투여될 수 있다. 투여량은 환자의 요건, 치료되는 질환의 중증도 및 사용되는 올리고뉴클레오티드에 따라 달라질 수 있다. 연일 투여(daily administration) 또는 주기후 투여(post-periodic dosing)의 사용이 이용될 수 있다.

[0318] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 어느 기간에 걸쳐, 예컨대 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 약 25분간의 기간에 걸쳐 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 이상 동안 정기적으로, 예를 들어 매주, 격주(즉, 2주마다)로 반복될 수

있다. 초기 치료 계획 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월간 매주 또는 격주 투여 후에, 6개월 또는 1년 이상 동안 1개월에 1회로 투여를 반복할 수 있다.

[0319] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 또한 피하 투여에 의해 투여될 수 있다. 투여는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 이상 동안 정기적으로, 예를 들어 매주, 격주(즉, 2주마다)로 반복될 수 있다. 초기 치료 계획 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월간 매주 또는 격주 투여 후에, 6개월 또는 1년 이상 동안 1개월에 1회로 투여를 반복할 수 있다.

[0320] 질환의 치료 또는 예방의 효능은 예를 들어, 질환의 진행, 질환의 관해, 증상의 중증도, 통증의 경감, 생활의 질, 치료 효과를 지속하는데 필요한 약제의 용량, 질환 마커의 레벨, 또는 치료 또는 예방을 대상으로 하는 특정 질환에 적합한 임의의 다른 측정가능한 파라미터를 측정하여 평가될 수 있다. 이러한 파라미터 중 어느 하나 또는 파라미터의 임의의 조합을 측정하여, 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 것은 충분히 당업자의 능력 범위 내에 있다. 예를 들어, CHB의 치료의 효능은 예를 들어, 바이러스 부하 및 트랜스아미나제 레벨의 주기적인 모니터링에 의해 평가될 수 있다. 초기 측정값과 후기 측정값의 비교는 치료가 효과적인지의 여부에 관한 표시를 제공한다.

4. 정의

[0321] 본 명세서에 사용되는 용어는 단지 특정 실시 형태를 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 달리 지시되지 않는 한, 하기 정의가 적용될 것이다.

[0322] 폴리뉴클레오티드(즉, 뉴클레오티드, 예컨대 올리고뉴클레오티드 또는 표적 핵산의 서열)와 관련하여 본 명세서에 사용되는 용어 "상보적" 또는 "상보성"은 염기쌍 형성 규칙을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 핵산 서열의 상보체는 하나의 서열의 5' 말단이 다른 서열의 3' 말단과 쌍을 이루도록 핵산 서열과 정렬될 때 "역평행 결합"으로 존재하는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들어, 서열 "5'-A-G-T-3'"은 서열 "3'-T-C-A-5"에 상보적이다. 자연 발생 핵산에서 일반적으로 발견되지 않는 특정 염기가 본 명세서에 기재된 핵산에 포함될 수 있다. 이들은 예를 들어, 이노신, 7-데오자구아닌, 잠금 핵산(Locked Nucleic Acid; LNA) 및 웨티드 핵산(PNA)을 포함한다. 상보성은 완벽할 필요는 없으며; 안정한 이중가닥(duplex)은 미스매치 염기쌍, 퇴행성 또는 부적합 염기를 포함할 수 있다. 핵산 기술의 당업자는 예를 들어, 올리고뉴클레오티드의 길이, 염기 조성 및 올리고뉴클레오티드의 서열, 이온 강도, 및 미스매치 염기쌍의 발생률을 포함하는 다수의 변수를 실험적으로 고려하여 이중가닥의 안정성을 측정할 수 있다. 상보 서열은 또한 DNA 서열 또는 이의 상보 서열에 상보적인 RNA 서열일 수 있으며, 또한 cDNA일 수 있다.

[0323] 본 명세서에 사용되는 용어 "하이브리드화"는 2개의 실질적으로 상보적인 핵산 가닥(적어도 14개 내지 25개의 뉴클레오티드의 스트레치에 대하여 적어도 약 65% 상보적임, 적어도 약 75% 또는 적어도 약 90% 상보적임)이 적절하게 염격한 조건 하에서 서로 어닐링하여, 상보적 염기쌍 사이의 수소 결합의 형성을 통해 이중가닥 또는 해테로 이중가닥을 형성하는 과정을 지칭한다. 하이브리드화는 전형적으로, 바람직하게는 프로브 길이의 핵산 분자, 바람직하게는 길이가 15 내지 100개의 뉴클레오티드, 더욱 바람직하게는 길이가 18 내지 50개의 뉴클레오티드로 행해진다. 핵산 하이브리드화 기술은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Sambrook, et al., 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y.]을 참조한다. 하이브리드화 및 하이브리드화의 강도(즉, 핵산 사이의 회합 강도)는 핵산 사이의 상보성 정도, 수반되는 조건의 염격성, 및 형성된 하이브리드의 열 유품점(T_m)과 같은 인자에 의해 영향을 받는다. 당업자는 적어도 원하는 레벨의 상보성을 갖는 서열이 안정하게 하이브리드화될 수 있는 반면에, 더 낮은 상보성을 갖는 서열은 그렇지 않을 수 있도록 하이브리드화 조건의 염격성을 어떻게 추정하여 조정하는지를 이해한다. 하이브리드화 조건 및 파라미터의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌[Sambrook, et al., 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y.]; 문헌[Ausubel, F. M. et al. 1994, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Secaucus, N.J.]을 참조한다. 일부 실시 형태에서, 특이적 하이브리드화는 염격한 하이브리드화 조건 하에서 일어난다. 표적 핵산에 특이적인 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 프로브 또는 프라이머)는 적절한 조건 하에서 표적 핵산에 "하이브리드화"될 것이다.

[0324] 본 명세서에 사용되는 용어 "엄격한 하이브리드화 조건"은 적어도 다음과 같은 염격한 하이브리드화 조건을 의미한다: 42°C에서 하룻밤 동안 50% 포름아미드, 5xSSC, 50 mM NaH₂PO₄, pH 6.8, 0.5% SDS, 0.1 mg/mL 초음파 처리된 연어 정자 DNA 및 5x 덴하르트 용액(Denhart's solution)에서의 하이브리드화; 45°C에서 2x SSC, 0.1%

SDS로 세척함; 및 45°C에서 0.2x SSC, 0.1% SDS로 세척함. 다른 예에서, 염격한 하이브리드화 조건은 20개의 연속 뉴클레오티드의 스트레치에서 2개 이상의 염기가 상이한 2개의 핵산의 하이브리드화를 허용하지 않아야 한다.

[0326] 본 명세서에 사용되는 용어 "실질적으로 상보적인"은 2개의 서열이 염격한 하이브리드화 조건 하에서 하이브리드화됨을 의미한다. 당업자는 실질적으로 상보적인 서열이 그의 전체 길이를 따라 하이브리드화될 필요가 없다는 것을 이해할 것이다. 특히, 실질적으로 상보적인 서열은 표적 서열에 하이브리드화하지 않는 연속 염기 서열을 포함할 수 있으며, 이는 염격한 하이브리드화 조건 하에서 표적 서열에 하이브리드화하는 연속 염기 서열의 3' 또는 5'에 위치한다.

[0327] "약제학적으로 허용가능한"은 물질이 생물학적이지 않거나 달리 바람직하지 않은, 즉, 바람직하지 않은 생물학적 작용을 일으키지 않거나, 이것이 포함된 약제학적 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고서 환자에게 투여되는 상기 조성물에 혼입될 수 있는 것을 지칭한다. 용어 "약제학적으로 허용가능한"이 약제학적 담체 또는 부형제를 지칭하기 위해 사용되는 경우, 담체 또는 부형제는 독성 및 제조 시험의 필수 기준을 충족시키거나, 미국 식품의약국에 의해 작성된 비활성 성분 가이드에 포함되는 것을 시사한다.

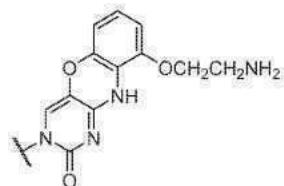
[0328] 올리고뉴클레오티드의 "구축물"은 본 발명의 올리고뉴클레오티드 및 예를 들어, (1) 본 명세서에 기재된 것과 같은 컨쥬게이트 부분(예를 들어, 표적 부분) 또는 (2) 일부 키메라 올리고뉴클레오티드에서와 같은 변형된/비변형된 뉴클레오티드의 도메인을 지칭할 수 있다.

[0329] "키메라 올리고뉴클레오티드"는 예를 들어, 화학식 (VI) 및 (VII)에 의해 예시된 바와 같은, 2개 이상의 도메인을 갖는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 키메라 올리고뉴클레오티드는 추가 성분, 예를 들어, 리간드 표적화기 또는 약리작용단 또는 추가의 뉴클레오티드, 링커 등을 포함할 수 있다.

[0330] "변형된 뉴클레오시드"는 독립적으로, 변형된 당 부분 및/또는 변형된 핵산염기를 갖는 뉴클레오시드를 지칭한다. 뉴클레오시드가 서브유닛간 결합, 예컨대 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합, 티오포스페이트 서브유닛간 결합, 포스포르아미데이트 서브유닛간 결합 및 티오포스포르아미데이트 서브유닛간 결합을 통해 연결될 수 있음이 이해된다. "변형된 뉴클레오티드"는 뉴클레오시드 및 서브유닛간 결합을 함께 지칭할 수 있다.

[0331] "비변형된" 또는 "천연" 핵산염기는 푸린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. "변형된 핵산염기"는 다른 합성 및 천연 핵산염기, 예컨대 5-메틸시토신(5-me-C), 5-하이드록시메틸 시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 다른 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 피리미딘 염기의 5-프로페닐(-C≡C-CH₃) 우라실 및 시토신 및 다른 알카닐 유도체, 6-아조우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트라이플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노-아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌, 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌을 포함한다. 추가의 변형된 핵산염기는 트라이사이클릭 피리미딘, 예컨대 폐녹사진 시티딘(1H-피리미도[5,4-b][1,4]벤족사진-2(3H)-온), 폐노티아진 시티딘 (1H-피리미도[5,4-b][1,4]벤조티아진-2(3H)-온), G-클램프, 예컨대 치환된 폐녹사진 시티딘 (예를 들어, 9-(2-아미노에톡시)-H-피리미도[5,4-b][1,4]벤족사진-2(3H)-온), 카르바졸 시티딘 (2H-피리미도[4,5-b]인돌-2-온), 피리도인돌 시티딘 (H-피리도[3,2,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-온)을 포함한다. 변형된 핵산염기는 또한 푸린 또는 피리미딘 염기가 다른 헤테로사이클, 예를 들어 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈으로 치환된 것을 포함할 수 있다.

[0332] 일부 실시 형태에서, 변형된 핵산염기는 5-메틸시토신, 2,6-다이아미노푸린, 5-메틸우라실 및 g-클램프로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, g-클램프는



이다.

[0334] "리간드 표적화기"는 수용체 결합을 통해 HBV 감염된 간세포에 대한 올리고뉴클레오티드의 전달을 촉진하는 부

분을 말한다. 이들 기는 각각, 세포 표면 상에 세포 표면 수용체 ASGPR 및 LDL 수용체를 표적으로 하는 "수용체 표적화 리간드", 예를 들어 GaINAc 및 콜레스테롤을 포함한다. 세포 표면 상의 이들 수용체를 표적으로 하는 다른 수용체 표적화 리간드가 또한 이러한 용어의 범주 내에 있다.

[0335] "약리작용단"은 HBV/HDV 또는 HBV 감염 세포 내의 HBV DNA 또는 RNA 분자와 상호작용하여, 항바이러스 반응을 일으키는 올리고뉴클레오티드 약물 서열을 말한다.

[0336] "구조적으로 제한된 뉴클레오시드"는 뉴클레오시드의 입체구조가 특정 형태로 고정될 수 있는 가교 또는 이환식 당 구조를 갖는 뉴클레오시드를 의미한다. 예를 들어, 구조적으로 제한된 뉴클레오시드는 C₃'-엔도 당 퍼커링 (C₃'-endo sugar pucker ing)을 갖는 것을 포함한다. 예시적인 실시 형태는 가교 핵산(BNA), 예를 들어 2', 4'-BNA 뉴클레오시드, 예컨대 α-L-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA, β-D-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA, 에틸렌옥시 (4'-(CH₂)₂-O-2') ENA, 2', 4'-BNA^{NC}[NH], 2', 4'-BNA^{NC}[NMe], 2', 4'-BNA^{NC}[NBn], 아미노옥시 (4'-CH₂-O-N(R)-2') BNA 및 옥시아미노 (4'-CH₂-N(R)-O-2') BNA를 포함한다. 다른 예시적인 BNA 구조체는 당의 4' 위치와 2' 위치 사이에 하나 이상의 가교 결합을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 여기서 각각의 가교 결합은 독립적으로 -[C(R₁)(R₂)]_n- , -C(R₁)=C(R₂)-, -C(R₁)=N-, -C(=NR₁)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R₁)₂- , -S(=O)_x- 및 -N(R₁)-로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 내지 4개의 연결기를 포함하고; 여기서, x는 0, 1 또는 2이고; n은 1, 2, 3 또는 4이며; 각 R₁ 및 R₂는 독립적으로, H, 보호기, 하이드록실, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₅-C₂₀ 아릴, 치환된 C₅-C₂₀ 아릴, 헤테로사이클 라디칼, 치환된 헤테로사이클 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C₅-C₇ 치환식 라디칼, 치환된 C₅-C₇ 치환식 라디칼, 할로겐, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, CN, 설포닐 (S(=O)₂-J₁) 또는 설포실 (S(=O)-J₁)이고; 각 J₁ 및 J₂는 독립적으로, H, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₅-C₂₀ 아릴, 치환된 C₅-C₂₀ 아릴, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, 헤테로사이클 라디칼, 치환된 헤테로사이클 라디칼, C₁-C₁₂ 아미노알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 아미노알킬 또는 보호기이다. 특정 BNA가 특허 문헌뿐만 아니라 과학 문헌에서도 제조되어 개시되어 있다 (예를 들어, 본 명세서에서 전체적으로 참조로 포함되는, 발행된 미국 특허 제7,053,207호; 제6,268,490호; 제6,770,748호; 제6,794,499호; 제7,034,133호; 제6,525,191호; 제7,696,345호; 제7,569,575호; 제7,314,923호; 제7,217,805호; 및 제7,084,125호 참조). "구조적으로 제한된 뉴클레오티드"는 서브유닛간 결합을 통해 연결된 구조적으로 제한된 뉴클레오시드를 지칭한다.

[0337] 일부 실시 형태에서, 구조적으로 제한된 뉴클레오시드는 임의로 치환된 LNA 또는 임의로 치환된 ENA로부터 선택된다. 임의로 치환된 LNA 또는 ENA는 -CH₂- 부분 중 하나의 알킬 부분, 예를 들어 메틸 또는 에틸로 치환될 수 있다.

[0338] "발현을 억제하는"은 발현 또는 활성의 감소 또는 차단을 지칭하며, 반드시 발현 또는 활성의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.

[0339] "바이러스 복제를 억제하는"은 바이러스 복제의 감소 또는 차단을 지칭하며, 반드시 바이러스 복제의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.

[0340] "대상"은 포유동물을 지칭하며, 인간 및 비인간 포유동물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 대상은 인간, 예컨대 성인이다.

[0341] 대상에서의 질환의 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환의 증상이 나타나기 쉽거나 아직 질환의 증상을 나타내지 않은 대상에서 질환이 발생하는 것을 예방하는 것; (2) 질환을 억제하거나 이의 진행을 정지시키는 것; 또는 (3) 질환을 개선시키거나 퇴행시키는 것을 지칭한다.

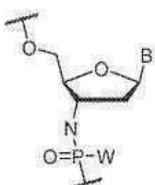
[0342] "치료적 유효량"은 대상에게 치료적 효과를 제공하는 약제의 양을 의미한다.

[0343] "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 생리학적 및 약제학적으로 허용가능한 염, 즉, 모 올리고뉴클레오티드/화합물의 원하는 생물학적 활성을 보유하며, 이에 바람직하지 않은 독성 효과를 부여하지 않는 염을 의미한다.

[0344] 하기 약어가 본 명세서에서 사용된다. 2'-H(데옥시리보스) 뉴클레오시드는 핵산염기에 상응하는 대문자, 예를 들어 A, C, G 및 T로 언급된다. 2'-OH(리보스) 뉴클레오시드는 소문자 r 및 핵산염기에 상응하는 대문자, 예를 들어 rA, rC, rG 및 rU로 언급된다. 2'-O-Me 뉴클레오시드는 소문자 m 및 핵산염기에 상응하는 대문자, 예를 들어 mA, mC, mG 및 mU로 언급된다. 2'-MOE 뉴클레오시드는 소문자 "moe" 및 핵산염기에 상응하는 대문자, 예를 들어 moeA, moeC, moeG 및 moeU로 언급된다. 2'-리보-F 뉴클레오시드는 소문자 "f" 및 핵산염기에 상응하는 대문자, 예를 들어 fA, fC, fG 및 fU로 언급된다. 2'-아라비노-F 뉴클레오시드는 소문자 "af" 및 핵산염기에 상응하는 대문자, 예를 들어 afA, afC, afG 및 afU로 언급된다. mA*는 3'-아미노-2'-OMe-2,6-다이아미노푸린이다. A*는 3'-아미노-2'-데옥시-2,6-다이아미노푸린이다. fA*는 3'-아미노-2'-F-2,6-다이아미노푸린이다. LNA 뉴클레오시드는 "L" 및 및 핵산염기에 상응하는 대문자, 예를 들어 LA, LC, LG, LT로 언급된다.

[0345] 뉴클레오티드의 골격 또는 서브유닛간 결합에 있어서, 포스포다이에스테르 서브유닛간 결합은 "PO"로 지칭되거나, 일반적으로 서열 세부사항에 포함되지 않고; 티오포스페이트 서브유닛간 결합은 소문자 "ps"로 약기되며; 포스포르아미테이트 서브유닛간 결합은 소문자 "np"로 약기되고; 티오포스포르아미테이트 서브유닛간 결합은 소문자 "nps"로 약기된다.

[0346] N3'→P5'은 3' 부분이 N을 포함하고(예를 들어, NH), P를 통해 연결되는 서브유닛간 결합을 갖는 변형된 뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들어, 하기 구조는 N3'→P5' 결합을 갖는다:



[0347]

[0348] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형(부정 관사 및 정관사)은 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다는 것에 주목한다. 또한 청구항은 임의의 선택적인 요소를 배제하도록 작성될 수 있음을 주목한다. 이에 따라, 상기 서술은 청구항 요소의 인용 또는 "부정적" 제한의 사용과 관련하여 "단독으로", "단지" 등과 같은 배타적인 용어의 사용에 대한 선행사(antecedent basis)로서 역할을 하도록 의도된다.

[0349] 용어 "약"은 당업자에 의해 이해될 것이고, 그것이 사용되는 문맥에 따라 어느 정도 달라질 것이다. 그것이 사용되는 문맥이 주어지면 당업자에게 명백하지 않은 용어의 사용이 있다면, "약"은 특정 용어의 최대 ±10%를 의미할 것이다. 특정 범위는 본 명세서에서 용어 "약"이 앞에 나오는 수치로 제시된다. 용어 "약"은 본 명세서에서 그 용어가 선행하는 정확한 숫자에 대한 문자적 지원뿐만 아니라 그 용어가 선행하는 숫자에 가깝거나 거의 같은 숫자를 제공하기 위해 사용된다. 숫자가 구체적으로 언급된 숫자에 가깝거나 대략적으로 구체적으로 언급된 숫자인지를 결정함에 있어서, 거의 또는 근사한 언급되지 않은 숫자는 그것이 제시되는 문맥에서, 구체적으로 언급된 숫자와 실질적으로 동일한 숫자를 제공하는 숫자일 수 있다.

[0350] 또한, 본 명세서에 기재된 질환 또는 상태의 다양한 치료 또는 예방 방법이 완전 치료 또는 예방은 물론, 완전보다 덜한 치료 또는 예방도 포함하며, 일부 생물학적 또는 의학적으로 관련된 결과가 달성되는 "실질적인" 것을 의미하는 것으로 의도되는 것으로 이해되어야 한다. 치료는 만성 질환에 대한 지속적인 장기 치료 또는 급성 질환의 치료를 위한 단회 또는 수회 투여일 수 있다.

[0351] 값의 범위가 제공되는 경우에, 그 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 개재하는 값 및 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급된 또는 개재하는 값은 문맥상 명확히 달리 지시하지 않는 한, 하한의 1자리수의 1/10까지 본 발명에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있으며, 언급된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제된 한계에 따라 본 발명에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우에, 그러한 포함된 한계 중 어느 하나 또는 둘 다를 배제하는 범위도 본 발명에 포함된다.

[0352] 본 발명은 기재된 특정 실시 형태에 제한되지 않기 때문에, 변경될 수 있다. 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이므로, 본 명세서에 사용되는 용어는 단지 특정 실시 형태를 설명하기 위한 것이며, 제한하고자 하는 것이 아님을 또한 이해하여야 한다.

[0353] 본 명세서를 읽을 때 당업자에게 명백한 바와 같이, 본 명세서에 기술되고 예시된 각각의 개별 실시 형태는 본

발명의 범주 또는 사상으로부터 벗어남이 없이 다른 몇몇 실시 형태들 중 임의의 것의 특징부로부터 용이하게 분리되거나 그것과 조합될 수 있는 별개의 구성요소 및 특징부를 갖는다. 임의의 언급된 방법은 언급된 이벤트의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.

[0354] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 그리고 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 지시되는 것처럼 본 명세서에 참고로 포함되며, 간행물이 인용되는 것과 관련하여 방법 및/또는 자료를 개시하고 설명하기 위해 본 명세서에 참고로 포함된다. 모든 간행물의 인용은 출원일 이전에 동 공개를 위한 것이므로, 본 발명이 선행 발명으로 인해 그러한 간행물보다 앞서서 권리가 부여되지 않는다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안됩니다. 또한, 제공되는 간행물의 날짜는 실제 간행 날짜와 다를 수 있으므로, 다른 정보통에 의해 확인해야 할 수도 있다.

5. 실시예

[0356] 하기 실시예는 당업자가 본 발명을 실시하는 것을 돋기 위한 본 발명의 특정 실시 형태를 예시한다. 따라서, 실시예는 결코 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되지 않는다.

제조 방법

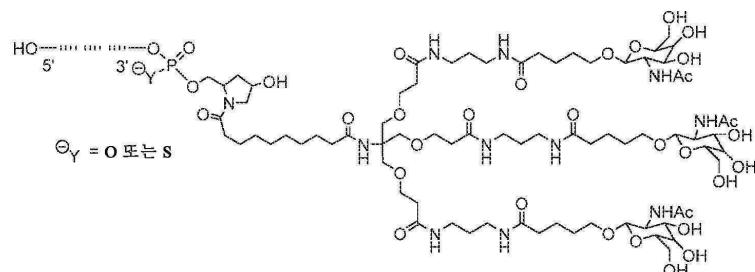
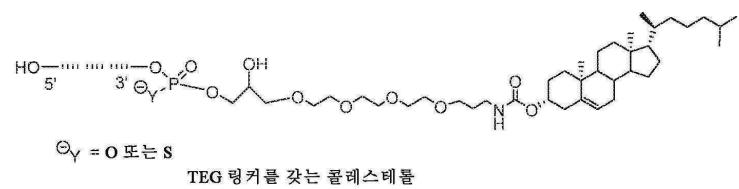
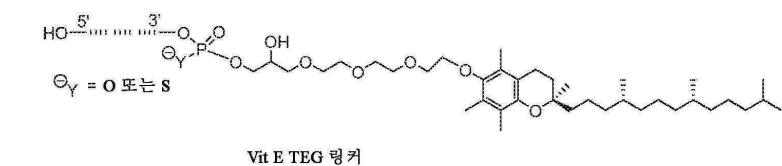
[0358] 모든 모노머를 건조제가 든 감압 데시케이터에서 건조시켰다(KOH 및 P_2O_5 , RT 24h). 최초의 5' 잔기에 부착된 합성 고체 지지체(CPG)를 상업적으로 이용가능한 공급원으로부터 얻었다. 모든 다른 합성 시약 및 용매를 상업적으로 이용가능한 공급원으로부터 얻어, 그대로 사용하였다. 후속 합성 작업 흐름을 위한 화학물질 및 용매를 상업적으로 이용가능한 공급원으로부터 구입하여, 어떠한 정제 또는 처리없이 사용하였다. 용매(아세토니트릴) 및 용액(아미다이트(amidite) 및 활성화제)을 합성 중에 분자체에 보관하였다.

[0359] 본 연구에 사용된 대조군, 뉴클레아제 안정화된, 3'-콜레스테롤, 3'-토코페롤 및 3'-GalNAc 켄쥬케이트된 안티센스 올리고뉴클레오티드를 예를 들어, 표 10 내지 표 13에 나타낸다. 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제조업자에 의해 기록된 표준 93 단계 사이클을 사용하여 ABI-394 신시사이저에서 합성하였다. 고체 지지체는 세공 조절된 유리이고, 모노머는 표준 보호기를 포함하였다. 각각의 올리고뉴클레오티드를 표준 고상 올리고뉴클레오티드 합성 프로토콜에 따라, 시판용 5'-O-(4,4'-다이메톡시트리틸)-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-다이아이소프로필) DNA 및/또는 6-N-벤조일아데노신(A^{Bz}), 4-N-아세틸시티딘(C^{Ac}), 2-N-아이소부티릴구아노신(G^{iBu}) 및 티미딘(T)의 2'-O-Me 포스포르아미다이트 모노머를 사용하여 개별적으로 합성하였다. 포스포르아미다이트를 상업적으로 이용가능한 공급원으로부터 구입하였다. 2'-O-Me-2,6-다이아미노푸린 포스포르아미다이트를 상업적으로 이용가능한 공급원으로부터 구입하였다. DDTT((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-다이티아졸린-3-티온을 올리고리보뉴클레오티드 포스포로티오에이트의 합성을 위한 황 전달제로서 사용하였다. 변형된 올리고뉴클레오티드를 5-(에틸티오)-1H-테트라졸 활성화제의 존재 하에 CH₃CN 중의 0.1 M 포스포르아미다이트 용액을 고체 결합된 올리고뉴클레오티드에 커플링 연장하고, 이어서 표준 캡핑, 산화 및 탈보호를 이용하여 얻었다. 모든 변형된 포스포르아미다이트의 단계적 커플링 효율은 98%보다 높았다. 올리고뉴클레오티드 함유 고체 지지체를 55°C에서 8시간 동안 암모니아수/에탄올(3:1) 용액으로 가열하여, 염기에 불안정한 보호기를 탈보호하였다.

[0360] TEG 링커에 부착된 콜레스테롤 및 토코페롤 지지체 상에서 고상 합성을 개시하여, 포스포르아미다이트를 지지체 결합된 올리고뉴클레오티드에 최종 커플링함으로써, 콜레스테롤 및 토코페롤 켄쥬케이트된 올리고뉴클레오티드를 얻었다. GalNAc 켄쥬케이트된 ASO를 하이드록시프롤리놀-GalNAc 고체 지지체로부터 합성하였다. GalNAc를 6-아미노헥사노에이트 결합을 통해 트랜스-4-하이드록시프롤리놀에 테더링(tethering)하여 하이드록시프롤리놀-GalNAc 부분을 얻고, 이어서 기능성 세공 조절된 유리(CPG)에 부착시켜 고체 지지체를 얻었다.

[0361] 비컨쥬케이트된 및 GalNAc 변형된 올리고뉴클레오티드를 음이온 교환 HPLC로 정제하였다. 완충제는 10% CH₃CN 중의 20 mM 인산나트륨, pH 8.5 (완충제 A) 및 10% CH₃CN 중의 20 mM 인산나트륨, 1.8 M NaBr, pH 8.5 (완충제 B)이었다. 전장 올리고뉴클레오티드를 함유하는 분획을 모으고, 탈염시켜, 동결건조하였다.

[0362] 콜레스테롤 및 토코페롤 켄쥬케이트된 서열을 인하우스 패킹된 RPC-소스(Source)15 역상 컬럼 상에서 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 정제하였다. 완충제는 10% CH₃CN 중의 20 mM NaOAc (완충제 A) 및 70% CH₃CN 중의 20 mM NaOAc (완충제 B)이었다. 분석 HPLC 및 ES LC-MS에 의해, 올리고뉴클레오티드의 완전성을 확증하였다.

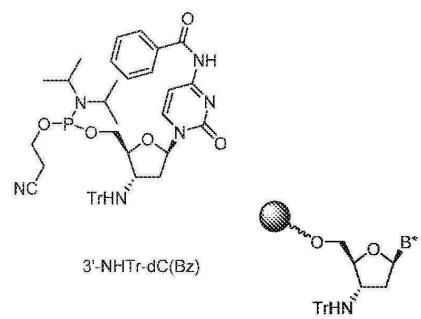
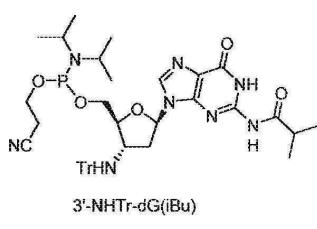
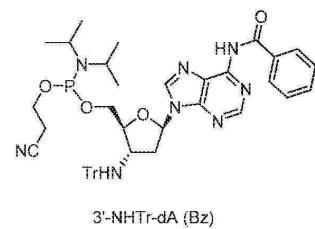


[0363]

포스포르아미데이트 (NP) 및 티오포스포르아미데이트 (NPS) 변형된 올리고뉴클레오티드의 합성

[0364]

NP 및 NPS 변형된 올리고뉴클레오티드를 비블록화, 커플링 및 대기 단계의 변형으로 기록된 표준 93 단계 사이클을 사용하여 ABI-394 신시사이저에서 합성하였다. 고체 지지체는 3'-NHTr-5'-LCAA-CPG이었다. 각각의 올리고뉴클레오티드를 문헌[Nucleic Acids Research, 1995, Vol. 23, No. 14 2661-2668]에 기재된 절차를 이용하여, 표준 고상 포스포르아미다이트 화학 프로토콜에 따라, 6-N-벤조일아데노신 (A^{Bz}), 4-N-벤질시티딘 (C^{Bz}), 2-N-아이소부티릴구아노신 (G^{iBu}) 및 티미딘 (T)의 3'-NH-Tr-5'-O-(2-시아노에틸- N,N -다이아이소프로필) DNA 포스포르아미다이트 모노머를 사용하여 개별적으로 합성하였다.

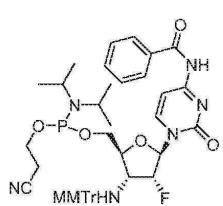
 $B^* = A, C, G$ 또는 T

[0366]

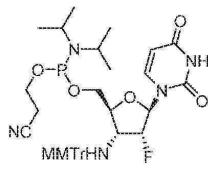
올리고머 합성용 3'-NHTr-DNA 빌딩 블록

[0367]

2'-F 3'-NH-MMTr-5'-O-(2-시아노에틸- N,N -다이아이소프로필) 우리딘 (U) 및 4-N-벤조일시티딘 (C^{Bz}) 포스포르아미다이트 모노머를 문헌[Nucleic Acids Research, 1996, Vol. 24, No. 15, 2966-2973]에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다.

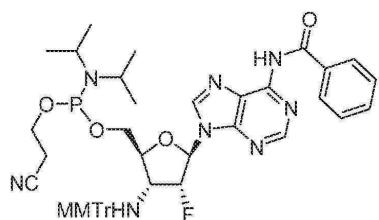


[0369] 3'-NHMMTr-2'-F-C(Bz)

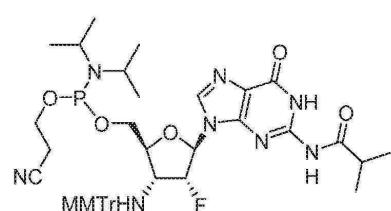


[0370] 3'-NHMMTr-2'-F U:

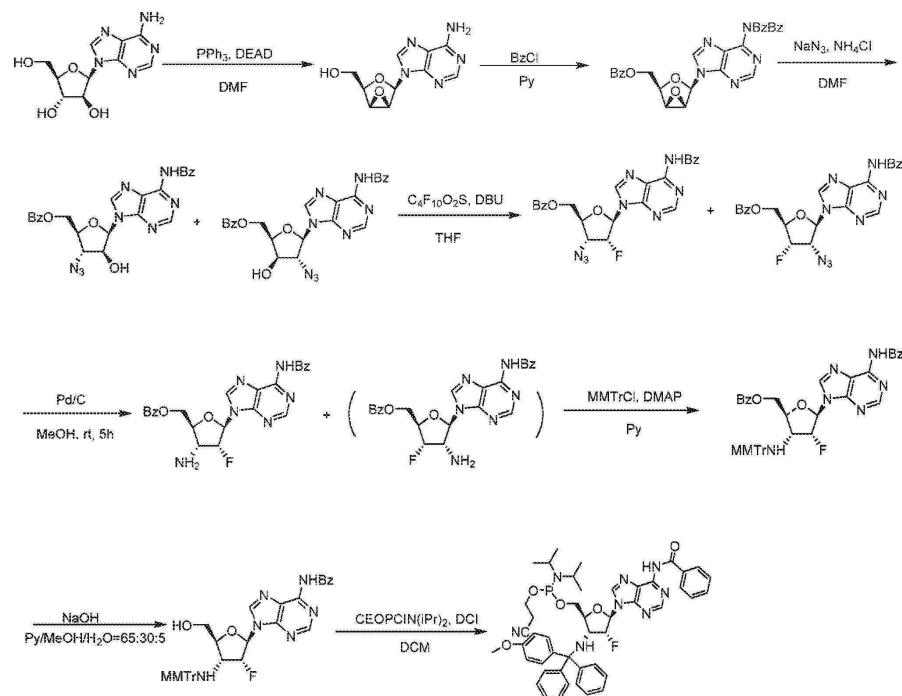
2'-F 3'-NH-MMTr-5'-O-(2-시아노에틸-N,N-다이아이소프로필) 6-N-벤조일아데노신 (A^{Bz}), 2-N-아이소부티릴구아노신 (G^{iBu})을 후술하는 절차에 따라 합성하였다:



[0371] 3'-NHMMTr-2'-F A (Bz)

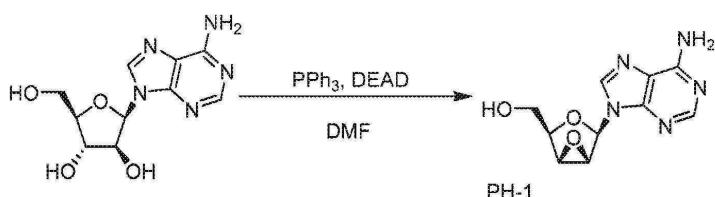


[0372] 3'-NHMMTr-2'-F G(iBu)



[0373]

[0374] PH-1의 제조

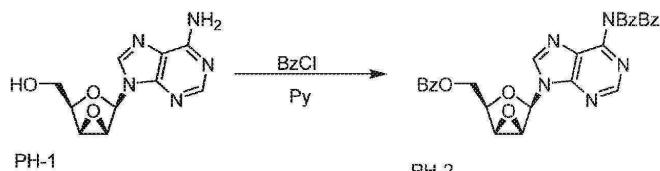


[0375]

질소 불활성 분위기 하에서 N,N-다이메틸포름아미드 (7500mL) 중의 (2R,3S,4S,5R)-2-(6-아미노-9H-푸린-9-일)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-3,4-디올 (300 g, 1.123 mol, 1.00 당량)의 용액에, 트라이페닐포스핀 (735 g,

2.802 mol, 2.50 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 0°C에서 15분간 교반하였다. 이어서, 0°C에서 60분간 교반하면서 N,N-다이메틸포름아미드 (7500 mL) 중의 아조다이카르복실산다이에틸 (449.4 g, 2.581 mol, 2.54 당량)의 용액을 적가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 에테르를 첨가하여 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조생성물을 메탄올로 재결정하여 정제하였다. 고체를 감압 하에 오븐에서 건조시켰다. 이것에 의해, 백색 고체로서 186 g (66%)의 PH-1을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8.34 – 8.07 (m, 2H), 7.44 – 7.26 (m, 2H), 6.30 – 6.21 (m, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 4.15 – 4.03 (m, 2H), 3.71 – 3.50 (m, 2H).

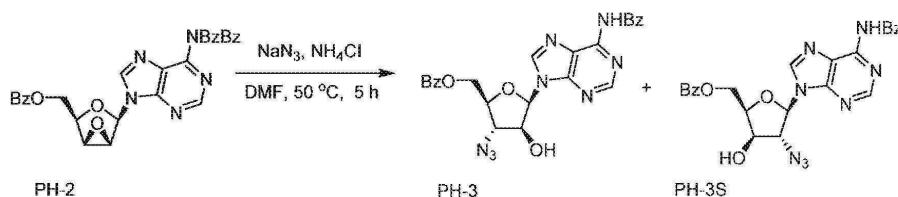
[0377] PH-2의 제조



[0378]

질소 불활성 분위기 하에 피리딘 (1000 mL) 중의 PH-1 (100 g, 401.2 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 염화벤조일 (175 g, 1.245 mol, 3.10 당량)을 0°C에서 30분간 교반하면서 적가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 아세트산에틸 400 mL로 희석하였다. 얻어진 혼합물을 각각, 물 3×300 mL 및 포화 중탄산나트륨 용액 2×300 mL로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 포화 염화나트륨 용액 1×300 mL로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸/석유 에테르(2/1)를 사용하여 실리카 젤 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 백색 고체로서 157 g (70%)의 PH-2를 얻었다.

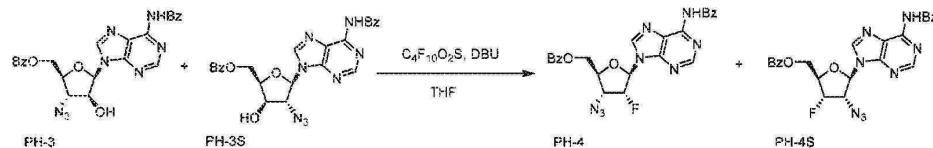
[0380] PH-3의 제조



[0381]

질소 불활성 분위기 하에 N,N-다이메틸포름아미드 (300 mL) 중의 PH-2 (30 g, 53.42 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 염화암도늄 (5.7 g, 106.56 mmol, 2.00 당량) 및 아지드화나트륨 (34.8 g, 535.30 mmol, 10.00 당량)을 순서대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 50°C에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 2000 mL로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 각각, 물 3×2000 mL, 포화 중탄산나트륨 용액 1×2000 mL 및 포화 염화나트륨 용액 1×2000 mL로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 이것에 의해, 백색 고체로서 24 g (90%)의 PH-3 및 PH-3S (5:1)를 얻었다.

[0383] PH-4의 제조



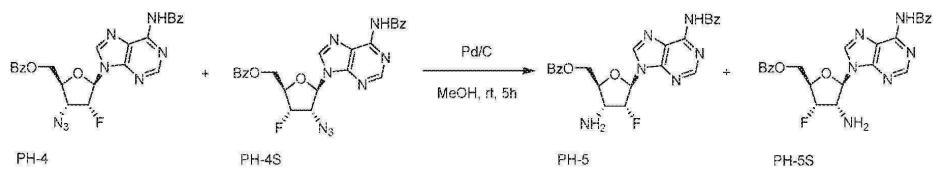
[0384]

질소 불활성 분위기 하에 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중의 PH-3 및 PH-3S (5:1) (10 g, 19.98 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔 (10.69 g, 70.22 mmol, 3.50 당량)을 첨가하였다. 이어서, 0°C에서 10분간 교반하면서 페플루오로부틸설포닐 플루오라이드 (12.69 g, 2.10 당량)를 적가하였다. 얻어진 용액을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 200 mL로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 각각, 물 3×200 mL, 포화 중탄산나트륨 용액 1×200 mL 및 포화 염화나트륨 용액 1×200 mL로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 1:1 비율의 아세트산에틸/석유 에테르로 재결정하였다. 이것에 의해, 백색 고체로서 6 g (60%)의 PH-4 및 PH-4S (5:1)

를 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 503.

[0386]

PH-5의 제조

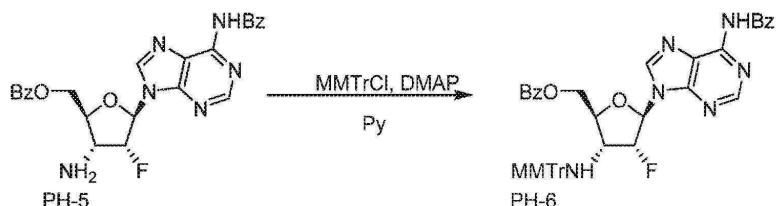


[0387]

[0388] 테트라하이드로포란 (150 mL) 중의 PH-4 및 PH-4S (5:1) (10 g, 19.90 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 10% 팔라듐 탄소 (3.0 g)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시켜, 질소로 3회 풀러싱하고, 이어서 수소로 풀러싱하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조생성물(10 g)을 하기 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼, C18; 이동상, 물 및 아세토니트릴 (30% 내지 50% 아세토니트릴, 30 min); 검출기, UV 254 nm. 이것에 의해, 백색 고체로서 7 g (74%)의 PH-5 및 백색 고체로서 1.0 g의 PH-5S를 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 477.

[0389]

PH-6의 제조

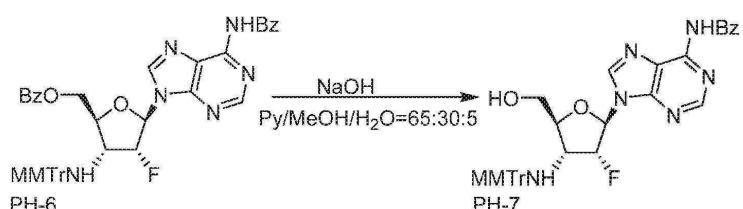


[0390]

[0391] 질소 불활성 분위기 하에 피리딘 (40 mL) 중의 PH-5 (4 g, 8.40 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 4-다이메틸아미노 피리딘 (1.5 g, 12.28 mmol, 1.50 당량) 및 4-메톡시트라이페닐메틸 클로라이드 (10.3 g, 4.00 당량)를 순서대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 300 mL로 회석시켰다. 얻어진 혼합물을 물 1×300 mL 및 포화 중탄산나트륨 용액 3×300 mL로 세정하였다. 얻어진 혼합물을 각각, 포화 염화나트륨 용액 1×300 mL로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (100/1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 백색 고체로서 5.7 g (91%)의 PH-6를 얻었다.

[0392]

PH-7의 제조

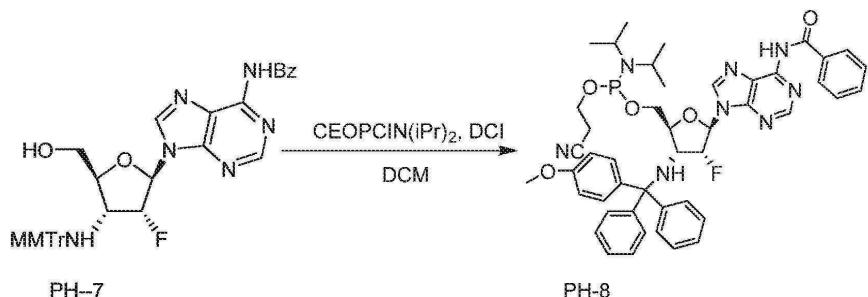


[0393]

[0394] 피리딘/메탄올/물 (32.2/14.7/2.4 mL) 중의 PH-6 (5g, 6.68 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 0°C에서 5분간 교반하면서 수산화나트륨 (2 mol/L) (7.2 mL, 1.10 당량)을 적가하였다. 얻어진 용액을 0°C에서 20분간 교반하였다. 그 다음에, 반응물을 빙수 200 mL를 첨가하여 켄칭(quenching)하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 400 mL로 추출하여, 유기층을 합하였다. 얻어진 혼합물을 물 1×300 mL 및 포화 염화나트륨 용액 1×300 mL로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/다이클로로메탄 (1:100)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 백색 고체로서 4.3 g (100%)의 PH-7을 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 645.

[0395]

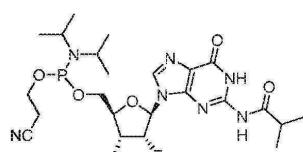
PH-8의 제조



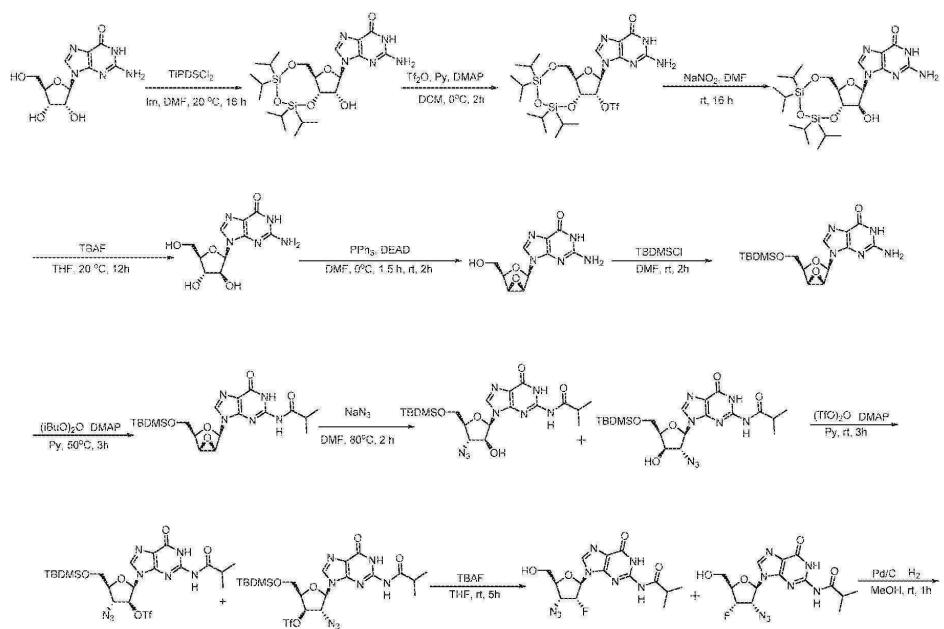
[0396]

[0397]

질소 불활성 분위기 하에 다이클로로메탄 (200 mL) 중의 PH-7 (19.4 g, 35.89 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 3-([비스[비스(프로판-2-일)아미노]포스파닐]옥시)프로판니트릴 (11.79 g, 39.12 mmol, 1.30 당량)을 첨가하였다. 이어서, 0°C에서 4,5-다이시아노이미다졸 (4.26 g, 1.20 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 30분간 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 1000 mL로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 각각, 포화 중탄산나트륨 용액 3×800 mL 및 염화나트륨 용액 1×800 mL로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 하기 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18; 이동상, 물 및 아세토니트릴 (40% 내지 80% 아세토니트릴, 6 min); 검출기, UV 254 nm. 이것에 의해, 백색 고체로서 15.2 g (50%)의 PH-8을 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 845.



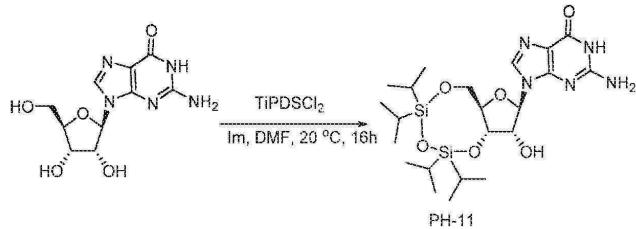
[0398]



[0399]

[0400]

PH-11의 제조



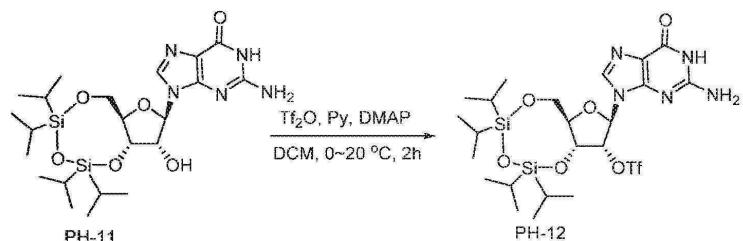
[0401]

[0402]

질소 불활성 분위기 하에 N,N-다이메틸포름아미드 (7 L) 중의 2-아미노-9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-6,9-다이하이드로-1H-푸린-6-온 (700 g, 2.47mol, 1.00 당량)의 용액에, 이미 다졸 (504 g, 7.41mol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 이어서, 20°C에서 교반하면서 1,3-다이클로로-1,1,3,3-테트라아이소프로필다이실록산 (770 g, 2.44 mol, 1.00 당량)을 적가하였다. 얻어진 용액을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응 용액을 물/얼음 70L에 부었다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이것에 의해, 백색 고체로서 1200 g (92%)의 PH-11을 얻었다. MS m/z [M+H] + (ESI): 526.

[0403]

PH-12의 제조



[0404]

[0405]

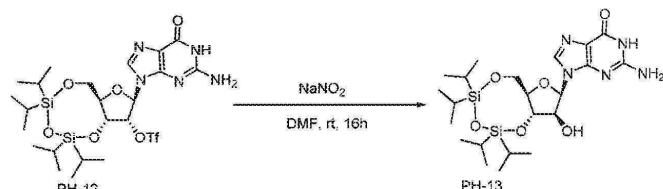
질소 불활성 분위기 하에 다이클로로메탄 (5000 mL) 중의 PH-11 (530 g, 1.01mol, 1.00 당량)의 용액에, 피리딘 (725 g, 9.17mol, 9.00 당량) 및 4-다이메틸아미노페리딘 (147 g, 1.20mol, 1.20 당량)을 순서대로 첨가하였다. 이어서, 0°C에서 교반하면서 트라이플루오로메탄설폰산 무수물 (426 g, 1.51mol, 1.20 당량)을 적가하였다. 얻어진 용액을 0°C에서 15분간 교반하였다. 이어서, 얻어진 용액을 20°C에서 추가로 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 5000 mL로 희석시켰다. 얻어진 용액을 각각, 포화 중탄산나트륨 2×3000 mL 및 포화 염화나트륨 1×3000 mL로 세정하였다. 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 이것에 의해, 갈색 고체로서 600 g (90%)의 PH-12를 얻었다.

[0406]

생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0407]

PH-13의 제조



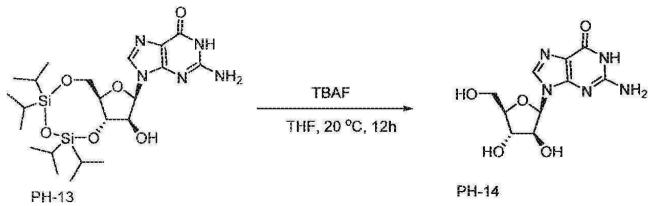
[0408]

[0409]

아르곤 불활성 분위기 하에 N,N-다이메틸포름아미드 (1000 mL) 중의 PH-12 (200 g, 304.04mmol, 1.00 당량)의 용액에, 아질산나트륨 (115 g, 1.67mol, 5.00 당량)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 5000 mL 물/얼음에 부었다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조생성물을 1/4 (50 mL/g) 비율의 다이클로로메탄/아세토니트릴로 재결정하였다. 이것에 의해, 고체로서 78 g (최종 2단계에 걸쳐 49%)의 PH-13을 얻었다. MS m/z [M+H] + (ESI): 526.

[0410]

PH-14의 제조



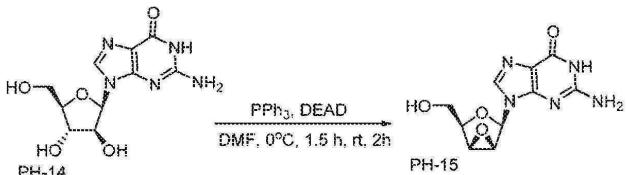
[0411]

[0412]

질소 불활성 분위기 하에 테트라하이드로푸란 (500 mL) 중의 **PH-13** (50 g, 95.10mmol, 1.00 당량)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (95 mL, 1.00 당량, 테트라하이드로푸란 중의 1N)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 1/5 (20 mL/g) 비율의 메탄올/아세트산에틸로 3회 재결정하였다. 고체를 여과에 의해 수집한 다음에, 하기 조건에 따라 플래시(Flash)로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 젤; 이동상, 물 및 아세토니트릴 (2% 내지 10% 아세토니트릴, 10 min); 검출기, UV 254 nm. 이것에 의해, 갈색 고체로서 16 g (59%)의 **PH-14**을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 10.44(s, 1H), 6.49(s, 2H), 6.02(s, 1H), 5.55–5.65(m, 2H), 5.10(s, 1H), 4.08(m, 2H), 3.76(m, 1H), 3.64(m, 1H).

[0413]

PH-15의 제조



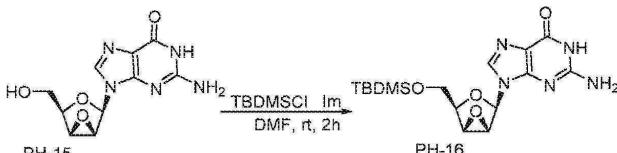
[0414]

[0415]

아르곤 불활성 분위기 하에 N,N-다이메틸포름아미드 (2000 mL) 중의 **PH-14** (220 g, 776.72mmol, 1.00 당량)의 용액에, 트라이페닐포스핀 (509 g, 1.94mol, 2.50 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 0°C에서 교반하면서, 이것에 아조다이카르복실산다이에틸 (338 g, 1.94mol, 2.50 당량)을 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 20 L 냉각 에틸 에테르에 부었다. 고체를 여과에 의해 수집한 다음에, 1/10 (10 mL/g) 비율의 메탄올/아세트산에틸로 재결정하였다. 이것에 의해, 갈색 고체로서 100 g (49%)의 **PH-15**을 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 266.

[0416]

PH-16의 제조



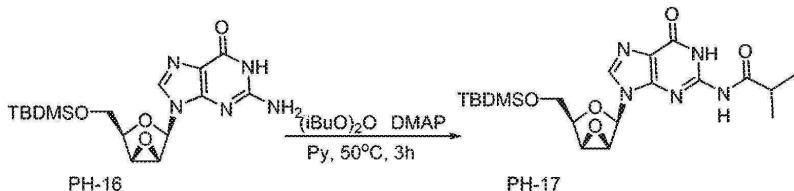
[0417]

[0418]

질소 불활성 분위기 하에 N,N-다이메틸포름아미드 (1000 mL) 중의 **PH-15** (100 g, 377.0 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 이미다졸 (77 g, 1.131 mol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 이어서, 0°C에서 교반하면서 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (142 g, 942 mmol, 1.50 당량)를 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 메탄올을 첨가하여 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (100:1 내지 15:1)을 사용하여 실리카 젤 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 고체로서 80 g (85%)의 **PH-16**을 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 380.

[0419]

PH-17의 제조



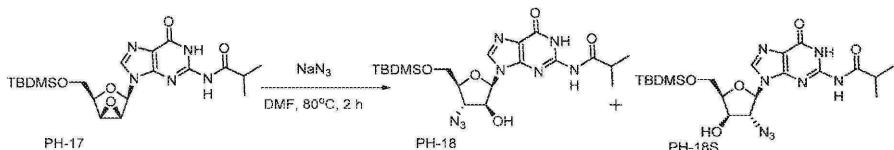
[0420]

[0421]

질소 불활성 분위기 하에 피리딘 (730 mL) 중의 PH-16 (73 g, 192.37mmol, 1.00 당량)의 용액에, 4-다이메틸아미노피리딘 (23.5 g, 192.35mmol, 0.50 당량)을 첨가하였다. 이어서, 교반하면서 아이소부티르산 무수물 (213 g, 1.35mol, 5.00 당량)을 적가하였다. 얻어진 용액을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후에 반응물을 빙수를 첨가하여 켄칭하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 3×2000 mL로 추출하여, 유기층을 합하였다. 얻어진 혼합물을 각각, 포화 중탄산나트륨 3×2000 mL, 물 3×2000 mL 및 포화 염화나트륨 3×2000 mL로 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (100:1 내지 20:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 황색 고체로서 52 g (60%)의 PH-17을 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 450.

[0422]

PH-18의 제조



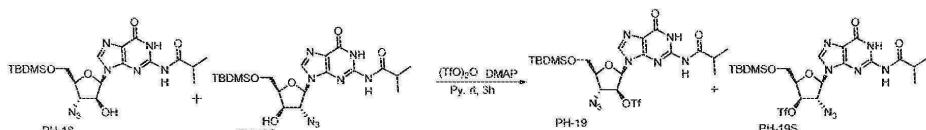
[0423]

[0424]

질소 불활성 분위기 하에 N,N-다이메틸포름아미드 (100 mL) 중의 PH-17 (20 g, 44.4mmol, 1.00 당량)의 용액에, 아지드화나트륨 (18 g, 267mmol, 6.00 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄 1000 mL로 회석시켰다. 얻어진 용액을 각각, 포화 중탄산나트륨 3×1000 mL, 물 3×1000 mL 및 포화 염화나트륨 3×1000 mL로 세정하였다. 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (100:1~40:1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 황색 고체로서 11 g (50%)의 PH-18/PH-18S (5.2:1)를 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 493.

[0425]

PH-19의 제조



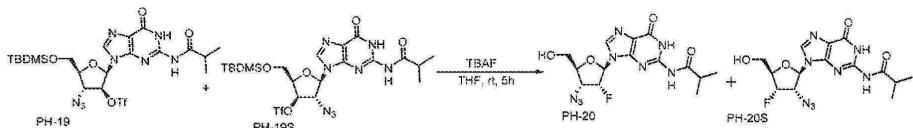
[0426]

[0427]

다이클로로메탄 (160 mL) 중의 PH-18/PH-18S (5.2:1) (16 g, 37.87mmol, 1.00 당량)의 용액에, 피리딘 (23 g, 290.77mmol, 9.00 당량) 및 다이메틸아미노피리딘 (4.35 g, 35.66mmol, 1.20 당량)을 첨가하였다. 이어서, 0 °C에서 교반하면서 1,3-비스(트라이플루오로메틸설포닐)트라이옥시단 (11.9 g, 37.88mmol, 1.20 당량)을 적가하였다. 얻어진 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물/얼음을 첨가하여 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄 2×1000 mL로 추출하여, 유기층을 합하였다. 얻어진 용액을 포화 염화나트륨 용액 1×1000 mL로 세정하였다. 얻어진 용액을 감압 하에 농축시켰다. 이것에 의해, 갈색 고체로서 16 g (68%)의 PH-19/PH-19S를 얻었다. 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0428]

PH-20의 제조



[0429]

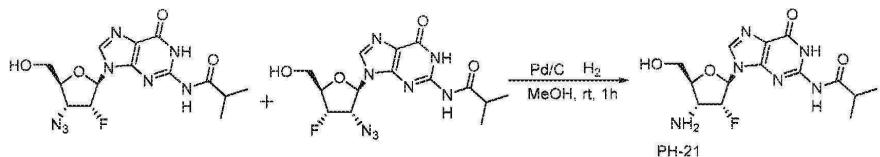
[0430]

아르곤 불활성 분위기 하에 테트라하이드로푸란 (160 mL) 중의 PH-19/PH-19S (16 g, 25.61mmol, 1.00 당량)의

용액에, 0°C에서 교반하면서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (100 mL, 5.00 당량)를 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 1000 mL로 희석시켰다. 얻어진 용액을 각각, 물 1×500 mL 및 포화 염화나트륨 용액 1×500 mL로 세정하였다. 얻어진 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (100/1~20/1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 황색 고체로서 8 g (85%)의 PH-20/PH-20S (7:1)를 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 381.

[0431]

PH-21의 제조



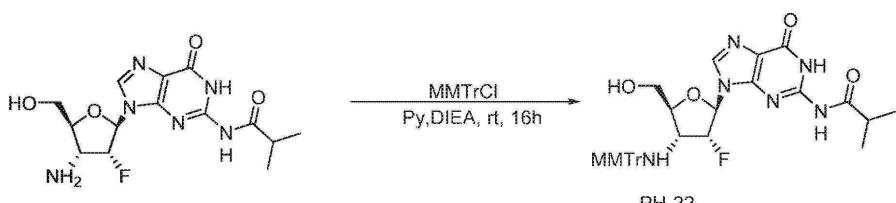
[0432]

[0433]

메탄올 (50 mL) 중의 PH-20/PH-20S (3.4 g, 8.94 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 10% 팔라듐 탄소 (1.7 g)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시켜, 질소로 3회 풀러싱하고, 이어서 수소로 풀러싱하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 메탄올 100 mL로 희석시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 용액을 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 하기 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 및 아세토니트릴 (5% 내지 50% 아세토니트릴, 35 min); 검출기, UV 254 nm. 이것에 의해, 백색 고체로서 1.7 g (54%)의 PH-21을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.13 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 4.62~3.72 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 1.13 (s, 6H).

[0434]

PH-22의 제조



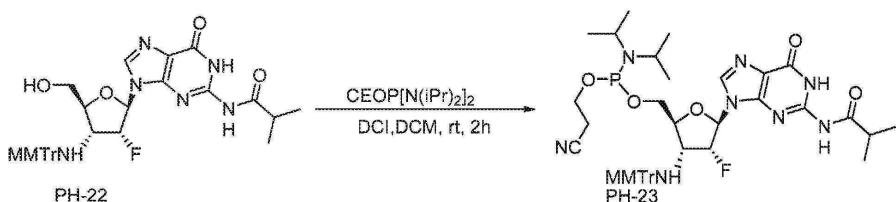
[0435]

[0436]

아르곤 불활성 분위기 하에 피리딘/N,N-다이아이소프로필에틸아민 (100/20 mL) 중의 PH-21 (6.0 g, 16.95 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠 (6.24 g, 20.34 mmol, 1.20 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄 1000 mL로 희석시켰다. 얻어진 용액을 각각, 포화 중탄산나트륨 1×250 mL, 물 1×250 mL 및 포화 염화나트륨 1×250 mL로 세정하였다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (100/1 내지 50/1)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 백색 고체로서 13 g (74%)의 PH-22를 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.15 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.24 (m, 6H), 7.15 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.04 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.83~2.62 (m, 3H), 1.10 (m, 6H).

[0437]

PH-23의 제조



[0438]

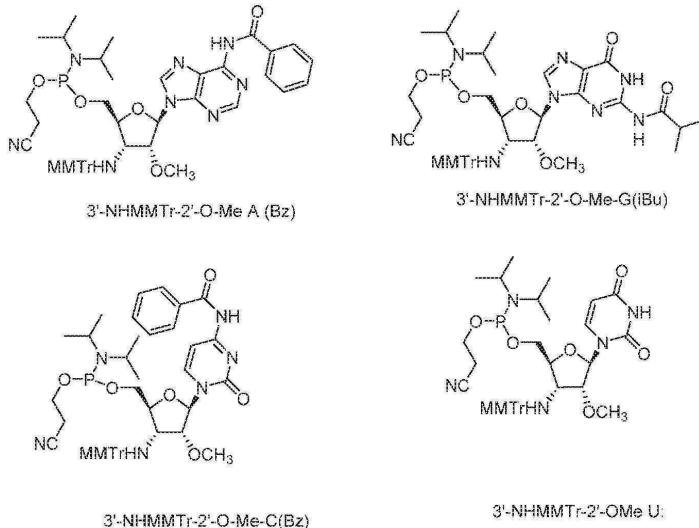
[0439]

아르곤 불활성 분위기 하에 다이클로로메탄 (80 mL) 중의 PH-22 (7.8 g, 12.45 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 3-(비스[비스(프로판-2-일)아미노]포스파닐옥시)프로판니트릴 (7.5 g, 24.92 mmol, 2.00 당량) 및 4,5-다이시아노이미다졸 (2.2 g, 18.63 mmol, 1.50 당량)을 순서대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄 1000 mL로 희석시켰다. 얻어진 용액을 각각, 포화 중탄산나트륨 3×250 mL, 물 3×250 mL 및 포화 염화나트륨 3×250 mL로 세정하였다. 얻어진 용액을 감압 하에 농축시켰다. 조

생성물을 하기 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 젤; 이동상, 물 및 아세토니트릴 (40% 내지 95% 아세토니트릴, 35 min). 검출기, UV 254 nm. 이것에 의해, 백색 고체로서 8.06 g (78%)의 PH-23를 얻었다. MS m/z [M+H] + (ESI): 827.

[0440] 올리고머 합성용 2'-F-3'-NHTr 빌딩 블록

[0441] 하기와 나타낸 6-N-벤조일아데노신 (A^{Bz}), 4-N-벤질시티딘 (C^{Bz}), 2-N-아이소부티릴구아노신 (G^{iBu}) 및 우리딘 (U)의 2'-O-Me 3'-NH-MMTr-5'-O-(2-시아노에틸-N,N-다이아이소프로필) 포스포르아미다이트 모노머를 WO 200118015 A1에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다



[0442] 3'-NHMMTr-2'-O-Me-C(Bz) 3'-NHMMTr-2'-O-Me U:

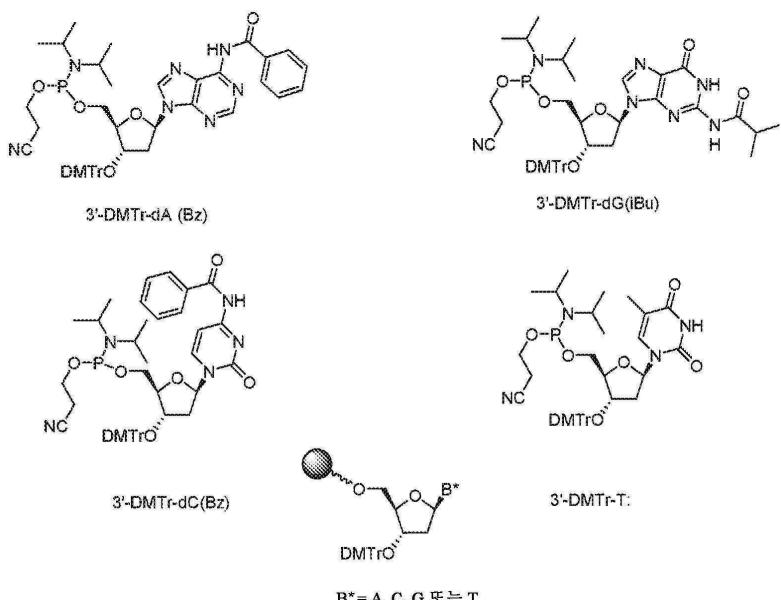
[0443] 올리고머 합성용 2'-O-Me-3'-NHTr 빌딩 블록

[0444] 예시적인 포스포르아미데이트는 다음을 포함한다:

| 원료 명세 |
|---|
| 3'-NHTr-dA(Bz) |
| 3'-NHTr-dC(Bz) |
| 3'-NHTr-dG(iBu) |
| 3'-NHTr-T: |
| 3'-NHMMTr-2'-F-A(NH-Bz) |
| 3'-NHMMTr-2'-F-C(NH-Bz) |
| 3'-NHMMTr-2'-F-G(NH-iBu) |
| 3'-NHMMTr-2'-F-U: |
| 3'-NHMMTr-2'-OMe-A(NH-Bz) |
| 3'-NHMMTr-2'-OMe-C(NH-Bz) |
| 3'-NHMMTr-2'-OMe-G(NH-iBu) |
| 3'-NHMMTr-2'-OMe U: |
| 3'-NHTr (dA, dC, dG 및 dT)-CPG 500Å: 로딩: 64 내지 83 μmol/g |

[0445]

[0446] 역(reverse) 포스포르아미데이트 3'-O-DMT-데옥시 아데노신 (NH-Bz), 5'-O-(2-시아노에틸-N,N-다이아이소프로필 포스포르아미데이트, 3'-O-DMT-데옥시 구아노신 (NH-iBu), 5'-O-(2-시아노에틸-N,N-다이아이소프로필 포스포르아미데이트, 3'-O-DMT-데옥시 시토신 (NH-Bz), 5'-O-(2-시아노에틸-N,N-다이아이소프로필 포스포르아미데이트, 3'-O-DMT-데옥시 티미딘 (NH-Bz), 5'-O-(2-시아노에틸-N,N-다이아이소프로필 포스포르아미데이트 및 역 고체 지지체를 상업적으로 이용가능한 공급원 (켐진스(Chembios))으로부터 구입하였다.



[0447]

[0448] 올리고머 합성용 역 DNA 빌딩 블록

[0449] 본 발명에 사용되는 예시적인 역 포스포르아미다이트는 다음을 포함한다:

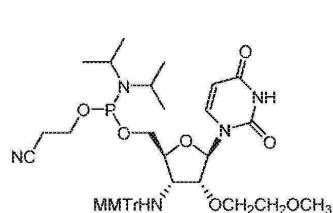
| 원료 명세 |
|--|
| 3'-O-DMTr-2'-OMe-A(NH-Bz) |
| 3'-O-DMTr-2'-OMe-C(NH-Bz) |
| 3'-O-DMTr-2'-OMe-G(NH-iBu) |
| 3'-O-DMTr-2'-OMe-U: |
| 3'-ODMTr (dA, dC, dG 및 dT)-CPG 500Å: 로딩: 64 내지 83 $\mu\text{mol/g}$ |

[0450]

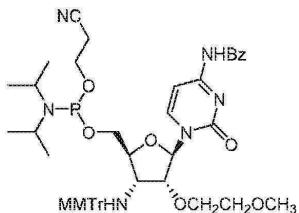
[0451]

하기 변형, 즉, 2'-F-NPS-PS-2'-F-NPS; 2'-F-NP-PS-2'-F-NP; 2'-OMe-NP-PS-2'-OMe-NP; 2'-OMe-NPS-DNA-PS-2'-OMe-NPS를 갖는 올리고머를 제조하기 위해, 5-(벤질티오)-1H-테트라졸 활성화제의 존재 하에 무수 CH_3CN 중의 0.1 M 농도로 희석된 5'-포스포르아미다이트 모노머를 사용하여 5' \rightarrow 3' 방향으로 1 μM 스케일로 고체 결합된 올리고뉴클레오티드에 대하여 합성을 행한(커플링 시간 2.0 내지 4.0 min) 후에, 표준 캡핑, 산화 및 탈보호에 의해, 변형된 올리고뉴클레오티드를 얻었다. 모든 변형된 포스포르아미다이트의 단계적 커플링 효율은 98%보다 높았다. DDT((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-다이티아졸린-3-티온을 올리고리보뉴클레오티드 포스포로티오에이트의 합성을 위한 황 전달제로서 사용하였다. 올리고뉴클레오티드 함유 고체 지지체를 진탕기에서 실온에서 3시간 동안 암모니아수/메틸아민 (1:1) 용액으로 가열하여, 염기에 불안정한 보호기를 지지체로부터 절단하여 탈보호하였다.

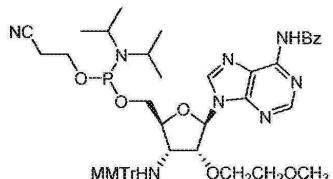
[0452]

실시예 1 내지 실시예 4

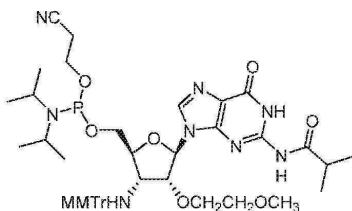
실시 예 1



실시 예 2



실시 예 3



실시 예 4

[0453]

적절히 보호된 2'-0-메톡시 에틸-3'-아미노뉴클레오시드-5'-포스포르아미다이트 빌딩 블록(실시 예 1 내지 실시 예 4)을 반응 도식 1 내지 4에 나타낸 화학변환 후에 제조하였다.

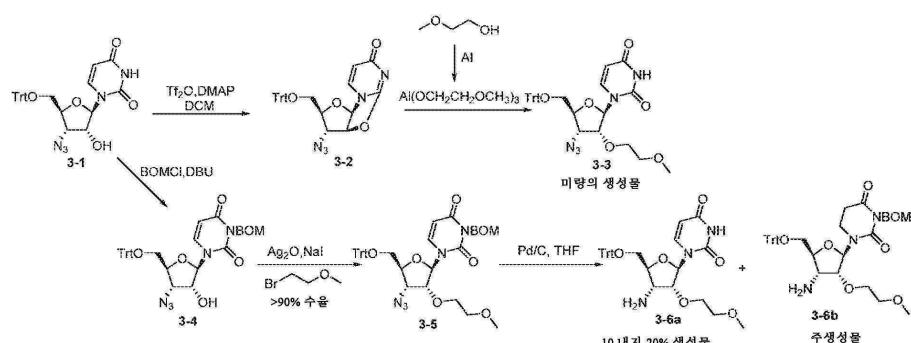
[0455]

먼저, 우라실계 3'-NH-MMT₃-2'-0-메톡시에틸 포스포르아미다이트, 실시 예 5의 합성을 위해, 반응 도식 1에 나타낸 바와 같이, 주요한 3'-아지도-2'-메톡시에틸 중간체 3을 안하이드로 중간체 2를 통해 저 수율로 얻었다.

[0456]

저 수율의 알킬화로 인해, 하기 반응 도식 1에 나타낸 바와 같이, 3-1을 BOMCl/ DBU와 반응시켜 N-3 보호된 중간체 3-4를 얻고, 2-브로모에틸 메틸 에테르/ Ag₂O/ NaI/DMF를 사용하여 알킬화하여, 2'-0-메톡시에틸 유도체 3-5를 얻었다. 수소화 조건 (Pd/C/H₂)을 사용한 N-3-BOM 기의 탈보호에 의해, 상당량의 과환원된 부산물 3-6b과 함께, 10 내지 20%의 원하는 3'-아미노 중간체 3-6a를 얻었다.

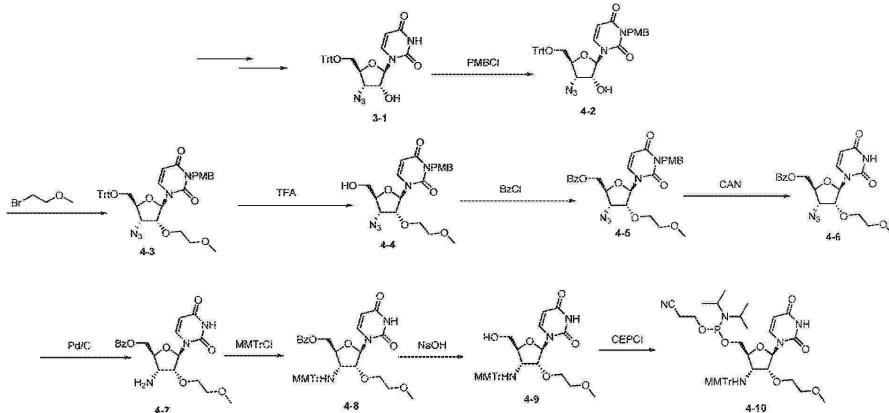
[0457]

반응 도식 1

[0458]

고 수율의 2'-0-알킬화를 반응 도식 2에 나타낸 바와 같이 얻는다. 이를 위해, 3-1을 PMBC1/ DBU/ DMF로 처리하여, N-3 보호된 중간체 4-2를 얻고, 2-브로모에틸 메틸 에테르/ Ag₂O/ NaI/DMF를 사용하여 2'-0 알킬화하여, 2'-0-메톡시에틸 유도체 4-3을 얻었다. 그 다음에, 4-3의 5'-탈트리틸화(de-tritylation) 및 염화벤조일을 사용한 5'-하이드록실기의 탈보호에 의해, 4-5를 얻었다.

[0460]

반응 도식 2

[0461]

[0462]

온화한 조건 하에서의 중간체 4-5의 PMB 기의 탈보호에 의해 4-6을 얻는다. 중간체 4-6의 3'-아지도기를 아민으로 환원시킨 다음에, 4-모노메톡시트리틸클로라이드와의 반응과 같이 즉시 보호하여, 4-8을 얻었다. 이어서, 5'-벤질 에스테르를 알칼리 용액을 사용하여 절단 후, 공지된 프로토콜을 사용하여 포스피탈화 (phosphitylation)하여 원하는 2'-O-메톡시에톡시 우리딘 포스포르아미다이트 모노머 4-10을 얻었다.

[0463]

(4-2)의 제조: DMF (120.00 mL) 중의 3-1 (45.30 g, 88.56 mmol)의 용액에, PMBCl (20.80 g, 132.84 mmol) 및 DBU (44.61 g, 177.12 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여, EA로 추출하였다. 유기층을 농축시켜, 컬럼으로 정제하여, 백색 고체로서의 4-2 (52.00 g, 82.32 mmol)를 얻었다. ESI-LCMS: m/z 632.3 [M+H]⁺.

[0464]

(4-3)의 제조: DMF (120.00 mL) 중의 4-2 (50.00 g, 79.15 mmol)의 용액에, 2-브로모에틸 메틸 에테르 (16.50 g, 118.73 mmol) 및 Ag₂O (18.34 g, 79.15 mmol, 2.57 mL)를 첨가한 후에, NaI (5.93 g, 39.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 잘 기능하는 것으로 보였다. 여과하고, 물 및 EA를 첨가하여, 유기층을 농축시키고, 컬럼으로 정제하여, 무색 오일로서의 4-3 (52.00 g, 75.39 mmol)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 690.4 [M+H]⁺.

[0465]

(4-4)의 제조: DCM (200.00 mL) 중의 4-3 (52.00 g, 75.39 mmol)의 용액에, TFA (150.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각 NH₄OH에 서서히 첨가하여, DCM으로 추출하였다. 유기층을 농축시켜, 정제하여, 무색 오일로서의 4-4 (31.00 g, 69.28 mmol)를 얻었다. ESI-LCMS: m/z 448.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 8.02 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 5.87–5.81 (m, 2H), 5.38 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.96–4.85 (m, 2H), 4.36–4.34 (m, 1H), 4.17–4.14 (m, 1H), 4.00–3.97 (m, 1H), 3.83–3.77 (m, 1H), 3.75–3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70–3.68 (m, 1H), 3.61–3.56 (m, 1H), 3.45–3.43 (m, 2H), 3.18 (s, 3H).

[0466]

(4-5)의 제조: 피리딘 (200.00 mL) 중의 4-4 (31.00 g, 69.28 mmol)의 용액에, BzCl (13.14 g, 93.87 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반하여, 농축시키고, 컬럼으로 정제하여, 백색 고체로서의 4-5 (35.10 g, 63.8 mmol)를 얻었다. ESI-LCMS: m/z 552.2 [M+H]⁺.

[0467]

(4-6)의 제조: 아세토니트릴 (300.00 mL) 및 물 (100.00 mL) 중의 4-5 (35.10 g, 63.8 mmol)의 용액에, 질산세륨암모늄 (105 g, 191.40 mmol)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 농축시켜, EA로 추출하였다. 유기층을 농축시켜, 컬럼으로 정제하여, 황색 고체로서의 4-6 (27.5 g, 63.75 mmol)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 432.2 [M+H]⁺.

[0468]

(4-7)의 제조: THF (500.00 mL) 중의 4-6 (27.50 g, 63.75 mmol)의 용액에, Pd/C (3.00 g)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 여과하여, 농축시켜, 황색 고체로서의 4-7 (25.00 g, 61.67 mmol)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 406.2 [M+H]⁺.

[0469]

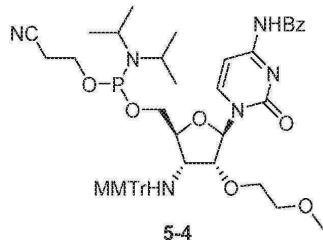
(4-8)의 제조: DCM (300.00 mL) 중의 4-7 (25.00 g, 61.67 mmol)의 용액에, MMTrCl (28.49 g, 92.51 mmol) 및

콜리딘 (14.95 g, 123.34 mmol)을 첨가한 후에, AgNO_3 (15.7 g, 92.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하여, 유기층을 수세하고, Na_2SO_4 로 건조시켜, 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 황색 고체로서의 4-8 (33.00 g, 48.69 mmol)을 얻었다.

[0470] (4-9)의 제조: 4-8 (14.50 g, 21.39 mmol)의 용액에, 메탄올 (200 mL)/물 (20 mL) 중의 1 N NaOH 을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켜, DCM으로 추출하고, 유기층을 농축시켜, 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고체로서의 4-9 (11.50 g, 20.05 mmol)를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ ppm 11.26 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 4H), 7.34–7.17 (m, 8H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.50–5.48 (m, 2H), 5.13 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.05–3.98 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.52–3.49 (m, 1H), 3.34–3.32 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.08–3.04 (m, 1H), 2.89–2.86 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).

[0471] (4-10)의 제조: DCM (100.00 mL) 중의 4-9 (11.50 g, 20.05 mmol)의 용액에, DMAP (489.85 mg, 4.01 mmol) 및 DIPEA (10.36 g, 80.19 mmol, 14.01 mL)를 첨가하였다. 이어서, CEPCI (5.70 g, 24.06 mmol)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO_3 로 켄칭하였다. 유기층을 염수로 세정하여, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조생성물을 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 생성물을 무수 툴루엔에 용해시켜, 3회 농축시켰다. 이어서, 생성물을 무수 아세토니트릴에 용해시켜, 3회 농축시켰다. 이것에 의해, 백색 고체로서 13 g의 4-10을 얻었다. MS m/z [M-H]⁻ (ESI): 772.3; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 9.01(s, 1H), 8.07–7.61(m, 1H), 7.53–7.41(m, 6H), 7.29–7.15 (m, 5H), 6.79–6.76 (m, 2H), 5.63–5.57 (m, 2H), 4.27–4.15 (m, 2H), 4.06–3.95 (m, 1H), 3.85–3.77(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.69–3.35(m, 7H), 3.23(d, $J=4$ Hz, 1H), 2.26–2.91(m, 3H), 2.59(t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.75–1.39(m, 1H), 1.21–1.11(m, 12H). $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): 149.10, 148.26.

실시예 5

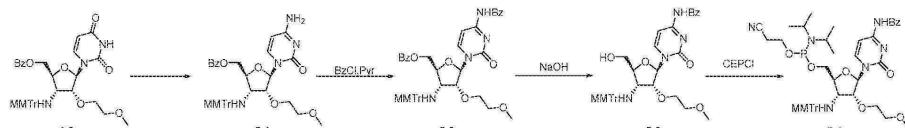


[0473]

[0474] 2'-0-메톡시에톡시-NH-벤조일-시토신 포스포르아미다이트 화합물 5-4는 하기 반응 도식 3에 나타낸 바와 같이, 우리딘 중간체 4-8을 3'-아미노 시티딘 유사체 5-1로 전환시킨 후, 공지된 프로토콜을 사용하여 포스피릴화하여, 원하는 2'-0-메톡시에톡시 시티딘 포스포르아미다이트 모노머 5-4를 얻었다.

[0475]

반응 도식 3



[0476]

[0477] (5-1)의 제조: 아세토니트릴 (250.00 mL) 중의 4-8 (18.50 g, 27.30 mmol)의 용액에, TPSC1 (16.49 g, 54.60 mmol) 및 DMAP (6.67 g, 54.60 mmol)를 첨가한 후에, TEA (5.52 g, 54.60 mmol, 7.56 mL)를 상기 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. NH_4OH (50.00 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜, EA로 추출하였다. 유기층을 농축시켜, 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 황색 고체로서의 5-1 (16.00 g, 23.64 mmol)을 얻었다.

[0478]

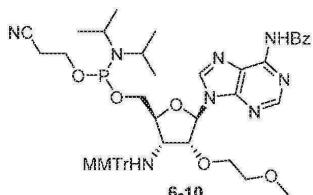
(5-2)의 제조: 0°C에서 피리딘 (100.00 mL) 중의 5-1 (16.00 g, 23.64 mmol)의 용액에, BzCl (4.96 g, 35.46

mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜, 실리카겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고체로서의 **5-2** (17.40 g, 22.28 mmol)를 얻었다.

[0479] **(5-3)의 제조:** 0°C에서 화합물 **5-2** (17.40 g, 22.28 mmol)를 피리딘/MeOH/H₂O (65/30/5) 중의 1 N NaOH 용액 180 mL에 첨가하였다. 혼탁액을 0°C에서 15분간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 용액을 EA로 추출하여, 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼으로 정제하여, 백색 고체로서의 **5-3** (12.50 g, 18.47 mmol)을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 12.25 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 6H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26-7.14 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.23 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.09-3.97 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.68 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.49 (d, J=4 Hz, 1H).

[0480] **(5-4)의 제조:** DCM (100.00 mL) 중의 **5-3** (12.50 g, 18.47 mmol)의 용액에, DMAP (451.30 mg, 3.69 mmol) 및 DIPEA (9.55 g, 73.88 mmol, 12.90 mL)를 첨가한 후에, CEPC1 (5.25 g, 22.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃로 켄칭하였다. 유기층을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조생성물을 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다. 생성물을 무수 톨루엔에 용해시켜, 3회 농축시켰다. 이어서, 생성물을 무수 아세토니트릴에 용해시켜, 3회 농축시켰다. 이것에 의해, 백색 고체로서 13 g의 **5-4**를 얻었다. MS m/z [M-H]⁻ (ESI): 875.4. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.64-8.20 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 8H), 7.25-7.15 (m, 6H), 6.78-6.74 (m, 2H), 5.69 (d, J=1.72 Hz, 1H), 4.37-4.21 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.75 (d, J=1.64 Hz, 3H), 3.68-3.52 (m, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.26 (d, J=1.2 Hz, 3H), 3.17-2.97 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.67-2.48 (m, 2H), 1.79-1.51 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 12H). ³¹PNMR (162 MHz, CDCl₃): 148.93, 148.03

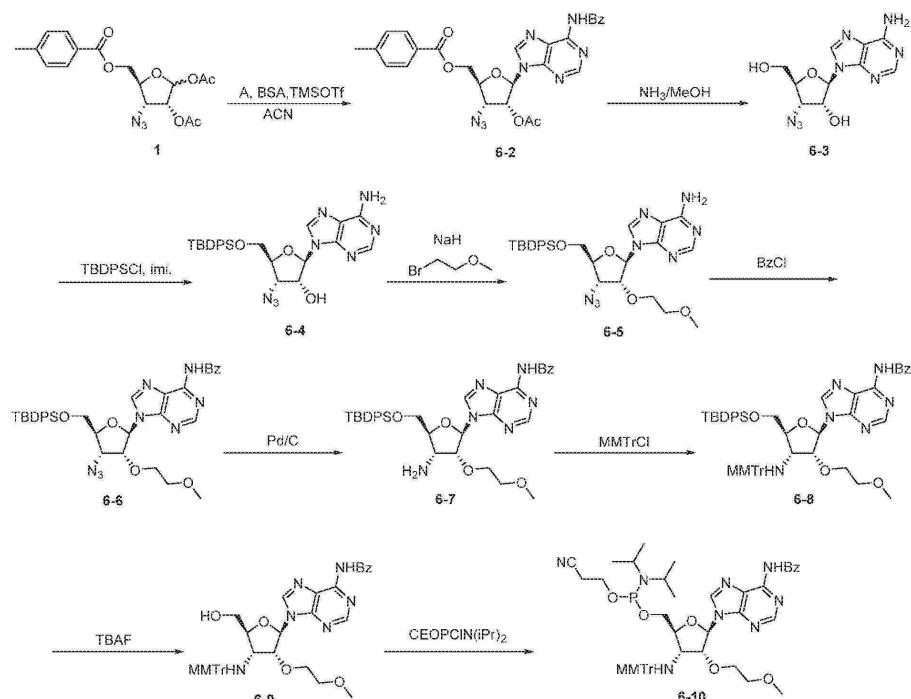
실시예 6



[0481]

[0483] 2'-0-메톡시에틸 아데노신 유사체 **6-10**의 합성을 하기 반응 도식 6에 나타낸 바와 같이 달성하였다. 염기성 조건 (NH₃/MeOH) 하에서의 중간체 **6-2**에 의해, 디올 **6-3**을 얻은 다음에, TBDPSCl을 사용하여 5'-하이드록시기의 보호 시에 중간체 **6-4**를 얻었다. 그 다음에, 2-브로모에틸 메틸 에테르/NaH/DMF를 사용하여 **6-4**의 2'-0 알킬화에 의해, **6-4**의 C-6-엑소사이클릭 아민의 보호없이 2'-0-메톡시에틸 유도체 **6-5**를 얻었다. 본 발명의 방법으로, 중간체 **6-4**의 2'-OH 기의 선택적 알킬화를 달성하였다.

[0484]

반응 도식 4

[0485]

[0486]

중간체 6-5의 3'-아지도기를 아민 6-7로 환원시킨 다음에, 4-모노메톡시트리틸클로라이드와의 반응과 같이 즉시 보호하여, TBAF/THF를 사용하여 5'-OTBDPS 기의 탈보호 후에 전구체 6-8을 얻었다. 공지된 프로토콜을 사용한 6-9의 포스피닐화를 행하여, 원하는 2'-O-메톡시에톡시 아데닌-NH-벤조일 포스포르아미다이트 모노머 6-10을 얻었다.

[0487]

(6-2)의 제조: 무수 ACN (1.20 L) 중의 화합물 1 (79.50 g, 210.68 mmol)의 용액에, N-(5H-푸린-6-일)벤즈아미드 (100.80 g, 421.36 mmol) 및 BSA (180.07 g, 884.86 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼탁액을 투명해질 때까지 50°C에서 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 -20°C로 냉각시켜, TMSOTf (93.54 g, 421.36 mmol)를 시린지로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N₂ 하에 70°C에서 72시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃로 켄칭하여, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시킨 후에, 용매를 증발시켜, 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하여, 황색 고체로서의 화합물 6-2 (107.50 g, 192.26 mmol, 91.26% 수율)를 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 11.28 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ESI-LCMS: m/z 557.2 [M+H]⁺.

[0488]

(6-3)의 제조: 화합물 6-2 (107.50 g, 192.26 mmol)의 용액을 에탄올 (600.00 mL) 중의 33 wt.% 메틸아민에 용해시킨 다음에, 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반한 후에, 용매를 증발시켜, 석유 에테르 (1.5 L) 중의 50% EtOAc로 세정하고, 여과하여, 담황색 고체로서의 화합물 6-3 (52.50 g, 179.64 mmol, 93.44% 수율)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 293.1 [M+H]⁺.

[0489]

(6-4)의 제조: 피리딘 (500.00 mL) 중의 화합물 6-3 (52.50 g, 179.64 mmol), 이미다졸 (18.32 g, 269.46 mmol) 및 TBDPS-C1 (54.34 g, 197.60 mmol)의 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반하였더니, LC-MS는 6-3이 소모되었음을 보여주었다. 그 후에 MeOH (30 mL)로 켄칭하고, 농축시켜, 조생성물을 얻어, 실리카 겔 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 화합물 6-4 (72.60 g, 136.81 mmol, 76.16% 수율)를 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 4H), 7.48-7.33 (m, 8H), 6.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 11.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.6 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H). ESI-LCMS: m/z 531.3 [M+H]⁺.

[0490]

(6-5)의 제조: 무수 DMF (400.00 mL) 중의 6-4 (35.00 g, 65.96 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄 (18.33 g,

131.91 mmol)의 용액에, NaI (19.77 g, 131.91 mmol) 및 Ag₂O (15.29 g, 65.96 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 빙수에 부어, EA로 추출하고, 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜, 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 **6-5** (23.70 g, 40.26 mmol, 61.04% 수율)을 얻고, 백색 고체로서의 TBDPS의 부산물(5.20 g, 9.81 mmol, 14.87% 수율)을 얻었다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63–7.60 (m, 4H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 6H), 6.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.18–4.14 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 11.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.6 Hz, 1H), 3.78–3.75 (m, 2H), 3.45 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 0.99 (s, 9H). ESI-LCMS: m/z 589.5 [M+H]⁺.

[0491] **(6-6)의 제조:** 0°C에서 피리딘 (300.00 mL) 중의 **6-5** (31.23 g, 53.04 mmol)의 용액에, BzCl (11.22 g, 79.56 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 0°C로 냉각시키고, 수산화암모늄 (20 mL, 30%)을 첨가하여, 혼합물을 실온으로 가온시킨 후에, 용매를 증발시키고, 300 mL H₂O 및 600 mL EA를 첨가하여, 용액을 분리시키고, 수증을 EA로 추출하여, 유기층을 합해, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켜, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 **6-6** (28.70 g, 41.42 mmol, 78.09% 수율)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 693.4 [M+H]⁺.

[0492] **(6-7)의 제조:** EA (150.00 mL) 중의 **6-6** (28.70 g, 41.42 mmol)의 용액에, H₂ 하에 Pd/C (3.00 g) 및 MeOH (150.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 여과하여, 여과액을 농축시켜, 회색 고체로서의 **6-7** (25.49 g, 38.22 mmol, 92.27% 수율)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 667.3 [M+H]⁺.

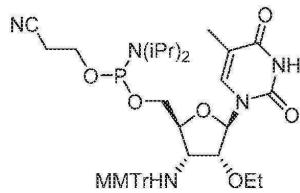
[0493] **(6-8)의 제조:** DCM (300.00 mL) 중의 **6-7** (25.49 g, 38.22 mmol) 및 AgNO₃ (12.98 g, 76.44 mmol)의 용액에, 콜리딘 (13.89 g, 114.66 mmol) 및 MMTrCl (19.43 g, 57.33 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 빙수에 부어, 유기층을 DCM으로 추출하고, 염수로 세정하여, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 제거하여, 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하여, 회색 고체로서의 **6-8** (32.79 g, 34.92 mmol, 91.36% 수율)을 얻었다.

[0494] **(6-9)의 제조:** THF (300.00 mL) 중의 **6-8** (32.79 g, 34.92 mmol)의 용액에, TBAF (1M, 35.00 mL)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 제거하고, 잔류물을 EA를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여, 백색 고체로서의 **6-9** (22.22 g, 31.71 mmol, 90.82% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.53–7.48 (m, 6H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21–7.12 (m, 6H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.08–4.02 (m, 2H), 3.93–3.87 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58–3.53 (m, 1H), 3.43–3.39 (m, 3H), 3.24–3.19 (m, 4H), 2.19 (br, 1H).

[0495] **(6-10)의 제조:** 무수 DCM (100.00 mL) 중의 **6-9** (14.00 g, 19.98 mmol), DMAP (488.19 mg, 4.00 mmol) 및 DIPEA (6.46 g, 49.95 mmol, 8.73 mL)의 용액에, Ar 하에 CEPC1 (5.68 g, 23.98 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 10% NaHCO₃ (aq) 및 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 제거하여, 잔류물을 PE/EA 혼합물을 사용하여 c.c.로 정제한 다음에, 농축시켜, 조생성물을 얻었다. 조생성물 (10 g, ACN 10 mL에 용해됨)을 Flash-Prep-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 **6-10** (12.60 g, 13.98 mmol, 69.99% 수율)을 얻었다. 이어서, 생성물을 무수 톨루엔 (15 mL)에 용해시키고, 3회 농축시켜, 무수 ACN으로 3회 농축시켰다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.12 (d, J = 46.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 0.6H), 8.22 (s, 0.4H), 8.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.55–7.46 (m, 6H), 7.40–7.37 (m, 2H), 7.19–7.06 (m, 6H), 6.69 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.36–4.24 (m, 2H), 3.92–3.78 (m, 2H), 3.71 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.67–3.33 (m, 7H), 3.29 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.17–3.10 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 27.2 Hz, 1H), 2.65–2.50 (m, 2H), 2.38 (d, J = 4.4 Hz, 0.4H), 1.80 (d, J = 4.0 Hz, 0.6H), 1.23–1.15 (m, 12H). ³¹PNMR (400 MHz, CDCl₃): 148.86, 148.22. ESI-LCMS: m/z 901.3 [M+H]⁺.

[0496]

실시예 7



[0497]

8-11

[0498]

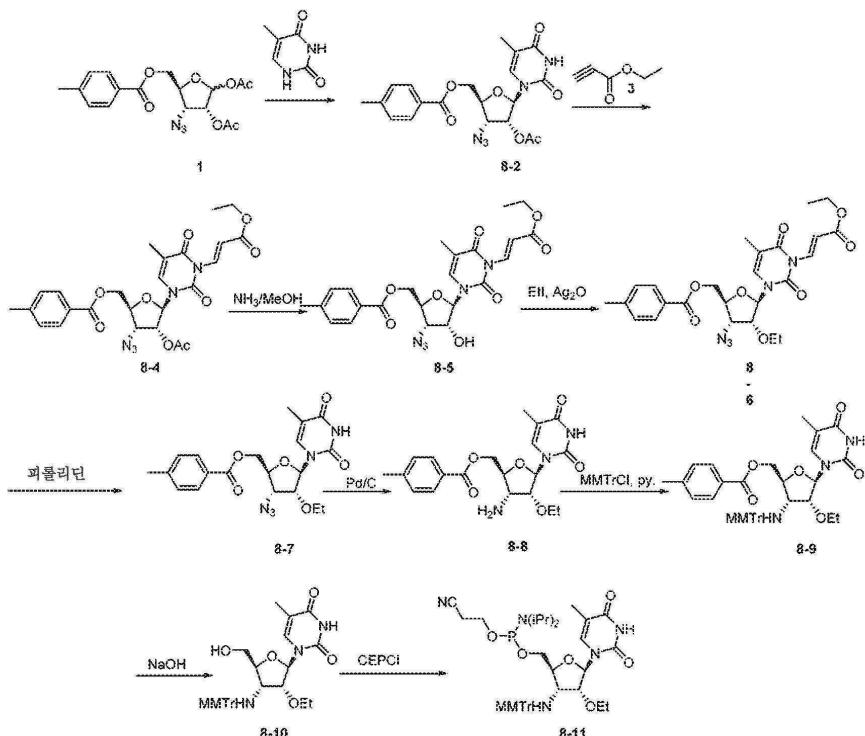
적절히 보호된 2'-0-에틸-3'-아미노-5'-포스포르아미다이트 (실시예 9, 10, 11, 12)를 반응 도식 8 내지 12에 나타낸 화학변환 후에 제조하였다.

[0499]

먼저, 티민계 3'-NH-MMTr-2'-0-에틸 포스포르아미다이트, 실시예 9의 합성을 위해, 중간체 2를 다이메틸아미노 피리딘의 존재 하에 메틸 프로파울레이트로 보호하여(반응 도식 8), 염기 N-3 보호된 중간체 8-4를 얻어, 2'-0-알킬화를 고 수율로 용이하게 하였다. 추가로 8-4의 탈아세틸화로, C-2'-하이드록시 중간체 8-5를 얻었다.

[0500]

반응 도식 5



[0501]

[0502]

요오도에탄을 사용한 추가의 알킬화에 의해, 2'-0-에틸 뉴클레오시드 8-6를 얻었다. 중간체 8-6을 이전의 반응 도식 4에 나타낸 화합물 4-10과 유사한 화학 반응에 따라, 티민 염기 2'-0-에틸-3'-아미노-5'-포스포르아미다이트 8-11로 전환시켰다.

[0503]

(8-4)의 제조: MeCN (400 mL) 중의 8-2 (22.0 g, 49.62 mmol)의 용액에, DMAP (1.2 g, 9.92 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 3 (5.8 g, 419.5 mmol)을 첨가하여, 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였더니, TLC는 8-2가 소모되었음을 나타내었다. 농축시켜, (PE:EA = 6:1)로 실리카 젤 컬럼으로 정제하여, 황색 오일로서의 8-4 (22.0 g, 40.63 mmol, 81.9% 수율)를 얻었다. ESI-LCMS: m/z 564 [M+Na]⁺.

[0504]

(8-5)의 제조: 0°C에서 MeOH (400 mL) 중의 8-4 (28.0 g, 51.71 mmol)의 용액에, 진한 NH₄OH 수용액 (28 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였더니, TLC는 8-4가 소모되었음을 나타내었다. 농축시켜, (PE:EA = 10:1 내지 2:1)로 실리카 젤 컬럼으로 정제하여, 황색 오일로서의 8-5 (21.0 g, 42.04 mmol, 81.3% 수율)를 얻었다. ESI-LCMS: m/z 522 [M+Na]⁺.

[0505] (8-6)의 제조: 요오도에탄 (100 mL) 중의 **8-5** (20.0 g, 40.04 mmol)의 용액에, Ag₂O (18.6 g, 80.08 mmol,)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 교반한 후, LC-MS에 의하면, **8-5**가 완전히 소모되었음을 알 수 있고, 규조토로 여과하고, 농축시켜, 황색 오일로서의 **8-6** (16.0 g, 30.33 mmol, 75.7% 수율)을 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다. ESI-LCMS: m/z 528 [M+H]⁺.

[0506] (8-7)의 제조: MeCN (400 mL) 중의 **8-6** (16.0 g, 30.33 mmol)의 용액에, 피롤리딘 (8.63 g, 121.32 mol, 12 mL)을 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였더니, TLC는 **8-6**이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 농축시켜, (DCM:MeOH = 100:1 내지 50:1)로 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 황색 오일로서의 **8-7** (12.0 g, 27.94 mmol, 92.1% 수율)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 430 [M+H]⁺.

[0507] (8-8)의 제조: THF (200 mL) 중의 **8-7** (12.0 g, 27.94 mmol)의 용액에, Pd/C (1.2 g)를 첨가하여, 혼합물을 H₂ 하에 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. LC-MS는 **8-7**이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 여과하여, DCM (100 mL * 3)으로 세정한 후에, 농축시켜, 회색 고체로서의 **8-8** (11.0 g, 27.27 mmol, 97.6% 수율)을 얻어, 다음 단계에서 그대로 사용하였다. ESI-LCMS: m/z 404 [M+H]⁺.

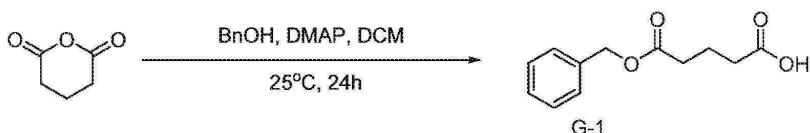
[0508] (8-9)의 제조: DCM (80 mL) 중의 **8-8** (10.0 g, 24.79 mmol)의 용액에, MMTrCl (11.4 g, 37.18 mmol), 2,4,6-콜리딘 (2.0 g, 16.61 mmol, 6.5 mL) 및 AgNO₃ (6.3 g, 37.18 mmol)를 첨가하여, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. TLC는 **8-8**이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 여과하여, 유기층을 수세하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음에, 농축시켜, (PE:EA=5:1 내지 1:1)로 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 담황색 고체로서의 **8-9** (16.0 g, 23.68 mmol, 95.5% 수율)을 얻었다.

[0509] (8-10)의 제조: **8-9** (4.0 g, 5.92 mmol)를 1.0 N NaOH 용액 (20 mL, MeOH/H₂O = 9:1)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였더니, TLC는 **8-9**가 소모되었음을 나타내었고, 농축시켜, DCM (20 mL * 2)으로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜, 농축시키고, 잔류물을 (DCM:MeOH=200:1 내지 50:1)로 실리카 겔 컬럼으로 정제하여, 백색 고체로서의 **8-10** (3.0 g, 53.8 mmol, 90.9% 수율)을 얻었다.

[0510] (8-11)의 제조: DCM (2.0 mL) 중의 **8-10** (2.36 g, 4.23 mmol)의 용액에, DMAP (103 mg, 0.8 mmol) 및 DIPEA (2.2 g, 16.92 mmol, 2.96 mL)를 첨가하였다. 이어서, CEPCI (1.0 g, 4.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 **8-10**이 소모되었음을 나타내었으며, 포화 NaHCO₃ (5 mL)로 세정하고, 유기층을 분리하여, 수층을 DCM (10 mL * 2)으로 세정하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜, Flash-Prep-HPLC로 정제하여, 백색 고체로서의 **8-11** (2.45 g, 3.23 mmol, 76.36% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 1.4 Hz, 0.5H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.34-7.16 (m, 7H), 7.12 (d, J = 1.4 Hz, 0.5H), 6.88-6.76 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 0.5H), 3.88-3.74 (m, 4.5H), 3.72-3.35 (m, 3H), 3.22 (td, J = 10.3, 4.7 Hz, 0.5H), 3.03-2.89 (m, 1.5H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.61 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.37 (td, J = 6.6, 1.3 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 3.5 Hz, 0.5H), 1.91 (dd, J = 11.4, 1.2 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 4.7 Hz, 0.5H), 1.29-1.17 (m, 12H), 1.08 (td, J = 7.0, 4.9 Hz, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 149.31, 147.14. ESI-LCMS: m/z 576 [M+H]⁺.

[0511] Ga1NAc 합성

[0512] G-1의 합성



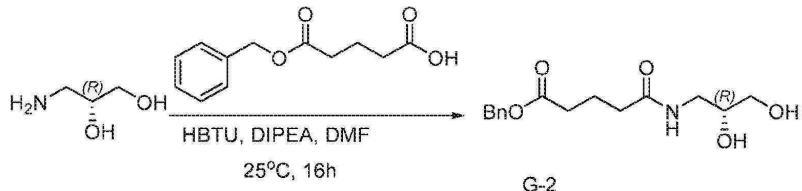
[0513]

[0514] 질소 불활성 분위기 하에 다이클로로메탄 (10000 mL) 중의 옥산-2,6-디온 (1000 g, 8.76 mol, 1.00 당량), 4-다이메틸아미노페리딘 (53.5 g, 437.9 mmol, 0.05 당량)의 용액에, 실온에서 교반하면서 폐닐메탄을 (900 g, 8.32 mol, 0.95 당량)을 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 포화

중탄산나트륨 용액으로 세정하였다. 수층의 pH 값을 10% 염산으로 1로 조절하였다. 얻어진 용액을 아세트산에 틸 3×2000 mL로 추출하여, 유기층을 합하였다. 얻어진 혼합물을 포화 염화나트륨 2×3000 mL로 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 감압 하에 농축시켰다. 이것에 의해, 무색 오일로서 1240 g (64%)의 G-1을 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 223.

[0515]

G-2의 합성



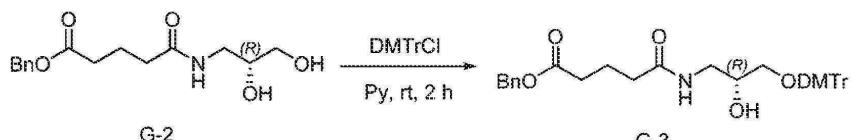
[0516]

[0517]

질소 불활성 분위기 하에 N,N-다이메틸포름아미드 (600 mL) 중의 G-1 (58.5 g, 263.23 mmol, 1.20 당량), N,N-다이아이소프로필에틸아민 (34 g, 263.57 mmol, 1.20 당량)의 용액에, 실온에서 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로스페이트 (100 g, 263.69 mmol, 1.20 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 실온에서 (2R)-3-아미노프로판-1,2-디올 (20 g, 219.52 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하면서 반응시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에 틸 2000 mL로 회석하였다. 얻어진 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 2×1000 mL로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (1:100 내지 1:10)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 담황색 고체로서 38.7 g (60%)의 G-2를 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 296.

[0518]

G-3의 합성



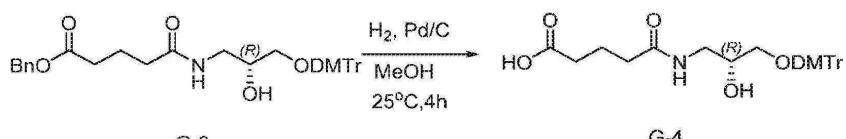
[0519]

[0520]

질소 불활성 분위기 하에 피리딘 (100 mL) 중의 G-2 (10 g, 33.86 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 실온에서 1-[클로로(4-메톡시페닐)벤질]-4-메톡시벤젠 (12.63 g, 37.28 mmol, 1.10 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음에 반응물을 메탄올 (10 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 용액을 아세트산에 틸 1000 mL로 회석하였다. 얻어진 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 2×500 mL로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄/메탄올 (1:100 내지 1:50)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이것에 의해, 담황색 오일로서 10.2 g (50%)의 G-3를 얻었다. MS m/z [M+Na]⁺ (ESI): 620.

[0521]

G-4의 합성



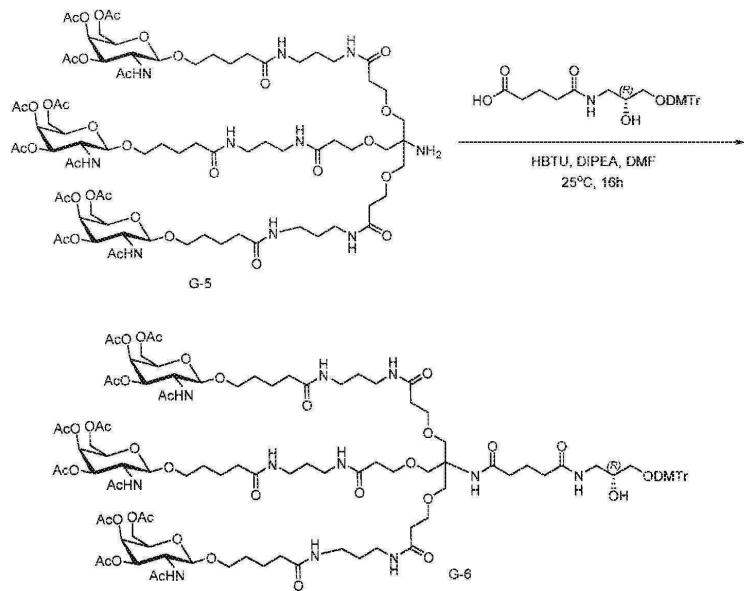
[0522]

[0523]

메탄올 (100 mL) 중의 G-3 (10 g, 16.73 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 실온에서 활성탄 상의 10% 팔라듐 (1 g)을 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 수소로 5회 풀러싱하였다. 얻어진 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이것에 의해, 백색 고체로서 7.6 g (89%)의 G-4를 얻었다. MS m/z [M+Na]⁺ (ESI): 530.

[0524]

G-5의 합성



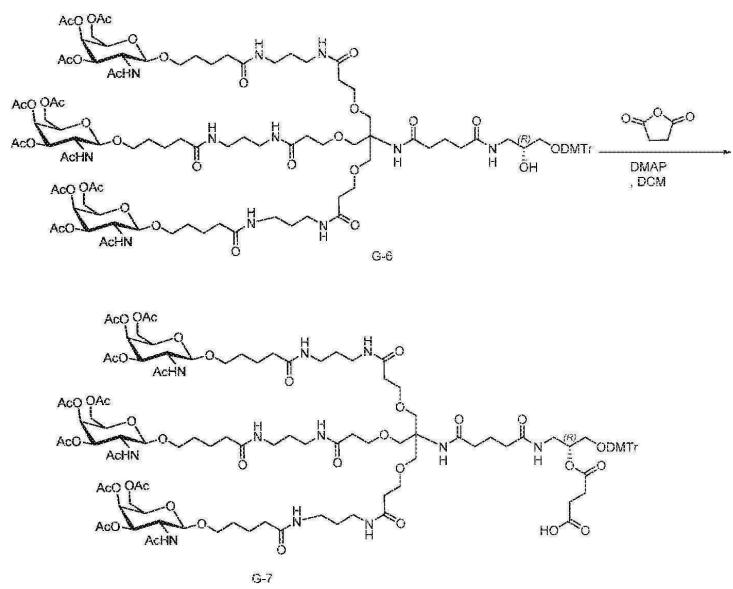
[0525]

[0526]

질소 불활성 분위기 하에 N,N-다이메틸포름아미드 (300 mL) 중의 G-4 (8.90 g, 17.53 mmol, 1.05 당량)의 용액에, 실온에서 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (6.47 g, 50.16 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 실온에서 이것에 0-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로포스페이트 (7.10 g, 18.73 mmol, 1.12 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 15분간 교반하였다. 혼합물에 실온에서 G-5 Ref (*Nucleic Acids Research*, 2014, 42, (13) 8796-8807), (30 g, 16.72 mmol, 1.00 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하면서 반응시켰다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조생성물을 하기 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 젤; 이동상, 아세토니트릴/물 (0.04% NH₄HCO₃ 함유) (20% 내지 70% 아세토니트릴, 15 min); 검출기, UV 210 nm. 이것에 의해, 백색 고체로서 20.1 g (53%)의 G-6를 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 2283.

[0527]

G-7의 합성



[0528]

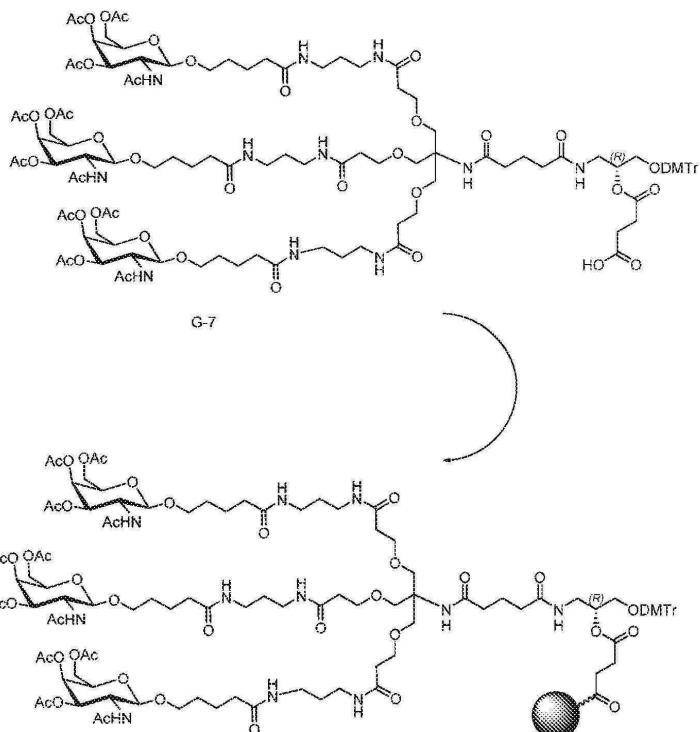
[0529]

질소 불활성 분위기 하에 다이클로로메탄 (750 mL) 중의 G-6 (25 g, 10.96 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 실온에서 트라이에틸아민 (4.98 g, 49.21 mmol, 4.49 당량)을 첨가하였다. 실온에서 이것에 4-다이메틸아미노페리딘 (1.33 g, 10.89 mmol, 0.99 당량)을 첨가하였다. 실온에서 혼합물에 옥솔란-2, 5-디온 (3.29 g, 32.88 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축

시켰다. 조생성물을 하기 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 젤; 이동상, 아세토니트릴/물 (0.04% NH₄HCO₃ 함유) (20% 내지 50% 아세토니트릴, 20 min); 검출기, UV 230 nm. 이것에 의해, 암모늄염으로서의 백색 고체로서 15.83 g (61%)의 G-7을 얻었다. MS m/z [M/2+NH₄]⁺ (ESI): 1210.

[0530]

GalNAc-2-고체 지지체-GPG의 합성



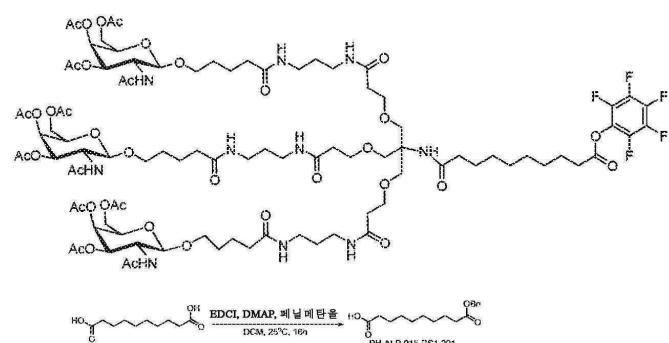
[0531]

[0532]

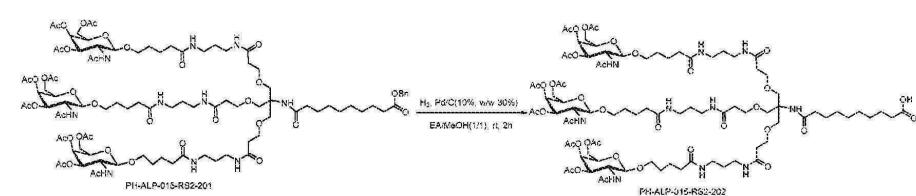
문헌[Biotechniques., 1988 Sep;6(8):768-75]에 기재된 절차에 따라, HBTU/TEA를 사용하여, G-7을 CPG에 로딩하여, GalNAc-2-CPG (53 μmol/g)를 얻었다.

[0533]

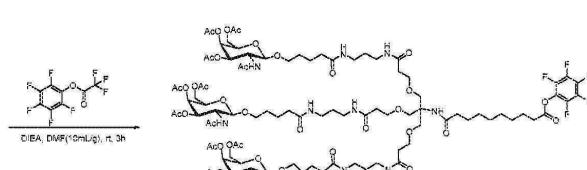
GalNAc-6의 합성



[0534]

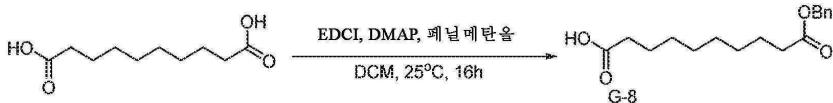


[0535]



[0536]

G-8의 합성

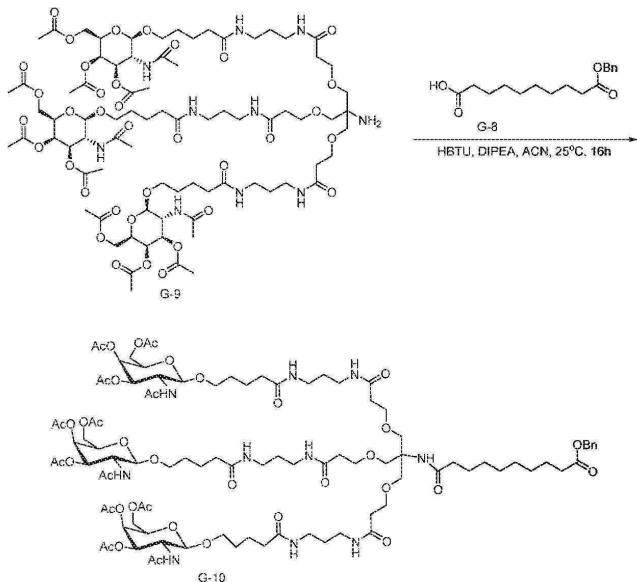


[0537]

다이클로로메탄 (2000 mL) 중의 데칸이산 (100 g, 494.4 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 실온에서 4-다이메틸아미노피리딘 (18.1 g, 148.2 mmol, 0.30 당량)을 첨가하였다. 실온에서 이것에 N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보다이이미드 하이드로클로라이드 (114 g, 594.7 mmol, 1.20 당량)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 교반하면서 벤질 알코올 (64.1 g)을 적가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하면서 반응시켰다. 얻어진 혼합물을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 감압 하에 농축시켰다. 조생성물(100 g)을 하기 조건에 따라 Flash-Prep-HPLC로 정제하였다(IntelFlash-1): 컬럼, C18 실리카 젤; 이동상, 물 및 아세토니트릴 (60% 내지 100% 아세토니트릴, 12 min 및 100% 5 min 유지); 검출기, UV 210 nm. 이것에 의해, 백색 고체로서 60.7 g (42%)의 G-8을 얻었다. MS m/z [M+H]⁺ (ESI): 293.

[0539]

G-10의 합성

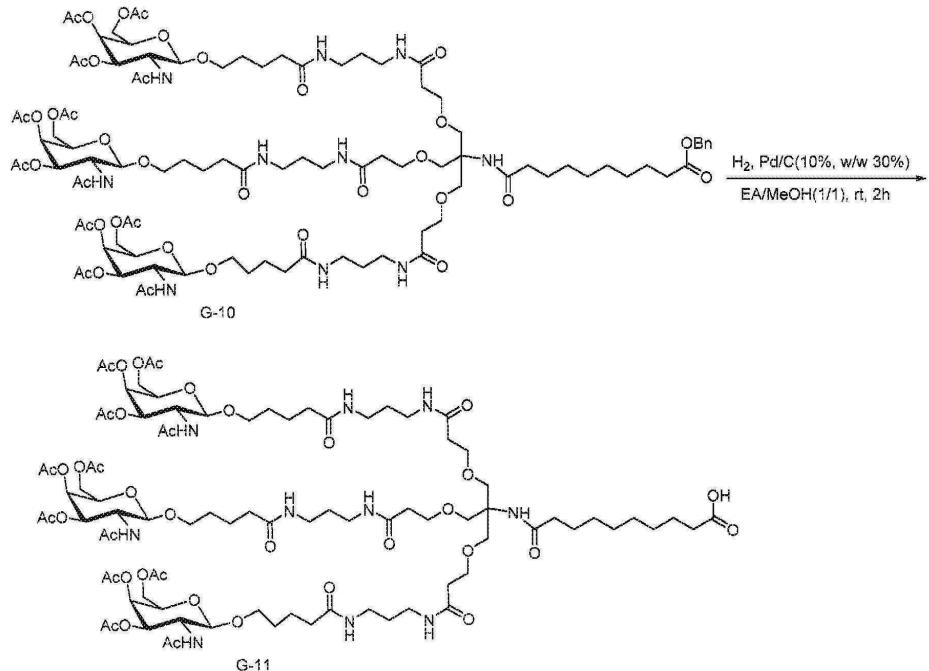


[0540]

아세토니트릴 (320 mL) 중의 G-8 (4.48 g, 15.32 mmol, 1.50 당량)의 용액에, O-벤조트라이아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로포스페이트 (5.84 g, 15.40 mmol, 1.50 당량), N,N-다이아이소프로필에틸아민 (3.96 g, 30.64 mmol, 3.00 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, G-9 (18.4 g, 10.26 mmol, 1.00 당량)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 16시간 동안 교반한 다음에, 진공 하에 농축시켰다. 조생성물을 하기 조건에 따라 Flash로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 젤; 이동상, 수중의 아세토니트릴 = 15분 이내에 10%에서 70%로 증가시킴; 검출기, UV 210 nm. 이것에 의해, 백색 고체로서 12 g (57%)의 G-10을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz, ppm): 7.74–7.83 (m, 9H), 7.31–7.37 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.21 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.98 (dd, J = 11.2 Hz, 3.4 Hz, 3H), 4.49 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.04 (s, 9H), 3.83–3.99 (m, 3H), 3.67–3.72 (m, 3H), 3.52–3.55 (m, 12H), 3.37–3.43 (m, 3H), 2.99–3.05 (m, 12H), 2.25–2.35 (m, 8H), 2.12 (s, 9H), 1.99–2.11 (m, 17H), 1.92 (s, 9H), 1.77 (s, 9H), 1.40–1.53 (m, 22H), 1.19–1.25 (m, 8H).

[0542]

G-11의 합성



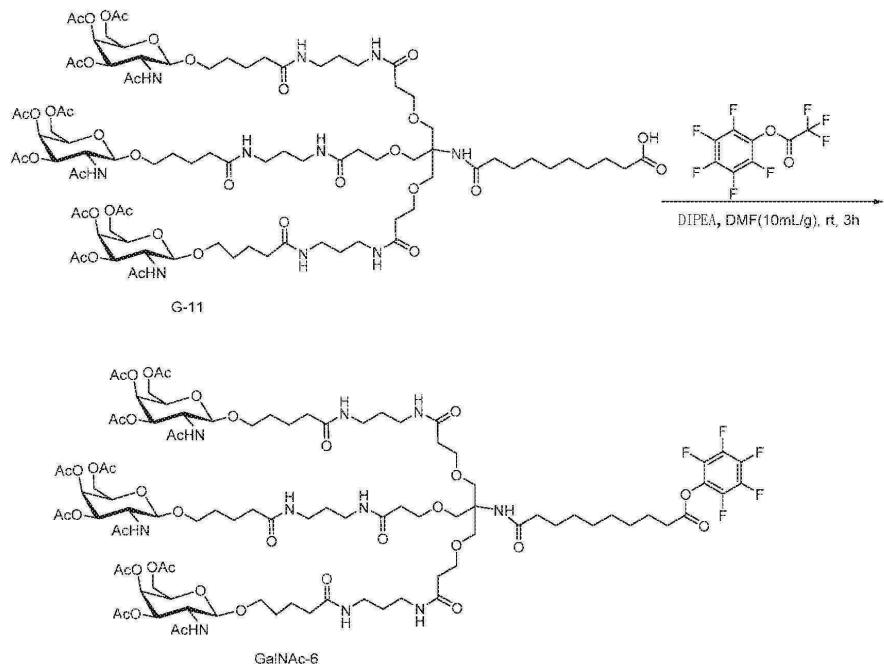
[0543]

[0544]

메탄올/아세트산에틸 (100 mL, v/v=1:1) 중의 G-10 (5 g, 2.45 mmol, 1.00 당량)의 용액에, 10% 팔라듐 탄소 (1.5 g, 10%)를 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 수소로 5회 풀러싱하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이 것에 의해, 백색 고체로서 4 g (82%)의 G-11을 얻었다.

[0545]

GalNAc-6의 합성



[0546]

[0547]

N,N-다이메틸포름아미드 (63 mL) 중의 G-11 (6.3 g, 3.18 mmol, 1.00 당량)의 용액에, N,N-다이아이소프로필에틸아민 (1.0 g, 7.95 mmol, 2.50 당량)을 첨가하였다. 이어서, 0°C에서 교반하면서 펜타플루오로페닐 2,2,2-트라이플루오로아세테이트 (1.33 g, 4.77 mmol, 1.50 당량)를 적가하였다. 얻어진 용액을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조생성물을 하기 조건에 따라 Flash로 정제하였다: C18 실리카 겔 컬럼, 용리액 A 물, 용리액 B 아세토니트릴; 그래디언트(gradient): 20% 내지 80%, 15 min 이내;

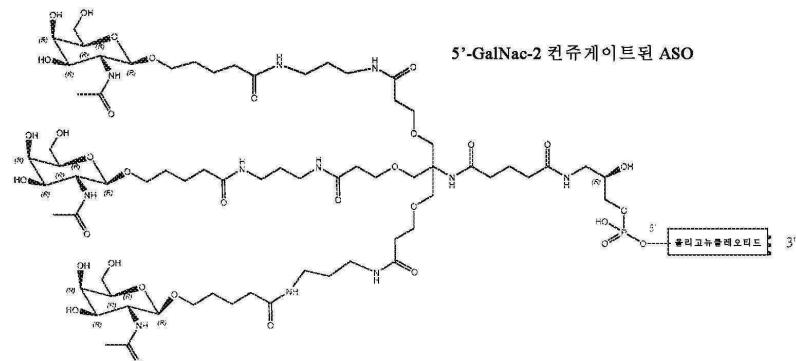
100%, 3 min 유지; 검출기, UV 210 nm. 이것에 의해, 백색 고체로서 5 g (73%)의 GalNAc-6를 얻었다. MS m/z [M+2H]⁺ (ESI): 1073; ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz, ppm): 7.71–7.80 (m, 9H), 6.98 (s, 1H), 5.22 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 4.99 (dd, J = 11.1 Hz, 3.3 Hz, 3H), 4.50 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.02 (s, 9H), 3.82–3.92 (m, 3H), 3.69–3.74 (m, 3H), 3.52–3.56 (m, 12H), 3.39–3.44 (m, 3H), 3.03 (s, 12H), 2.75–2.79 (m, 2H), 2.28 (t, J = 6.3 Hz, 6H), 2.00–2.10 (m, 26H), 1.89 (s, 9H), 1.77 (s, 9H), 1.64–1.68 (m, 2H), 1.25–1.53 (m, 28H); F-NMR (DMSO, 162 MHz, ppm): -153.60, -153.67, -153.68, -153.69, -158.05, -158.14, -158.22, -162.53, -162.60, -162.62, -162.69, -162.70.

[0548]

GalNAc 컨쥬케이션

[0549]

하기 변형, 즉, 2'-F-NPS-PS-2'-F-NPS; 2'-F-NP-PS-2'-F-NP; 2'-OMe-NP-PS-2'-OMe-NP; 2'-OMe-NPS-DNA-PS-2'-OMe-NPS, 2'-OEt-NPS-DNA-PS-2'-OEt-NPS 및 2'-MOE-NPS-DNA-PS-2'-MOE-NPS를 갖는 5' GalNAc 컨쥬케이트된 올리고머를 제조하기 위해, 5-(벤질티오)-1H-테트라졸 활성화제의 존재 하에 무수 CH₃CN 중의 0.1 M 농도로 화석된 5'-포스포르아미다이트 모노머를 사용하여 5' → 3' 방향으로 10 내지 200 μM 스케일로 GalNAc 2-CPG에 대하여 합성을 행하였다(커플링 시간 2.0 내지 4.0 min). 변형된 프로토콜을 이용한 커플링 사이클에 이어서, 표준 캡핑, 산화 및 탈보호에 의해, 변형된 올리고뉴클레오티드를 얻었다. 단계적 커플링 효율은 98%보다 높았다. DDTT((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-다이티아졸린-3-티온을 올리고리보뉴클레오티드 포스포로티오에이트의 합성을 위한 황 전달제로서 사용하였다. 루티딘:아세토니트릴 (1:1) 중의 0.2 M 페닐 아세틸 디아실 파이드(PADS)를 대규모 합성 (Akta OP-100)에서 황화제로서 사용하였다. 올리고뉴클레오티드 함유 고체 지지체를 진탕기에서 실온에서 3시간 동안 암모니아수/메틸아민 (1:1) 용액으로 가열하여, 염기에 불안정한 보호기를 지지체로부터 절단하여 탈보호하였다.

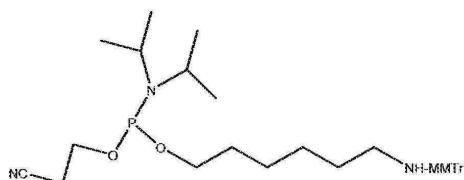


[0550]

3'-C6NH₂-NPS-PS-NPS-(전구체) 합성

[0551]

하기 변형, 즉, 2'-F-NPS-PS-2'-F-NPS; 2'-F-NP-PS-2'-F-NP; 2'-OMe-NP-PS-2'-OMe-NP; 2'-OMe-NPS-DNA-PS-2'-OMe-NPS, 2'-OEt-NPS-DNA-PS-2'-OEt-NPS 및 2'-MOE-NPS-DNA-PS-2'-MOE-NPS를 갖는 3' GalNAc 컨쥬케이트된 올리고머를 제조하기 위해, 일반적인 지지체를 사용하여 10 μmol 스케일로 ASO를 합성하였다(로딩 65 μmol/g). 합성 절차는 상술한 바와 동일하다. C6-NH₂ 링커를 도입하기 위해 3'-말단에, 0.1 M 아세토니트릴 중의 6-(4-모노메톡시트리틸아미노)헥실-(2-시아노에틸)-(N,N-다이아이소프로필)-포스포르아미다이트를 커플링 시간 10 min으로 사용하였다. 올리고뉴클레오티드 함유 고체 지지체를 진탕기에서 실온에서 3시간 동안 암모니아수/메틸아민 (1:1) 용액으로 가열하여, 염기에 불안정한 보호기를 지지체로부터 절단하여 탈보호하였다. IEX 정제 및 탈염 후에, C6-NH₂ 변형된 ASO를 사용하여, 합성 후 컨쥬케이션을 행할 수 있다.

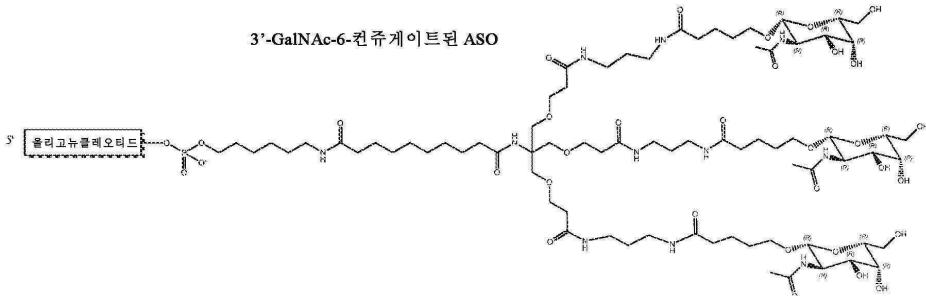


5'-아미노-변형체 C6
6-(4-모노메톡시트리틸아미노)헥실-(2-시아노에틸)-(N,N-다이아이소프로필)-포스포르아미다이트

[0553]

3'-GalNAc NPS-PS-NPS-ASO 합성 (합성 후 컨쥬케이션)

[0555] 3'-C6-NH₂ 변형된 ASO를 0.2 M 중탄산나트륨 완충제, pH 8.5 (0.015 mM)에 용해시키고, DMSO에 용해된 GaINAc-6 에스테르 5 내지 7 몰 당량을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 샘플을 분석하여, 미반응의 아미노 변형된 ASO가 존재하는지를 확인하였다. 이러한 암모니아수 (28 wt.%)에, (5× 반응 부피)를 첨가하여, 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물에 용해시켜, 강한 음이온 교환 컬럼 상에서 HPLC로 정제하였다.



[0556]

[0557] 3'-GaINAc6 컨쥬게이션

| 올리고의 농도 | GalNAc 6 PFP 에스테르의 당량 | 온도 (°C) | 3' GalNAc ASO 로의 전환율(%) |
|-----------|-----------------------|---------|-------------------------|
| 0.015 mM | 5 | 25 | 75 |
| 0.0076 mM | 7 | 25 | 80 |
| 0.0076 mM | 4 | 25 | 65 |

[0558]

조(crude) 올리고머의 정량화 또는 원료 분석

[0559]

샘플을 탈이온수(1.0 mL)에 용해시키고 다음과 같이 정량화하였다: 먼저, 블랭킹을 물 단독 (1.0 mL)으로 행하고, 샘플 20 μL와 물 980 μL를 마이크로퓨즈 투브(microfuge tube)에서 잘 혼합하여, 큐벳(cuvette)으로 옮겨, 260 nm에서 흡광도 측정값을 얻었다. 조물질을 건조시켜, -20°C로 보관하였다.

[0560]

개략적인 HPLC/LC-MS 분석

[0561]

조 샘플 0.1 OD를 개략적인 MS 분석을 위해 제출하였다. 개략적인 LC-MS 데이터를 확인한 후, 정제 단계를 행하였다.

[0562]

HPLC 정제

[0563]

GaINAc 컨쥬게이트를 갖거나 갖지 않는 포스포르아미데이트 (NP) 및 티오포스포르아미데이트 (NPS) 변형된 올리고뉴클레오티드를 음이온 교환 HPLC로 정제하였다. 완충제는 10% CH₃CN 중의 20 mM 인산나트륨, pH 8.5 (완충제 A) 및 10% CH₃CN 중의 20 mM 인산나트륨, 1.8 M NaBr, pH 8.5 (완충제 B)이었다. 전장 올리고뉴클레오티드를 함유하는 분획을 모으고, 탈염시켜, 동결건조하였다.

[0564]

정제된 올리고머의 탈염

[0565]

이어서, 정제된 건조 올리고머를 세파덱스(Sephadex) G-25 M(아미 sham 바이오사이언스(Amersham Biosciences))을 사용하여 탈염하였다. 카트리지를 탈이온수 10 mL로 3회 컨디셔닝하였다. 최종적으로, 2.5 mL RNase 유리수에 완전히 용해된 정제된 올리고머를 매우 느린 적하 용리(drop wise elution)로 카트리지에 가하였다. 무염 올리고머를 3.5 mL 탈이온수로 스크류 캡 바이알에 바로 용출시켰다.

[0566]

IEX HPLC 및 일렉트로스프레이 LC/MS 분석

[0567]

올리고머 약 0.10 OD를 물에 용해시킨 후에, IEX-HPLC 및 LC/MS 분석을 위해 특수 바이알에 피펫팅한다. 분석 HPLC 및 ES LC-MS에 의해, 올리고뉴클레오티드의 완전성을 확증하였다. 순도 및 분자량을 프로마스 디콘볼루션 포 엑스칼리버(Promass Deconvolution for Xcalibur; 미국 웨슬레이너아주 뉴타운 소재의 노바티아(Novatia))를 사용하여, HPLC 분석(60°C, IEX-서모(Thermo) DNA Pac PA-100, A- 25 mM 인산나트륨 10% 아세토니트릴 pH 11, B- 1.8 M NaBr 25 mM 인산나트륨 10% 아세토니트릴 pH 11; RPIP-워터스 엑스브리지(Waters XBridge) OST C18, A- 100 mM HFIP 7 mM TEA B- 7:3 메탄올/아세토니트릴) 및 ESI-MS 분석에 의해 측정하였다. 하기 표의 모든 올리고뉴클레오티드를 합성하였으며, 표에서의 분자량에 대한 언급은 MW, amu +/-2의 오차를 가질 수 있는 실제 측정된 중량이다.

[0569] 복합체를 형성한 올리고뉴클레오티드의 안정성 시험

[0570] 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 동일한 서열의 비변형된 올리고뉴클레오티드와 비교하여, 표적 핵산 서열에 대한 증가된 친화력을 나타낸다. 예를 들어, 일부 서열에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 동일한 서열의 비변형된 올리고뉴클레오티드보다 높은 친화력으로 표적 핵산 서열에 상보적이거나 하이브리드화하는 핵산염기 서열을 갖는다. 실시 형태에서, 상보적 표적 핵산 서열과 복합체를 형성한 개시된 올리고뉴클레오티드는 융해 온도 T_m 이 $>37^\circ\text{C}$ 이다. 복합체는 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서, 예를 들어 인산완충생리식염수(PBS)에서 형성될 수 있다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 $>50^\circ\text{C}$ 이다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 50 내지 100°C 이다. 실시 형태에서, 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서 표적 핵산 서열과 복합체를 형성한 개시된 올리고뉴클레오티드의 T_m 은 $>50^\circ\text{C}$ 이다.

[0571] 특정 실시 형태에서, 표적 핵산 서열은 기지 바이러스 DNA 또는 RNA 서열, 예컨대 HBV 계놈의 핵산 서열로부터 선택될 수 있다.

[0572] 실시 형태에서, 개시된 올리고뉴클레오티드는 HBV 계놈 또는 이의 RNA 등가물의 하기 6개의 서열 중 적어도 하나에 대하여 친화성을 나타내고/나타내거나, HBV 계놈(표 E) 또는 이의 RNA 등가물(표 F)의 하기 6개의 서열 중 적어도 하나에 복합체를 형성하여 안정성을 나타낸다. 실시 형태에서, 상보적 HBV 계놈 서열과 복합체를 형성한 올리고뉴클레오티드는 융해 온도(T_m)가 $>37^\circ\text{C}$ 이다. HBV 계놈은 RNA 서열, 예컨대 DR-1 및/또는 DR-2 RNA 서열일 수 있다. 복합체는 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서, 예를 들어 인산완충생리식염수(PBS)에서 형성될 수 있다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 $>50^\circ\text{C}$ 이다. 실시 형태에서, 복합체의 T_m 은 50 내지 100°C 이다. 실시 형태에서, 생리학적 조건 하에서 또는 거의 생리학적 조건 하에서 HBV RNA와 복합체를 형성한 개시된 올리고뉴클레오티드의 T_m 은 $>50^\circ\text{C}$ 이다.

[0573] 올리고뉴클레오티드의 시험관내 검사

[0574] 2개의 HBV 세포주를 사용하여 올리고뉴클레오티드의 시험관내 효력을 평가하였다: HepG2.2.15 (2215) 및 HepG2.117 (2117). 조직 배양 상청액(sup)에서의 HBsAg 감소뿐만 아니라 세포독성을 HepG2.2.15 세포를 사용하여 측정하였다. 상기 상청액(sup) 및 세포내 분획에서의 HBV DNA 감소를 HepG2.117 세포에서 측정하였다.

[0575] HepG2.2.15 세포주는 4개의 통합된 HBV 계놈을 갖는 안정한 세포주이다. 세포를 10% FCS, 100 IU/ml 폐니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신 및 2% 글루타민이 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에서 5% CO_2 의 분위기 하에서 37°C 에서 성장시켰다. 투여 전날에, 2.5×10^4 개 세포/웰을 콜라겐 코팅된 96 웰 플레이트에 플레이팅하여, 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 투여 당일에, 제조사의 프로토콜에 따라, 연속 희석된 올리고머를 리포펙타민 RNAiMax(미국 매사추세츠주 월섬 소재의 서모 피셔(Thermo Fisher))로 세포에 트랜스펙션시켰다. 각각의 약물 농도를 이중으로 하여, 각각의 올리고를 EC50 측정 및 CC50 측정 둘 다에 대하여 구성하였다. 트랜스펙션 3일 후에, 상청액(sup)을 수집하고, EC50 계산을 위해 HBsAg ELISA(중국 소재의 오토바이오(AutoBio))에서 사용하였다. CC50 측정을 위해, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® (미국 위스콘신주 매디슨 소재의 프로메가(Promega))를 제조사의 지시에 따라 분석에 사용하였다.

[0576] HepG2.117은 TetOFF(테트라사이클린 또는 이의 동족체 독시사이클린의 부재 하에서의 전사 유도)의 규제 하에 HBV 계놈의 통합된 1.05 카피(아형 ayw)를 번식시키는 안정한 간암 세포주이다. 세포를 10% FCS, 100 IU/ml 폐니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신, 2% 글루타민, 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418 및 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 테트라사이클린이 보충된 DMEM/F12 배지에서 5% CO_2 의 분위기 하에서 37°C 에서 성장시켰다. 투여 전날에, 세포 배지 함유 테트라사이클린을 제거하고, 세포를 세척하여 잔류 테트라사이클린을 제거하고, 처리 배지(2% 테트-시스템(Tet-system) 승인 된 FBS, 100 IU/ml 폐니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신 및 2% 글루타민을 함유하는 DMEM/F12)를 사용하여 콜라겐 코팅된 96 웰 플레이트에 2.5×10^4 개 세포/웰로 플레이팅하였다. 이어서, 세포를 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 실험 당일에, 제조사의 프로토콜에 따라, 연속 희석된 올리고머를 리포펙타민 RNAiMax(미국 매사추세츠주 월섬 소재의 서모 피셔)로 세포에 트랜스펙션시켰다. 각각의 약물 농도를 이중으로 하여, 각각의 올리고를 EC50 측정 및 CC50 측정 둘 다에 대하여 구성하였다. 트랜스펙션 4일 후에, 상청액(sup)을 수집하여, HBV DNA qPCR에 그대로 사용하였다. 세포로부터의 HBV DNA를 MagMAX™ 총 핵산 분리 키트(서모 피셔)로 단리한 후에, 주형으로서 qPCR에 적용하였다. HBV 아형 ayw DNA (수탁 번호 V01460) 서열을 사용하여, 정방향 프라이머 (5'-TTG CCT TCT GAC TTC TTT CCT TCT-3'), 역방향 프라이머 (5'-TGC CTG AGT GCT GTA TGG TGA G-3'), 및 5'에 FAM(6-카르복시플루오레세인)로 표지되고 3'에 TAMRA(6-카르복시테트라메틸로다민)로 표지된 형광 태크만

(TaqMan)® 프로브 (5'-TCG GGA AGC CTT AGA GTC TCC TGA-3')를 디자인하였다 (프라이머 익스프레스(Primer Express), 서모 피셔). 이를 프라이머 및 프로브를 사용하여, 암플리태크 골드(AmpliTaq Gold) DNA 폴리머라자제 (미국 매사추세츠주 월섬 소재의 퍼킨-엘머 라이프 사이언스(Perkin-Elmer Life Science))로 정량적 실시간 PCR을 행하였다. 이러한 반응에 대한 조건은 다음과 같았다: 1 사이클, 95°C에서 10분간 핫 스타트(hot-start) 후, 50 사이클의 변성(15초간 95°C) 및 어닐링/중합(1분간 59°C).

[0577] 인간 초대 간세포에서의 감염성 HBV 시스템

동결보존된 인간 초대 간세포(PHH)를 해동시켜, 200,000개 세포/웰로 24 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 37°C 5% CO₂에서 하룻밤 동안 회복시켰다. 세포를 moi(감염다중도) 50 내지 100에서 HBV를 사용하여 0/N (37°C/5% CO₂) 감염시켰다. 하룻밤 동안 감염시킨 후, 바이러스 접종물을 제거하고, 세포를 예열된 세척 배지로 3 회 세척하였다. 이어서, 신선한 PHH 배지로 보충하였다. 배지를 450 μl의 신선한 배지로 교체하였다. 50 μl의 트랜스펙션 혼합물을 첨가하였다. Opti-MEM I (라이프 테크놀로지(Life Technology), Cat#: 31985-070)의 올리고머를 최종 농도의 20배로 회석시키고, 리포택타민 RNAiMAX (인비트로겐(Invitrogen), Cat#: 13778-150)를 함유하는 동일한 부피의 Opti-MEM I와 혼합하고, 3회 피펫팅하여, 실온에서 10 내지 20분간 인큐베이션하였다. 50 μl의 올리고 : RNAiMAX 혼합물을 웰에 첨가하여, 플레이트를 손으로 수회 가볍게 쳤다. 플레이트를 다시 인큐베이터에 넣었다. 분석 당일에, HBsAg 및 HBeAg ELISA에 대한 상청액을 채취하고, 세포 생존율을 위해 세포를 채취하였다. HBsAg ELISA를 상기 섹션에서 기술하였다. HBeAg의 경우, 오토바이오 진단법(Autobio Diagnostics(CL0312-2))의 방법을 사용하였다.

[0579] 올리고뉴클레오티드의 생체내 검사

AAV/HBV는 복제가능한 HBV 계놈을 보유하는 재조합 AAV이다. 유전자형 8 AAV의 고도의 간친화성 특징을 이용하여, HBV 계놈을 마우스 간세포에 효율적으로 전달할 수 있다. AAV/HBV에 의한 면역 적격성 마우스의 감염은 환자의 만성 HBV 감염을 모방한 장기 HBV 바이러스혈증을 초래할 수 있다. AAV/HBV 모델을 사용하여, 다양한 종류의 항 HBV 제제의 생체내 활성을 평가할 수 있다. 마우스는 연구개시일 28일전에 AAV-HBV에 감염되었다. 피험물질 또는 음성 대조군(PBS)을 특정 용량 레벨로 0, 2 및 4일째에 3회 피하투여하였다(달리 명시되지 않는 한). 또는 이들은 0일째에 특정 용량 레벨로 단회 투여로서 주입될 수 있다. HBV 항원이 아니라, HBV DNA에 대해서는 양성 대조군, 엔테카비어(ETV)를 매일 경구 투여하였다. 혈청 HBV S 항원(HBsAg) 및 E 항원(HBeAg)을 ELISA를 통해, 그리고 HBV DNA를 실시간 PCR을 통해 분석하였다. ELISA 방법 및 qPCR 방법은 상기 시험관내 분석 섹션에 기술되어 있다.

[0581] 하기 언급은 표 1 내지 표 43의 데이터가 어떻게 생성되었는지를 설명한다. 모든 시험관내 HBsAg 세포주 EC50 및 CC50 데이터에 대해서는, HepG2.2.15의 방법이 사용되었으므로, 데이터가 표시된 열 또는 행에 "2215"로 표시되었다. 모든 시험관내 HBV DNA 세포주 EC50 및 CC50 데이터에 대해서는, HepG2.117의 방법이 사용되었으므로, 데이터가 표시된 열 또는 행에 "2117"로 표시되었다. HBV/PHH 감염 시스템에서 시험된 모든 시험관내 HBsAg 뿐만 아니라 HBeAg EC50 데이터에 대해서는, PHH 방법이 사용되었으므로, 데이터가 표시된 열 또는 행에 "PHH"로 표시되었다. 생체내 AAV-HBV 마우스 모델 결과에 대해서는, 상기 생체내 섹션에서의 방법을 적용하였다. 최대 HBsAg (또는 HBeAg) 감소는 최저치(nadir; 단위 로그 감소)라고 하였으며, 데이터가 표시된 열 또는 행에 "최저치"로 표시되었다. 2개의 ASO가 종종 이들의 최저치에 대해 비교되었다. 최저치 이외의 값이 비교되었다면, 이들은 텍스트에 표시될 것이다.

[0582] 치료 방법

[0583] HBV 감염을 앓고 있는 성인에게, 본 발명의 치료적 유효 화합물, 예를 들어 표 1 내지 표 43으로부터 선택되는 화합물을 정맥내 투여한다. HBV의 하나 이상의 증상이 개선되거나, 예를 들어 혈청 HBV S 항원(HBsAg) 및/또는 E 항원(HBeAg) 레벨이 감소될 때까지 치료를 계속한다.

[0584] HBV 감염을 앓고 있는 성인에게, 본 발명의 치료적 유효 화합물, 예를 들어 표 1 내지 표 43으로부터 선택되는 화합물을 피하투여한다. HBV의 하나 이상의 증상이 개선되거나, 예를 들어 혈청 HBV S 항원(HBsAg) 및/또는 E 항원(HBeAg) 레벨이 감소될 때까지 치료를 계속한다.

[0585] 하기 표에서, A부터 J 까지는 다음에 해당한다:

A) 0.05 내지 10 nM;

- [0587] B) 10 내지 100 nM;
- [0588] C) 100 nM 초과;
- [0589] D) 0.1 내지 5.0 nM;
- [0590] E) 5.1 내지 10.0 nM;
- [0591] F) 10.1 내지 21 nM;
- [0592] G) 20 내지 100
- [0593] H) 10 내지 1000
- [0594] I) >1,000
- [0595] J) >10,000.

[0596] [표 1]

PS 및 2'-O-Me 변형을 갖는 키메라 올리고뉴클레오티드

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | 최대 HBsAg 로그 감소* (최저치) | 분자량 (MW) |
|-----|--|----------------------|----------------|-----------------------|----------|
| 101 | 5' mGpsmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTpssGpsApsApsG psmCpsmGpsmApsmGpsmUpsmGpsmC-3' | A | J | | 6967.66 |
| 102 | 5' mGpsmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTpssGpsApsApsG psmCpsmGpsmApsmApsmGpsmUpsmGpsmCps-Chol-3' | B | J | | 7739.69 |
| 103 | 5' mGpsmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTpssGpsApsApsG psmCpsmGpsmApsmApsmGpsmUpsmGpsmC-GalNAc-3' | B | J | 2 | 8728.57 |

* 3x30 mg/kg SC 후의 로그 감소

[0597]

도 1a 내지 도 1c는 AAV/HBV 마우스 모델에서 생체내에서의 본 발명의 화합물의 2주간 시험의 결과를 나타낸다. AAV/HBV는 복제가능한 HBV 계놈을 보유하는 재조합 아데노 관련 바이러스(AAV)이다. 유전자형 8 AAV의 고도의 간친화성 특징을 이용하여, HBV 계놈을 마우스 간세포에 효율적으로 전달할 수 있다. AAV/HBV에 의한 면역 적격성 마우스의 감염은 환자의 만성 HBV 감염을 모방한 장기 HBV 바이러스혈증을 초래할 수 있다. AAV/HBV 모델을 사용하여, 다양한 종류의 항 HBV 제제의 생체내 활성을 평가할 수 있다. 마우스는 연구개시일 28일전에 AAV-HBV에 감염되었다. 피험물질 또는 음성 대조군(PBS)을 특정 용량 레벨로 0, 2 및 4일째에 3회 피하투여하였다(달리 명시되지 않는 한). 양성 대조군 엔테카비어(ETV, HBV 항원이 아니라, HBV DNA에 대하여)를 매일 경구 투여하였다. 연속 혈액 채취를 도면에 도시된 날짜마다 행하였다. 혈청 HBV S 항원(HBsAg) 및 E 항원(HBeAg)을 ELISA를 통해, 그리고 HBV DNA를 실시간 PCR을 통해 분석하였다. 도 1에서, 3개의 피험물질 #101, #102 (#101의 3' 콜레스테롤 컨쥬게이트된 형태) 및 #103 (#101의 3' GalNAc 컨쥬게이트된 형태)을 ETV와 함께 시험하였다.

[0599]

도 1a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. ETV는 HBV DNA를 감소시키는 것으로 알려져 있지만, HBsAg 또는 HBeAg에는 효과가 없다. GalNAc 컨쥬게이트된 #101은 HBsAg를 약 2 로그 감소시켰지만, 비컨쥬게이트된 #101 및 콜레스테롤 컨쥬게이트된 #102는 거의 효과가 없었다.

[0600]

도 1b는 HBeAg 혈청 농도를 나타내고; 도 1c는 DNA 혈청 농도를 나타낸다. HBeAg에 대한 이들 3개의 올리고머의 패턴은 HBsAg의 것과 매우 유사하였다. #103의 최대 HBeAg 감소는 약 0.7 로그이었다.

[0601]

도 1c는 DNA 혈청 농도를 나타낸다. 모든 3개의 올리고머는 마우스 혈청에서 HBV DNA를 감소시켰으며, 이때 GalNAc 컨쥬게이트된 #103은 가장 강력한 화합물이었다(14일째의 최대 HBV DNA 감소는 0일째 기준치와 비교하여 약 3 로그이었음). 양성 대조군 ETV는 또한 HBV DNA에서 최대 3 로그 감소를 나타내었다.

[0602]

도 2a 및 도 2b는 생체내 마우스 모델에서 피하(SC) 및 정맥내(IV) 투여로서 본 발명의 GalNAc 컨쥬게이트된 화합물에 대한 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 2a는 정맥내(IV) 투여에 대한 결과를 나타내고; 도 2b는 피하(SC) 투여에 대한 결과를 나타낸다. 피하 투여는 동일한 투여량으로 정맥내 투여보다 HBsAg의 정도가 약간 더 높았다.

[0603]

[표 2]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | 최대 HBsAg 로그 감소 (최저치)* | MW |
|-----|---|----------------------|----------------------|-----------------------------|---------|
| 104 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsmGpsCpsApsGpsApsGpsTpsmGpsmApsmApsmApsmApsmG 3' | B | J | | 7275.92 |
| 105 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsmGpsCpsCpsApsGpsApsGpsTpsmGpsmApsmApsmApsmApsmG-Chol-3 | A | J | | 8031.88 |
| 106 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsmGpsCpsCpsApsGpsApsGpsTpsmGpsmApsmApsmApsmApsmG-GalNAc-3 | C | J | 0.8 | 9036.82 |

* 3×30 mg/kg SC 후의 로그 감소

[0604]

도 3은 생체내 AAV-HBV 마우스 모델에서 피하 투여를 통한 본 발명의 GalNAc 컨쥬게이트된 화합물(#106, #109, #162 및 #159)의 HBsAg 감소 레벨을 나타낸다. 이들 ASO의 최대 HBsAg 감소는 유사하게 약 1 로그이었다.

[0606]

[표 3]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | 최대 HBsAg 로그 감소 (최저치)* | MW |
|-----|---|----------------------|----------------------|-----------------------------|---------|
| 107 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsGpsCpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApsmApsmApsmApsmG 3' | B | J | | 7245.89 |
| 108 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsGpsCpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApsmApsmApsmApsmG-Chol-3 | A | J | | 8001.85 |
| 109 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsGpsCpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApsmApsmApsmApsmG-GalNAc-3 | C | J | 1 | 9006.80 |

* 3×30 mg/kg SC 후의 로그 감소

[0607]

[표 4]

| #ID | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2117 sup HBVDNA (EC50 nM) | 2117 Intra(세포내) HBVDNA EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | MW |
|-----|-------------------------|------------------------------|--|-------------------|---------|
| 110 | B | F | F | J | 7305.95 |
| 111 | B | E | E | J | 7320.96 |
| 112 | B | D | D | J | 7350.99 |
| 113 | B | D | D | J | 7350.99 |
| 114 | A | D | D | J | 7381.02 |
| 115 | B | D | E | J | 7275.92 |
| 116 | B | F | E | J | 7290.94 |
| 117 | A | D | D | J | 7320.97 |
| 118 | B | E | D | J | 7320.97 |
| 119 | A | D | D | J | 7351.00 |

| #ID | 서열 (5'-3') |
|-----|--|
| 110 | 5' mGpsmDApssmUpsmUpsmDApssmGpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 111 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsmGpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 112 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsmGpsCpsApsGpsCpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 113 | 5' mGpsmDApssmUpsmUpsmDApssmGpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 114 | 5' mGpsmDApssmUpsmUpsmDApssmGpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 115 | 5' mGpsmDApssmUpsmUpsmDApssmGpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 116 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsGpsCpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 117 | 5' mGpsmApsmUpsmUpsmApsGpsCpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 118 | 5' mGpsmDApssmUpsmUpsmDApssmGpsCpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |
| 119 | 5' mGpsmDApssmUpsmUpsmDApssmGpsCpsCpsApsGpsGpsTpsmGpsmApssmApssmApssmApssmApssmApssmG 3' |

[0610]

[표 5]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | MW |
|-----|---|-------------------|-------------------|---------|
| 120 | 5' mGpsmCpsmApsmGpsmApssmGpsCpsTpsGpsApsApsGpsCpsmGpsmApssmApssmUpsmGpsmC-3 | A | J | 6982.68 |
| 121 | 5' mGpsmCpsmApsmGpsmApssmGpsCpsTpsGpsApsApsGpsCpsmGpsmApssmApssmDAPpsmGpsmUpsmGpsmC-3 | A | J | 6997.69 |
| 122 | 5' mGpsmCpsmApsmGpsmDAPpsmGpsCpsTpsGpsApsApsGpsCpsmGpsmDAPpsmDAPpsmGpsmUpsmGpsmC-3 | A | J | 7012.71 |
| 123 | 5' mGpsmCpsmDAPpsmGpsmDAPpsmGpsCpsTpsGpsApsApsGpsCpsmGpsmDAPpsmDAPpsmGpsmUpsmGpsmC-3 | A | C | 7027.72 |

[0612]

[0613]

[표 6]

| #ID | HBsAg EC50 (nM) | CC50 (nM) | 서열 (5'-3') | 최대 HBsAg 로그 감소 (최저치)* | MW |
|-----|-----------------|-----------|---|-----------------------|---------|
| 159 | B | J | 5'mApsmApSmGpsmApSmGpsApsGpsGpsTpSgps5meCpsGps5meC ps5meCps5meCps5memCpsmGpsmUpsmGpsmG-GalNAc 3' | 1 | 8630.55 |
| 160 | B | J | 5'mGpsmGpsmUpsmGpsmApSapsGps5meCpsGpsApsApsGpsTpS Gps5mCpsmApS5memCpsmApS5memCpsmG-GalNAc 3' | 1.9 | 8624.54 |
| 161 | B | J | 5'mUpsmGpsmGps5memCpsmApSaps5meCpsTpSapsGpsTpSapsA ps5meCpsTpSmGpsmApSmGps5memCps5memC-GalNAc 3' | 1.9 | 8548.52 |
| 162 | B | J | 5'5memCpsmUpsmApSmGmGpsApsGpsTpSaps5meCps5meCpsGps 5meCpsApsGpsUpsmApSmGpsmG-GalNAc 3' | 1 | 8553.45 |
| 163 | B | J | 5'mApsmGpsmApSmGpsmGpsTpSgps5meCpsGps5meCps5 meCps5meCpsGpsTpSmGpsmGpsmUpS 5memCpsmG-GalNAc 3' | 0.8 | 8611.53 |
| 164 | B | J | 5'mUpS5memCps5memCpsmGps5memCpsApsGpsTpSgps GpsApsTpS5meCpsmGpsmGps5memCpsmApSmG-GalNAc 3' | 1.9 | 8610.55 |
| 165 | B | J | 5'mUpsmGps5memCpsmApSmGpsApsGpsGpsTpSgpsApsApsGps5 meCpsGpsmApSmApsmGpsmUpsmG-GalNAc 3' | 2.8 | 8637.50 |
| 166 | B | J | 5'mApsmGpsmUpS5memCps5memCpsAps5meCps5meCpsAps 5meCpsApsGpsTpS5meCpsmUpsmApSmGpsmApSm5memC-GalNAc 3' | 0.3 | 8507.51 |

* 3x30 mg/kg SC 후의 로그 감소

[0614]

[0615]

도 3은 생체내 AAV-HBV 마우스 모델에서 피하 투여를 통한 본 발명의 GalNAc 친수계이트된 화합물(#106, #109, #162 및 #159)의 HBsAg 감소 레벨을 나타낸다. 이를 ASO의 최대 HBsAg 감소는 유사하게 약 1 로그이었다.

[0616]

도 4a 내지 도 4c는 본 발명의 화합물에 대한 AAV-HBV 마우스 모델의 생체내 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA 데이터를 나타낸다. #103, #164 및 #165는 SC 투여했을 때, AAV-HBV 마우스 모델에서 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA의 유의한 감소를 나타내었다. #103은 또한 2개의 상이한 용량 레벨로 투여될 때의 용량 반응을 보여주었다. 도 4a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 4b는 HBeAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 4c는 HBV DNA 레벨을 나타낸다.

[0617]

도 4a 내지 도 4c는 본 발명의 화합물에 대한 AAV-HBV 마우스 모델의 생체내 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA 데이터를 나타낸다. 도 4a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 4b는 HBeAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 4c는 HBV DNA 레벨을 나타낸다.

[0618]

도 5a 내지 도 5c는 본 발명의 화합물에 대한 AAV-HBV 마우스 모델의 생체내 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA 데이터를 나타낸다. #160, #161, #163, #166, #213 및 #176은 AAV-HBV 마우스 모델에서 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA를 유의하게 감소시켰다. 도 5a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 5b는 HBeAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 5c는 HBV DNA 레벨을 나타낸다.

[0619]

[표 7]

| #ID | HBsAg 2215 EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | 염기 서열 (5'-3') | 변형된 서열 (5'-3') | MW |
|-----|----------------------|----------------|----------------------|--|---------|
| 167 | A | J | GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC | 5' fGnpsfCnpsfAnpsfGnpsfAnpsfGnpsfG psTpSgpsApsApsGpsfCnpsfGnpsfAnpsf AnpsfGnpsfUnpsfGnpsf-3-NH ₂ -fC | 6785.38 |
| 168 | A | J | GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC | 5' fGnpsfCnpsfAnpsfGnpsfAnpsfGnpsfG psTpSgpsApsApsGpsCpsfGnpsfAnpsfA npsfGnpsfUnpsfGnpsf-3-NH ₂ -fC | 6768.37 |
| 169 | A | J | GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC | 5' fGnpsfCnpsfAnpsfGnpsfAnpsfGnpsfG psTpSgpsApsApsGpsCpsGpsfAnpsfAn psfGnpsfUnpsfGnpsf-3-NH ₂ -fC | 6751.37 |

[0620]

[표 8]

| #ID | 서열 (5'-3') | HBsAg 2215 EC50 (μM) | HBsAg 2215 CC50 (μM) | MW |
|-----|---|----------------------|----------------------|---------|
| 170 | 5' GnpCnpAnpGnpAnpGnpGpsTpSgpsApsApsGpsCnp GnpAnpAnpGnpTnpGnp-3 NH ₂ -C | A | H-I | 6339.66 |
| 171 | 5' GnpsfCnpsfAnpsGnpsfAnpsGnpsGpsTpSgpsApsAps GpsfCnpsfAnpsfAnpsfGnpsfTnpGnp-3 NH ₂ -fC | A | H-I | 6692.45 |
| 172 | 5' GnpfCnpsfAnpGnpfAnpGnpGpsTpSgpsApsApsGpsfC npGnpfAnpfAnpGnpfTnpGnp-3 NH ₂ -fC | A | H-I | 6483.58 |

[0622]

[0623]

[표 9]

| #ID | 서열 (5'-3') | HBsAg 2215 EC50 (nM) | HBsAg 2215 CC50 (nM) | MW |
|-----|---|-------------------------|-------------------------|---------|
| 173 | 5' GnpcafCnpsafAnpsGnpsafAnpsGnpGpsTpsGpsApsApsGpsafC npsGnpsafAnpsafAnpsGnpsafUnpsGnpsafC | A | J | 6677.43 |
| 174 | 5' GnpcafCnpsafAnpGnpafAnpGnpGpsTpsGpsApsApsGpsafCnpGn pafAnpafAnpGnpafUnpGnpafC | A | J | 6468.57 |
| 175 | 5' GnpcafCnpsafAnpGnpafAnpGnpGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGnpa fAnpafAnpGnpafUnpGnpafC | A | J | 6466.65 |

[0624]

[0625]

[표 10]

5' GalNAc 를 갖는 캡피 (2'OME, 5'MeC)

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 최대 HBsAg 로그 감소 (최저치)* |
|-----|---|----------------------------|-----------------------------|
| 204 | 5'-GalNAc-NHC6- psmUpsm5meCpsm5meCpsmGpsm5meCpsApsGpsTpsApsTps GpsGpsApsTps5meCpsmGpsmGpsm5meCpsmApsmG 3' | C | 1 |
| 205 | 5'-GalNAc-NHC6- psm5meCpsmUpsmApsmGpsmGpsApsGpsTpsTps5meCps5m eCpsGps5meCpsApsGpsmUpsmApsmUpsmGpsmG 3' | B | 1 |
| 206 | 5'-GalNAc-NHC6- psmApsmApsmGpsmApsmGpsApsGpsGpsTpsGps5meCpsGps 5meCps5meCps5meCpsm5meCpsmUpsmGpsmUpsmGpsmG 3' | B | 1 |
| 207 | 5' GalNAc-NHC6- psmApsmGpsmApsmGpsmGpsTpsGps5meCpsGps5meCps5m eCps5meCps5meCpsGpsTpsmGpsmGpsmUpsm5meCpsmG 3' | B | 0.5 |
| 208 | 5' GalNAc-NHC6- psmUpsmGpsm5meCpsmApsmGpsApsGpsGpsTpsGpsApsAps Gps5meCpsGpsmApsmApsmGpsmUpsmGpsmG 3' | | 1.4 |

* 3x30 mg/kg SC 후의 로그 감소

[0626]

[0627]

도 6a 내지 도 6c는 본 발명의 화합물에 대한 AAV-HBV 마우스 모델의 생체내 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA 데이터를 나타낸다. #204, #205, #206, #207, #208 및 #212는 AAV-HBV 마우스 모델에서 HBsAg, HBeAg 및 혈청 HBV DNA를 유의하게 감소시켰다. 도 6a는 HBsAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 6b는 HBeAg 혈청 농도를 나타낸다. 도 6c는 HBV DNA 레벨을 나타낸다.

[0628]

[표 11]

프리-풀리-A

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | 최대 HBsAg 로그 감소(최저치)* | MW |
|-----|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|---------|
| 209 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsmApsTpsTpsCpsTps TpsTpsTpsmApsmUpsmApsmApsmGpsmG | A | J | | 6758.52 |
| 210 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsApsApsTpsTpsCpsTps TpsTpsmApsmUpsmApsmApsmGpsmG | A | J | | 6728.49 |
| 211 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsApsApsTpsTpsCpsTps TpsTpsApsmUpsmApsmApsmGpsmG | A | J | | 7073.77 |
| 212 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsmApsmApsTpsTpsCps TpsTpsmApsmUpsmApsmApsmGpsmG/GalNAc/ | | | 0.8 | 8519.43 |
| 213 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsApsApsTpsTpsCpsTps TpsTpsmApsmUpsmApsmApsmGpsmG/GalNAc/ | | | 1 | 8489.40 |
| 176 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsApsApsTpsTpsCpsTps TpsTpsApsmUpsmApsmApsmApsmGpsmG/GalNAc/ | B | I | 1.2 | 8834.67 |
| 214 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsApsTpsTpsCpsTps TpsTpsTpsmApsmUpsmApsmApsmGpsmG/3ChoITEG/ | | | | 7514.48 |
| 215 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsApsApsTpsTpsCpsTps TpsTpsmApsmUpsmApsmApsmGpsmG/3ChoTEG/ | | | | 7484.85 |
| 216 | mGpsmCpsmUpsmCpsmCpsmApsApsApsTpsTpsCpsTps TpsTpsApsmUpsmApsmApsmGpsmG/3ChoITEG/ | | | | 7829.72 |

* 3x30 mg/kg SC 후의 로그 감소

[0629]

[0630]

[표 12]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | MW |
|-----|---|----------------------|----------------|---------|
| 217 | 5'-mGps5mmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-3' | A | I | 7009.74 |
| 218 | 5'-mGps5mmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5mmC-콜레스테롤-3' | B | I | 7764.7 |
| 219 | 5'-mGps5mmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5mmC-TEG-콜레스테롤-3' | B | I | 7977.84 |
| 220 | 5'-mGps5mmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5mmC-토코페롤-3' | B | I | 7708.65 |
| 221 | 5'-mGps5mmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5mmC-TEG-토코페롤-3' | | | 7920.79 |
| 222 | 5'-mGps5mmCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5mmC-GalNAc-3' | B | I | 8770.65 |

[0631]

[0632]

[표 13]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | MW |
|-----|--|----------------------|----------------|---------|
| 223 | 5'-mGpsm5meCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-3' | A | I | 6979.71 |
| 224 | 5'-mGpsm5meCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-po-Chol-3' | | I | 7735.67 |
| 225 | 5'-mGpsm5meCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-po-토코페롤-3' | | I | 7678.62 |
| 226 | 5'-mGpsm5meCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-po-GalNAc-3' | B | I | 8740.62 |
| 227 | 5'-mGpsm5meCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-3' | A | I | 6949.69 |
| 228 | 5'-mGpsm5meCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-po-Chol-3' | | I | 7705.65 |
| 229 | 5'-mGpsm5meCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-po-토코페롤-3' | A | I | 7650.61 |
| 230 | 5'-mGpsm5meCpsmApsmGpsmApsmGpsGpsTp...psm5meC-po-GalNAc-3' | B | I | 8710.59 |

[0633]

[0634]

[표 14]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2215 HBsAg CC50 (nM) | MW |
|-----|---|----------------------|----------------------|---------|
| 231 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-3 | A | I | 6967.62 |
| 232 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-Chol-3 | A | I | 7723.58 |
| 233 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-Toco-3 | A | I | 7666.53 |
| 234 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-GalNAc-3 | A | I | 8728.52 |
| 235 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-3 | A | I | 6937.59 |
| 236 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-Chol-3 | A | I | 7693.55 |
| 237 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-Toco-3 | A | I | 7636.50 |
| 238 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-GalNAc-3 | A | I | 8698.50 |
| 239 | 5-mGps2-4-OCH ₂ -(5m)CpsmAps 2-4-OCH ₂ -GpsmAps2-4-OCH ₂ -GpsGpsTpGsGpsApsApsGps(5m)CpsmGps2-4-OCH ₂ -ApsmAps2-4-OCH ₂ -GpsmUps2-4-OCH ₂ -Gps (5m)mC-3 | A | I | 6881.57 |

[0635]

[0636]

[표 15]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC 50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | MW |
|-----|---|-----------------------|----------------|---------|
| 240 | 5-dTnpsGnpsCnpsAnpsGnps <u>ApsGpsGpsTpGsGpsApsApsGpsCpsGpsAnpsAnpsGnpsTnpsGn-3'</u> | A | I | 6566.49 |
| 241 | 5-dTnpsfGnpsCnpsfAnpsfGnps <u>ApsGpsGpsTpGsGpsApsApsGpsCpsGpsfAnpsfAnpsfGnpsfUnpsfGn-3'</u> | A | I | 6700.35 |

[0637]

[0638]

[표 16]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC50 | 2215 CC50 | MW |
|-----|---|-----------------|-----------|---------|
| 243 | 5-fGnpsCnpsfAnpsfGnpsfAnpsfGnpsGpsTpGsGpsApsApsGpsCnpsfGnpsfAnpsfAnpsfGnpsfUnpsfGnpsCn-3' | A | I | 6731.41 |
| 242 | 5-fGnpsCnpsfAnpsfGnpsfAnpsfGnpsGpsTpGsGpsApsApsGpsCpsGpsfAnpsfAnpsfGnpsfUnpsfGnpsCn-3' | A | I | 6715.39 |

[0639]

[0640]

[豆 17]

| #ID | Y 도메인 사이즈 | 서열 (5'-3') | 2215 EC 50 | 2215 CC50 (nM) | MW |
|-----|-----------|--|---------------|-------------------|---------|
| 244 | 6 | 5'-dGnpmCnpmAnpmGnpmAnpmGnpGpsTpsGpsApsApsGpsmCnpmGnpmAnpmAnpmGnpmUnpmGnpmCnp-3' | A | I | 6714.98 |
| 245 | 7 | 5'-dGnpmCnpmAnpmGnpmAnpmGnpGpsTpsGpsApsApsGpsCpsmGnpmAnpmAnpmGnpmUnpmGnpmCnp-3' | A | I | 6702.01 |
| 246 | 8 | 5'-dGnpmCnpmAnpmGnpmAnpmGnpGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsmAnpsmAnpmGnpmUnpmGnpmCnp-3' | A | G | 6689.03 |
| 247 | 8 | 5'-dGnpmCnpmAnpmGnpmAnpGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsmGnpmAnpmAnpmGnpmUnpmGnpmCnp-3' | A | I | 6689.03 |
| 248 | 9 | 5'-dGnpmCnpmAnpmGnpmAnpGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsmAnpmAnpmGnpmUnpmGnpmCnp-3' | A | I | 6676.06 |

[0641]

[0642]

[豆 18]

| #ID | 서열 (5'-3') | 2215 HBsAg EC50 | 2215 HBsAg CC50 | MW |
|-----|---|-----------------------|-----------------------|---------|
| 142 | 5'-mApSmApSmGpSmApSmGpSmApSmGpSmGpSmTpSmGpSm5meCpSmGpSm5meCpSm5meCpSm5memCpSmGpSmUpSmGpSmG 3' | A | I | 6869.64 |
| 196 | 5'-mApSmApSmGpSmApSmGpSmApSmGpSmTpSmGpSm5meCpSmGpSm5meCpSm5memCpSmGpSmUpSmGpSmG 3' | A | I | 6929.69 |
| 197 | 5'-mApSmApSmGpSmApSmGpSmApSmGpSmTpSmGpSm5meCpSmGpSm5meCpSm5memCpSmGpSmUpSmGpSmG 3' | A | I | 6989.74 |
| 143 | 5'-mGpSmGpSmUpSmGpSmApSmApSmGpSm5meCpSmGpSmApSmApSmGpSmTpSmGpSm5memCpSmApSm5memCpSmG 3' | A | I | 6863.64 |
| 198 | 5'-mGpSmGpSmUpSmGpSmApSmApSmGpSm5meCpSmGpSmApSmApSmGpSmTpSmGpSm5memCpSmApSm5memCpSmG 3' | A | I | 6923.69 |
| 199 | 5'-mGpSmGpSmUpSmGpSmApSmApSmGpSm5meCpSmGpSmApSmApSmGpSmTpSmGpSm5memCpSmApSm5memCpSmG 3' | A | I | 6953.72 |
| 146 | 5'-mUpSmGpSmGpSm5memCpSmApSm5meCpSmTpSmApSmGpSmTpSmApSmApSm5meCpSmTpSmGpSm5memCpSm5memC 3' | A | I | 6987.62 |
| 200 | 5'-mUpSmGpSmGpSm5memCpSmApSm5memCpSmTpSmApSmGpSmTpSmApSmApSm5meCpSmTpSmGpSm5memCpSm5memC 3' | A | I | 6817.64 |
| 201 | 5'-mUpSmGpSmGpSm5memCpSmApSm5meCpSmTpSmApSmGpSmTpSmApSmApSm5meCpSmTpSmGpSm5memCpSm5memC 3' | A | I | |
| 147 | 5memCpSmUpSmApSmGmGpSmApSmGpSmTpSmTpSm5meCpSm5meCpSmGpSmTpSmApSmUpSmGpSmG 3' | A | I | 6792.55 |
| 202 | 5memCpSmUpSmApSmGmGpSmApSmGpSmTpSmTpSm5meCpSm5meCpSmGpSmTpSmApSmUpSmGpSmG 3' | A | I | 6852.60 |
| 203 | 5memCpSmUpSmApSmGmGpSmApSmGpSmTpSmTpSm5meCpSm5meCpSmGpSmTpSmApSmUpSmGpSmG 3' | A | I | 6882.62 |

[0643]

[0644]

[표 19]

| #ID | 서열(5'-3') | 2215 HBsAg EC50 | 2215 CC50 | MW |
|-----|---|--------------------|--------------|---------|
| 128 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsApsGpsTpsGpsAnpsAnpsGnpsCnps-3-NH ₂ -G-3' | B | J | 4577.86 |
| 129 | 5'-CnpsGnpsTnpsGnpsCnpsApsGpsApsGpsTnpsGnpsAnpsAnpsGnps-3-NH ₂ -C-3' | B | J | 5201.40 |
| 130 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsApsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsA npsGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | A | J | 6543.60 |
| 131 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsApsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsA npsGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | B | J | 6543.60 |
| 132 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGpsTpsGnpsAnpsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsA npsGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | B | J | 6543.60 |
| 133 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGnpsApsApsGnpsCnpsGnpsAnpsA npsGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | B | J | 6543.60 |
| 134 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGnpsAnpsApsGpsCnpsGnpsAnpsA npsGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | B | J | 6543.60 |
| 135 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsAnpsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsAn psGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | B | J | 6544.58 |
| 136 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAnpsAn psGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | B | J | 6544.58 |
| 137 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsApsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsAn psGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | A | J | 6544.58 |
| 138 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGnpsApsApsGpsCnpsGnpsAnpsAn psGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | B | J | 6544.58 |
| 139 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsApsApsGpsCnpsGnpsAnpsAnp sGnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | A | J | 6545.57 |
| 140 | 5'-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsApsApsGpsCnpsGnpsAnpsAnps GnpsTnpsGnps-3 NH ₂ -C-3' | A | J | 6546.55 |

[0645]

[0646]

[표 20]

| #ID | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | 2217 sup HBVDNA (EC50 nM) | 2117 intra HBVNA EC50 (nM) |
|-----|-------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 177 | B | J | D | F |
| 178 | B | J | E | F |
| 179 | B | J | F | F |
| 180 | A | J | D | F |
| 181 | B | J | D | F |
| 182 | A | J | D | E |
| 183 | A | J | D | E |
| 184 | A | J | D | D |
| 185 | A | J | D | E |
| 186 | B | J | D | D |
| 187 | B | J | E | E |
| 188 | B | J | E | F |
| 189 | A | J | D | F |
| 190 | C | J | E | F |
| 191 | B | J | E | F |
| 192 | B | J | D | D |
| 193 | B | J | E | D |
| 194 | C | J | E | E |
| 195 | B | J | E | D |

[0647]

[0648]

[표 21]

| #ID | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | 2217 sup HBVDNA (EC50 nM) | 2217 intra HBVDNA (EC50 nM) |
|-----|-------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 124 | B | J | B | B |
| 125 | B | J | B | B |
| 126 | | J | B | A |
| 127 | A | J | A | A |
| 128 | B | J | C | B |
| 129 | B | J | B | B |

[0649]

[0650]

[표 22]

| | 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2215 CC50 (nM) | 2217 sup HBVDNA (EC50 nM) | 2217 intra HBVDNA (EC50 nM) |
|-----|----------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 249 | C | G | F | F |
| 250 | B | G | F | E |
| 251 | B | G | F | F |
| 252 | B | G | E | E |
| 253 | B | G | E | E |
| 254 | | G | E | D |
| 255 | A | G | D | D |
| 256 | B | G | F | E |
| 257 | B | G | E | E |

[0651]

[0652]

[豆 23]

| HBsAg 2215 EC50 (μ M) | 2215 CC50 (μ M) | 서열 (5'-3') | MW |
|-------------------------------|-------------------------|--|---------|
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsApsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6543.60 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsApsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6543.60 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGpsTpsGnpsAnpsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6543.60 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsTnpsGnpsApsApsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6543.60 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGnpsTnpsGnpsAnpsApsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6543.60 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGnpsTpsGpsAnpsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6544.58 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGnpsTnpsGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6544.58 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGnpsTpsGpsApsAnpsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6544.58 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGnpsTnpsGnpsApsApsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6544.58 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGnpsTpsGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6545.57 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGnpsTpsGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6546.55 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGnpsGnpsTpsGpsApsApsGnpsCnpsGnpsAnpsAnpsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6548.52 |
| A | E-F | GnpsCnpsApsGnpsAnpsGnpsTnpsGpsAnpsAnpsGnpsCnpsGnpsApsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6547.54 |
| A | E-F | GpsCnpsAnpsGpsAnpsGnpsGnpsTnpsGnpsApsAnpsGnpsCnpsGnpsApsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6548.52 |
| A | E-F | GnpsCpsAnpsGnpsApsGnpsGnpsTpsGnpsApsAnpsGnpsCnpsGnpsApsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6547.54 |
| A | E-F | GnpsCnpsAnpsGnpsApsGnpsGnpsTpsGpsApsApsGnpsCnpsGnpsApsAnpsGnpsTnpsGnps-3nh2-C | 6547.54 |

[0653]

[0654]

첫 번째가 2' MOE PS 변형을 포함하고, 다른 하나가 2' MOE NPS를 포함하는 2개의 올리고뉴클레오티드를 시험관내 및 생체내에서 검사하였다. 하기 표 24 내지 표 26은 검사 결과를 요약한다.

[0655]

[豆 24]

| 서열 | T _m (°C) | 최대 HBsAg 감소 (최저치) 3×10 mg/kg | 최대 HBeAg 감소 (최저치) 3×10 mg/kg |
|------|---|---------------------------------|---------------------------------|
| 258 | 77.2 | 3.4 로그 | 2.7 로그 |
| 259 | 69.9 | 2.4 로그 | 1.9 로그 |
| 개선 | 7.3 | 1 로그 | 0.8 로그 |
| # | 서열 (5'-3') | | |
| 258 | 5'-mGnpsmoeCnpsmoeAnpsmGnpsmoeAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsAp smoeAnpsmGnpsmoeUnpsmGnpsmoeCnp-C6-NH-GalNAc6-3' | | |
| 259* | 5'-moeGps(5me)moeCpsmoeApsmoeGpsmoeApsGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5me) CpsGpsApsmoeApsmoeGpsmoeTpssmoeGps(5me)moeC-po-GalNAc2-3' | | |

[0656]

[0657]

도 9a는 0, 2, 4일째에 3x 10 mg/kg 으로 검사한 HBV 마우스 모델에서의 올리고머 1 및 2의 HBsAg 결과를 나타낸다. 도 9b는 HBsAg 결과를 나타낸다.

[0658]

[표 25]

| 서열 | T _m (°C) | 최대 HBsAg 감소 (최저치) 3×10 mg/kg | 최대 HBeAg 감소 (최저치) 3×10 mg/kg |
|------|---|---------------------------------|---------------------------------|
| 262 | 77.3 | 3.1 로그 | 2.5 로그 |
| 263 | 69.9 | 2.4 로그 | 1.9 로그 |
| 개선 | 7.4 | 0.7 로그 | 0.6 로그 |
| # | 서열 (5'-3') | | 분자량 |
| 262* | ^{5'} -GalNAc 2- moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpGsApsApsGpsCpsGpsApsmoeAnps moeGnpsmoeUnpsmoeGnpsmoeCn 3' | | 8941.00 |
| 263 | ^{5'} - moeGps(5me)moeCpsmoeApsmoeGpsmoeApsGpsGpsTpGsApsApsGps(5me)CpsGpsApsmoe ApsmoeGpsmoeTpsmoeGps(5me)moeC-GalNAc2-3' | | 9008.93 |

*^{5'}-GalNAc2-
moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpGsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeAnpsmoeGnpsmoeU
npsmoeGnpsmoeCn-3'
및 ^{5'}-GalNac-
moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpGsApsApsGpsCpsGpsApsmoeAnpsmoeGnpsmoeUnpsm
oeGnpsmoeCn-3'도 검사하였고, 유사한 결과를 제공하였다.

[0659]

[0660]

[표 26]

| 서열 | 최대 HBsAg 감소 (최저치) 3×5 mg/kg | 최대 HBeAg 감소 (최저치) 3×5 mg/kg | |
|------|---|--------------------------------|---------|
| 266 | 2.3 로그 | 2.1 로그 | |
| 267 | 2.2 로그 | 1.9 로그 | |
| 개선 | 0.1 로그 | 0.2 로그 | |
| # | 서열 (5'-3') | | 분자량 |
| 266* | ^{5'} -GalNAc2- mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeAnpsm oeGnpsmoeUnpsmoeGnpsmoeCn 3' | | 8736.73 |
| 267 | ^{5'} -GalNAc6- NH-C6- moeGps(5m)moeCpsmoeApsmoeGpsmoeApsGpsGpsTpGsApsApsGps(5m)CpsGpsApsm oeApsmoeGpsmoeTpsmoeGps(5m)moeC-3' | | 9105.14 |

*^{5'}-GalNAc2-
mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmAnpsmGnpsmUnpsmGnpsmCn-3'도
검사하였고, 유사한 결과를 제공하였다.

[0661]

[0662]

상기에서 알 수 있는 바와 같이, MOE NPS 올리고머는 생체내에서 MOE PS보다 더 활성을 나타내고, OMe NPS는 MOE PS 올리고머와 거의 유사한 활성을 나타낸다.

[0663]

첫 번째가 OEt NPS 치환을 포함하고, 두 번째가 MOE NPS를 갖는 2개의 올리고뉴클레오티드를 시험관내 및 생체내에서 검사하였다. 하기 표 27은 검사 결과를 요약한다.

[0664]

[표 27]

| 서열 | 최대 HBsAg 감소 (최저치) 3×5 mg/kg | 최대 HBeAg 감소 (최저치) 3×5 mg/kg |
|-----|--|--------------------------------|
| 269 | 1.9 로그 | 1.7 로그 |
| 270 | 1.9 로그 | 1.8 |
| 차이 | 0 로그 | -0.1 로그 |
| # | 서열 (5'-3') | |
| 269 | ^{5'} -GalNAc2-etoGnps(5m)etoCnpsetoAnpsetoGnpsetoAnpsGps GpsTpGsApsApsGps(5m)CpsGpsApsetoAnpsetoGnpsetoTnpsetoGnps(5m)etoCn-3' | |
| 270 | ^{5'} -GalNAc2- moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpGsApsApsGps(5m)CpsGpsAps mAnpsmGnpsmUnpsmGnpsmCn-3' | |

[0665]

[0666]

상기에서 알 수 있는 바와 같이, MOE NPS 올리고머는 OEt NPS 올리고머와 유사한 활성을 나타내었다.

[0667] 첫 번째가 MOE PS 치환을 갖고, 두 번째가 MOE NPS 치환을 갖고, 세 번째가 OME PS 치환을 갖고, 네 번째가 OME NPS를 갖는 4개의 올리고뉴클레오티드를 시험관내에서 검사하였다. 하기 표 28은 검사 결과를 요약한다. 서열 #9 (MOE PS)와 비교하여, 서열 #10 (MOE NPS)은 시험관내에서 7배 더 강력하다. 서열 #11 (OME PS)과 비교하여, 서열 #12 (OME NPS)는 약 6배 더 강력하다.

[0668] [표 28]

| 서열 | 2215 HBsAg EC50 (nM) | T _m (°C) |
|-----|----------------------|---------------------|
| 271 | 5 | 69.9 |
| 272 | 0.7 | 77.3 |
| 273 | 5 | 70.7 |
| 274 | 0.9 | 75.5 |

[0669]

| # | 서열 (5'-3') | MW |
|-----|--|---------|
| 271 | 5'-moeGpsmoemCpsmoeApsmoeGpsmoeApsGpsGpsTpssGpsApsApsGps5mCpsGpsApsmoeApsmoeGpsmoeTpssmoeGpsmoeCn-3' | 7344.19 |
| 272 | 5'moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpssGpsApsApsGpsCpsGpsApsmoeAnpsmoeGnpsmoeUnpsmoeGnpsmoeCn-3' | 7276.27 |
| 273 | 5'-mGps5mmCpsmApssmGpsmApssGpsTpssGpsApsApsGps5mCpsGpsApsmApssGpsmUpssmGps5mmC-3' | 6889.64 |
| 274 | 5'-mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpssGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmGnpsmUnpsmGnpsmCn-3' | 6837.71 |

[0670]

[0671] 첫 번째가 5'-GalNAc-2'-MOE NPS 치환을 포함하고, 두 번째가 5'-GalNAc-6: MOE PS 치환을 갖는 2개의 올리고뉴클레오티드를 생체내에서 검사하였다. 하기 표 29는 도 8과 함께, 검사 결과를 요약한다. 최대 HbsAg 감소(최저치) 개선이 표 29에 나타나 있다. 특정 시간에, 이러한 우위성은 0.8 로그(6x) 차이만큼 높았고, MOE PS에 대한 MOE NPS의 우위성은 42일간의 연구 기간 중 대부분 유지되었다.

[0672] [표 29]

| # | 서열 (5'-3') | MW |
|-----|--|---------|
| 275 | 5'-GalNAc2-moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpssGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeAnpsmoeGnpsmoeUnpsmoeGnpsmoeCn-3' | 8957.00 |
| 276 | 5'-GalNAc6-NH-C6-moeGps(5m)moeCpsmoeApsmoeGpsmoeApsGpsGpsTpssGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeApsmoeGpsmoeTpssmoeGps(5m)moeC-3' | 9105.14 |

[0673]

| 투여량 | HBsAg 최대 감소(최저치)의 개선 |
|-----------|----------------------|
| 3×5 mg/kg | 0.4 로그 (2.5 배) |
| 1×5 mg/kg | 0.5 로그 (3.2 배) |

[0674]

[0675] 첫 번째가 3'-GalNAc-2'-MOE NPS 치환을 포함하고, 두 번째가 3'-GalNAc2'-MOE PS 치환을 갖는 2개의 올리고뉴클레오티드를 생체내에서 검사하였다. 하기 표 30은 검사 결과를 요약한다.

[0676] [표 30]

| # | 서열 (5'-3') | MW |
|-----|--|---------|
| 277 | 5'moeGps(5m)moeCpsmoeApsmoeGpsmoeApsGpsGpsTpssGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApsmoeApsmoeGpsmoeTpssmoeGps(5me)moeC-GalNAc2-3' | 9008.93 |
| 258 | 5'-mGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpssGpsApsApsGpsCpsGpsApsmoeAnpsmGnpsmoeUnpsmGnpsmoeCn-C6-NH-GalNAc6-3' | 8862.97 |

[0677]

| 서열 | 277 | 258 | 개선 |
|------------------------------|--------|--------|----------------|
| T _m (°C) | 69.9 | 77.2 | 7.3 |
| 2215 HBsAg 시험관내 EC50 (nM) | 5 | 0.7 | 7.1 배 |
| 최대 HBsAg 감소 (최저치) 3×10 mg/kg | 2.4 로그 | 3.4 로그 | 1 로그 (10 배) |
| 최대 HBeAg 감소 (최저치) 3×10 mg/kg | 1.9 로그 | 2.7 로그 | 0.8 로그 (6.3 배) |

[0678]

[0679] 첫 번째가 OME NPS 치환을 포함하고, 두 번째가 OME PS 치환을 갖는 2개의 올리고뉴클레오티드를 생체내에서 검사하였다. 하기 표 31은 도 10과 함께, 검사 결과를 요약한다. OME NPS는 OME PS보다 생체내에서 훨씬 더 강력하다.

[0680]

[표 31]

| # | 서열 (5'-3') | MW |
|------------------------------|---|----------------------|
| 278 | 5-GalNAc2- mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsm GnpsmUnpsmGnpsmCn-3' | 8502.45 |
| 279 | 5- mGps(5m)mCpsmApsmGpsmApssGpsGpsTpsGpsApsApsGps(5m)CpsGpsApssmApss mGpsmUpsmGps(5m)mC-GalNAc-3' | 8650.54 |
| OME NPS 가 OME PS 에 비해 개선됨 | 최대 HBsAg 감소 (최저치) 개선 | 최대 HBeAg 감소 (최저치) |
| 3×10 mg/kg | 0.9 로그 (8 배) | 0.5 로그 (3.2 배) |

[0681]

[0682] 하기 서열을 HBV 마우스 모델에서 검사하였다. 그 결과는 도 11a에 나타나 있다. 도 11a에서, 1×10 mg/kg 투여량에서, 3' GalNac MOE NPS는 5' GalNac MOE PS보다 0.8 로그(6 배) 더 높은 효력을 유지하였으며, 우위성은 21일간의 연구기간 중 대부분 유지되었다. 5' GalNac MOE NPS는 5' GalNac MOE PS보다 0.4 로그(2.5 배) 더 높은 효력을 유지하였으며, 우위성은 21일간의 연구기간 중 대부분 유지되었다. 도 11b에서, 3×3.3 mg/kg 투여량에서, 3' GalNac MOE NPS와 5'GalNac MOE NPS는 유사하게 행해졌으며, 모두 5' GalNac MOE PS보다 0.6 로그(4 배) 더 높은 효력을 유지하였으며, 우위성은 21일간의 연구기간 중 대부분 유지되었다.

[0683]

[표 32]

| # | 화학적 구조 | 서열 (5'-3') | MW |
|-----|---------|--|---------|
| 276 | MOE PS | 5'-GalNac6-NH-C6- moeGps(5m)moeCpsmoeApssmoeGpsmoeApsGpsGpsTpsGpsApsAps Gps(5m)CpsGpsApssmoeApssmoeGpsmoeTpssmoeGps(5m)moeC-3' | 9105.14 |
| 280 | MOE NPS | 5'-GalNAc2-moeGnpsmoeCnpsmoeApss moeGnpsmoeApssGpsGpsTpsGpsApsApsGps (5m)CpsGpsApssmoeApssmoeGnpsmoeUnps moeGnpsmoeCn-3' | 8957.00 |

[0684]

[0685] 하기 서열을 HBV 마우스 모델에서 검사하였다. 10 mg/kg의 단회 투여량의 투여 계획에 대한 결과는 도 11a에 나타나 있으며, 0, 2, 4일째의 3×3.3 mg/kg의 투여 계획에 대한 결과는 도 11b에 나타나 있다.

[0686]

[표 33]

| # | 화학적 구조 | 서열 (5'-3') | MW |
|-----|---------|--|---------|
| 276 | MOE PS | 5'-GalNac6-NH-C6- moeGps(5m)moeCpsmoeApssmoeGpsmoeApsGpsGpsTpsGpsApsAps Gps(5m)CpsGpsApssmoeApssmoeGpsmoeTpssmoeGps(5m)moeC-3' | 9105.14 |
| 281 | MOE NPS | 5'- moeGnpsmoeCnpsmoeApssmoeGnpsmoeApssGpsGpsTpsGpsApsAps Gps(5m)CpsGpsApssmoeApssmoeGnpsmoeGnpsmoeCnp-C6- NH-GalNAc6-3' | 9053.85 |
| 282 | MOE NPS | 5'-GalNAc2- moeGnpsmoeCnpsmoeApssmoeGnpsmoeApssGpsGpsTpsGpsApsAps Gps(5m)CpsGpsApssmoeApssmoeGnpsmoeUnps moeGnpsmoeCn-3' | 8957.00 |

[0687]

[0688] 하기 서열을 HBV 마우스 모델에서 검사하였다. 우측 컬럼의 값은 0, 2, 4일째의 $3 \times 10 \text{ mg/kg}$ 투여 시의 최대 HBsAg 로그 감소를 나타낸다.

[0689] [표 34]

| # | 화학적 구조 | 서열 5'-3' | 최대 HBsAg 감소 (최저치) | MW |
|-----|---------|---|-------------------|---------|
| 283 | 데옥시 NPS | 5'-GalNAc-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGps GpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsAnpsGnpsTnpsGnpsCn-3' | 1.1 | 8312.38 |
| 265 | MOE NPS | 5'-GalNAc- moeGnpsmoeCnpsmoeAnpsmoeGnpsmoeAnpsGpsGpsTpsGp sApsApsGpsCpsGpsApsmoeAnpsmoeGnpsmoeUnpsmoeGnp smoeCn-3' | 3.1 | 9037.17 |

[0690]

[0691] 하기 서열을 HBV 마우스 모델에서 검사하였다. 우측 컬럼의 값은 0, 2, 4일째의 $3 \times 10 \text{ mg/kg}$ 투여 시의 최대 HBsAg 로그 감소를 나타낸다.

[0692] [표 35]

| 번호 | 표적 HBV 영역 | 화학적 구조 | 서열 5'-3' | 최대 HBsAg 로그 감소 (최저치) | MW |
|-----|-----------|-----------|--|----------------------|---------|
| 283 | DR2 #1 | 데옥시 NPS | 5'-GalNAc-GnpsCnpsAnpsGnpsAnpsGps GpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsAnpsGn psTnpsGnpsCn-3' | 1.1 | 8312.38 |
| 284 | DR2 #1 | OME NPS | 5'-GalNAc- mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGps GpsTpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnps mGnpsmUnpsmGnpsmCn-3' | 2.1 | 8598.62 |
| 285 | DR2 #1 | F NPS | 5'-GalNAc- fGnpsfCnpsfAnpsfAnpsGpsCpsGpsTpsG psApsApsGpsCpsGpsApsfAnpsfGnpsfUnps fGnps-3nh2-fC-3' | 2.5 | 8478.26 |
| 286 | DR2 #1 | Ara F NPS | 5'-GalNAc- afGnpsafCnpsafAnpsafGnpsafAnpsGpsGps TpsGpsApsApsGpsCpsGpsApsafAnpsafGn psafTnpsafGnpsafCn-3' | 0.5 | 8492.29 |
| 287 | DR2 #2 | 데옥시 NPS | 5'-GalNAc- dTnpsGnpsCnpsAnpsGnpsApsGpsGpsTps GpsApsApsGpsCpsGpsAnpsAnpsGnpsTnp s-3nh2-G-3' | 1.1 | 8327.29 |
| 288 | DR2 #2 | OME NPS | 5'-GalNAc- mUnpsmGnpsmCnpsmAnpsmGnpsApsGps GpsTpsGpsApsApsGpsCps GpsmAnpsmAnpsmGnpsmUnpsmGn-3' | 2.1 | 8599.60 |
| 289 | DR2 #2 | F NPS | 5'-GalNAc- fUnpsfGnpsfCnpsfAnpsfGnpsApsGpsGpsT psGpsApsApsGpsCpsGpsfAnpsfGnps fUnps-3nh2-fG-3' | 2.4 | 8479.24 |
| 290 | 프리-폴리 A | OME NPS | 5'-GalNAc- mGnpsmCnpsmUnpsmCnpsmAnpsAps ApsTpsTps5MeCpsTpsTpsApsmUnpsm AnpsmAnpsmGnpsmGnpsmGn-3' | 1.1 | 8807.84 |
| 291 | 프리-폴리 A | MOE NPS | 5'-GalNAc- moeGnpsmoeCnpsmoeUnpsmoeCnpsmoeC npsApsApsApsTpsTps5MeCpsTpsTpsA psmoeUnpsmoeAnpsmoeAnpsmoeGnpsmo eGnpsmoeGn-3' | 2.0 | 9292.42 |

[0693]

[0694] MOE/NPS 및 MOE/PS 치환을 갖는 하기 오리고머를 (1) HepG2.2.15 HBsAg 감소 효력 비교, (2) HepG2.117 HBV DNA 감소 효력 비교, (3) 인간 초대 간세포 (PHH) HBsAg 감소 효력 비교, (4) 인간 초대 간세포 (PHH) HBeAg 감소 효력 비교를 이용하여 검사하였다.

[0695]

[표 36]

| 번호 | 서열(5'-3') | 1 2215 HBsAg EC50 (nM) | 2 2117 HBV DNA EC50 (nM) | 3 PHH HBsAg EC50 (nM) | 4 PHH HBeAg EC50 (nM) | MW |
|-----|--|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| 292 | 5'-moeGps(5m)moeCpssmoeApsmoeGps smoeApsGpsGpsTpssGpsApsApsGps (5m)CpsGpsApsmoeApsmoeGpsmo eTpssmoeGps(5m)moeC-3' | 5.1 | 11.4 | 16.2 | 20.1 | 7344.19 |
| 293 | 5'-moeGnpssmoeCpssmoeAnpsmoeGps moeAnpsGpsGpsTpssGpsApsApsGps (5m)CpsGpsApsmoeApsmoeGpsm oeUnpsmoeGnpssmoeCn-3' | 0.43 | 1.9 | 1.7 | 2.5 | 7292.26 |

[0696]

[0697]

[표 37]

| 번호 | 화학적 구조 | MW | 서열 |
|-----|----------------------------------|---------|--|
| 294 | 3'GalNac에 대한 OPO 결합을 갖는 F NPS | 8507.3 | 5'-fGnps(5m)fCnpsfAnpsfGnpsfAnpsGpsGpsTpssGpsApsApsGps CpsGpsApsfAnpsfGnpsfTnpsfGnpsfC-C6-NH-GalNac6-3' |
| 295 | 3'GalNac에 대한 NPO 결합을 갖는 F NPS | 8492.29 | 5'-fGnpsfCnpsfAnpsfGnpsfAnpsGpsGpsTpssGpsApsApsGps(5m)C psGpsApsfAnpsfGnpsfUnpsfGnpsfCnp-C6-NH-GalNac6-3' |

[0698]

[0699]

도 12a에 나타낸 바와 같이, $1 \times 10 \text{ mg/kg}$ 에서, 3'GalNac에 대한 OPO 결합을 갖는 F NPS는 일정한 시점에서 1.2 로그(16배)만큼 높게 NPO 결합을 갖는 F NPS를 유의하게 능가하였다.

[0700]

[표 38]

| 번호 | 화학적 구조 | MW | 서열 |
|-----|------------------------------------|---------|---|
| 296 | 3'GalNac에 대한 NPO 결합을 갖는 OME NPS | 8614.39 | 5-mGnpsmCnpsmAnps mGnpsmAnpsGps GpsTpssGps ApsApsGps (5m)CpsGpsAps mAnpsmGnpsmUnps mGnpsmCnp-C6-NH-GalNac6-3 |
| 297 | 3'GalNac에 대한 OPO 결합을 갖는 OME NPS | 8614.43 | 5-mGnpsmCnpsmAnps mGnpsmAnpsGps GpsTpssGps ApsApsGps (5m)CpsGpsAps mAnpsmGnpsmUnps mGnpsmC-C6-NH-GalNac6-3 |

[0701]

[0702]

도 12b에 나타낸 바와 같이, $1 \times 10 \text{ mg/kg}$ 에서, 3'GalNac에 대한 OPO 결합을 갖는 OME NPS는 일정한 시점에서 0.7 로그(5배)만큼 높게 NPO 결합을 갖는 OME NPS를 유의하게 능가하였다.

[0703]

[표 39]

| 번호 | 화학적 구조 | MW | 서열 |
|-----|---------------------------------------|---------|---|
| 298 | 3'GalNac에 대한 NPO 결합을 갖는 MOE NPS | 9053.85 | 5'-moeGnpsmoeCnpsmoeAnps moeGnpsmoeAnpsGps GpsTpssGps ApsApsGps (5m)CpsGpsAps moeAnpsmoeGnpsmoeUnps moeGnpsmoeCnp-C6-NH- GalNac6-3' |
| 299 | 3'GalNac에 대한 OPO 결합을 갖는 MOE NPS | 9069.62 | 5'-moeGnpsmoeCnpsmoeAnps moeGnpsmoeAnpsGps GpsTpssGps ApsApsGps (5m)CpsGpsAps moeAnpsmoeGnpsmoeUnps moeGnps(5m)moeC-C6-NH- GalNac6-3' |

[0704]

[표 40]

| 번호 | 화학적 구조 | MW | 서열 |
|-----|----------------------|---------|---|
| 300 | 5' GalNac MOE NPS | 8955.48 | 5-GalNAc2-moeGnpsmoeCnpsmoeAnps moeGnpsmoeAnpsGps GpsTpssGps ApsApsGps (5m)CpsGpsAps moeAnpsmoeGnpsmoeUnps moeGnpsmoeCn-3 |
| 301 | 5' GalNac OEt NPS | 8697.6 | 5-GalNAc2-etoGnpseto(5m)CnpsetoAnps etoGnpsetoAnpsGps GpsTpssGps ApsApsGps (5m)CpsGpsAps etoAnpsetoGnpsetoTnps etoGnpseto(5m)Cn-3' |

[0705]

도 12c에 나타낸 바와 같이, $1 \times 10 \text{ mg/kg}$ 에서, OEt NPS는 MOE NPS만큼 효과적이다.

[0708]

[표 41]

| 번호 | 서열 5'-3' | 변형 | MW | 2215 HBsAg EC50 (μ M) | 2215 HBsAg CC50 (μ M) |
|-----|--|----------------------------|--------|----------------------------------|----------------------------------|
| 302 | 5-mGnpsmCnps2-4-OCH ₂ AnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGpsApsGpsCpsGpsAps2-4-OCH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | x2 3'-NH-LNA-A를 갖는 항 DR-1 | 6835.3 | 0.0008 | 0.0148 |
| 303 | 5-mGnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGpsApsGpsCpsGpsAps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | x2 3'-NH-ENA-A를 갖는 항 DR-1 | 6862.0 | 0.00067 | 0.0256 |
| 304 | 5-mGnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ Ans ₂ GpsGpsTpGpsApsGpsCpsGpsAps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | x3 3'-NH-ENA-A를 갖는 항 DR-1 | 6874.7 | 0.0009 | 0.0214 |
| 305 | 5-mGnpsmCnpsmAnpsmGnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsGpsGpsTpGpsApsApsGpsCpsGpsAps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | x2 3'-NH-ENA-A를 갖는 항 DR-1 | 6863.3 | 0.00029 | 0.0226 |
| 306 | 5-mGnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsApsTpGpsTpGpsTpGpsTpGpsmAnpsmUnpsmAnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mG-3 | x2 3'-NH-ENA-A를 갖는 프리 폴리 A | 7116.0 | 0.0005 | >1.00 |
| 307 | 5-mGnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsApsApsTpGpsTpGpsTpGpsTpGps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmUnpsmAnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmGnps3-NH ₂ mG-3 | x3 3'-NH-ENA-A를 갖는 프리 폴리 A | 7128.6 | 0.00055 | >1.00 |
| 308 | 5-mGnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsApsApsTpGpsTpGpsTpGpsTpGps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmUnpsmAnpsmGnpsmGnps3-NH ₂ mG-3 | x3 3'-NH-ENA-A를 갖는 프리 폴리 A | 7127.9 | 0.0006 | >1.00 |

[0709]

[0710]

[표 42]

| 번호 | 올리고뉴클레오티드 (5'-3') | 변형 | 2215 HBsAg EC50 (μ M) | 2215 HBsAg CC50 (μ M) |
|-----|--|--|----------------------------------|-------------------------------|
| XX | 5-mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | 대조군 | --- | --- |
| 309 | 5-2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | 3'-NH-ENA-G(1+1)를 갖는 DR-1 | 0.0013 | 0.0553 |
| 310 | 5-2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnpsmAnps2-4-OCH ₂ CH ₂ GnpsmUnpsmAnps2-4 OCH ₂ CH ₂ Gnps3-NH ₂ mC-3 | 3'-NH-ENA-G 2+2 3'-NH-ENA-G를 갖는 DR-1 | 0.0006 | 0.0230 |
| 311 | 5-2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGpsApsApsGpsCsGpsApsmAnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | 3'-ENA-G 및 3'-ENA A(1+1)를 갖는 DR-1 비 대칭 | 0.00078 | 0.0305 |
| 312 | 5-2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnps2-4-OCH ₂ CH ₂ AnpsApsApsTpGpsTpGpsTpGpsmAnpsmUnpsmAnps2-4 OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsm2-4 OCH ₂ CH ₂ Gnps3-NH ₂ mG-3 | 1+1/1+1 3'-NH-ENA-G+A를 갖는 프리 폴리 A | 0.0015 | >1.00 |
| 313 | 5-2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnpsmUnpsmCnpsmCnpsmAnpsApsApsTpGpsTpGpsTpGpsmAnpsmUnpsmAnpsmAnpsmGnpsm2-4 OCH ₂ CH ₂ Gnps3-NH ₂ mG-3 | 3'-NH-ENA-G 1+1을 갖는 프리 폴리 A | 0.0017 | >1.00 |

[0711]

[0712]

[표 43]

| 번호 | 실측치 MW: | 올리고뉴클레오티드 (5'-3') | 변형 | HPLC 순도 | 2215 HBsAg EC50 (μ M) | 2215 HBsAg CC50 (μ M) |
|-----|------------|--|----------------|------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 314 | 6838.8 | 5-mGnpsmCnpsmAnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmUnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | 대조군 | 86% | --- | --- |
| 315 | 6902.9 | 5-mGnps2-4 OCH ₂ CH ₂ (5me)CnpsmAnps2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmAnpsGpsGpsTpGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmUnpsmGnps2-4 OCH ₂ CH ₂ TnpsmGnps3-NH ₂ mC-3 | DR-1 2+1 | 83% | 0.0033 | >1.00 |
| 316 | 6914.8 | 5-2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnps2-4 OCH ₂ CH ₂ AnpsmGnpsmAnpsGpsGpsTpGpsApsApsGpsCpsGpsApsmAnpsmGnps2-4 OCH ₂ CH ₂ TnpsmGnps2-4 OCH ₂ CH ₂ -NH ₂ (5me)C-3 | DR-1 2+2 | 94% | 0.0043 0.0025 | >1.00 |
| 317 | 7169.0 | 5-2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmCnps2-4 OCH ₂ CH ₂ TnpsmCnpsmCnpsmAnpsApsApsTpGpsTpGpsTpGpsmAnpsTnpsmAnps2-4 OCH ₂ CH ₂ TnpsmAnpsmAnpsmGnps2-4 OCH ₂ CH ₂ Gnps3-NH ₂ mG-3 | 프리 폴리 A 2+2 | 84% | 0.0025 | >1.00 |
| 318 | 7182.2 | 5-mGnps2-4 OCH ₂ CH ₂ (5me)CnpsmUnpsm2-4 OCH ₂ CH ₂ (5me)CnpsmCnpsmAnpsApsApsTpGpsTpGpsTpGpsmAnps2-4 OCH ₂ CH ₂ GnpsmGnps3-NH ₂ mG-3 | 프리 폴리 A 2+2 | 95% | 0.0051 | >1.00 |

[0713]

[0714]

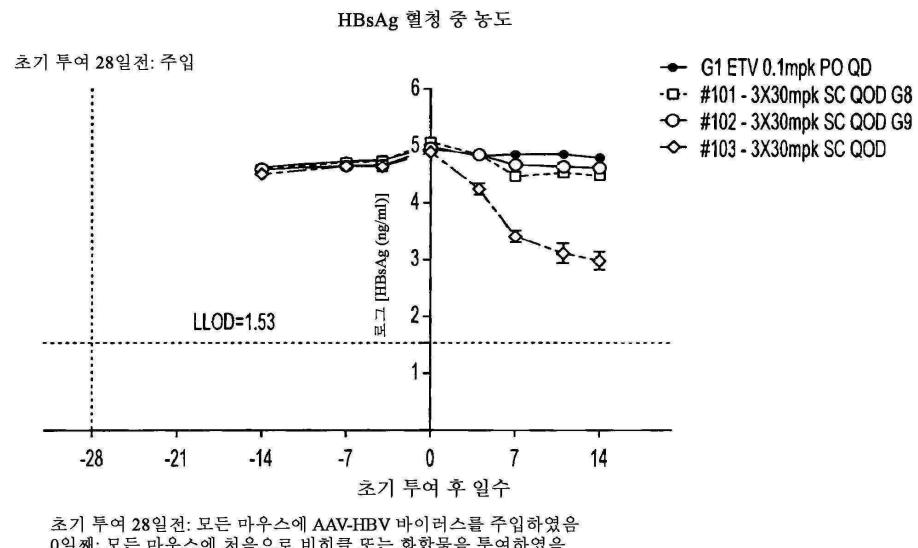
일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 또한 표 1 내지 표 43에 기재된 서열의 변형과는 관계없이, 표 1 내지 표 43에 기재된 핵산염기 서열로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 또한 표 1 내지 표 43에 기재된 서열의 변형과는 관계없이, 표 1 내지 표 43에 기재된 서열로부터 선택되는 핵산염기 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 1, 2, 3, 4, 5개의 핵산염기는 표 1 내지 표 43에 기재된 서열의 변형과는 관계없이, 표 1 내지 표 43에 기재된 서열과 상이하다.

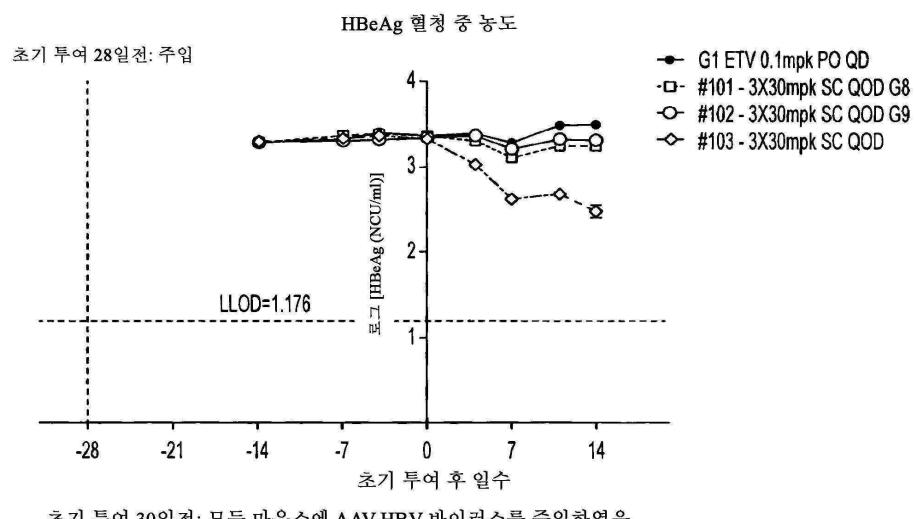
[0715]

일부 실시 형태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 또한 표 1 내지 표 43에 기재된 서열의 핵산염기와는 관계없이, 표 1 내지 표 43에 기재된 뉴클레오티드 서열로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 또한 표 1 내지 표 43에 기재된 서열의 핵산염기와는 관계없이, 표 1 내지 표 43에 기재된 서열로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 1, 2, 3, 4, 5개의 핵산염기는 표 1 내지 표 43에 기재된 서열의 변형과는 관계없이, 표 1 내지 표 43에 기재된 서열과 상이하다.

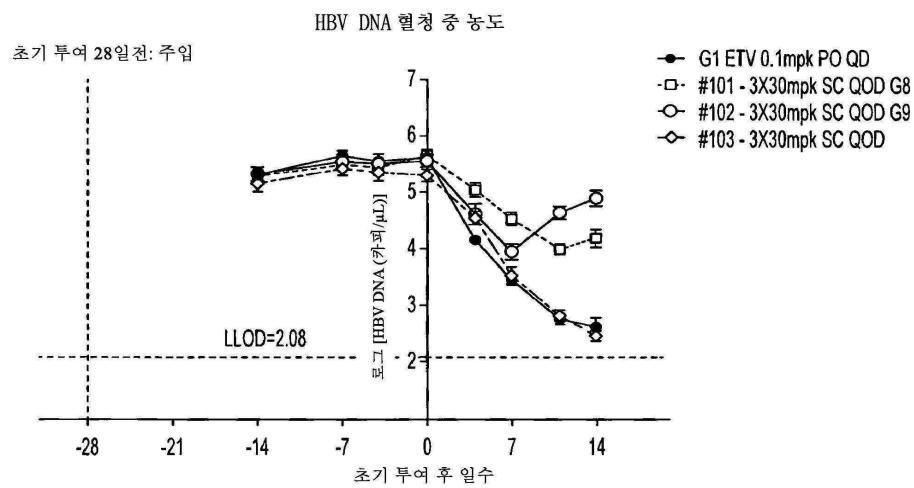
도면

도면 1a



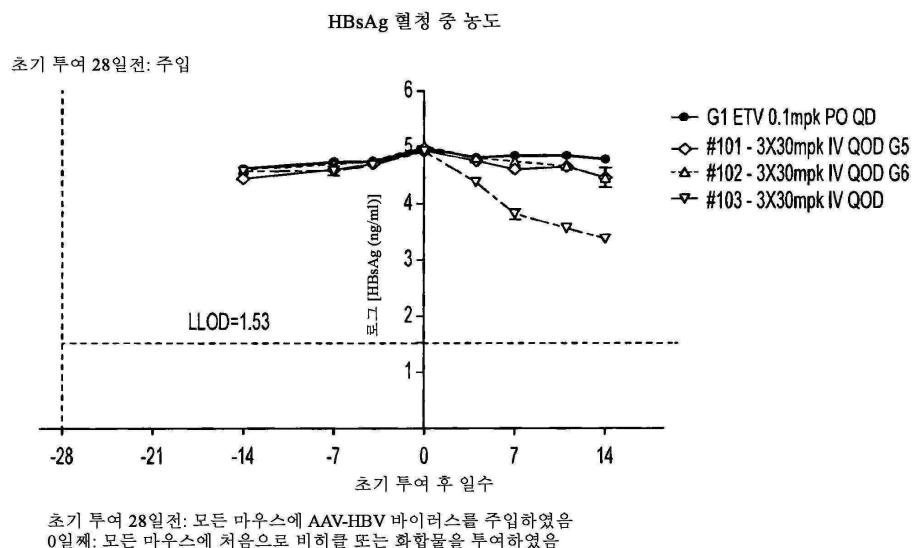
도면1b

초기 투여 30일전: 모든 마우스에 AAV-HBV 바이러스를 주입하였음
0일째: 모든 마우스에 처음으로 비히클 또는 화합물을 투여하였음

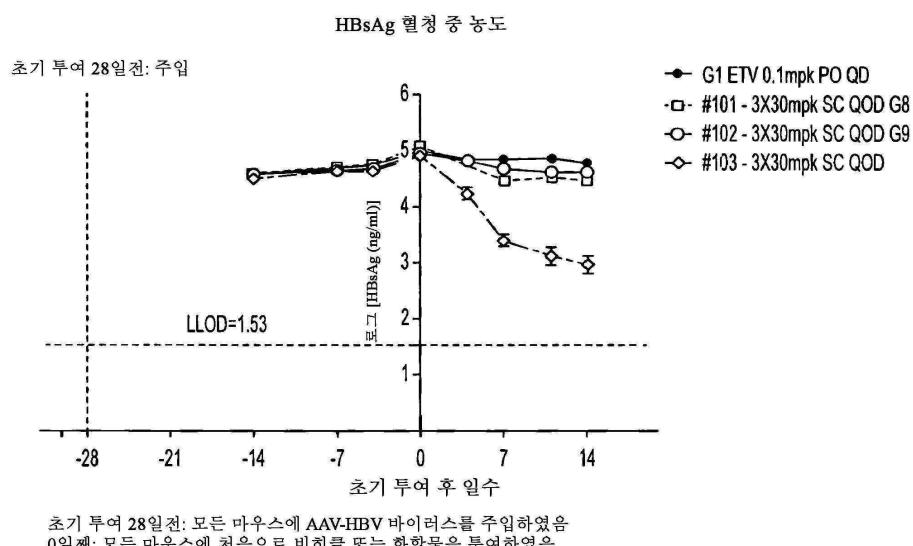
도면1c

초기 투여 28일 전: 모든 마우스에 AAV-HBV 바이러스를 주입하였음
0일째: 모든 마우스에 처음으로 비히클 또는 화합물을 투여하였음

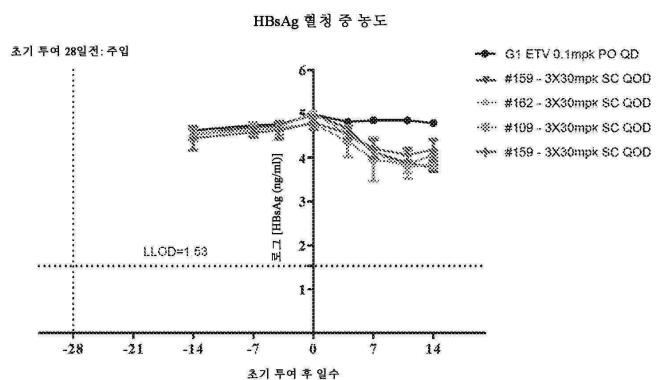
도면2a



도면2b

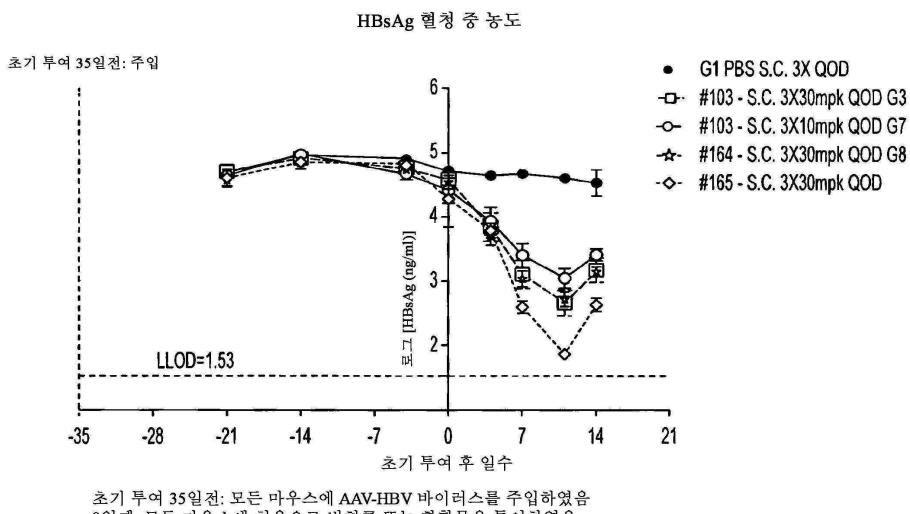


도면3

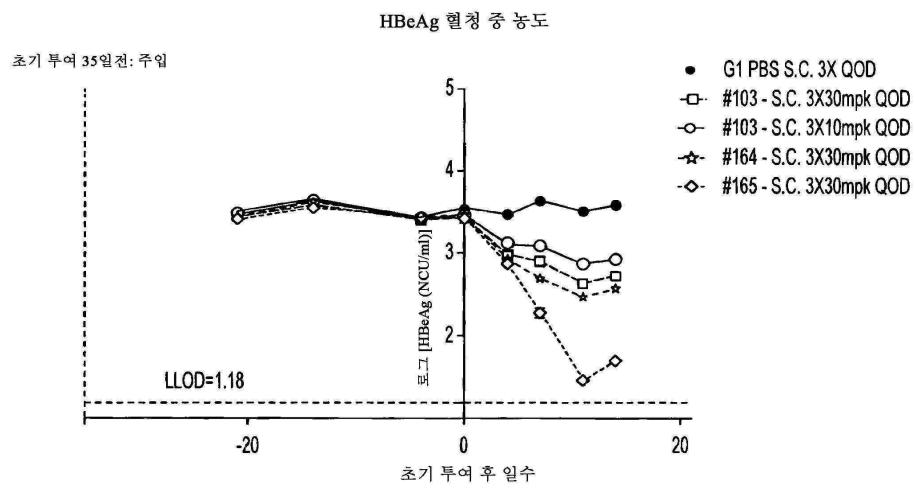


| | |
|--|---|
| | $5'-mGpsmAp smUp smUp smAp smGpsGpsCpsApsGpsGpsGpsTp smGpsmAp smAp smAp smAp smG-GalNAc-3'$ |
| | $5'mAp smAp smGpsmAp smGpsGpsTp sGpsGps5meCpsGps5meCps5meCps5meCps5memCpsmGpsmUp smGpsmG-GalNac 3'$ |
| | $5'5memCpsmUp smAp smGmGpsApsGpsTp sTp s5meCps5meCps5meCpsApsGp smUp smAp smUp smGpsmG-GalNac 3'$ |
| | |

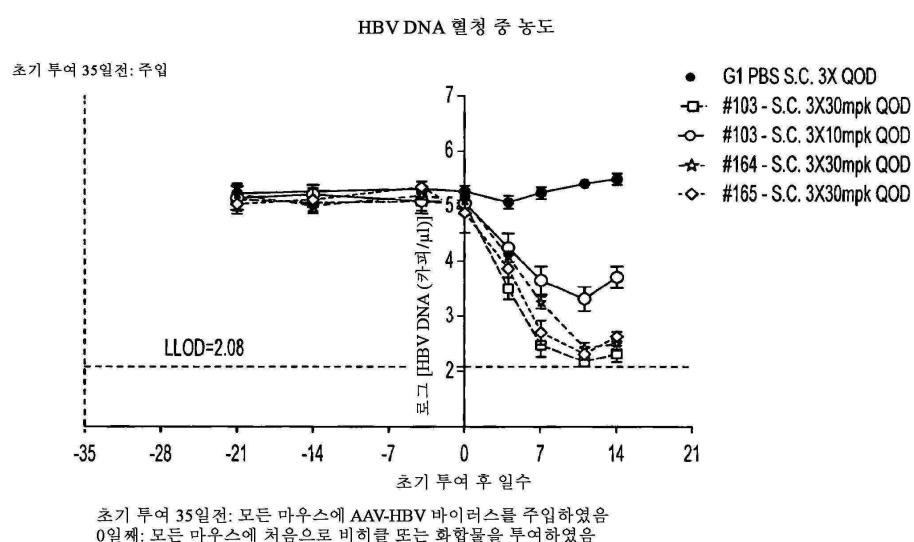
도면4a



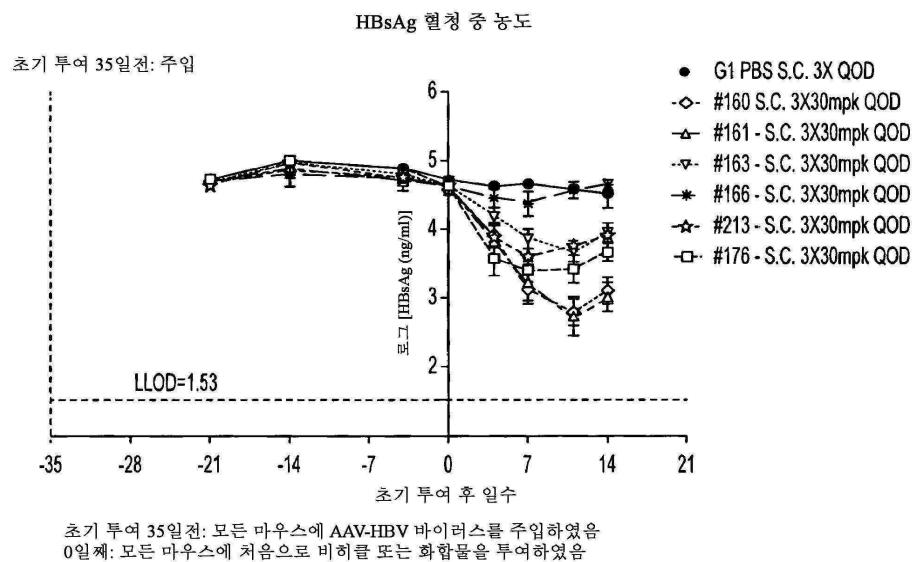
도면4b



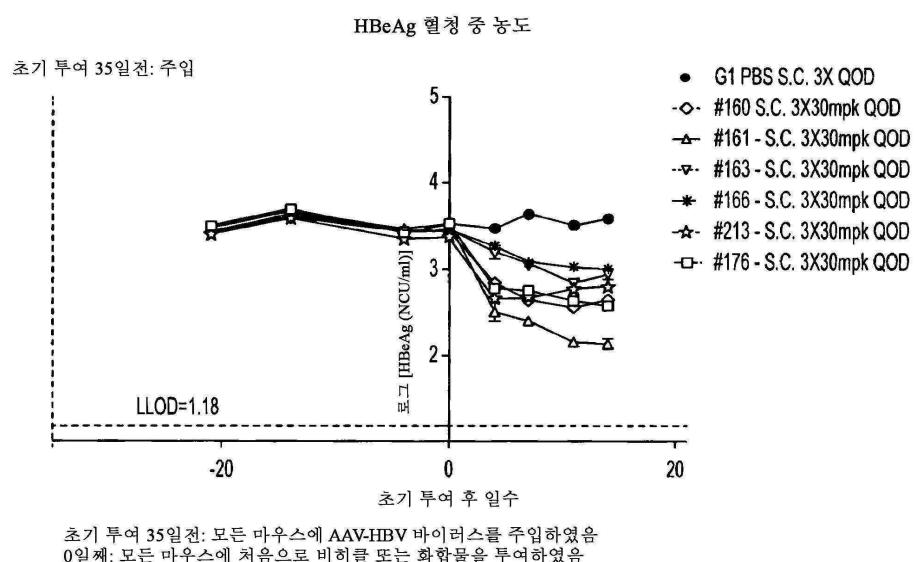
도면4c



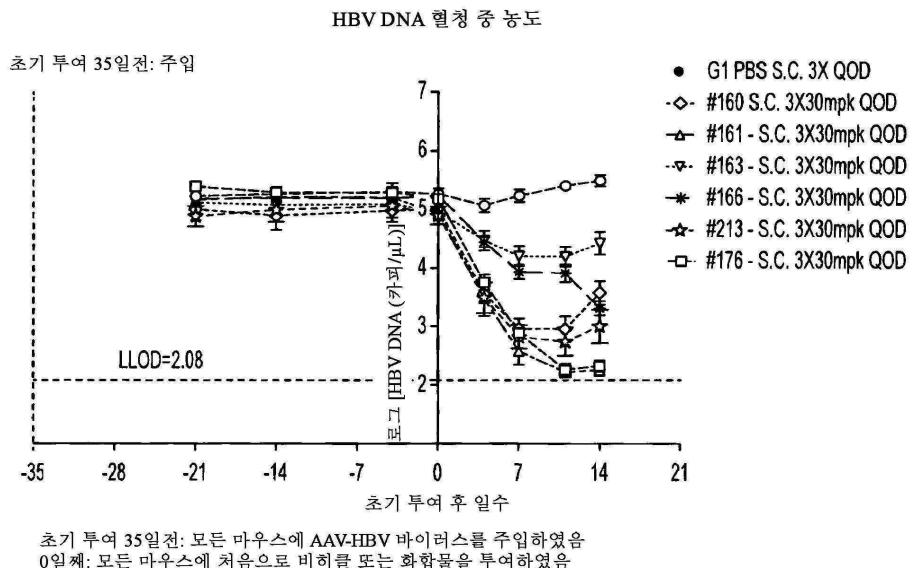
도면5a



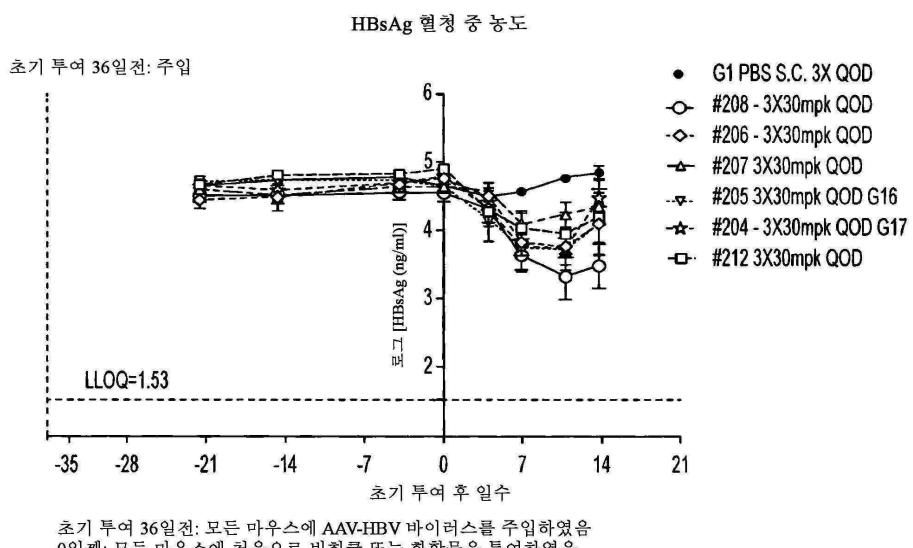
도면5b



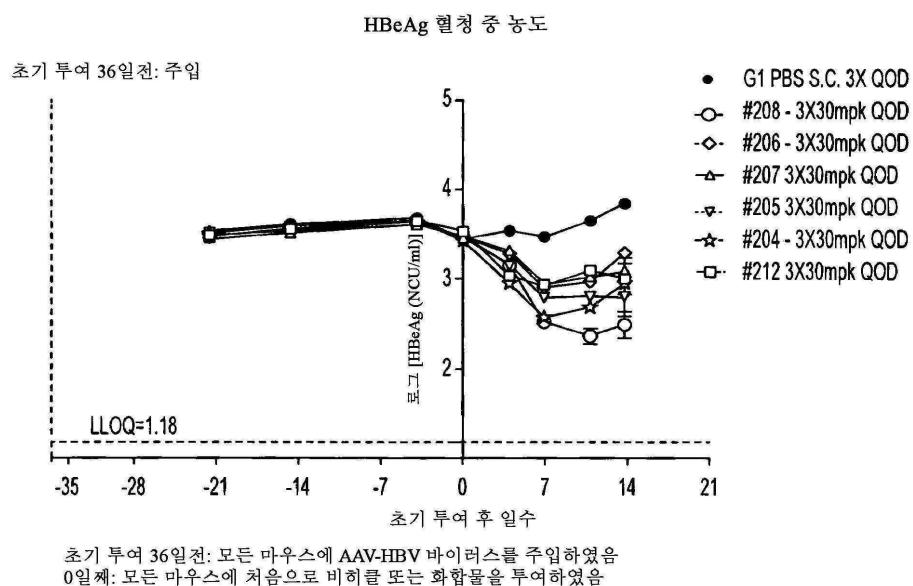
도면5c



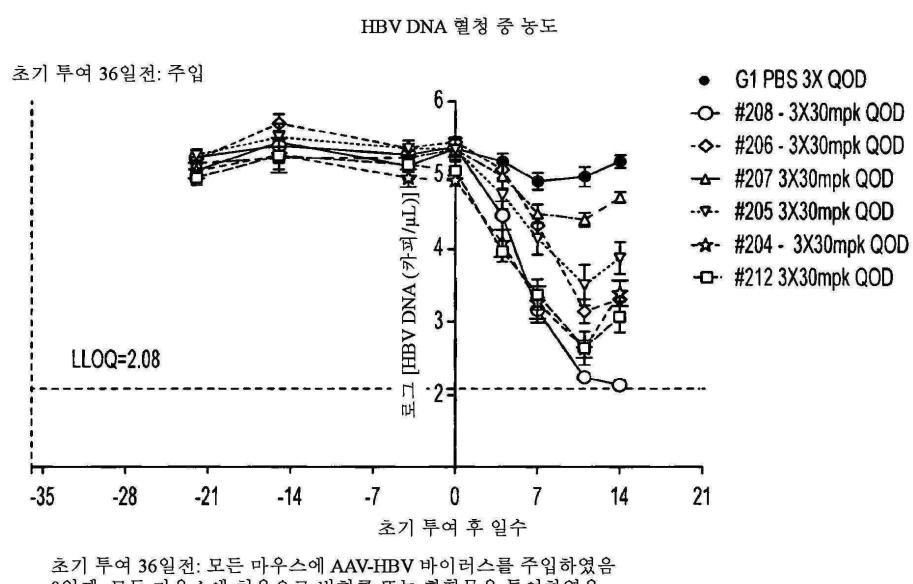
도면6a



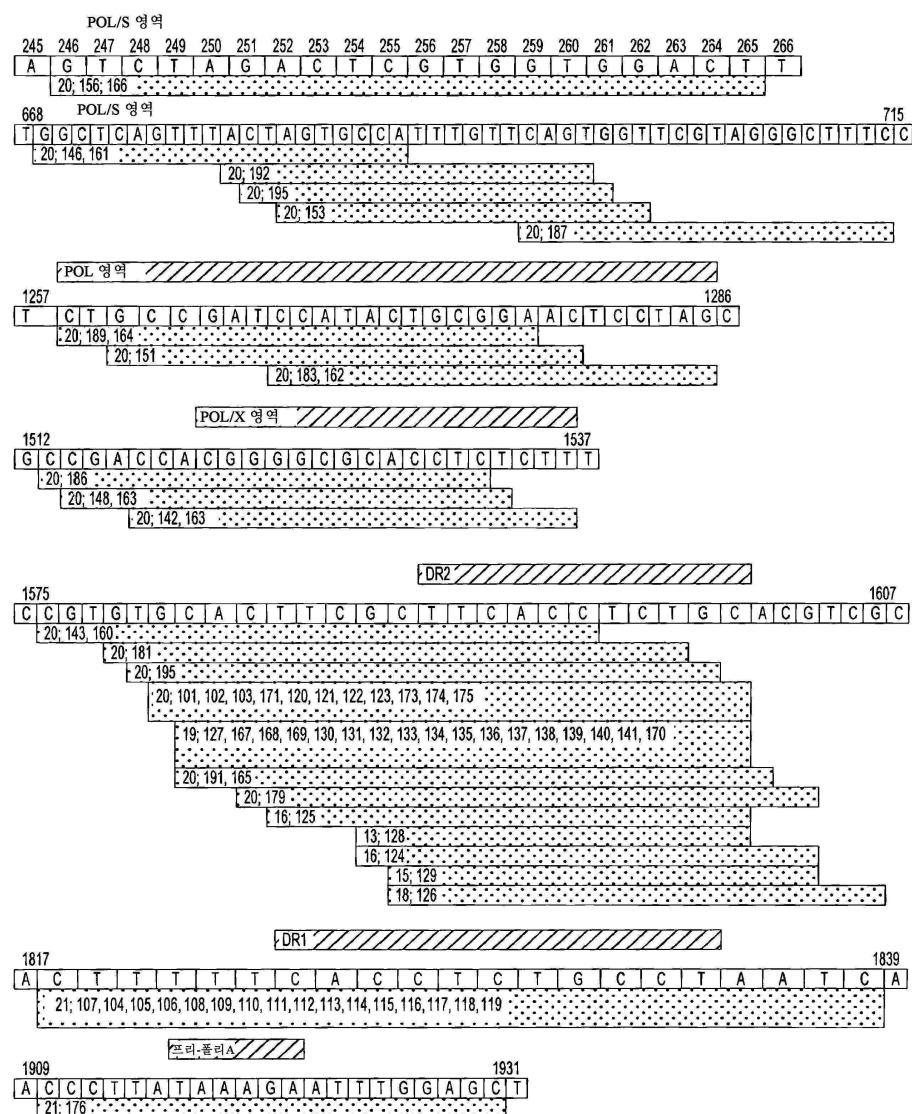
도면6b



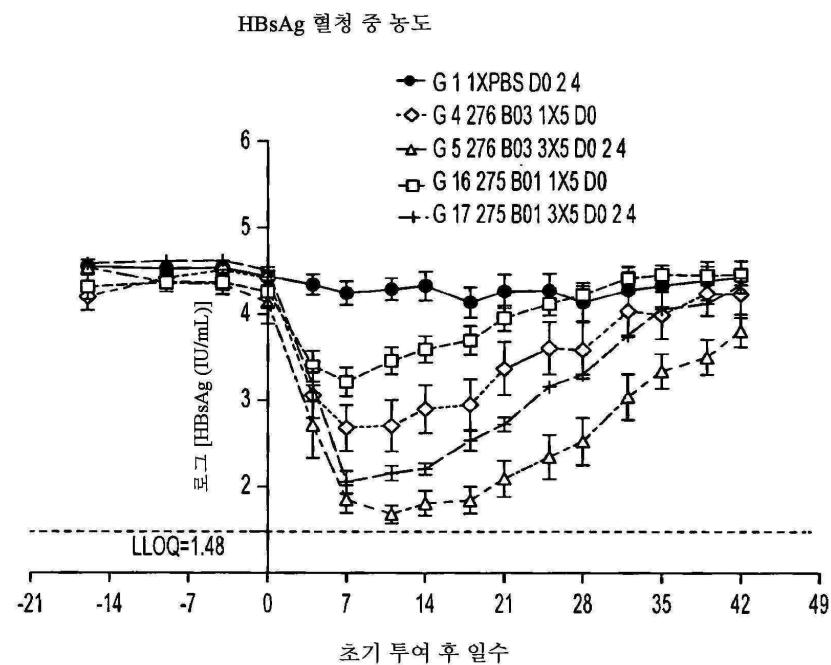
도면6c



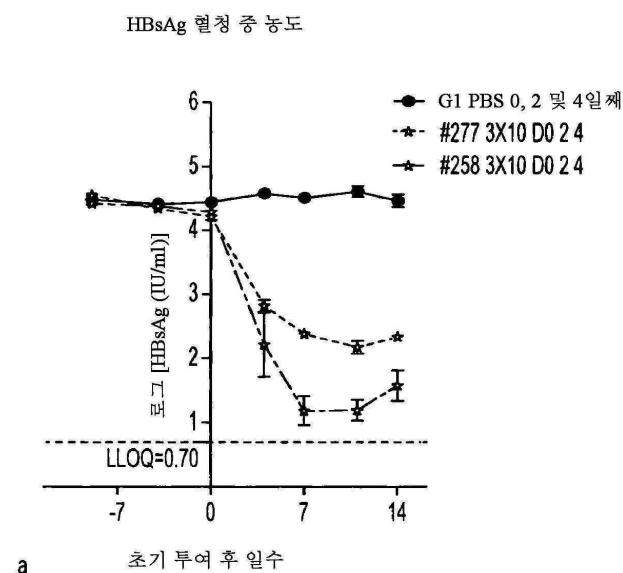
도면7



도면8



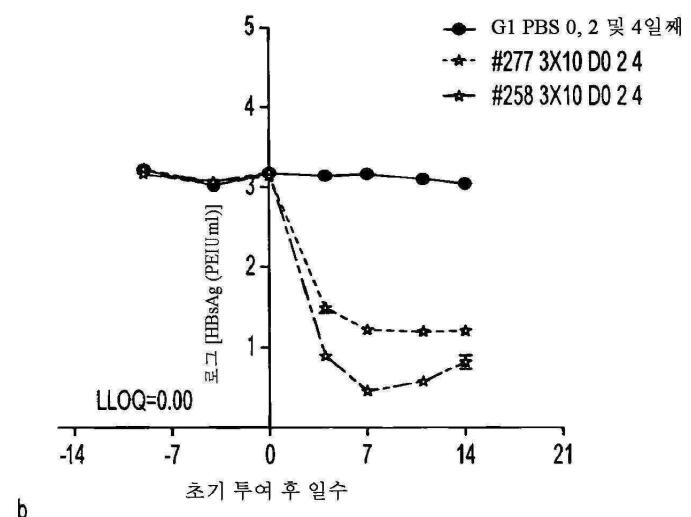
도면9a



a

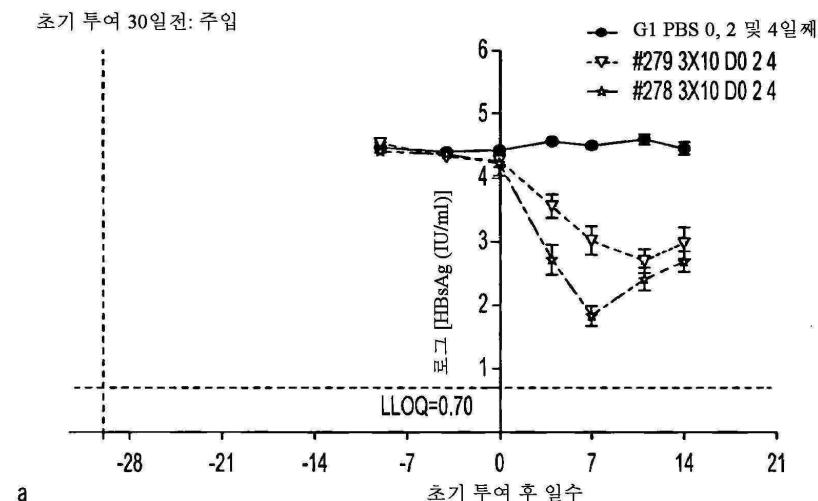
도면9b

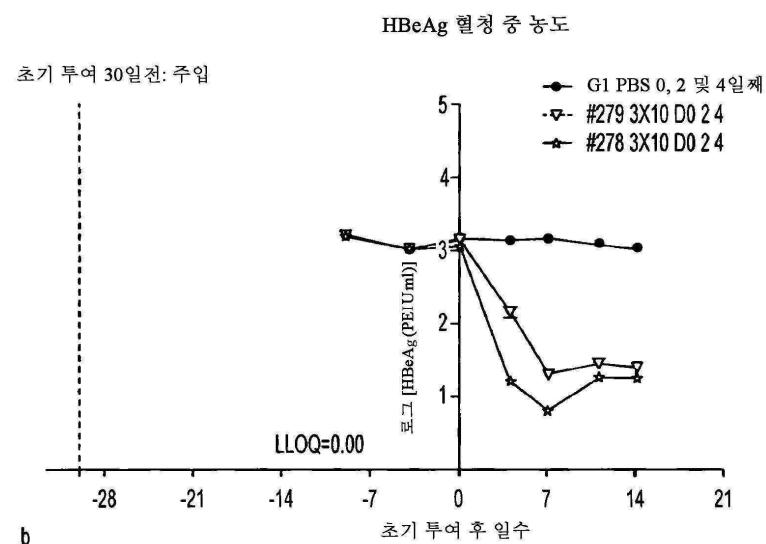
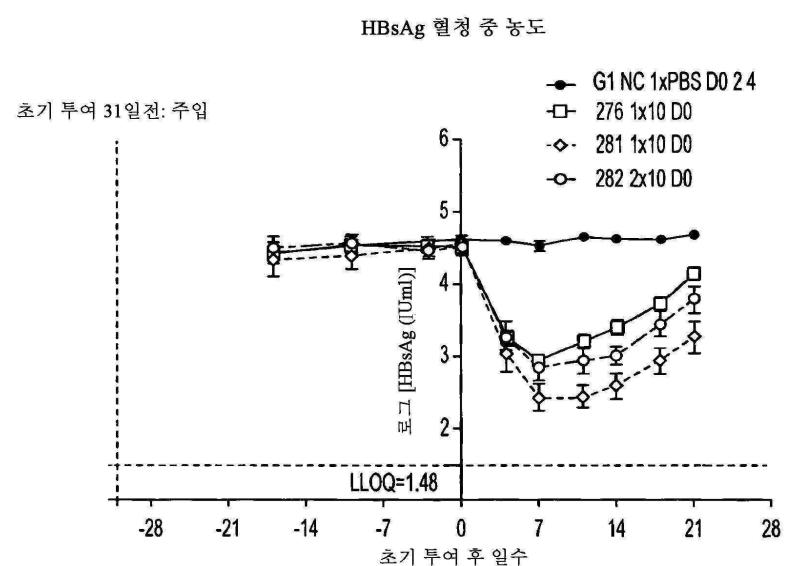
HBcAg 혈청 중 농도



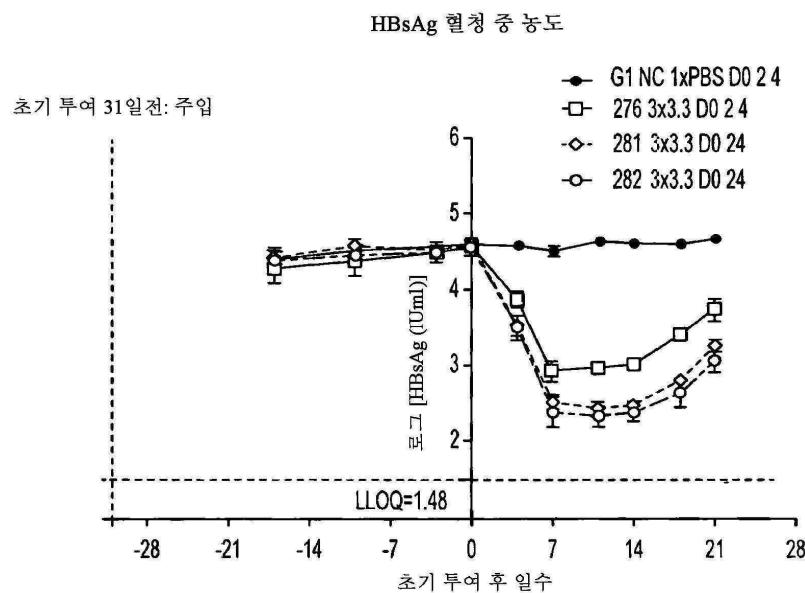
도면10a

HBsAg 혈청 중 농도

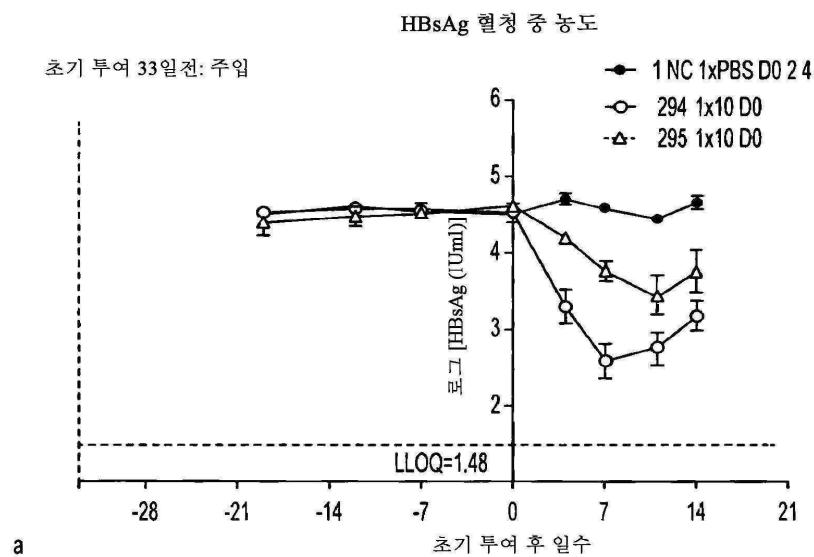


도면10b**도면11a**

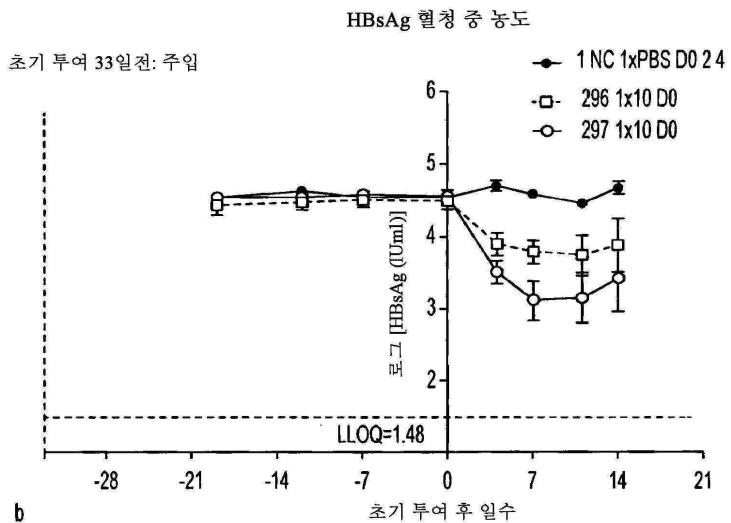
도면11b



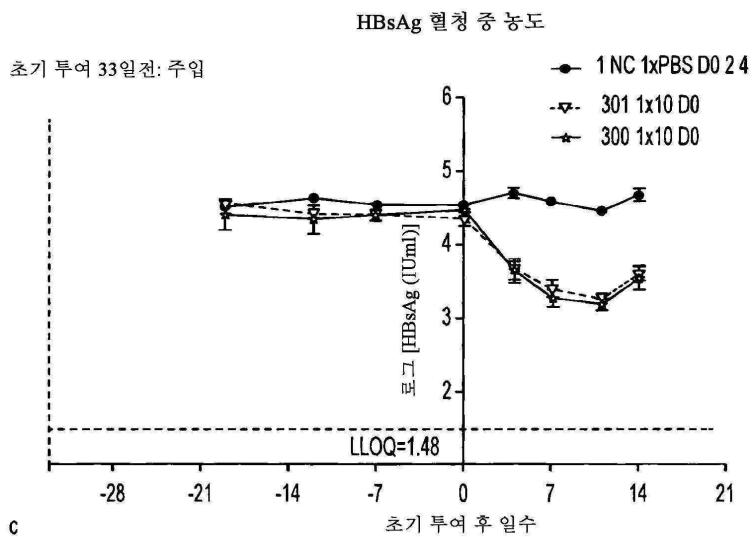
도면12a



도면12b



도면12c



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALIOS BIOPHARMA, INC.

<120> MODIFIED OLIGONUCLEOTIDES AND METHODS OF USE

<130> ALP0039W01

<140> PCT/US2017/051644

<141> 2017-09-14

<150> 62/394,739

<151> 2016-09-14

<150> 62/394,738

<151> 2016-09-14

<160> 598

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 3

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 4

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 4

gauuaggcag aggtaaaaaa g

21

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 5

gauuaggcag aggtaaaaaa g

21

<210> 6

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 6

gauuaggcag aggtaaaaaa g

21

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 7

gauuaggcag aggtaaaaaa g 21

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 8

gauuaggcag aggtaaaaaa g 21

<210> 9

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 9

gauuaggcag aggtaaaaaa g 21

<210> 10

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 10

gnuungcag aggtgaaaaa g 21

<210> 11

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 11

gauuaggcag aggtgaannn g 21

<210> 12

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 12

gauuaggcag aggtgnnnn g

21

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 13

gnuungcag aggtgaannn g

21

<210> 14

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><

221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 14

gnuungcag aggtgaaaaa g

21

<210> 15

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 15

gnuungcag aggtgaaaaa g

21

<210> 16

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 16

gauuaggcag aggtgaannn g

21

<210> 17

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 17

gauuaggcag aggtgnnnnn g

21

<210> 18

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 18

gnuungcag aggtgaannn g 21

<210> 19

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 19

gnuungcag aggtgnnnnn g 21

<210> 20

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 20

gcagaggta agcgangugc 20

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><

221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 21

gcagaggta agcgnngugc

20

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 22

gcagnggtga agcgnngugc

20

<210> 23

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223>

2,6-diaminopurine

<400> 23

gcngnggtga agcgnngugc

20

<210> 24

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 24

cgtgcagagg tgaagg

16

<210> 25

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 25

gcagagggtga agcgaag

16

<210> 26

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 26

cgacgtgcag aggtgaag

18

<210> 27

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 27

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 28

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 28

gcagaggta agc

13

<210> 29

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 29

cgtgcagagg tgaag

15

<210> 30

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 30

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 31

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 31

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 32

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 32

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 33

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 33

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 34

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 34
gcagaggta agcgaagtg 19
<210> 35
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 35
gcagaggta agcgaagtg 19
<210> 36
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 36
gcagaggta agcgaagtg 19
<210> 37
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 37
gcagaggta agcgaagtg 19
<210> 38
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 38

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 39

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 39

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 40

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 40

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 41

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 41

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 42

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 42

| | |
|--|----|
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |
| <210> 43 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 43 | |
| aaagagaggtg cggcccgugg | 20 |
| <210> 44 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 44 | |
| ggugaaggcga agtgcacacg | 20 |
| <210> 45 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 45 | |
| cggcagagg tgaaggcgaag | 20 |
| <210> 46 | |
| <211> 20 | |

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 46

| | |
|------------------------|----|
| agagggtgaag cgaagugcac | 20 |
|------------------------|----|

<210> 47

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 47

| | |
|-----------------------|----|
| uggcactagt aaactgagcc | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 48

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 48

| | |
|-----------------------|----|
| cuaggagttc cgcauguagg | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 49

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 49

agaggtgcgc cccgtggucg 20

<210> 50

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 50

gaggugcgcc ccgtggucgg 20

<210> 51

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 51

gaaagcccta cgaaccacug 20

<210> 52

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 52

guuccgcgt atggauccgc 20

<210> 53

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 53

uccgcgttat ggatcggcag 20

<210> 54

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 54

accactgaac aaatggcacu 20

<210> 55

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 55

ugcagagggtg aagcgaagug 20

<210> 56

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 56

acugaacaaa tggcacuagu 20

<210> 57

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 57
aguccaccac gagtcuagac 20

<210> 58

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 58

cacugaacaa atggcacuag 20

<210> 59

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 59

cagaggtaaa gcgaaugugca 20

<210> 60

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<400> 60

aagagaggta cggccggugg 20

<210> 61

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 61

ggugaaggcga atgcacacg 20

<210> 62

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide
<400> 62

| | |
|-----------------------|----|
| uggcactagt aaactgagcc | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 63

| | |
|-------------------------|----|
| cuaggaggttc cgcaguauagg | 20 |
|-------------------------|----|

<210> 64

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 64

| | |
|-----------------------|----|
| agaggtgcgc cccgtggucg | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 65

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 65

| | |
|-----------------------|----|
| uccgcagtat ggatcgccag | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 66

ugcagaggtaaagcgaaugug

20

<210> 67

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 67

aguccaccacgagtcaugac

20

<210> 68

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 68

gcgggtgaagcgug

15

<210> 69

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 69

| | | |
|------------|------|----|
| gcgggtgaag | cgug | 15 |
|------------|------|----|

<210> 70

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 70

| | | |
|------------|------|----|
| gcgggtgaag | cgug | 15 |
|------------|------|----|

<210> 71

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 71

| | | |
|-----------|-----------|----|
| gcagaggta | agcgaagtg | 19 |
|-----------|-----------|----|

<210> 72

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 72

| | | |
|-----------|----------|----|
| gcagaggta | agcgagtg | 18 |
|-----------|----------|----|

<210> 73
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 73
gcagagggtga agcgaagtg 19
<210> 74
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 74
gcagagggtga agcgaagugc 20
<210> 75
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 75
gcagagggtga agcgaagugc 20
<210> 76
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 76

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 77

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 77

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 78

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 78

aagagaggtg cggcccgugg 20

<210> 79

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 79

ggugaagcga agtgcacacg 20

<210> 80

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 80

cgugcagagg tgaagcgaag 20

<210> 81

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 81

gugaagcgaa gtgcacacgg 20

<210> 82

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 82

agaggtgaag cgaagugcac 20

<210> 83

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 83

uggcactagt aaactgagcc 20

<210> 84

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 84

cuaggaggttc cgcaguauagg 20

<210> 85

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 85

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 86

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 86

agagggtgcgc cccgtggucg 20

<210> 87

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 87

gaggugcgcc ccgtggucgg 20

<210> 88

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 88

gaaaggcccta cgaaccacug 20

<210> 89

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 89

guuccgcagt atggauccgc 20

<210> 90

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 90

uccgcgtat ggatcgccag 20

<210> 91

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 91

accactgaac aaatggcacu 20

<210> 92

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 92

ugcagaggta aagcgaagug 20

<210> 93

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 93

acugaacaaa tggcacuagu

20

<210> 94

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 94

aguccaccac gagtcuagac

20

<210> 95

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 95

cacugaacaa atggcacuag

20

<210> 96

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 96

cagaggtgaa gcgaagugca 20

<210> 97

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 97

aagagaggtg cgcggcgg 20

<210> 98

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 98

aagagaggtg cgcggcgg 20

<210> 99

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 99
 ggugaaggcga agtgcacacg 20

<210> 100
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 100
 ggugaaggcga agtgcacacg 20

<210> 101
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 101
 uggcactagt aaactgagcc 20

<210> 102
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 102
 uggcactagt aaactgagcc 20

<210> 103

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 103

cuaggagttc cgcaguau

20

<210> 104

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 104

cuaggagttc cgcaguau

20

<210> 105

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 105

gcagaggta agcgaag

17

<210> 106

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 106
gcagaggta agcgaagtgc 20
<210> 107
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 107
cgtgcagagg tgaagcg 17
<210> 108
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 108
gcagaggta agcgaag 17
<210> 109
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 109
gcacgtgcag aggtgaagc 19
<210> 110
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 110
 gcagaggta agcgaagtgc 20
<210> 111
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
<400> 111
 gcagaggta agcg 14
<210> 112
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
<400> 112
 cgtgcagagg tgaagc 16
<210> 113
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
<400> 113
 gcagaggta agcgaagtg 19
<210> 114
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 114
uccgcgtat ggtcgccag 20
<210> 115
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 115
cuaggagttc cgcaguauagg 20

<210> 116
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 116
aagagaggtg cggccggugg 20
<210> 117
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 117
agaggtgcgc cccgtggucg 20

<210> 118

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 118

ugcagaggta aagcgaaug

20

<210> 119

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 119

gcuccaaatt cttauaagg

20

<210> 120

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 120

gcuccaaatt cttauaagg

20

<210> 121

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 121

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 122

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 122

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 123

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 123

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 124

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 124

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 125

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 125

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 126

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 126

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 127

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 127

| | |
|--|----|
| gcagaggta agcgaagugc | 20 |
| <210> 128 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 128 | |
| gcagaggta agcgaagugc | 20 |
| <210> 129 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 129 | |
| gcagaggta agcgaagugc | 20 |
| <210> 130 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 130 | |
| gcagaggta agcgaagugc | 20 |
| <210> 131 | |
| <211> 20 | |

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 131

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 132

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 132

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 133

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 133

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 134

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 134

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 135

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 135

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 136

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 136

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 137

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 137

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 138

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 138

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 139

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 139

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 140

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 140

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 141

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 141

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 142

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 142

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 143

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 143

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 144

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 144

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 145

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 145

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 146

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 146

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 147

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 147

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 148

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 148

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 149

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 149

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 150

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 150

tgcagagggtg aagcgaagtg 20

<210> 151

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 151

tgcagagggtg aagcgaagug

20

<210> 152

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 152

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 153

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 153

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 154

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 154

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 155

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 155

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 156

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 156

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 157

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 157
gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 158
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 158
gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 159
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 159
gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 160
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 160
gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 161

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 161

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagugc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 162

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 162

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagugc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 163

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 163

| | | | |
|------------|------------|---|----|
| gauuaggcag | aggtaaaaaa | g | 21 |
|------------|------------|---|----|

<210> 164

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 164

gauuaggcag aggtgaaaaa g 21

<210> 165

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 165

gauuaggcag aggtgaaaaa g 21

<210> 166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 166

gauuaggcag aggtgaaaaa g 21

<210> 167

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 167

gauuaggcag aggtaaaaaa g

21

<210> 168

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 168

gauuaggcag aggtaaaaaa g

21

<210> 169

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 169

gnuungcag aggtaaaaaa g

21

<210> 170

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 170

gauuaggcag aggtgaannn g

21

<210> 171

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 171

gauuaggcag aggtgnnnnn g

21

<210> 172

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 172

gnuungcag aggtgaannn g

21

<210> 173

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 173

gnuungcag aggtgnnnnn g

21

<210> 174

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 174

gnuungcag aggtgaaaaa g

21

<210> 175

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 175

gauuaggcag aggtgaannn g

21

<210> 176

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 176

gauuaggcag aggtgnnnn g

21

<210> 177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 177

gnuungcag aggtgaannn g

21

<210> 178

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220>

<>221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 178

gnuungcag aggtgnnnn g

21

<210> 179

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223>

2,6-diaminopurine

<400> 179

gcagaggta agcgangugc

20

<210> 180

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 180

gcagagggtga agcgnngugc 20

<210> 181

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 181

gcagnggtga agcgnngugc 20

<210> 182

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 182

gcngnggtga agcgnngugc

20

<210> 183

<211> 16

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 183

cgtgcagagg tgaagc

16

<210> 184

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 184

gcagagggtga agcgaa

16

<210> 185

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 185

cgacgtgcag aggtgaag

18

<210> 186

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 186

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 187

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 187

gcagaggta agc 13

<210> 188

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 188

cgtgcagagg tgaag 15

<210> 189

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 189

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 190

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 190

| | |
|--|----|
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |
| <210> 191 | |
| <211> 19 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 191 | |
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |
| <210> 192 | |
| <211> 19 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 192 | |
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |
| <210> 193 | |
| <211> 19 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 193 | |
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |
| <210> 194 | |
| <211> 19 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 194 | |
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |

<210> 195

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 195

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 196

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 196

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 197

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 197

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 198

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 198

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 199

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 199

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 200

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 200

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 201

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 201

aagagaggta cggcccgugg

20

<210> 202

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 202

ggugaagcga agtgcacacg 20
<210> 203
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 203
cgugcagagg tgaagcgaag 20
<210> 204
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 204
agaggtgaag cgaagugcac 20
<210> 205
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 205
uggcactagt aaactgagcc 20
<210> 206
<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 206

cuaggagttc cgcauguagg 20

<210> 207

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 207

agaggtgcgc cccgtggucg 20

<210> 208

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 208

gaggugcgcc ccgtggucgg 20

<210> 209

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 209

gaaaggcccta cgaaccacug 20

<210> 210

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 210

guuccgcagt atggauccgc 20

<210> 211

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 211

uccgcagtat ggatcgccag 20

<210> 212

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 212

accactgaac aaatggcacu 20

<210> 213

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 213

ugcagaggta aagcgaagug 20

<210> 214

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 214

acugaacaaa tggcacuagu 20

<210> 215

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 215

aguccaccac gagtcuagac 20

<210> 216

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 216

cacugaacaa atggcacuag 20

<210> 217

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 217

cagagggtgaa gcgaagugca 20

<210> 218

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 218

aagagagggtg cgcggcgugg 20

<210> 219

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 219

| | |
|------------------------|----|
| ggugaaggcga agtgcacacg | 20 |
|------------------------|----|

<210> 220

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 220

| | |
|-----------------------|----|
| uggcactagt aaactgagcc | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 221

| | |
|-------------------------|----|
| cuaggaggttc cgcaguauagg | 20 |
|-------------------------|----|

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 222
agaggtgcgc cccgtggucg 20
<210> 223
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 223
uccgcagtat ggatcgccag 20
<210> 224
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 224
ugcagaggta aagcgaagug 20

<210> 225
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 225
aguccaccac gagtcuagac 20

<210> 226

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 226

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 227

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 227

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 228

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 228

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 229

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 229

| | |
|---------------------|----|
| gcagaggta agcgaagtg | 19 |
|---------------------|----|

<210> 230

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 230

| | |
|---------------------|----|
| gcagaggta agcgaagtg | 19 |
|---------------------|----|

<210> 231

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 231

| | |
|---------------------|----|
| gcagaggta agcgaagtg | 19 |
|---------------------|----|

<210> 232

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 232

| | |
|----------------------|----|
| gcagaggta agcgaagugc | 20 |
|----------------------|----|

<210> 233

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 233

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 234

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 234

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 235

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 235

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 236

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 236

aagagaggtg cggcccgugg 20

<210> 237

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 237

ggugaaggcga agtgcacacg 20

<210> 238

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 238

cgugcagagg tgaaggcgaag 20

<210> 239

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 239

gugaagcgaatgtcacacgg 20

<210> 240

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 240

agaggtgaaggcgaaugc 20

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 241

uggcactagtaaaactgagcc 20

<210> 242

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 242

cuaggagttccgcagauaugg 20

<210> 243

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 243

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 244

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 244

agaggtgcgc cccgtggucg 20

<210> 245

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 245

gaggugcgcc ccgtggucgg 20

<210> 246

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 246

| | |
|------------------------|----|
| gaaaggcccta cgaaccacug | 20 |
|------------------------|----|

<210> 247

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<400> 247

| | |
|------------------------|----|
| guuuccgcagt atggauccgc | 20 |
|------------------------|----|

<210> 248

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 248

| | |
|----------------------|----|
| uccgcagat ggatcgccag | 20 |
|----------------------|----|

<210> 249

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide
<400> 249
accactgaac aaatggcacu 20
<210> 250
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 250
ugcagaggta aagcgaagug 20
<210> 251
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 251
acugaacaaa tggcacuagu 20
<210> 252
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 252
aguccaccac gagtcuagac 20

<210> 253

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 253

cacugaacaa atggcacuag

20

<210> 254

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 254

cagaggtgaa gcgaagugca

20

<210> 255

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 255

aagagaggta cgcccccgggg

20

<210> 256

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 256

aagagaggta cggcccgugg 20

<210> 257

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 257

ggugaagcga agtgcacacg 20

<210> 258

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 258

ggugaagcga agtgcacacg 20

<210> 259

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 259

uggcactagt aaactgagcc 20

<210> 260

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 260

uggcactagt aaactgagcc 20

<210> 261

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 261

cuaggagttc cgcaguauagg 20

<210> 262

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 262

cuaggaggttc cgccaguaugg 20

<210> 263

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 263

uccgcagtat ggatcgccag 20

<210> 264

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 264

cuaggaggttc cgccaguaugg 20

<210> 265

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 265

aagagaggtg cggcccgugg 20

<210> 266

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 266

agaggtgcgc cccgtggucg

20

<210> 267

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 267

ugcagaggta aagcgaagug

20

<210> 268

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 268

gcuccaaatt cttauaagg

20

<210> 269

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 269

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 270

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 270

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 271

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 271

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 272

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 272

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 273

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 273

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 274

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 274

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 275

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 275

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 276

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 276

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 277

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 277

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 278

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 278

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 279

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 279

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 280

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 280

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 281

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 281

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 282

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 282

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 283

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 283

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 284

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 284

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 285

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 285

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 286

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 286

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 287

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 287

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 288

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 288

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 289

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 289

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 290

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 290

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 291

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 291

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 292

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 292

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 293

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 293

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 294

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 294

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 295

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 295

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 296

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 296

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 297

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 297

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 298

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 298

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 299

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 299

tgcagaggta aagcgaagt

20

<210> 300

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 300

tgcagaggta aagcgaagug

20

<210> 301

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 301

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 302

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 302

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 303

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 303

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 304

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 304

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 305

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 305

| | |
|--|----|
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 306 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 306 | |
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 307 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 307 | |
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 308 | |
| <211> 17 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 308 | |
| gcagagggtga agcgaag | 17 |
| <210> 309 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 309

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagtgc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 310

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 310

| | | |
|------------|---------|----|
| cgtgcagagg | tgaagcg | 17 |
|------------|---------|----|

<210> 311

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 311

| | | |
|------------|---------|----|
| cgtgcagagg | tgaagcg | 17 |
|------------|---------|----|

<210> 312

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 312

| | | |
|-------------|---------|----|
| gcagagggtga | agcgaag | 17 |
|-------------|---------|----|

<210> 313

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 313
cgacgtgcag aggtgaagc 19
<210> 314
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 314
gcagaggta agcgaagtgc 20
<210> 315
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 315
gcagaggta agcg 14
<210> 316
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 316
cgtgcagagg tgaagc 16
<210> 317
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 317

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 318

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 318

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 319

<211>

20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 319

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 320

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 320

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 321

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 321

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 322

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 322

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 323

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 323

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 324

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 324

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 325

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 325

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 326

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 326

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 327

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 327

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 328

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 328

gcagagggtga agcgaagtgc

20

<210> 329

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 329

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 330

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 330

gcagagggtga agcgaagtgc

20

<210> 331

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 331

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 332

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 332

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 333

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 333

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 334

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 334

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 335

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 335

gcagaggta agcgaagtgc

20

<210> 336

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 336

gcagaggta agcgaagtgc

20

<210> 337

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 337

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 338

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 338

| | |
|--|----|
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 339 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 339 | |
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 340 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 340 | |
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 341 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 341 | |
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 342 | |
| <211> 20 | |

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 342

gcagagggtga agcgaagtgc

20

<210> 343

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 343

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 344

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 344

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 345

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 345

| | |
|--|----|
| gcagaggta agcgaagtgc | 20 |
| <210> 346 | |
| <211> 19 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 346 | |
| tgcagaggta aagcgaagt | 19 |
| | |
| <210> 347 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 347 | |
| ugcagaggta aagcgaagug | 20 |
| <210> 348 | |
| <211> 19 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 348 | |
| ugcagaggta aagcgaagu | 19 |
| <210> 349 | |
| <211> 21 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 349

| | |
|------------------------|----|
| gcuccaaatt cttauaagg g | 21 |
|------------------------|----|

<210> 350

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 350

| | |
|------------------------|----|
| gcuccaaatt cttauaagg g | 21 |
|------------------------|----|

<210> 351

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 351

| | |
|-----------------------|----|
| gcagaggtga agcgaagtgc | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 352

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 352

gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 353
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
<400> 353

gcagaggta agcgaagtgc 20
<210> 354
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
<400> 354

gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 355
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
<400> 355

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 356
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 356

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 357

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<400> 357

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 358

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 358

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 359

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<400> 359

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 360

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 360

gcagaggta agcgaagtgc 20

<210> 361

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 361

gcagaggta agcgaagug 19

<210> 362

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 362

gcagaggta agcgaagug 19

<210> 363

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 363

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 364

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 364

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 365

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 365

gcuccaaatt cttauaagg

20

<210> 366

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 366

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 367

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 367

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 368

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 368

gcagagggtga agcgaagug 19

<210> 369

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 369

gcagagggtga agcgaagug 19

<210> 370

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 370

gcagagggtga agcgaagug 19

<210> 371

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 371

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 372

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 372

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 373

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 373

gcagaggta agcgaagug 19

<210> 374

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 374

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 375

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 375

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 376

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 376

gctccaaatt cttataagg 20

<210> 377

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 377

gcuccaaatt cttataagg 20

<210> 378

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 378

ttgccttctg acttcttc ttct 24

<210> 379

<211> 22

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 379

tgcctgatgt ctgtatggtg ag 22

<210> 380

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 380

tcgggaagcc ttagagtctc ctga 24

<210> 381

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 381

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagugc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 382

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 382

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagugc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 383

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 383

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagugc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 384

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 384

gauuaggcag aggtgaaaaa g

21

<210> 385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 385

gauuaggcag aggtgaaaaa g

21

<210> 386

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 386

gauuaggcag aggtgaaaaa g

21

<210> 387

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 387

gauuaggcag aggtaaaaaa g

21

<210> 388

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 388

gauuaggcag aggtaaaaaa g

21

<210> 389

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 389

gauuaggcag aggtaaaaaa g

21

<210> 390

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 390

gnuungcag aggtgaaaaa g

21

<210> 391

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 391

gauuaggcag aggtgaannn g

21

<210> 392

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 392

gauuaggcag aggtgnnnnn g

21

<210> 393

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220>

><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (18)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 393

gnuungcag aggtgaannn g

21

<210> 394

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base
<222> (16)..(20)
<223> 2,6-diaminopurine
<400> 394

gnuungcag aggt gnnnnn g
<210> 395
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2,6-diaminopurine
<400> 395

gnuungcag aggt gaaaaa g
<210> 396
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base
<222> (18)..(20)
<223>
> 2,6-diaminopurine
<400> 396

| | |
|---|----|
| gauuaggcag aggtgaannn g | 21 |
| <210> 397 | |
| <211> 21 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide | |
| <220><221> modified_base | |
| <222> (16)..(20) | |
| <223> 2,6-diaminopurine | |
| <400> 397 | |
| gauuaggcag aggtgnnnnn g | 21 |
| <210> 398 | |
| <211> 21 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide | |
| <220><221> modified_base | |
| <222> (2)..(2) | |
| <223> 2,6-diaminopurine | |
| <220><221> modified_base | |
| <222> (5)..(5) | |
| <223> 2,6-diaminopurine | |
| <220><221> modified_base | |
| <222> (18)..(20) | |
| <223> 2,6-diaminopurine | |
| <400> 398 | |
| gnuungcag aggtgaannn g | 21 |

<210> 399

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (16)..(20)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 399

gnuungcag aggtgaaaa g

21

<210> 400

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 400

gcagaggta agcgangugc

20

<210> 401

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 401

gcagagggtga agcgnngugc

20

<210> 402

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<220>

><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 402

gcagnggtga agcgnngugc

20

<210> 403

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2,6-diaminopurine

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> 2,6-diaminopurine

<400> 403

gcngnggtga agcgnngugc

20

<210> 404

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 404

aagagaggtg cggcccgugg

20

<210> 405

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 405

ggugaagcga agtgcacacg

20

<210> 406

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 406

uggcactagt aaactgagcc

20

<210> 407

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 407

cuaggagttc cgcaguauagg

20

<210> 408

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 408

agaggtgcgc cccgtggucg

20

<210> 409

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 409

| | |
|----------------------|----|
| uccgcgtat ggatcgccag | 20 |
|----------------------|----|

<210> 410

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 410

| | |
|-----------------------|----|
| ugcagaggta aagcgaagug | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 411

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 411

| | |
|-----------------------|----|
| aguccaccac gagtcuagac | 20 |
|-----------------------|----|

<210> 412

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 412

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 413

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 413

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 414

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 414

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 415

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 415

gcagagggtga agcgaagug 19

<210> 416

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 416

gcagagggtga agcgaagug 19

<210> 417

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 417

gcagagggtga agcgaagug 19

<210> 418

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 418

gcagagggtga agcgaagtg 19

<210> 419

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 419

gcagagggtga agcgaagtg 19

<210> 420

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 420

gcagagggtga agcgaagtg

19

<210> 421

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 421

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 422

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 422

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 423

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 423
gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 424
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 424
uccgcgtat ggtatggcag 20
<210> 425
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 425
cuaggaggtc cgcaguauagg 20
<210> 426
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 426
aagagaggta cgccccgugg 20

<210> 427

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 427

agaggtgcgc cccgtggucg

20

<210> 428

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 428

ugcagaggtg aagcgaagug

20

<210> 429

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 429

gcuccaaatt cttauaagg

20

<210> 430

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 430

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 431

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 431

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 432

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 432

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 433

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 433

gcuccaaatt cttauaagg

20

<210> 434

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 434

gcuccaaatt cttauaagg g

21

<210> 435

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 435

gcuccaaatt cttauaagg

20

<210> 436

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 436

gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 437

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 437

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 438

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 438

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 439

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 439

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 440

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 440

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 441

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 441

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 442

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 442

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 443

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 443

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 444

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 444

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 445

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 445

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 446

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 446

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 447

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 447

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 448

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 448

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 449

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 449

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 450

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 450

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 451

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 451

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 452

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 452

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 453

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 453

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 454

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 454

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 455

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 455

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 456

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 456
gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 457
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 457
gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 458
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 458
gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 459
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 459
gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 460

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 460

gcagagggtga agcgaagugc

20

<210> 461

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 461

tgcagaggtg aagcgaagtg

20

<210> 462

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 462

tgcagaggtg aagcgaagug

20

<210> 463

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 463

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 464

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 464

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 465

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 465

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 466

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 466

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 467

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 467

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 468

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 468

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 469

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 469

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 470

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 470

aagagaggta cgcccccggg 20

<210> 471

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 471

aagagaggta cgcccccggg 20

<210> 472

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 472

aagagaggta cgcccccggg 20

<210> 473

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 473

| | |
|------------------------|----|
| ggugaaggcga agtgcacacg | 20 |
|------------------------|----|

<210> 474

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 474

| | |
|------------------------|----|
| ggugaaggcga agtgcacacg | 20 |
|------------------------|----|

<210> 475

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 475

| | |
|------------------------|----|
| ggugaaggcga agtgcacacg | 20 |
|------------------------|----|

<210> 476

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide
<400> 476
uggcactagt aaactgagcc 20
<210> 477
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 477
uggcactagt aaactgagcc 20
<210> 478
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 478
uggcactagt aaactgagcc 20

<210> 479
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 479
cuaggagttc cgcaguauugg 20

<210> 480

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 480

cuaggagttc cgcauguagg 20

<210> 481

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 481

cuaggagttc cgcauguagg 20

<210> 482

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 482

gcagagggtga agc 13

<210> 483

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 483
cgtgcagagg tgaag 15
<210> 484
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 484
gcagagggtga agcgaagtg 19
<210> 485
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 485
gcagagggtga agcgaagtg 19
<210> 486
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 486
gcagagggtga agcgaagtg 19
<210> 487
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 487

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 488

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 488

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 489

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 489

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 490

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 490

gcagaggta agcgaagtg 19

<210> 491

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 491

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 492

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 492

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 493

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 493

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 494

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 494

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 495

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 495

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 496

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 496

gcagaggta agcgaagt

19

<210> 497

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 497

gcagaggta agcgaagt

19

<210> 498

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 498

gcagaggta agcgaagt

19

<210> 499

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 499

gcagaggta agcgaagt

19

<210> 500

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 500

gcagagggtga agcgaagtg 19

<210> 501

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 501

gcagagggtga agcgaagtg 19

<210> 502

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 502

gcagagggtga agcgaagtg 19

<210> 503

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 503

gcagagggtga agcgaagtg 19

<210> 504

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 504

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 505

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 505

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 506

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 506

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 507

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 507

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 508

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 508

| | |
|-----------------------|----|
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |
|-----------------------|----|

<210> 509

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 509

| | |
|-----------------------|----|
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |
|-----------------------|----|

<210> 510

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 510

| | |
|-----------------------|----|
| gcagagggtga agcgaagtg | 19 |
|-----------------------|----|

<210> 511

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 511

| | |
|------------------------|----|
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
|------------------------|----|

<210> 512

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 512

gcagaggta agcgaagtgc

20

<210> 513

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 513

gcagaggta agcgaagugc

20

<210> 514

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 514

gcagaggta agcgaagtgc

20

<210> 515

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 515

| | |
|--|----|
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 516 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 516 | |
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 517 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 517 | |
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
| <210> 518 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |
| <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic | |
| oligonucleotide | |
| <400> 518 | |
| gcagagggtga agcgaagtgc | 20 |
| <210> 519 | |
| <211> 20 | |
| <212> DNA | |
| <213> Artificial Sequence | |

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 519

| | |
|------------------------|----|
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
|------------------------|----|

<210> 520

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 520

| | |
|------------------------|----|
| gcagagggtga agcgaagtgc | 20 |
|------------------------|----|

<210> 521

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 521

| | |
|------------------------|----|
| gcagagggtga agcgaagugc | 20 |
|------------------------|----|

<210> 522

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 522

| | |
|------------------------|----|
| gcagagggtga agcgaagtgc | 20 |
|------------------------|----|

<210> 523

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 523

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 524

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 524

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 525

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 525

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 526

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 526

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagugc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 527

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 527

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagtgc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 528

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 528

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagtgc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 529

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 529

| | | |
|-------------|------------|----|
| gcagagggtga | agcgaagugc | 20 |
|-------------|------------|----|

<210> 530

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 530

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 531

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 531

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 532

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 532

gcagaggta agcgaagtgc 20

<210> 533

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 533

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 534

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 534

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 535

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 535

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 536

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 536

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 537

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 537

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 538

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 538

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 539

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 539

gcagagggtga agcgaagtgc 20

<210> 540

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 540

gcagaggta agcgaagugc 20

<210> 541

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 541

gcagaggta agcgaagug

19

<210> 542

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 542

gcagaggta agcgaagtgc

20

<210> 543

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 543

tgcagaggta aagcgaagt

19

<210> 544

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 544

ugcagaggta aagcgaagug 20

<210> 545

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 545

ugcagaggta aagcgaagu 19

<210> 546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 546

gcuccaaatt cttauaagg g 21

<210> 547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 547

gcuccaaatt cttauaagg g
<210> 548
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 548
gcagagggtga agcgaagtgc 20
<210> 549
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 549
gcagagggtga agcgaagugc 20
<210> 550
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 550
gcagagggtga agcgaagtgc 20
<210> 551
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 551

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 552

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 552

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 553

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 553

gcagagggtga agcgaagugc 20

<210> 554

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 554

gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 555
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 555
gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 556
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 556
gcagaggta agcgaagugc 20
<210> 557
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 557
gcagaggta agcgaagtgc 20
<210> 558
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 558

| | |
|---------------------|----|
| gcagaggta agcgaagug | 19 |
|---------------------|----|

<210> 559

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 559

| | |
|---------------------|----|
| gcagaggta agcgaagug | 19 |
|---------------------|----|

<210> 560

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 560

| | |
|---------------------|----|
| gcagaggta agcgaagug | 19 |
|---------------------|----|

<210> 561

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 561
gcagaggta agcgaagug 19
<210> 562
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 562
gcuccaaatt cttauaagg 20
<210> 563
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 563
gcuccaaatt cttauaagg 20
<210> 564
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 564
gcuccaaatt cttauaagg 20

<210> 565

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 565

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 566

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 566

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 567

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 567

gcagagggtga agcgaagug

19

<210> 568

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 568

| | | |
|-------------|-----------|----|
| gcagagggtga | agcgaagug | 19 |
|-------------|-----------|----|

<210> 569

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 569

| | | |
|------------|------------|----|
| gcuccaaatt | ctttauaagg | 20 |
|------------|------------|----|

<210> 570

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 570

| | | |
|------------|------------|----|
| gcuccaaatt | ctttauaagg | 20 |
|------------|------------|----|

<210> 571

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 571

gcagaggta agcgaagug

19

<210> 572

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 572

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 573

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 573

gcagaggta agcgaagtg

19

<210> 574

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 574

gctccaaatt ctttataagg

20

<210> 575

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 575

gcuccaaatt cttataagg 20

<210> 576

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 576

gauuaggcag aggtaaaaa g 21

<210> 577

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 577

gauuaggcag aggtaaaaa g 21

<210> 578

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 578

aagagaggtg cgcccccuggg 20

<210> 579

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 579

cuaggaggtc cgcaguauagg 20

<210> 580

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 580

agtcttagact cgtggtgac tt 22

<210> 581

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 581

tggctcagtt tactagtgcc atttgttcag tggttcgtag ggctttcc 48

<210> 582

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 582

tctgccgatc catactgcgg aactcctagc 30

<210> 583

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 583

gccgaccacg gggcgcacct ctcttt 26

<210> 584

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 584

ccgtgtcac ttcgttcac ctctgcacgt cgcc 33

<210> 585

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 585

acttttcac ctctgcctaa tca 23

<210> 586

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 586

| | |
|--|----|
| acccttataa agaatttggaa gct | 23 |
| <210> 587 | |
| <211> 22 | |
| <212> DNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 587 | |
| agtcttagact cgtggtgac tt | 22 |
| | |
| <210> 588 | |
| <211> 48 | |
| <212> DNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 588 | |
| tggctcagtt tactagtgcc atttgttcag tggttcgtag ggctttcc | 48 |
| <210> 589 | |
| <211> 30 | |
| <212> DNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 589 | |
| tctggccgatc catactgcgg aactccttagc | 30 |
| <210> 590 | |
| <211> 26 | |
| <212> DNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 590 | |
| accgaccacg gggcgcacct ctcttt | 26 |
| <210> 591 | |
| <211> 38 | |
| <212> DNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> | |
| > 591 | |
| ccgtgtgcac ttgcgttac ctctgcacgt cgcatgga | 38 |
| <210> 592 | |
| <211> 34 | |

| | |
|--|----|
| <212> DNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 592 | |
| acttttcac ctctgcctaa tcatctcttg ttca | 34 |
| <210> 593 | |
| <211> 22 | |
| <212> RNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 593 | |
| agucuagacu cgugguggac uu | 22 |
| <210> 594 | |
| <211> 48 | |
| <212> RNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 594 | |
| uggcucaguu uacuagugcc auuuguucag ugguucguag ggcuuucc | 48 |
| <210> 595 | |
| <211> 30 | |
| <212> RNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 595 | |
| ucugccgauc cauacugcgg aacuccuagc | 30 |
| <210> 596 | |
| <211> 26 | |
| <212> RNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 596 | |
| accgaccacg gggcgccaccu cucuuu | 26 |
| <210> 597 | |
| <211> 38 | |
| <212> RNA | |
| <213> Hepatitis B virus | |
| <400> 597 | |
| ccgugugcac uucgeuuucac cucugcacgu cgcaugga | 38 |

<210> 598

<211> 34

<212> RNA

<213> Hepatitis B virus

<400

> 598

acuuuuuucac cucugccuaa ucaucucuug uuca

34