(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0113285
(43) 공개일자 2023년07월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/067 (2006.01) *A61K 31/7072* (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01) *C07H 19/10* (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 19/067 (2013.01)
A61K 31/7072 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7015687
(22) 출원일자(국제) 2021년10월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/054318
(87) 국제공개번호 WO 2022/076922
국제공개일자 2022년04월14일
(30) 우선권주장
63/089,936 2020년10월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아다르엑스 파마슈티컬스, 인크.
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200
(72) 발명자
리, 전
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내
주, 뤼
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

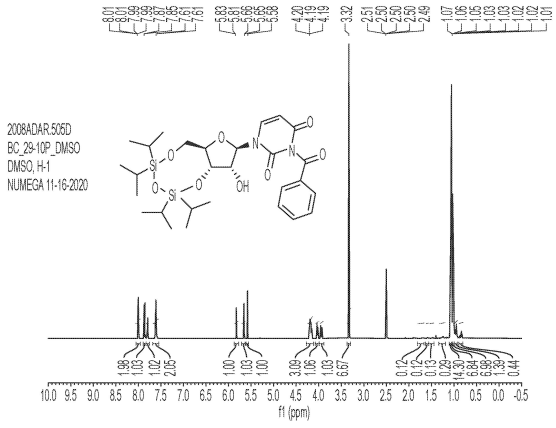
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **N-아세틸갈락토사민(GAlNAc)-유래 화합물 및 올리고뉴클레오티드**

(57) 요 약

N-아세틸갈락토사민 (GalNAc)-유래 화합물, 변형된 올리고뉴클레오티드, 및 대상체에서 단백질 기능을 조정하고 질환, 장애 및 증상을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/7088 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
C07H 1/00 (2013.01)
C07H 19/10 (2013.01)
C07H 21/02 (2013.01)
Y02P 20/55 (2020.08)

(72) 발명자
누마, 메디, 미셸, 자멜
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내
청, 보
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내
올슨, 체이스, 로버트
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내
치루타, 찬드라몰리
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내
쿠메타, 인드라세나, 레디
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내

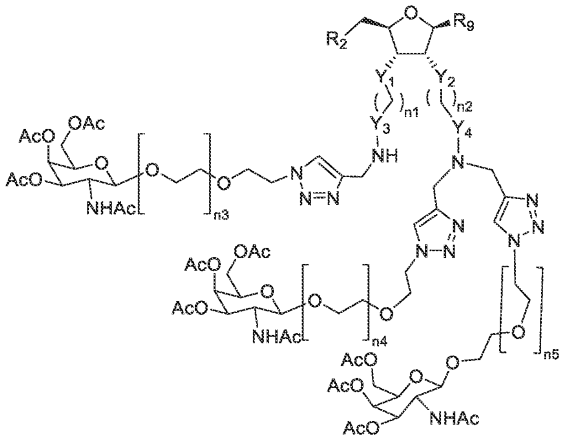
(30) 우선권주장
63/113,801 2020년11월13일 미국(US)
63/131,317 2020년12월29일 미국(US)
63/141,300 2021년01월25일 미국(US)
63/146,276 2021년02월05일 미국(US)
63/251,580 2021년10월01일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

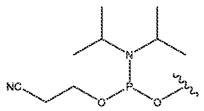
하기 화학식 (IX-a)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (IX-a)

여기서

R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

Y_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

Y_2는 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^9가 보호기를 포함하는 우라실인 화합물.

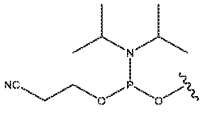
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^9가 벤조일 보호기를 포함하는 우라실인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 O-보호기 (PG)인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가  인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y_1이 O인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y_2가 O인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Y_1 및 Y_2 둘 다가 O인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Y_3이 CO인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Y_4가 CO인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Y_3 및 Y_4가 CO인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y_1 및 Y_2가 O이고, Y_3 및 Y_4는 CO인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, n_3이 3인 화합물.

청구항 14

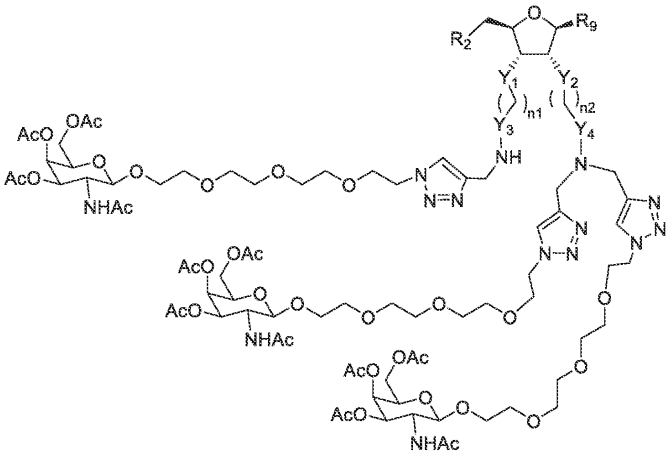
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, n_4가 3인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, n_5가 3인 화합물.

청구항 16

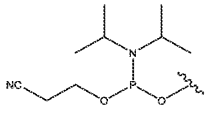
제1항에 있어서, 하기 화학식 (IX-b)의 화합물:



화학식 (IX-b)

여기서

R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

Y_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

Y_2는 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

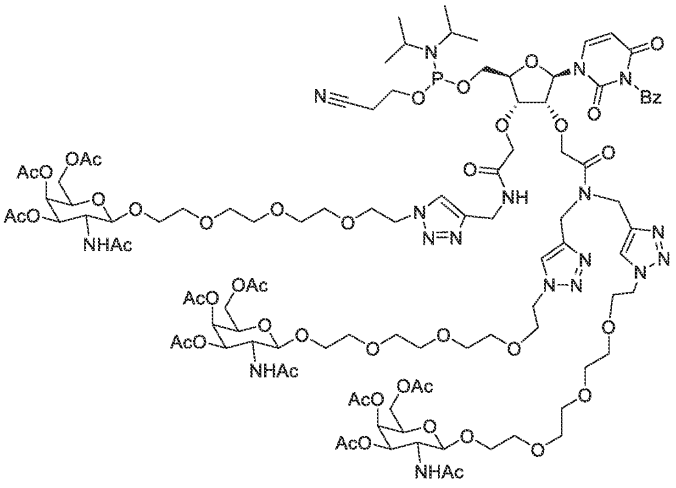
Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

n_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

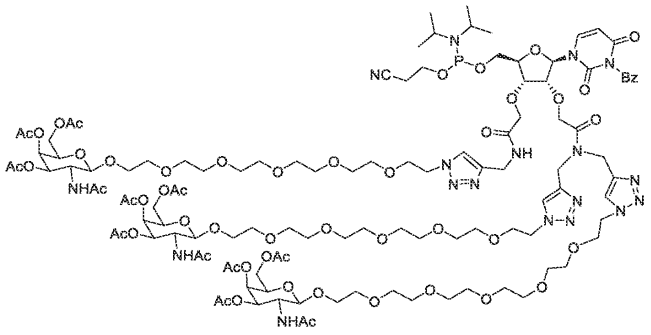
청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



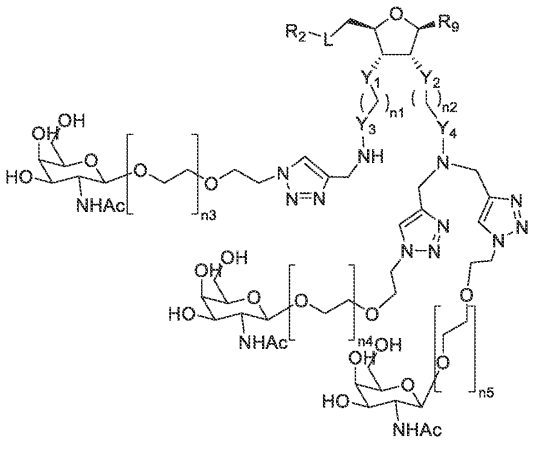
청구항 18

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



청구항 19

하기 화학식 (XV-a)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XV-a)

여기서

R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바

메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

청구항 20

제19항에 있어서, Y_1이 O인 화합물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, Y_2가 O인 화합물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, Y_1 및 Y_2 둘 다가 O인 화합물.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, Y_3이 CO인 화합물.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, Y_4가 CO인 화합물.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, Y_3 및 Y_4 둘 다가 CO인 화합물.

청구항 26

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Y_1 및 Y_2가 O이고, Y_3 및 Y_4는 CO인 화합물.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, n_3이 3인 화합물.

청구항 28

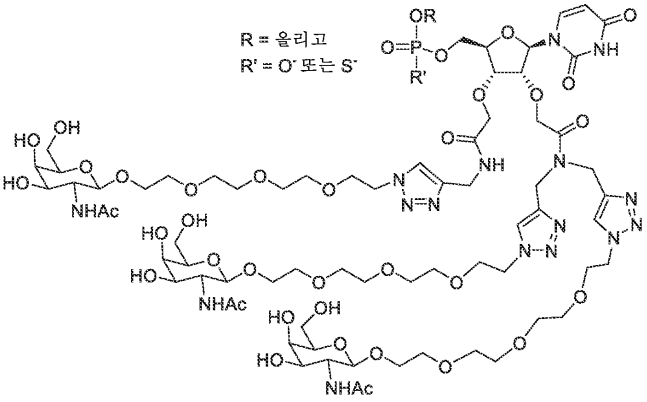
제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, n_4가 3인 화합물.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, n_5가 3인 화합물.

청구항 30

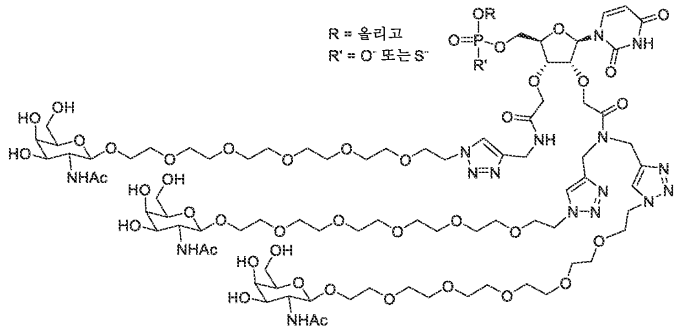
제19항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



.

청구항 31

제19항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



.

청구항 32

제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 것인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화학 반응에서 시약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 35

대상체에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제34항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법.

청구항 36

대상체에게 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제34항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환, 장애 또는 그의 증상을 치료 또는 호전시키는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 질환, 장애 또는 그의 증상이 간 질환, 장애 또는 그의 증상인 방법.

청구항 38

실시예 1 내지 23을 비롯한 본원에 기재된 1종 이상의 화합물 및 화학적 변환을 포함하는, 제1항 내지 제32항

중 어느 한 항의 화합물을 제조하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2021년 10월 1일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 63/251,580, 2021년 1월 25일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 63/141,300, 2020년 12월 29일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 63/131,317, 및 2020년 10월 9일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 63/089,936, 뿐만 아니라 2021년 2월 5일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 63/146,276 및 2020년 11월 13일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 63/113,801을 우선권 주장하며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 치료, 예방 또는 진단 용도에서의 화합물의 사용에서, 치료 또는 예방 효과를 증진시키기 위해 또는 진단 목적에 유리하도록 하기 위해 화합물을 특정 위치 (예를 들어, 목적하는 세포(들))로 전달하는 것이 종종 바람직하다. 이는 종종 치료 화합물을 생체내 전달하려고 시도하는 경우이다. 추가로, 화합물을 특정 위치에 효율적으로 전달할 수 있는 것은 화합물의 투여에 의해 유발될 수 있는 의도하지 않은 결과 (예컨대 오프-타겟 효과)를 제한하거나 또는 잠재적으로 제거할 수 있다. 치료, 예방 또는 진단 화합물과 같은 화합물의 생체내 목적하는 위치로의 전달을 용이하게 하는 하나의 전략은 화합물을 표적화 리간드에 연결 또는 부착시키는 것이다.

[0004] 표적화 리간드를 사용하여 표적화될 수 있는 화합물의 한 부류는 올리고머 화합물이다. 표적 핵산에 적어도 부분적으로 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고머 화합물은 시험관내 및 생체내 둘 다에서 표적의 기능 및 활성을 변경시키는 것으로 밝혀졌다. 표적 핵산 (예컨대 mRNA)을 함유하는 세포에 전달되는 경우, 올리고머 화합물은 표적의 발현을 조절하여 표적 핵산의 전사 또는 번역을 변경시키는 것으로 나타났다. 특정 경우에, 올리고머 화합물은 핵산 표적을 억제하고/거나 표적 핵산의 분해를 촉발함으로써 유전자의 발현을 감소시킬 수 있다.

[0005] 표적 핵산이 mRNA인 경우, 발현-억제 올리고머 화합물이 mRNA 표적의 발현을 조정할 수 있는 하나의 메카니즘은 RNA 간섭을 통한 것이다. RNA 간섭은 RNA 또는 RNA-유사 분자 (예컨대 화학적으로 변형된 RNA 분자)가 분해를 통해 유전자 발현을 침묵시킬 수 있는 생물학적 과정이다. 추가적으로, 변형된 뉴클레오티드를 또한 포함하고 1개 이상의 비-포스포디에스테르 연결을 가질 수 있는 단일-가닥 RNA 및 RNA-유사 분자가 표적 핵산, 예컨대 표적 mRNA의 발현을 또한 변경시킬 수 있다.

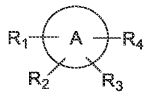
[0006] 표적화 리간드를 사용하여 표적화될 수 있는 화합물의 또 다른 부류는 소분자 화합물이다. 소분자 화합물 (예를 들어, 약 1000 달톤 이하의 분자량을 갖는 유기 화합물)은 전형적으로 질환 및/또는 질환 증상이 조정 또는 호전되도록 표적의 기능 및/또는 활성을 변경시키는 것으로 제시되거나, 또는 전형적으로 표적에 국재화되는 경우에 진단 마커로서 유용하다. 특정 위치로의 화합물의 보다 효율적인 전달은 화합물의 투여에 의해 유발될 수 있는 의도하지 않은 결과 (예컨대 오프-타겟 효과)를 제한하거나 잠재적으로 제거할 수 있고, 진단 화합물의 개선된 국재화를 제공할 수 있다.

발명의 내용

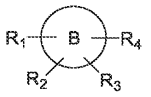
[0007] 본 발명은 화합물 (예를 들어, 본원에 서술된 임의의 것), 변형된 올리고뉴클레오티드, 및 대상체에서 단백질 기능을 조정하고 질환, 장애 및 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 본원에 개시된 화합물 및 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0008] 바람직한 가변기 선택에 관하여 하기 논의된 본 발명의 실시양태는, 각각의 조합이 본원에 명백하게 열거된 것처럼, 단독으로 또는 하나 이상의 실시양태 또는 본 발명의 바람직한 가변기 선택과 조합되어 취해질 수 있는 것으로 이해된다.

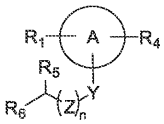
[0009] 한 측면에서, 화학식 (I-a), (I-b), (I-c) 및 (I-d)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



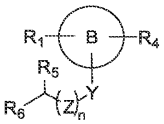
화학식 (I-a)



화학식 (I-b)



화학식 (I-c)



화학식 (I-d)

[0010]

[0011] 여기서

[0012] 

은 고리 A이고, 여기서 각각의 고리 A는 독립적으로 임의로 치환된 카르보시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0013] 

은 고리 B이고, 여기서 각각의 고리 B는 독립적으로 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0014] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0015] 각각의 Y는 독립적으로 O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 아미노, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0016] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

[0017] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[0018] R_2 및 R_5는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[0019] R_3 및 R_6은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[0020] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

[0021] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물이다.

[0022] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I-b)의 화합물이다.

[0023] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I-c)의 화합물이다.

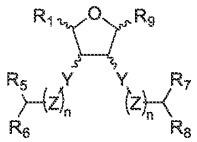
[0024] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I-d)의 화합물이다.

[0025] 특정 실시양태에서, R_2 및 R_3은 동일하다.

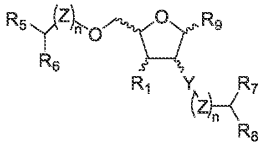
[0026] 특정 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 고리 A는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0027] 특정 실시양태에서, 고리 B는 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, 고리 B는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

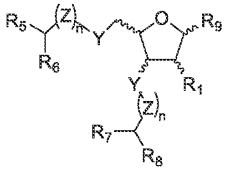
[0028] 또 다른 측면에서, 화학식 (II-a), (II-b) 및 (II-c)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:



화학식 (II-a)



화학식 (II-b)



화학식 (II-c)

[0029]

[0030] 여기서

[0031] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0032] 각각의 Y는 독립적으로 O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0033] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

[0034] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[0035] R_5, R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[0036] R_9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신, 우라실, 이노신 (I), 또는 핵염기 변이체이다.

[0037] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (II-a)의 화합물이다.

[0038] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (II-b)의 화합물이다.

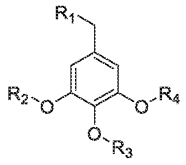
[0039] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (II-c)의 화합물이다.

[0040] 특정 실시양태에서, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 3개는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐 -O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-

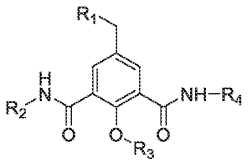
GalNAc이고, R_5, R_6, R_7 또는 R_8 중 나머지 1개는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 치환된 아민, 티올 또는 아미드이다. 특정 실시양태에서, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 2개는 각각 동일하다. 특정 실시양태에서, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 3개는 각각 동일하다. 특정 실시양태에서, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 3개는 각각 동일하고, R_5, R_6, R_7 또는 R_8 중 나머지 1개는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 치환된 아민, 티올 또는 아미드이다.

[0041] 특정 실시양태에서, R_9는 H이다. 특정 실시양태에서, R_9는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이다.

[0042] 또 다른 측면에서, 화학식 (III-a) 및 (III-b)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:



화학식 (III-a)



화학식 (III-b)

[0043]

[0044] 여기서

[0045] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[0046] 각각의 R_2는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

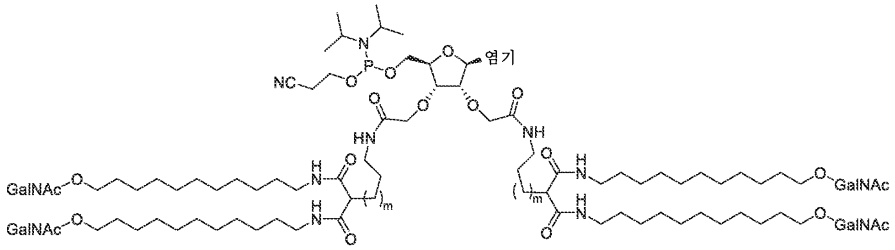
[0047] 각각의 R_3은 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[0048] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc; 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

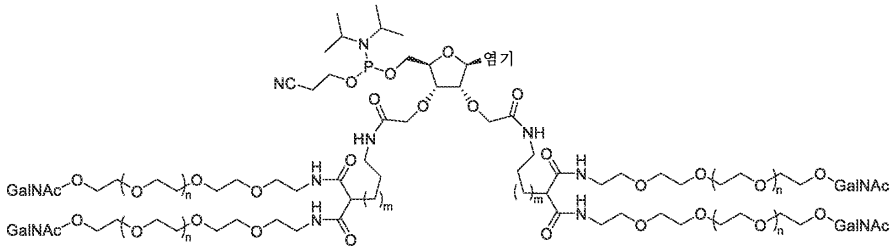
[0049] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (III-a)의 화합물이다.

[0050] 특정 실시양태에서, 화합물은 화학식 (III-b)의 화합물이다.

[0051] 또 다른 측면에서, 하기 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:



및



[0052]

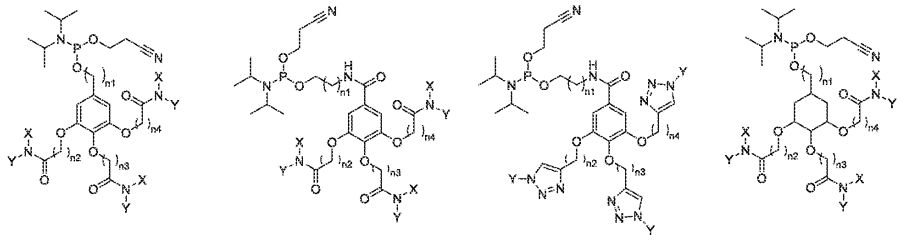
[0053] 여기서

[0054] 각각의 n은 독립적으로 0-10의 정수이고;

[0055] 각각의 m은 독립적으로 0-10의 정수이고;

[0056] 염기는 아데노신, 우라실, 티민, 시토신, 이노신 또는 구아노신이다.

[0057] 또 다른 측면에서, 하기 화학식 (IV-a), (IV-b), (IV-c) 및 (IV-d)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:



(IV-a) (IV-b) (IV-c) (IV-d)

[0058]

[0059] 여기서

[0060] n1은 독립적으로 1-10의 정수이고;

[0061] n2는 독립적으로 1-10의 정수이고;

[0062] n3은 독립적으로 1-10의 정수이고;

[0063] n4는 독립적으로 1-10의 정수이고;

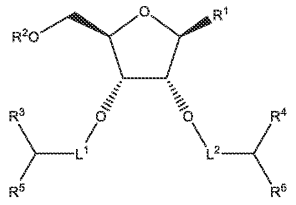
[0064] 각각의 X는 독립적으로 H, 알킬-GalNAc, 또는 PEG-GalNAc이고;

[0065] 각각의 Y는 독립적으로 H, 알킬-GalNAc, 또는 PEG-GalNAc이다.

[0066] 한 측면에서, 본원에 개시된 임의의 화합물을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것을 포함하며, 여기서 (i) 헤테로시클릴은 산소인 단지 1개의 헤테로원자를 함유하거나, (ii) 헤테로시클릴은 S인 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하거나; 또는 (iii) 헤테로시클릴은 질소 헤테로원자를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 고리 A가 시클로펜틸, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모

르폴리닐이 아닌 본원에 개시된 임의의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것을 포함하며, 여기서 (i) 헤테로아릴은 질소 헤테로원자를 함유하지 않거나; (ii) 헤테로아릴은 산소인 단지 1개의 헤테로원자를 함유하거나; 또는 (iii) 헤테로아릴은 황인 단지 1개의 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 고리 A가 페닐, 피리디닐, 1,3-피리미디닐, 1,4-피리미디닐, 1-퀴놀리닐 또는 9H-퓨리닐이 아닌 본원에 개시된 임의의 화합물을 포함한다.

[0067] 또 다른 측면에서, 화학식 (V)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:

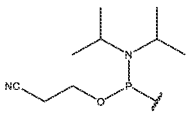


화학식(V)

[0068]

[0069] 여기서

[0070] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이고;

[0071] R^2는 H, 보호기 (PG),  이고;

[0072] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0073] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0074] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0075] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0076] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0077] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

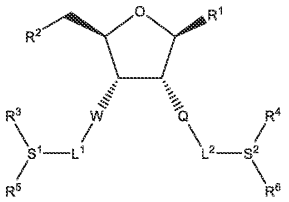
[0078] j는 1-10의 정수이고;

[0079] k는 1-10의 정수이고;

[0080] m은 1-10의 정수이고;

[0081] n은 1-10의 정수이다.

[0082] 또 다른 측면에서, 화학식 (V-a)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:

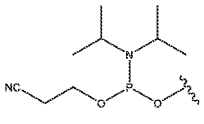


화학식 (V-a)

[0083]

[0084] 여기서

[0085] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신, 우라실, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0086] R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

[0087] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0088] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0089] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0090] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0091] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0092] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0093] W 및 Q는 각각 독립적으로 O, NH, CH_2, 또는 CH_2O이고;

[0094] S^1 및 S^2는 각각 독립적으로 $C(R^7)$ 또는 N이고, 여기서 각 경우의 R^7은 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로겐이고;

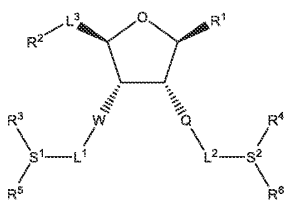
[0095] j는 1-10의 정수이고;

[0096] k는 1-10의 정수이고;

[0097] m은 1-10의 정수이고;

[0098] n은 1-10의 정수이다.

[0099] 또 다른 측면에서, 화학식 (V-b)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:



화학식 (V-b)

[0100]

[0101] 여기서

[0102] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신, 우라실, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0103] R^2는 올리고뉴클레오티드이고;

[0104] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0105] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0106] L^3은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, O, S, S(=O), S(=O)2, NH, 치환된 N, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬 또는 포스페이트이고;

[0107] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0108] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0109] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0110] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0111] W 및 Q는 각각 독립적으로 O, NH, CH_2, 또는 CH_2O이고;

[0112] S^1 및 S^2는 각각 독립적으로 C(R^7) 또는 N이고, 여기서 각 경우의 R^7은 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로겐이고;

[0113] j는 1-10의 정수이고;

[0114] k는 1-10의 정수이고;

[0115] m은 1-10의 정수이고;

[0116] n은 1-10의 정수이다.

[0117] 특정 실시양태에서, R^3, R^4, R^5 및 R^6은 동일하다. 특정 실시양태에서, R^3, R^5 및 R^6은 동일하다. 특정 실시양태에서, R^3 또는 R^4는 H이다.

[0118] 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2는 동일하다.

[0119] 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 알킬이고; R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.

[0120] 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 알킬-C(=O)-NH-알킬이고; R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.

[0121] 특정 실시양태에서, R^4는 H이다.

[0122] 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 알킬이고;

[0123] R^3은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0124] R^4는 H이고; R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.

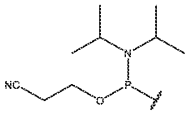
[0125] 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 알킬-C(=O)-NH-알킬이고; R^3은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^4는 H이고; R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.

[0126] 특정 실시양태에서, R^3은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc이고; R^4는 H이고; R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc이고; R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc이다.

[0127] 특정 실시양태에서, R^3은 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^4는 H이고; R^5는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고; R^6은 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.

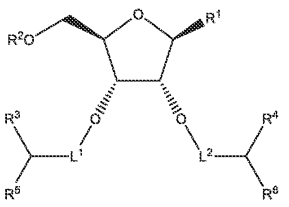
[0128] 특정 실시양태에서, j, m 및 n은 각각 독립적으로 4-10의 정수이다. 특정 실시양태에서, j, m 및 n은 각각 동일한 4-10의 정수이다.

[0129] 특정 실시양태에서, R^1은 H이다. 특정 실시양태에서, R^1은 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이다. 특정 실시양태에서, R^1은 아데닌이다. 특정 실시양태에서, R^1은 구아닌이다. 특정 실시양태에서, R^1은 티민이다. 특정 실시양태에서, R^1은 시토신이다. 특정 실시양태에서, R^1은 우라실이다.

[0130] 특정 실시양태에서, R^2는 H이다. 특정 실시양태에서, R^2는 보호기 (PG)이다. 특정 실시양태에서, PG는 산소 보호기이다. 특정 실시양태에서, R^2는  이다.

[0131] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물은 화학 반응에서 시약으로서 사용될 수 있다.

[0132] 또 다른 측면에서, 화학식 (VI)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:



화학식 (VI)

[0133]

[0134] 여기서

[0135] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이고;

[0136] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0137] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0138] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0139] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0140] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0141] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0142] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0143] j는 1-10의 정수이고;

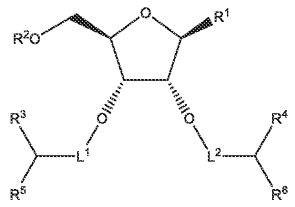
[0144] k는 1-10의 정수이고;

[0145] m은 1-10의 정수이고;

[0146] n은 1-10의 정수이다.

[0147] 또 다른 측면에서, 화학식 VI의 화합물을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 변형된 올리고뉴클레오티드는 siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함한다.

[0148] 한 측면에서, 화학식 (VII)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이 본원에 제공된다:



화학식(VII)

[0149]

[0150] 여기서

[0151] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이고;

[0152] R^2는 결합이고;

[0153] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0154] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0155] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0156] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0157] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0158] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0159] j는 1-10의 정수이고;

[0160] k는 1-10의 정수이고;

[0161] m은 1-10의 정수이고;

[0162] n은 1-10의 정수이다.

[0163] 특정 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함한다.

[0164] 한 측면에서, 본원에 개시된 임의의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

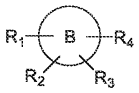
[0165] 또 다른 측면에서, 대상체에게 본원에 개시된 임의의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법이 본원에 제공된다.

[0166] 또 다른 측면에서, 대상체에게 본원에 개시된 임의의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환, 장애 또는 그의 증상을 치료 또는 호전시키는 방법이 본원에 제공된다.

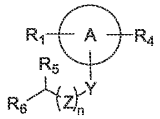
[0167] 또 다른 측면에서, 화학식 (I-a), (I-b), (I-c) 및 (I-d)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다:



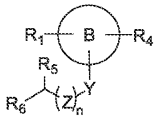
화학식 (I-a)



화학식 (I-b)



화학식 (I-c)



화학식 (I-d)

[0168]

[0169] 여기서

[0170] 

은 고리 A이고, 여기서 각각의 고리 A는 독립적으로 임의로 치환된 카르보시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0171] 

은 고리 B이고, 여기서 각각의 고리 B는 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0172] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0173] 각각의 Y는 독립적으로 O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 아미노, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0174] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

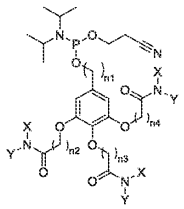
[0175] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[0176] R_2 및 R_5는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

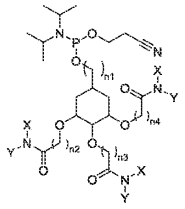
[0177] R_3 및 R_6은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[0178] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

[0179] 또 다른 측면에서, 화학식 (IV-a) 및 (IV-d)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다.



(IV-a)



(IV-d)

[0180]

[0181] 여기서

[0182] n1은 독립적으로 1-10의 정수이고;

[0183] n2는 독립적으로 1-10의 정수이고;

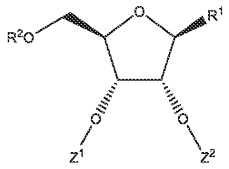
[0184] n3은 독립적으로 1-10의 정수이고;

[0185] n4는 독립적으로 1-10의 정수이고;

[0186] 각각의 X는 독립적으로 H, 알킬-GalNAc, 또는 PEG-GalNAc이고;

[0187] 각각의 Y는 독립적으로 H, 알킬-GalNAc, 또는 PEG-GalNAc이다.

[0188] 또 다른 측면에서, 화학식 (VIII)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:

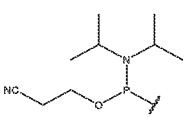


화학식 (VIII)

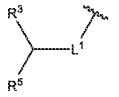
[0189]

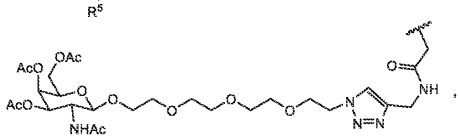
[0190] 여기서

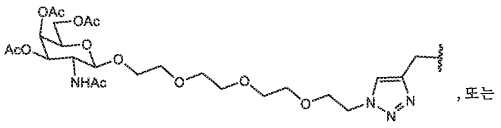
[0191] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0192] R^2는 H, 보호기 (PG),  이고;

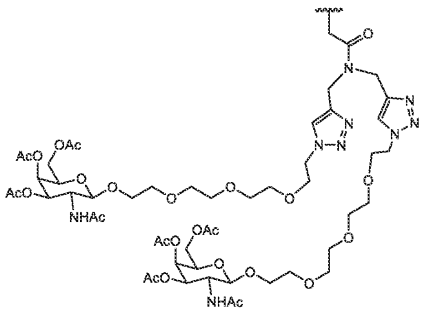
[0193] Z^1은





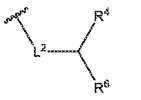


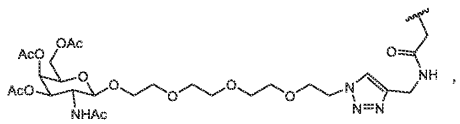
,또는

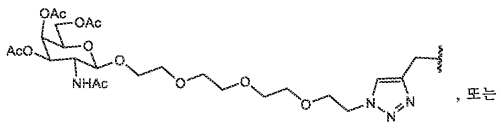


[0194] 이고;

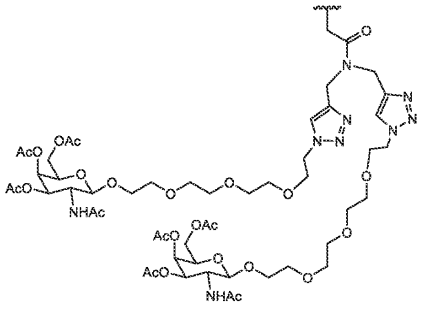
[0195] Z^2는







,또는



[0196] 이고;

[0197] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0198] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0199] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0200] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0201] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0202] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

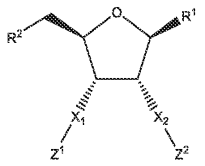
[0203] j는 1-10의 정수이고;

[0204] k는 1-10의 정수이고;

[0205] m은 1-10의 정수이고;

[0206] n은 1-10의 정수이다.

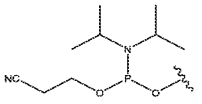
[0207] 또 다른 측면에서, 화학식 (VIII-a)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



[0208] 화학식(VIII-a)

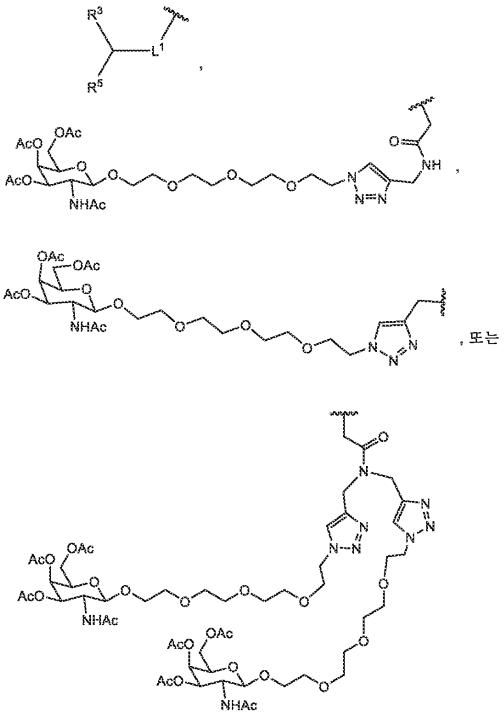
[0209] 여기서

[0210] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0211] R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산, 아민, 또는 포스페이트이고;

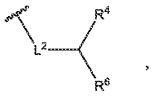
[0212] X_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

[0213] Z^1은

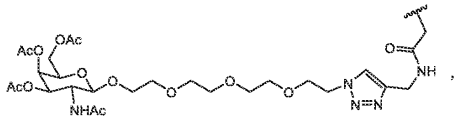


[0214] 이고;

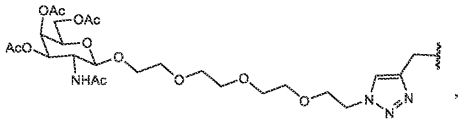
[0215] Z^2는



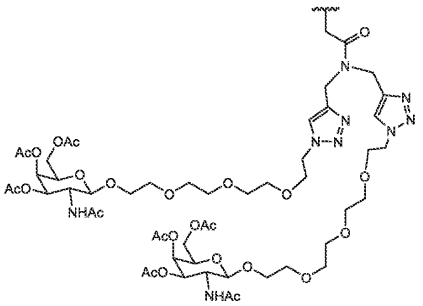
,



,



, 또는



[0216] 이고;

[0217] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0218] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0219] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0220] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0221] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0222] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

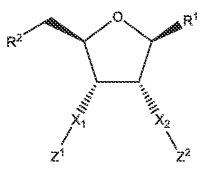
[0223] j는 1-10의 정수이고;

[0224] k는 1-10의 정수이고;

[0225] m은 1-10의 정수이고;

[0226] n은 1-10의 정수이다.

[0227] 또 다른 측면에서, 화학식 (VIII-b)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



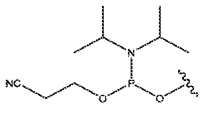
화학식(VIII-b)

[0228]

[0229] 여기서

[0230] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민,

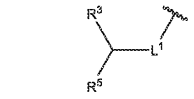
시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

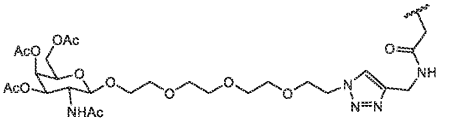
[0231] R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산, 아민, 또는 포스페이트이고;

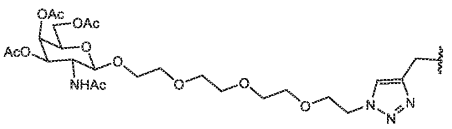
[0232] X_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

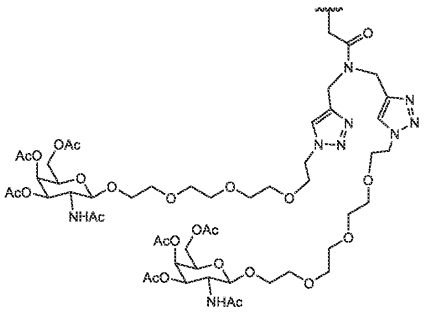
[0233] X_2는 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

[0234] Z^1은

 ,

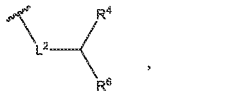
 ,

 , 또는

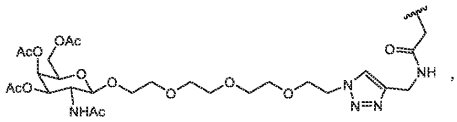


[0235] 이고;

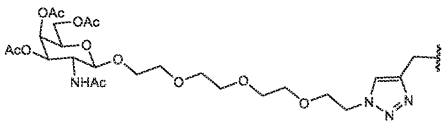
[0236] Z^2는



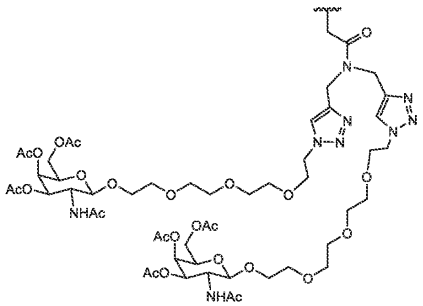
,



,



, 또는



[0237] 이고;

[0238] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0239] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[0240] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0241] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0242] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[0243] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

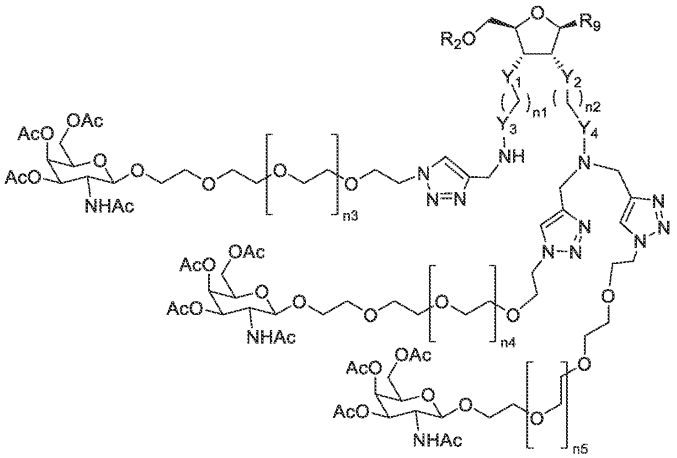
[0244] j는 1-10의 정수이고;

[0245] k는 1-10의 정수이고;

[0246] m은 1-10의 정수이고;

[0247] n은 1-10의 정수이다.

[0248] 또 다른 측면에서, 화학식 (IX)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:

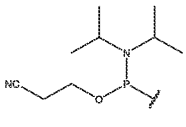


화학식(IX)

[0249]

[0250] 여기서

[0251] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0252] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[0253] Y_1은 O이고;

[0254] Y_2는 O이고;

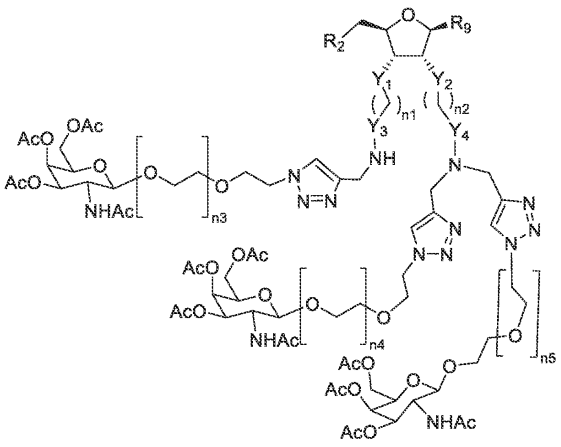
[0255] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0256] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0257] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0258] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0259] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IX-a)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

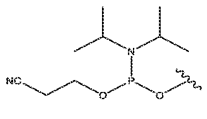


화학식(IX-a)

[0260]

[0261] 여기서

[0262] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0263] R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

[0264] Y_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

[0265] Y_2는 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

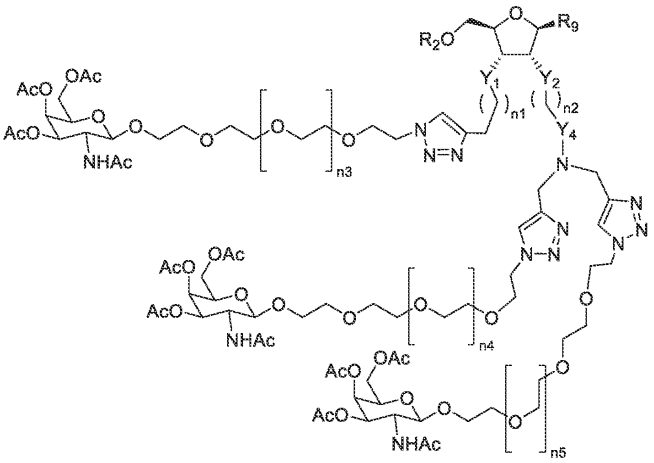
[0266] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0267] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0268] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0269] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0270] 또 다른 측면에서, 화학식 (X)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:

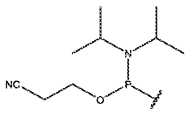


화학식(X)

[0271]

[0272] 여기서

[0273] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0274] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[0275] Y_1은 O이고;

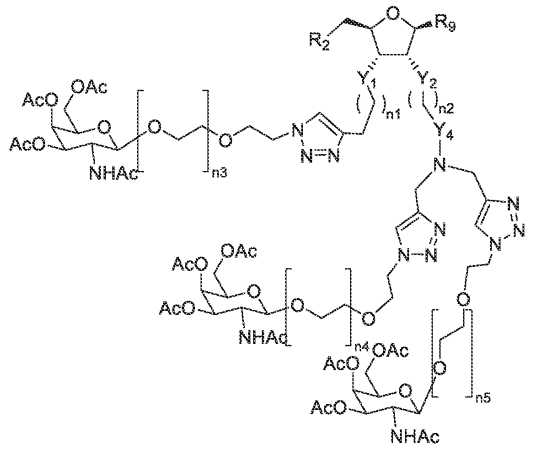
[0276] Y_2는 O이고;

[0277] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0278] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0279] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0280] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (X-a)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

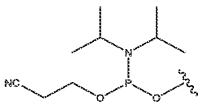


화학식(X-a)

[0281]

[0282] 여기서

[0283] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0284] R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

[0285] Y_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

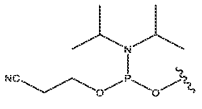
[0286] Y_2는 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

[0287] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0288] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0289] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

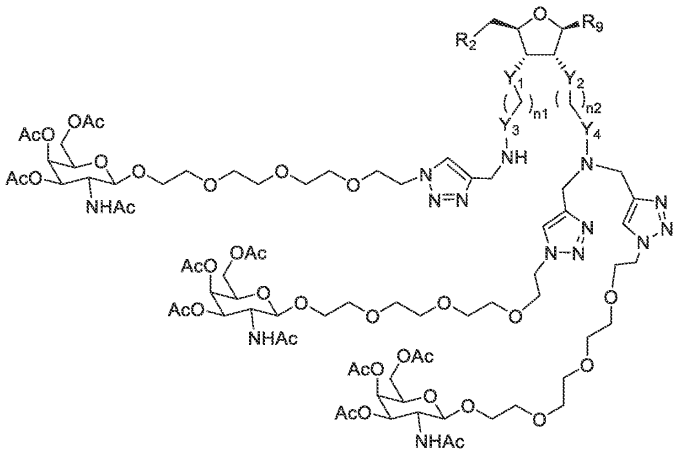
[0290] 일부 실시양태에서, R^9는 우라실이다. 일부 실시양태에서, R^9는 보호기를 포함하는 우라실이다. 특정 실시양태에서, R^9는 벤조일 보호기를 포함하는 우라실이다. 일부 실시양태에서, R^9는 시토신이다. 일부 실시양태에서, R^9는 보호기를 포함하는 시토신이다. 특정 실시양태에서, R^9는 아실 보호기를 포함하는 시토신이다. 특정 실시양태에서, R^9는 벤조일 보호기를 포함하는 시토신이다. 일부 실시양태에서, R^9는 아데닌이다. 일부 실시양태에서, R^9는 보호기를 포함하는 아데닌이다. 특정 실시양태에서, R^9는 벤조일 보호기를 포함하는 아데닌이다. 일부 실시양태에서, R^9는 구아닌이다. 일부 실시양태에서, R^9는 보호기를 포함하는 구아닌이다. 일부 실시양태에서, R^9는 디메틸아세테이트 보호기를 포함하는 구아닌이다.

[0291] 일부 실시양태에서, R^2는 O-보호기 (PG)이다. 특정 실시양태에서, R^2는  이다.

[0292] 일부 실시양태에서, Y_1은 O이다. 일부 실시양태에서, Y_2는 O이다. 특정 실시양태에서, Y_1 및 Y_2는 둘 다 O이다. 일부 실시양태에서, Y_3은 CO이다. 일부 실시양태에서, Y_4는 CO이다. 특정 실시양태에서, Y_3 및 Y_4는 둘 다 CO이다. 특정 실시양태에서, Y_1 및 Y_2는 O이고, Y_3 및 Y_4는 CO이다.

[0293] 일부 실시양태에서, n_3은 1이다. 일부 실시양태에서, n_3은 3이다. 일부 실시양태에서, n_3은 5이다. 일부 실시양태에서, n_3은 7이다. 일부 실시양태에서, n_4는 1이다. 일부 실시양태에서, n_4는 3이다. 일부 실시양태에서, n_4는 5이다. 일부 실시양태에서, n_4는 7이다. 일부 실시양태에서, n_5는 1이다. 일부 실시양태에서, n_5는 3이다. 일부 실시양태에서, n_5는 5이다. 일부 실시양태에서, n_5는 7이다. 특정 실시양태에서, n_3, n_4 및 n_5 중 2개는 1이다. 특정 실시양태에서, n_3, n_4 및 n_5 중 3개 모두는 1이다.

[0294] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (IX-b)의 화합물이다:

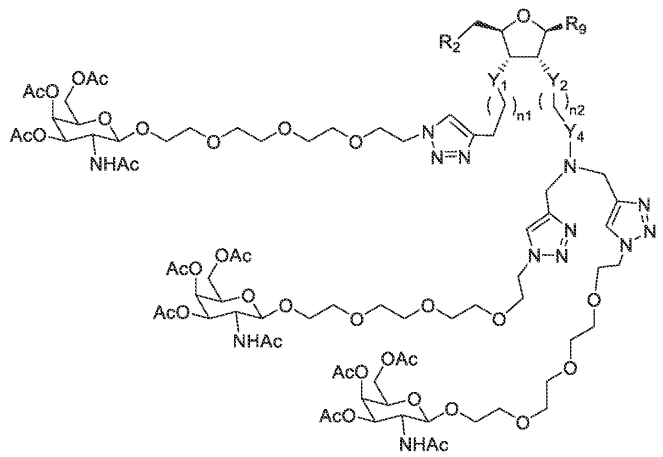


화학식 (IX-b)

[0295]

[0296] 여기서 R_9, R_2, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, n_1, 및 n_2는 본원에 정의된 바와 같다.

[0297] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (X-b)의 화합물이다.

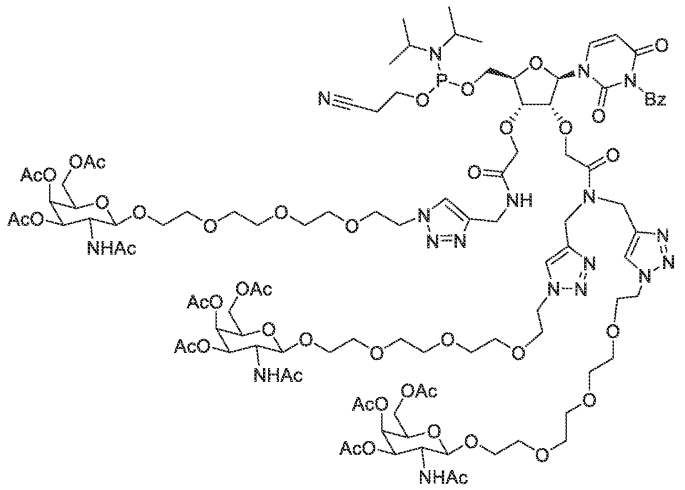


화학식 (X-b)

[0298]

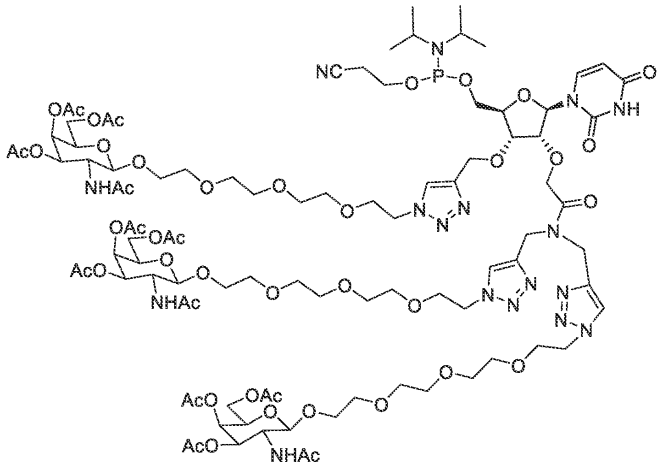
[0299] 여기서 R_9, R_2, Y_1, Y_2, n_1 및 n_2는 본원에 정의된 바와 같다.

[0300] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



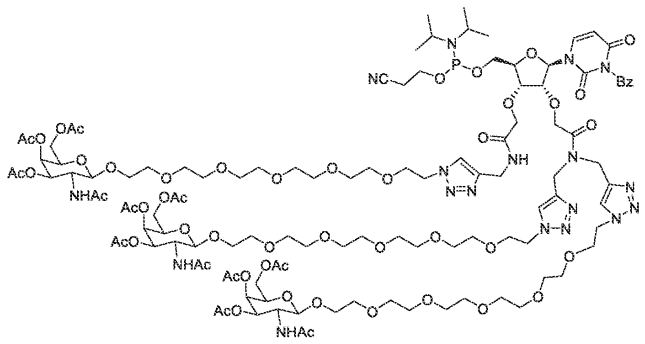
[0301] .

[0302] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



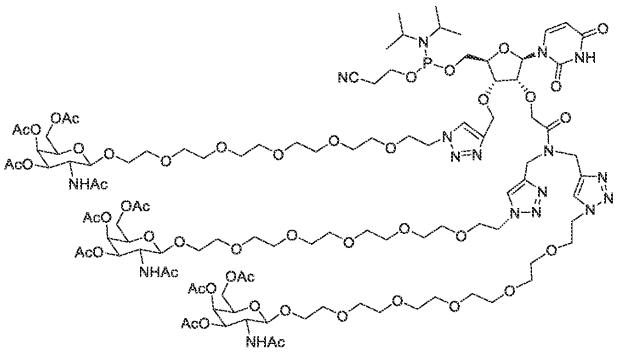
[0303] .

[0304] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



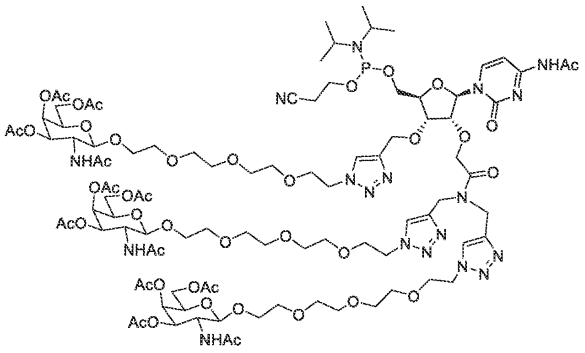
[0305] .

[0306] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



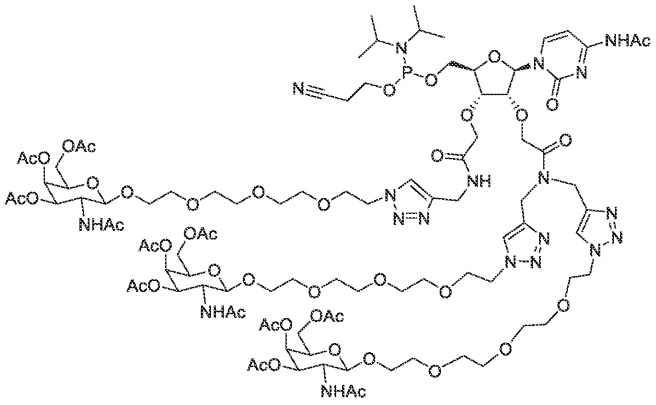
[0307] .

[0308] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



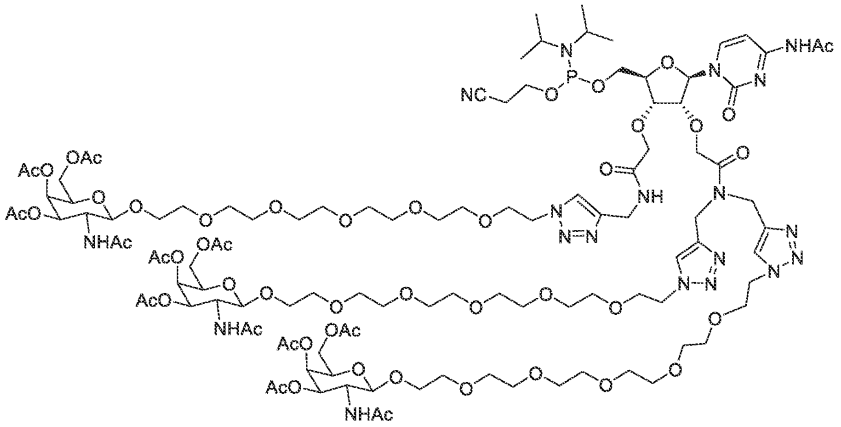
[0309] .

[0310] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



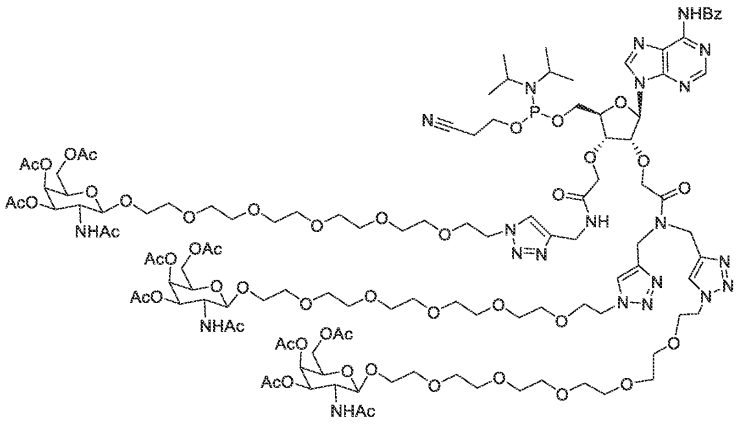
[0311] .

[0312] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



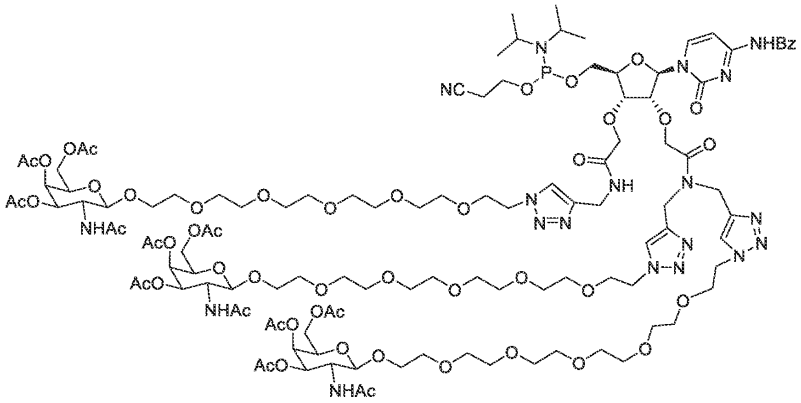
[0313] .

[0314] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

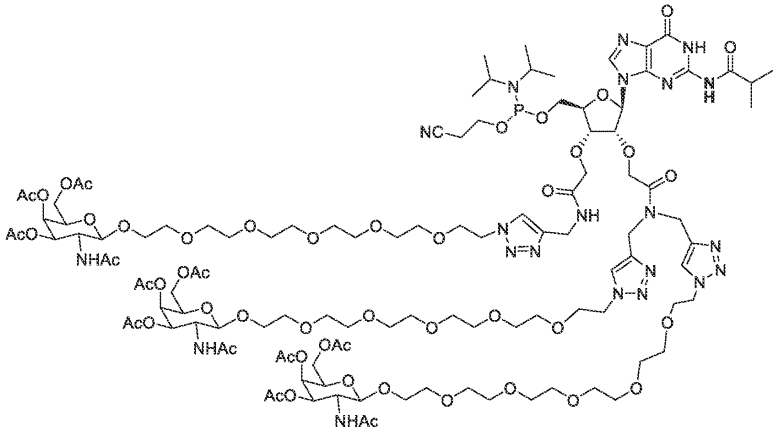


[0315] .

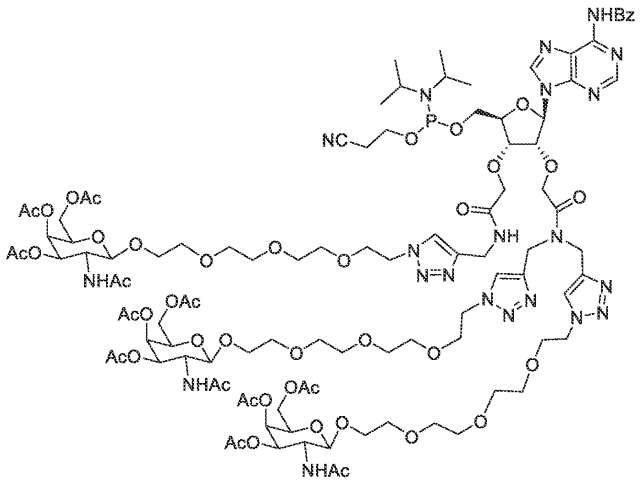
[0316] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0317] 

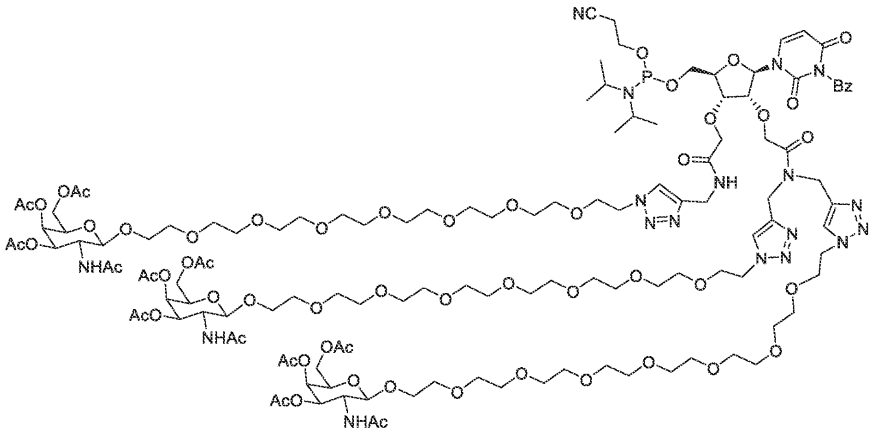
[0318] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0319] 

[0320] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

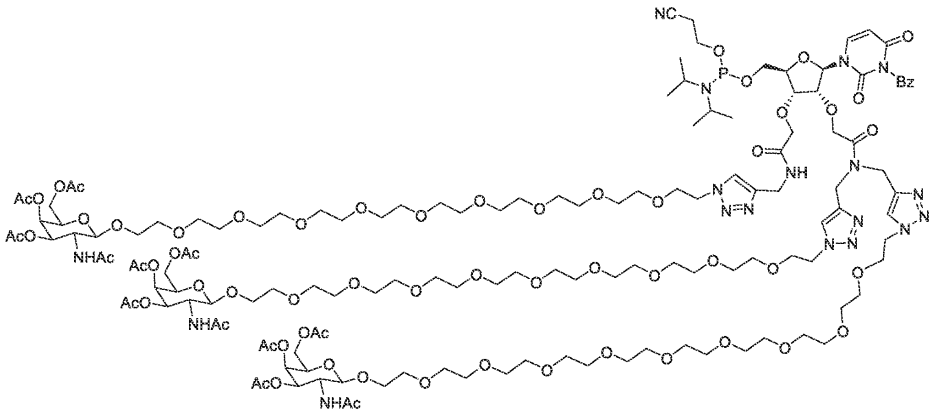
[0321] 

[0322] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



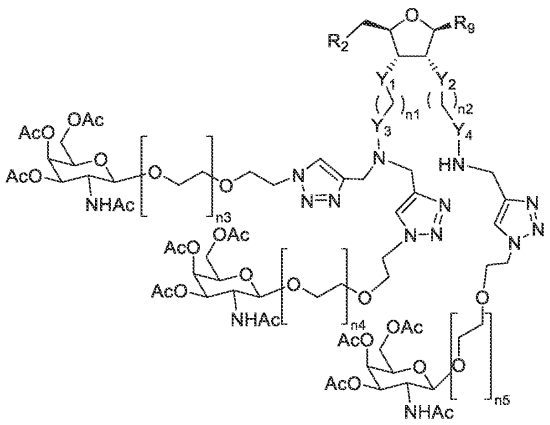
[0323] .

[0324] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0325] .

[0326] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (XXIX)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

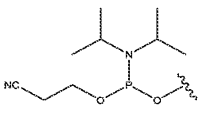


화학식(XXIX)

[0327]

[0328] 여기서

[0329] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0330] R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

[0331] Y_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

[0332] Y_2는 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

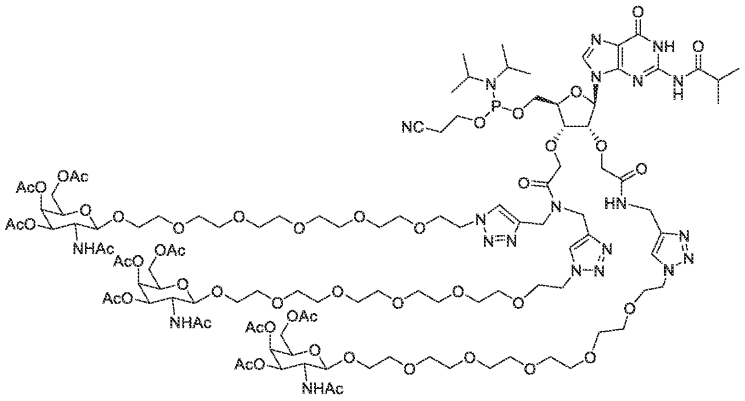
[0333] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0334] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

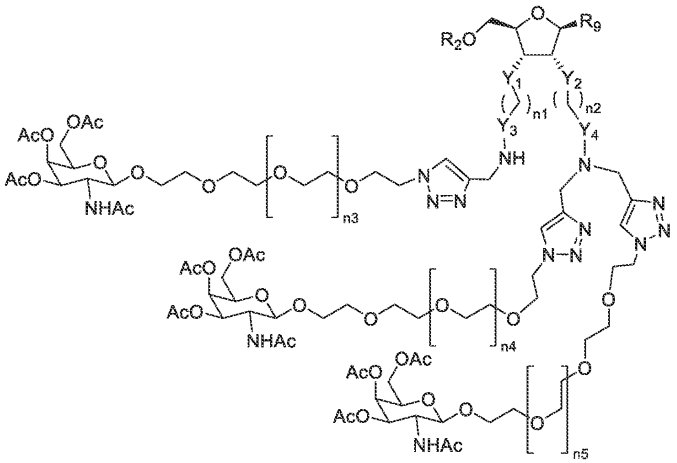
[0335] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0336] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0337] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0338] 

[0339] 또 다른 측면에서, 화학식 (XI)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식(XI)

[0340]

[0341] 여기서

[0342] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0343] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0344] Y_1은 O이고;

[0345] Y_2는 O이고;

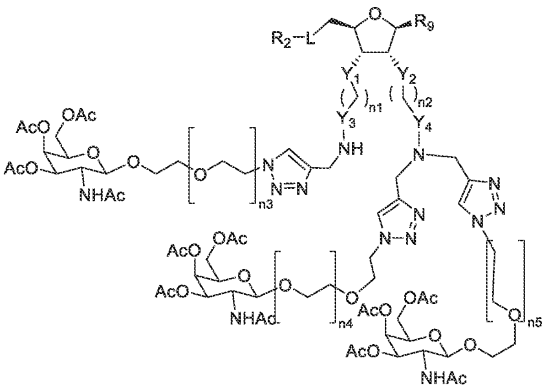
[0346] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0347] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0348] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0349] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0350] 또 다른 측면에서, 화학식 (XI-a)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XI-a)

[0351]

[0352] 여기서

[0353] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0354] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0355] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0356] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0357] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

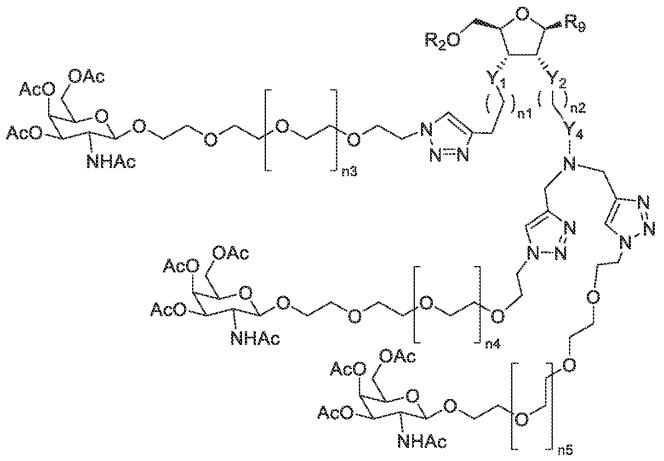
[0358] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0359] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0360] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0361] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0362] 또 다른 측면에서, 화학식 (XII)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XII)

[0363]

[0364] 여기서

[0365] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0366] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0367] Y_1은 O이고;

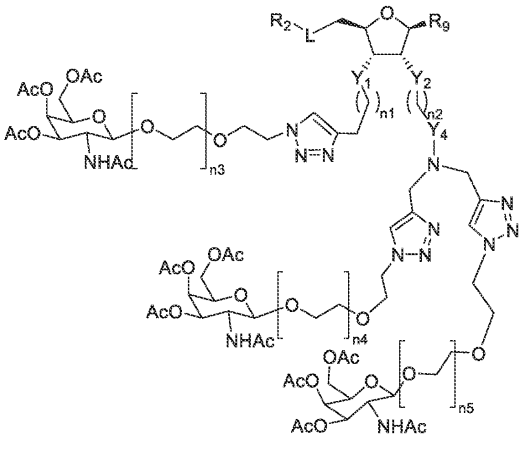
[0368] Y_2는 O이고;

[0369] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0370] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0371] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0372] 또 다른 측면에서, 화학식 (XII-a)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XII-a)

[0373]

[0374] 여기서

[0375] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임

의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0376] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0377] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0378] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

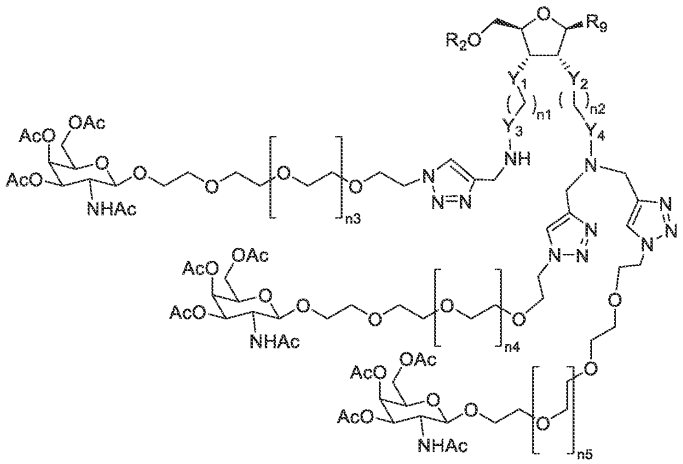
[0379] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0380] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0381] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0382] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0383] 또 다른 측면에서, 화학식 (XIII)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XIII)

[0384]

[0385] 여기서

[0386] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0387] R^2는 결합이고;

[0388] Y_1은 O이고;

[0389] Y_2는 O이고;

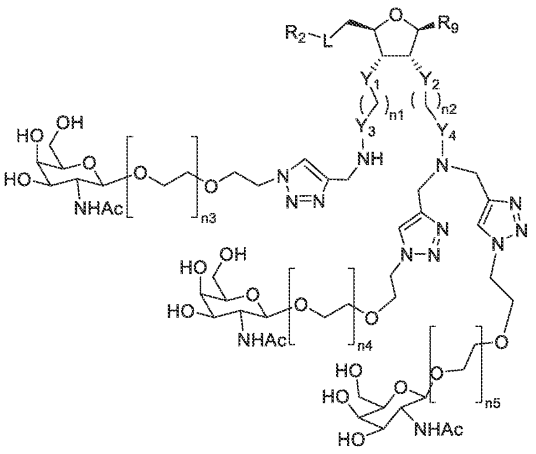
[0390] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0391] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0392] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0393] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0394] 또 다른 측면에서, 화학식 (XIII-a)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XIII-a)

[0395]

[0396] 여기서

[0397] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0398] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0399] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열에 대한 결합이고;

[0400] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0401] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

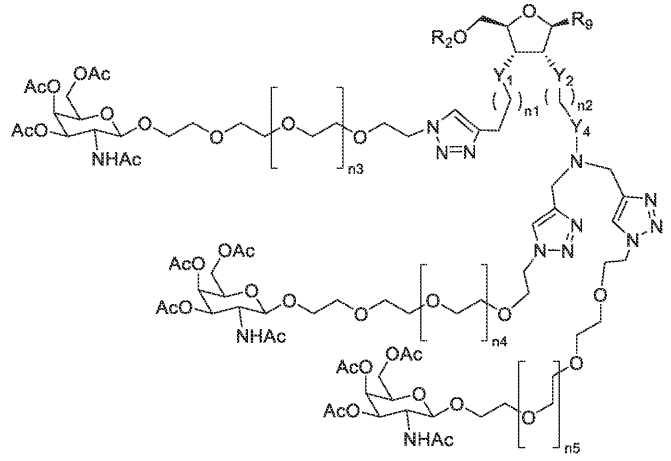
[0402] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0403] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0404] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0405] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0406] 또 다른 측면에서, 화학식 (XIV)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XIV)

[0407]

[0408] 여기서

[0409] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0410] R^2는 결합이고;

[0411] Y_1은 O이고;

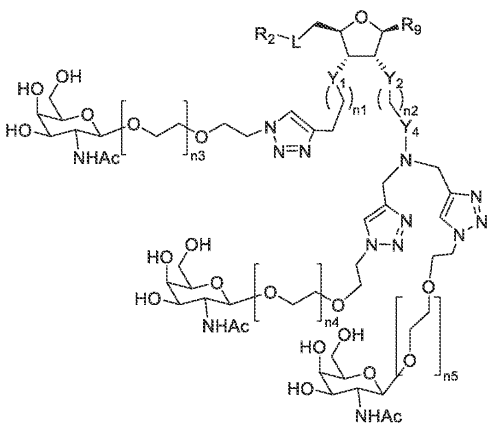
[0412] Y_2는 O이고;

[0413] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0414] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0415] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0416] 또 다른 측면에서, 화학식 (XIV-a)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XIV-a)

[0417]

[0418] 여기서

[0419] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0420] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0421] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열에 대한 결합이고;

[0422] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

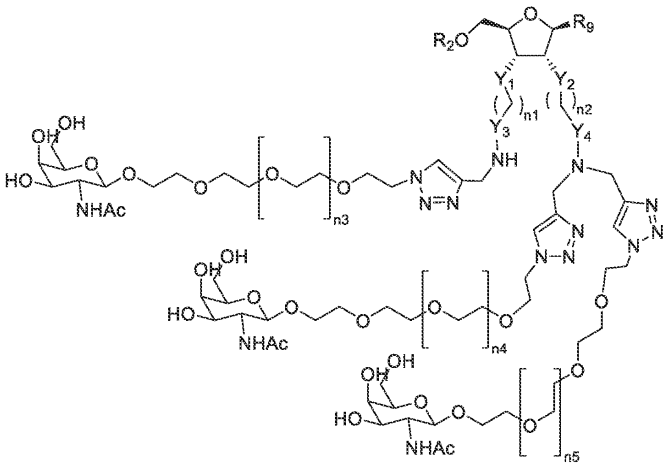
[0423] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0424] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0425] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0426] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0427] 또 다른 측면에서, 화학식 (XV)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XV)

[0428]

[0429] 여기서

[0430] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0431] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0432] Y_1은 O이고;

[0433] Y_2는 O이고;

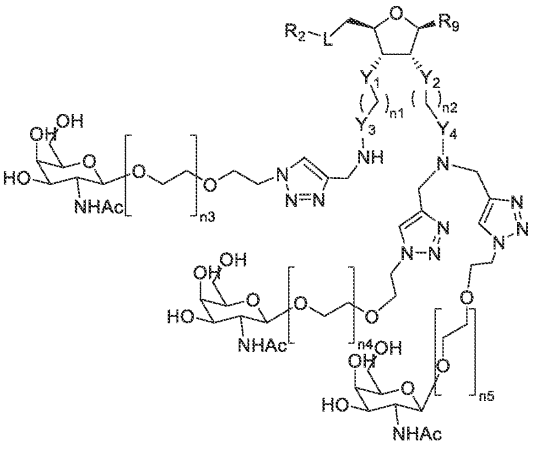
[0434] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0435] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0436] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0437] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0438] 또 다른 측면에서, 화학식 (XV-a)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XV-a)

[0439]

[0440] 여기서

[0441] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0442] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0443] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0444] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0445] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

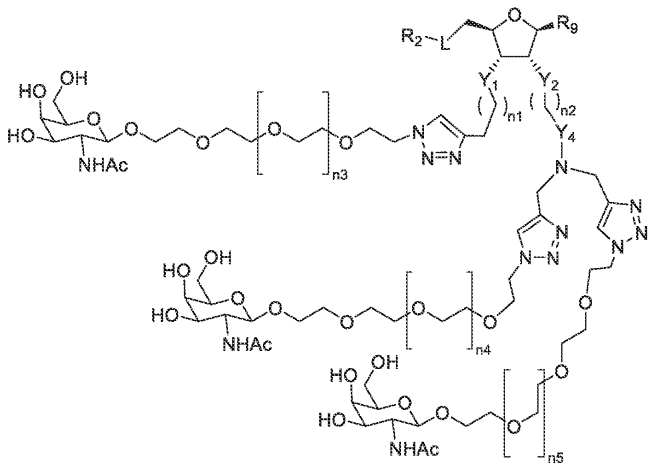
[0446] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0447] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0448] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0449] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0450] 또 다른 측면에서, 화학식 (XVI)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식(XVI)

[0451]

[0452] 여기서

[0453] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0454] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0455] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0456] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

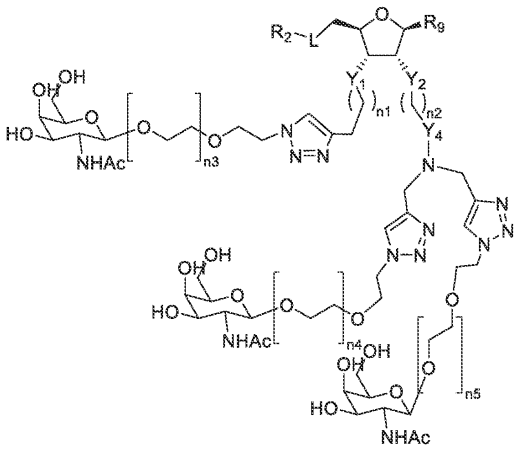
[0457] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0458] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0459] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0460] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0461] 또 다른 측면에서, 화학식 (XVI-a)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식(XVI-a)

[0462]

[0463] 여기서

[0464] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0465] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0466] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0467] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0468] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0469] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0470] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

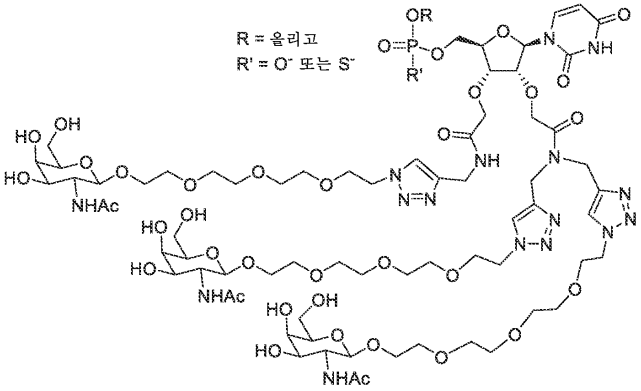
[0471] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0472] 일부 실시양태에서, R^9는 우라실이다. 일부 실시양태에서, R^9는 시토신이다. 일부 실시양태에서, R^9는 아데닌이다. 일부 실시양태에서, R^9는 구아닌이다.

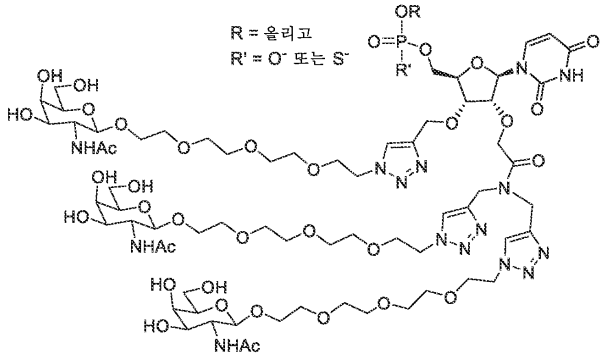
[0473] 일부 실시양태에서, Y_1은 O이다. 일부 실시양태에서, Y_2는 O이다. 특정 실시양태에서, Y_1 및 Y_2는 둘 다 O이다. 일부 실시양태에서, Y_3은 CO이다. 일부 실시양태에서, Y_4는 CO이다. 특정 실시양태에서, Y_3 및 Y_4는 둘 다 CO이다. 특정 실시양태에서, Y_1 및 Y_2는 O이고, Y_3 및 Y_4는 CO이다.

[0474] 일부 실시양태에서, n_3은 1이다. 일부 실시양태에서, n_3은 3이다. 일부 실시양태에서, n_3은 5이다. 일부 실시양태에서, n_3은 7이다. 일부 실시양태에서, n_4는 1이다. 일부 실시양태에서, n_4는 3이다. 일부 실시양태에서, n_4는 5이다. 일부 실시양태에서, n_4는 7이다. 일부 실시양태에서, n_5는 1이다. 일부 실시양태에서, n_5는 3이다. 일부 실시양태에서, n_5는 5이다. 일부 실시양태에서, n_5는 7이다. 특정 실시양태에서, n_3, n_4 및 n_5 중 2개는 1이다. 특정 실시양태에서, n_3, n_4 및 n_5 중 3개 모두는 1이다.

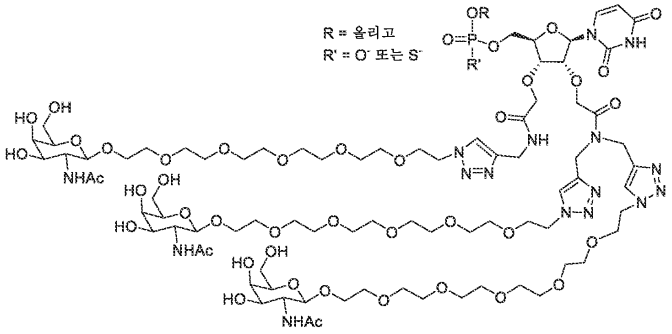
[0475] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0476] 

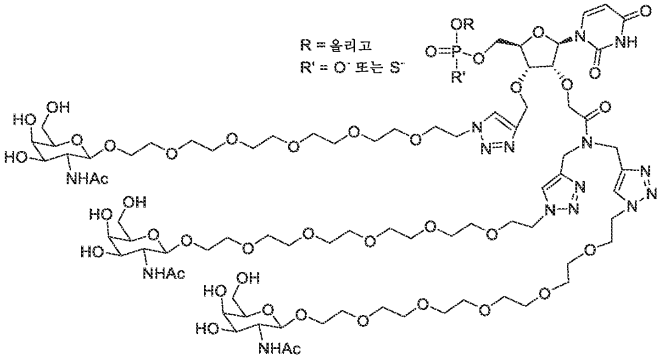
[0477] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0478] 

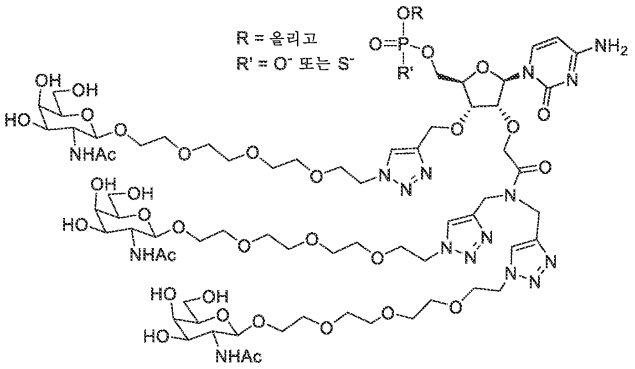
[0479] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0480] 

[0481] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

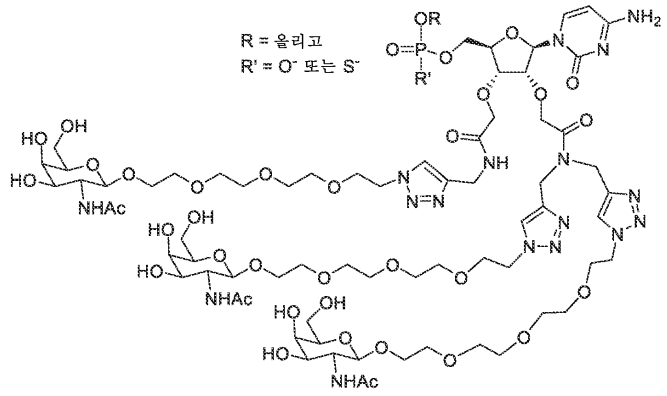
[0482] 

[0483] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



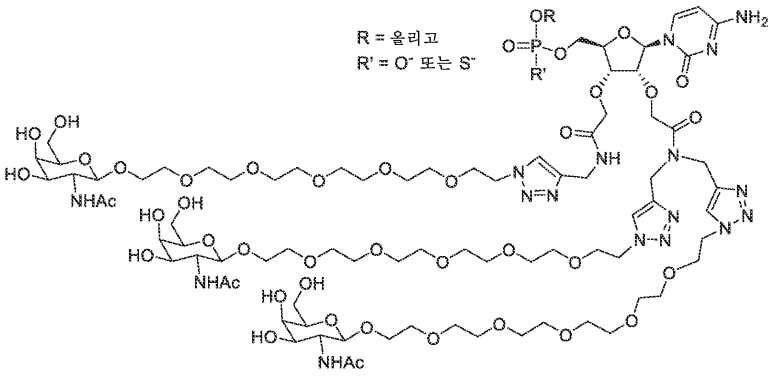
[0484]

[0485] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



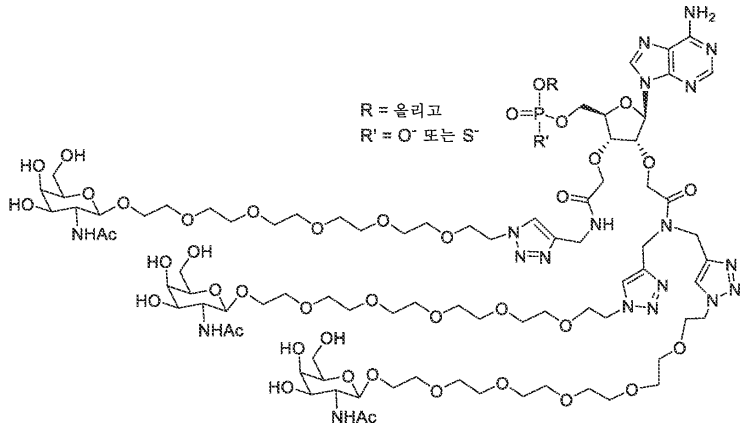
[0486]

[0487] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



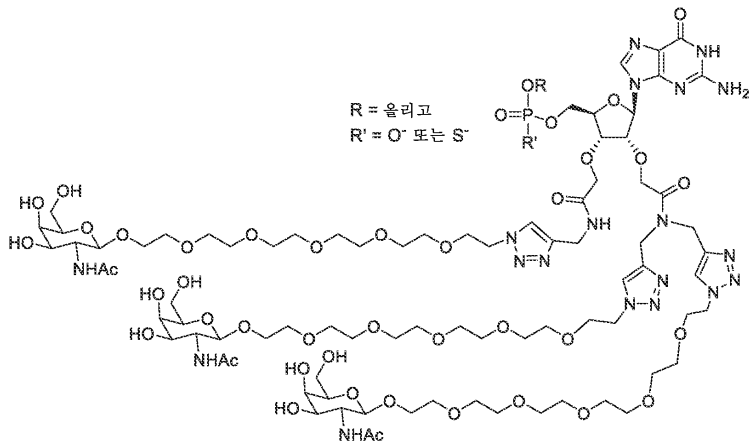
[0488]

[0489] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



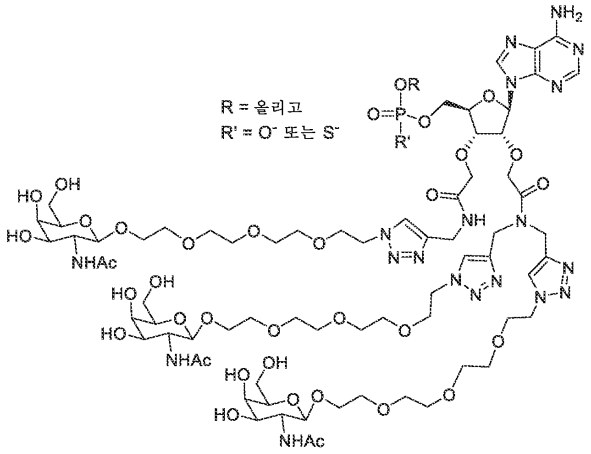
[0490]

[0491] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



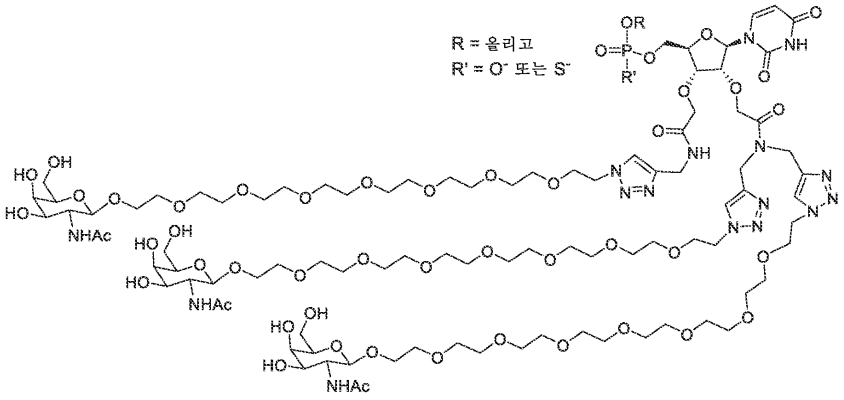
[0492] .

[0493] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



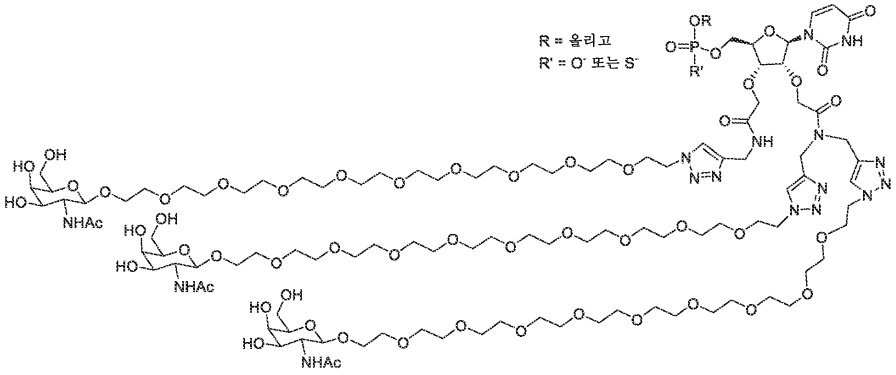
[0494] .

[0495] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

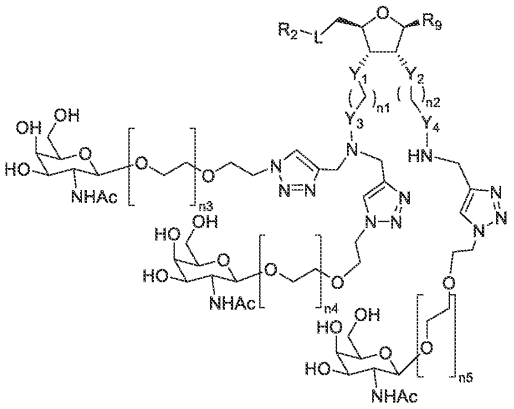


[0496] .

[0497] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0498] 

[0499] 또 다른 측면에서, 화학식 (XXX)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:

[0500] 

화학식(XXX)

[0501] 여기서

[0502] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0503] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0504] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[0505] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0506] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

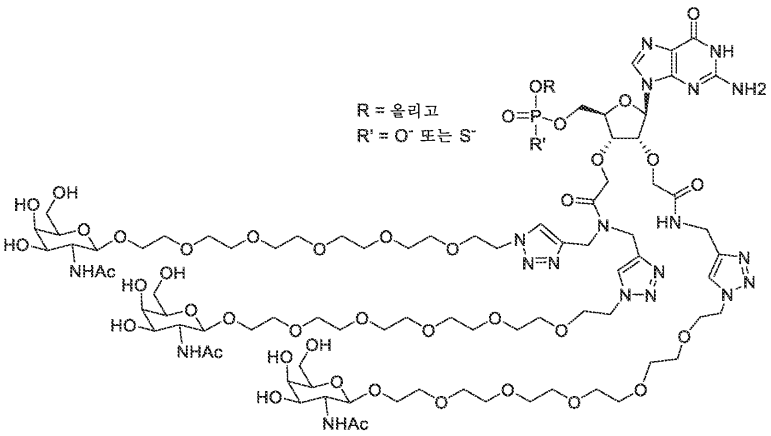
[0507] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0508] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0509] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

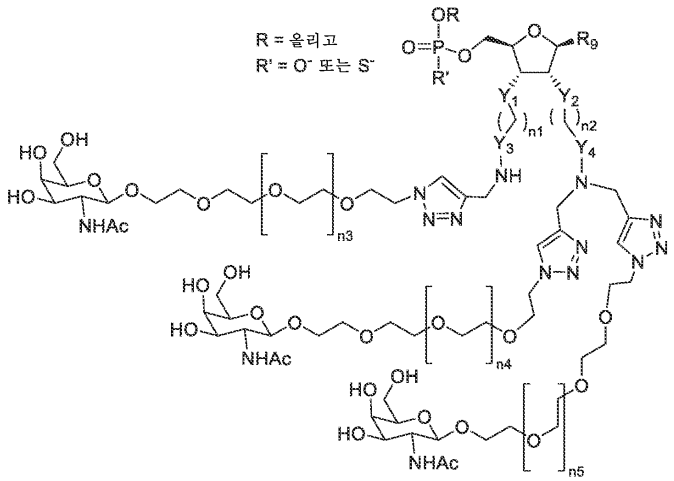
[0510] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0511] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0512] .

[0513] 또 다른 측면에서, 화학식 (XVII)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식(XVII)

[0514]

[0515] 여기서

[0516] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0517] R은 올리고뉴클레오티드이고;

[0518] R'는 O 또는 S이고;

[0519] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0520] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

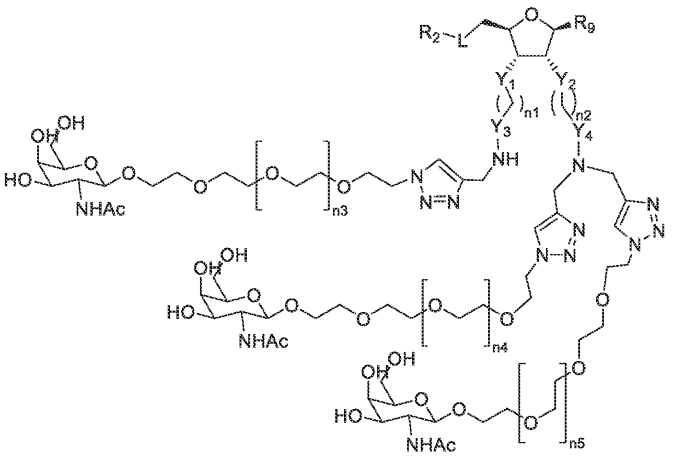
[0521] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0522] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0523] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0524] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0525] 또 다른 측면에서, 화학식 (XVII-a)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XVII-a)

[0526]

[0527] 여기서

[0528] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0529] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0530] R^2는 올리고뉴클레오티드에 대한 결합이고;

[0531] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0532] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

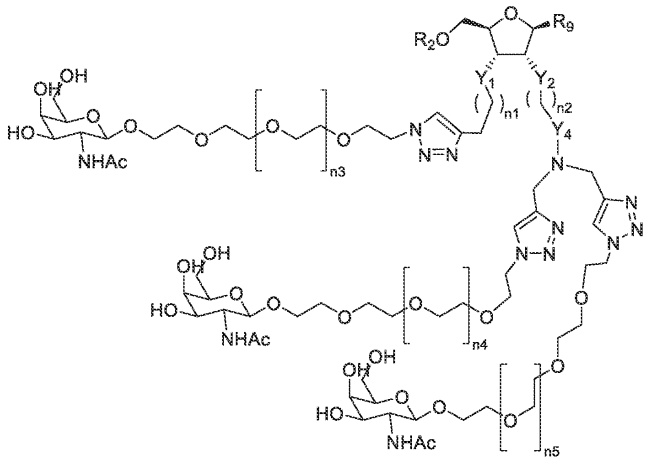
[0533] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0534] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0535] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0536] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0537] 또 다른 측면에서, 화학식 (XVIII)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XVIII)

[0538]

[0539] 여기서

[0540] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0541] R^2는 결합이고;

[0542] Y_1은 O이고;

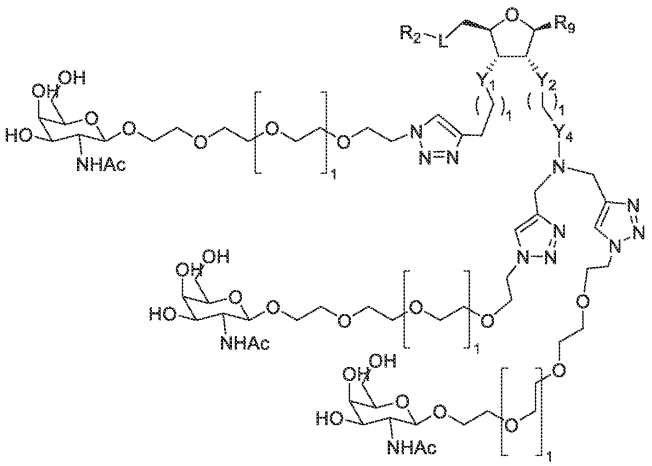
[0543] Y_2는 O이고;

[0544] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[0545] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0546] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0547] 또 다른 측면에서, 화학식 (XVIII-a)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 및 그의 염, 용매화물 및 수화물이 제공된다:



화학식 (XVIII-a)

[0548]

[0549] 여기서

[0550] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0551] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0552] R^2는 올리고뉴클레오티드에 대한 결합이고;

[0553] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

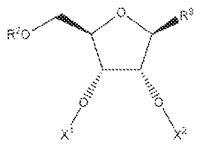
[0554] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0555] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이다.

[0556] 일부 실시양태에서, R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이다. 일부 실시양태에서, R^9는 변형된 핵염기이다. 일부 실시양태에

서, R^9는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0557] 또 다른 측면에서, 화학식 (XIX)의 화합물 또는 그의 염, 용매 또는 수화물이 제공된다:

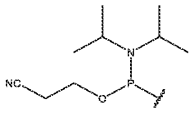


화학식 (XIX)

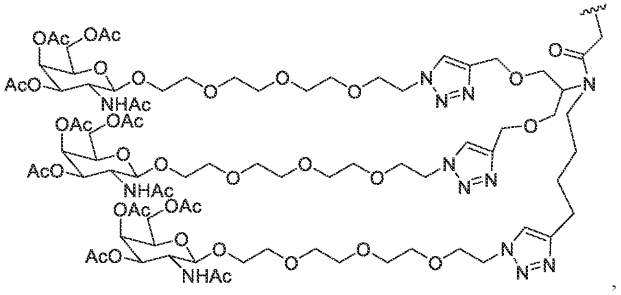
[0558]

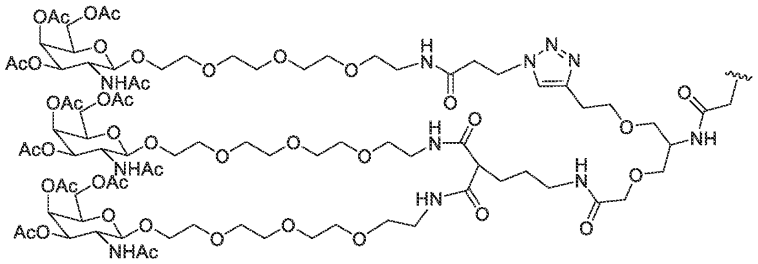
[0559] 여기서

[0560] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

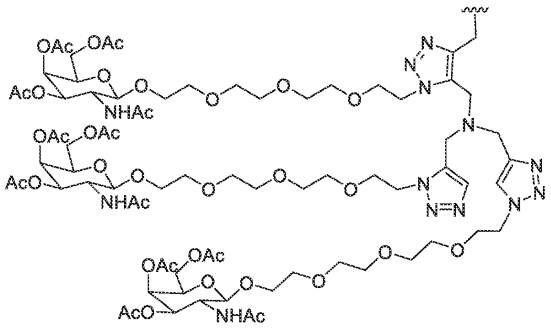
[0561] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[0562] X^1은

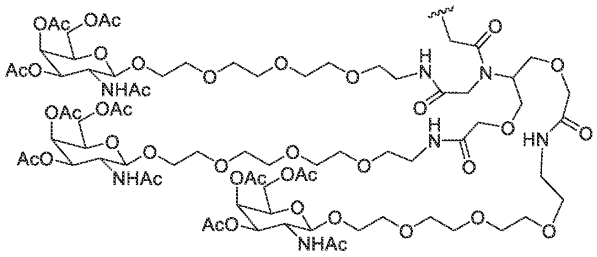
[0563]  ,



,



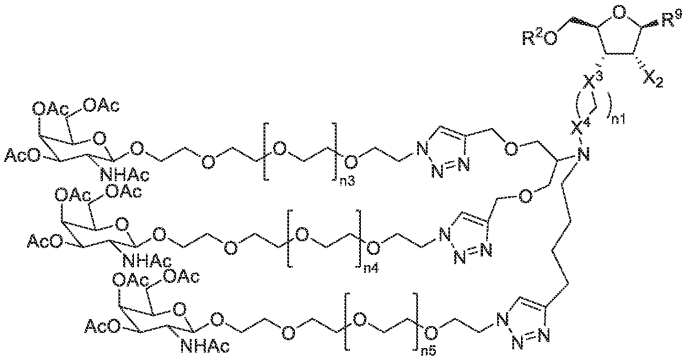
, 또는



[0564] 이고;

[0565] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이다.

[0566] 또 다른 측면에서, 화학식 (XX)의 화합물 또는 그의 염, 용매 또는 수화물이 제공된다:

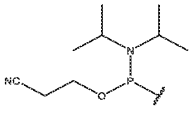


화학식 (XX)

[0567]

[0568] 여기서

[0569] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0570] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

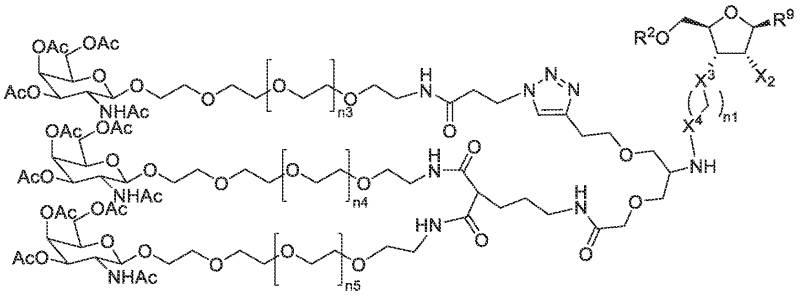
[0571] X^2는 H, 할로겐, OH, O-알킬, O-헤테로알킬 또는 O-보호기 (PG)이고;

[0572] X^3은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0573] X^4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0574] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0575] 또 다른 측면에서, 화학식 (XXI)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:

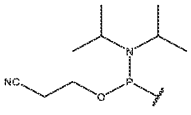


화학식 (XXI)

[0576]

[0577] 여기서

[0578] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0579] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

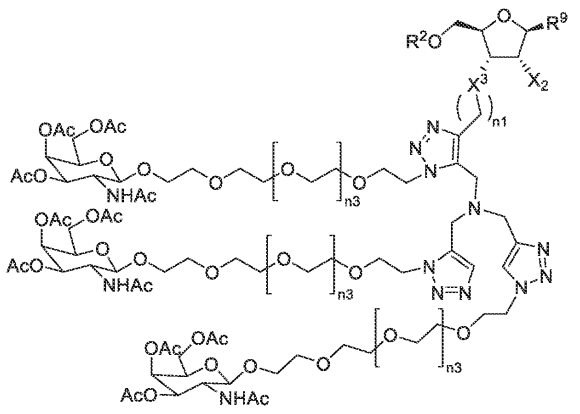
[0580] X^2는 H, 할로겐, OH, O-알킬, O-헤테로알킬, 또는 보호기 (PG)이고;

[0581] X^3은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0582] X^4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0583] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0584] 또 다른 측면에서, 화학식 (XXII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:

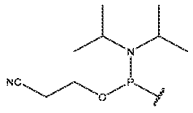


화학식 (XXII)

[0585]

[0586] 여기서

[0587] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

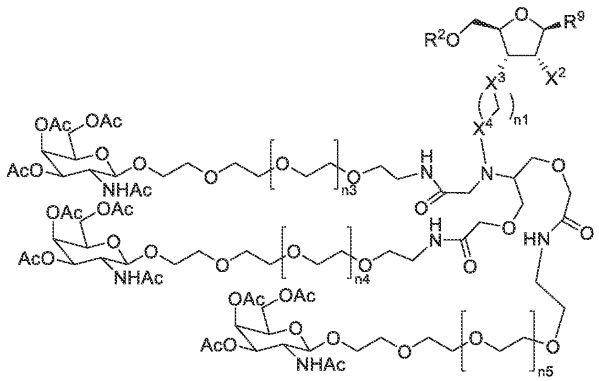
[0588] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[0589] X^2는 H, 할로겐, OH, O-알킬, O-헤테로알킬 또는 O-보호기 (PG)이고;

[0590] X^3은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0591] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0592] 또 다른 측면에서, 화학식 (XXIII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:

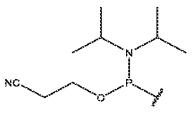


화학식 (XXIII)

[0593]

[0594] 여기서

[0595] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0596] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

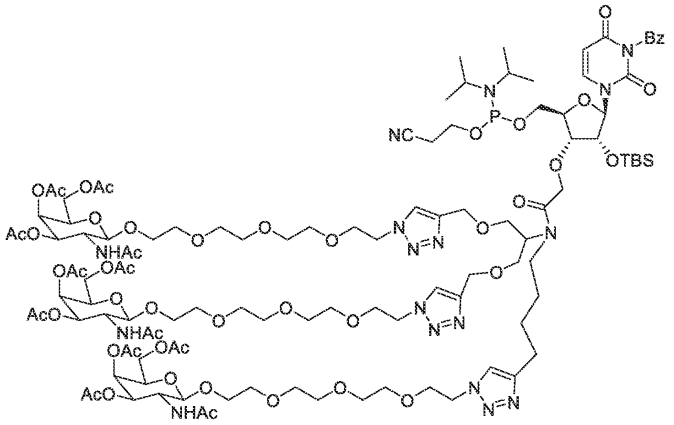
[0597] X^2는 H, 할로겐, OH, O-알킬, O-헤테로알킬 또는 O-보호기 (PG)이고;

[0598] X^3은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0599] X^4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

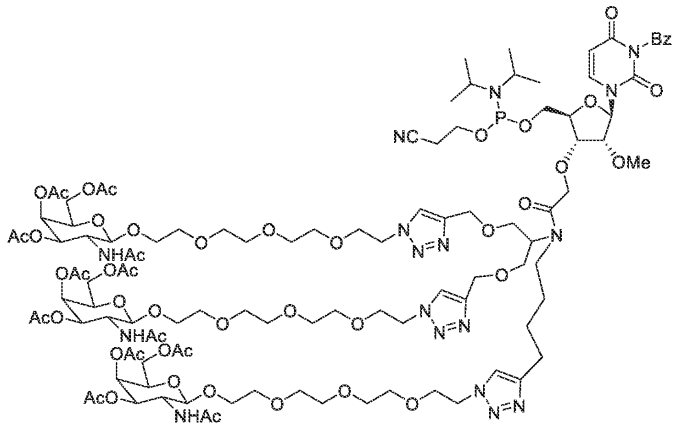
[0600] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0601] 일부 실시양태에서, 화합물은



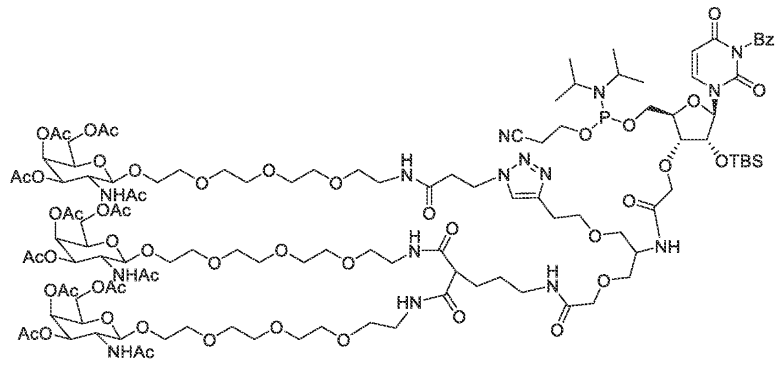
[0602]

[0603] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



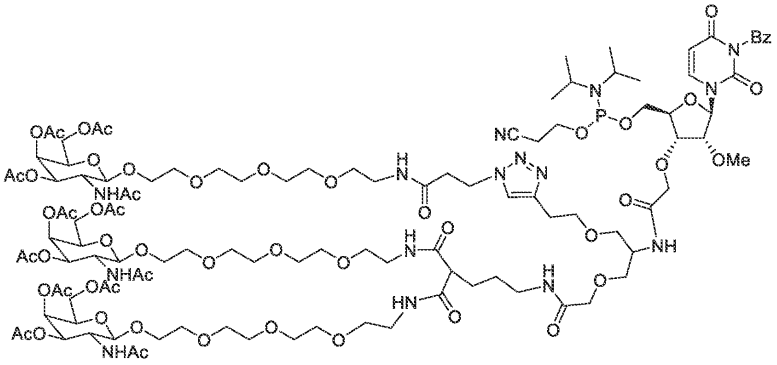
[0604]

[0605] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



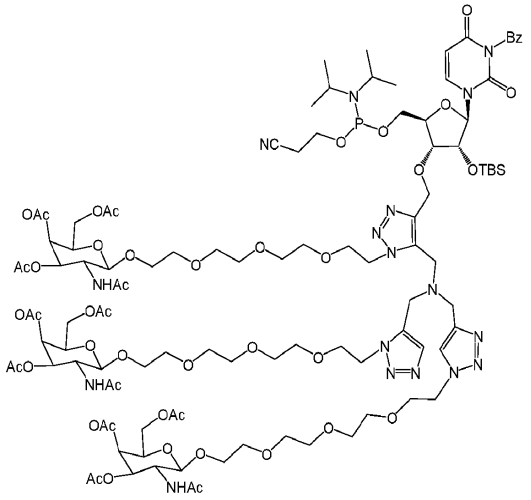
[0606]

[0607] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



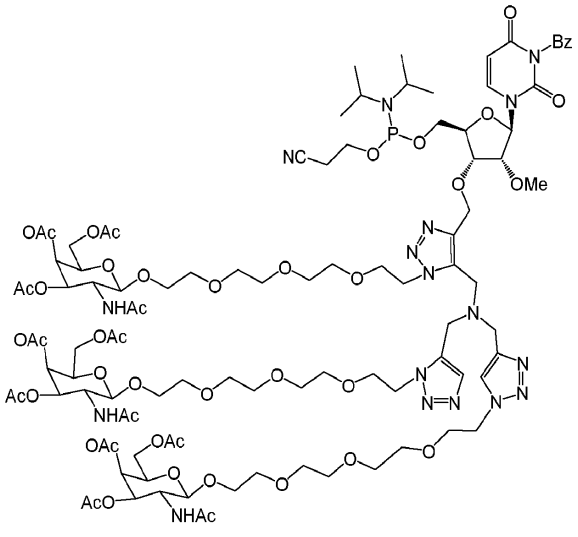
[0608]

[0609] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



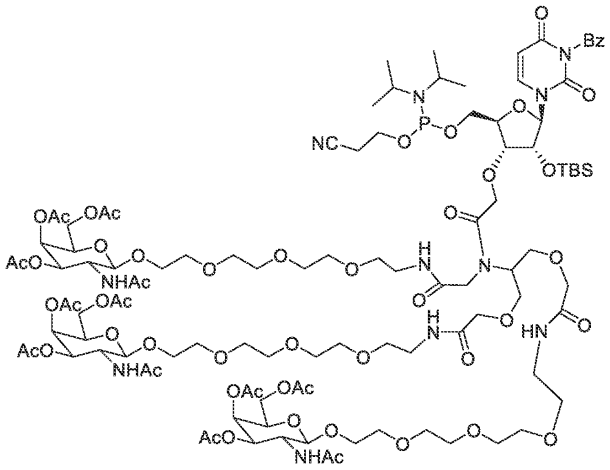
[0610]

[0611] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



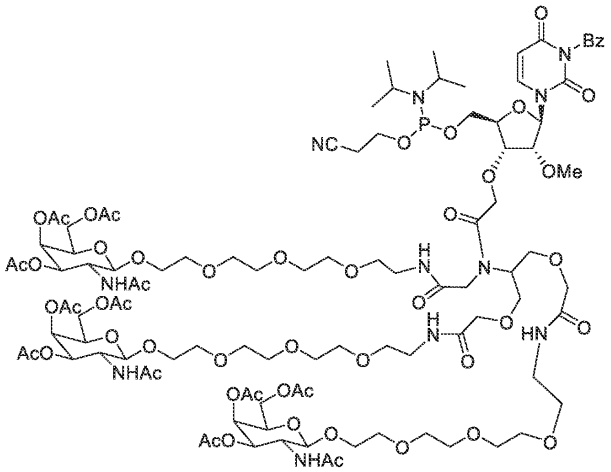
[0612]

[0613] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



[0614]

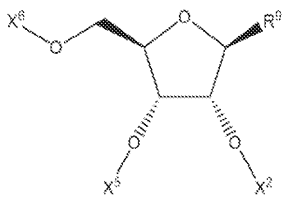
[0615] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은



[0616]

[0617] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0618] 또 다른 측면에서, 화학식 (XXIV)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:



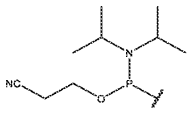
화학식(XXIV)

[0619]

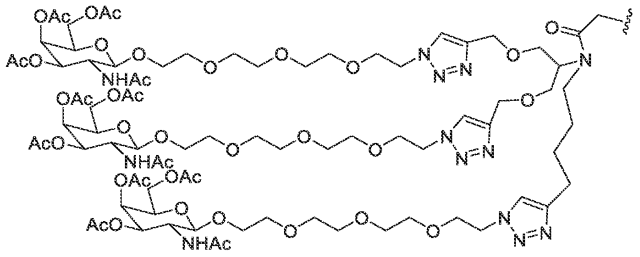
[0620] 여기서

[0621] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0622] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이고;

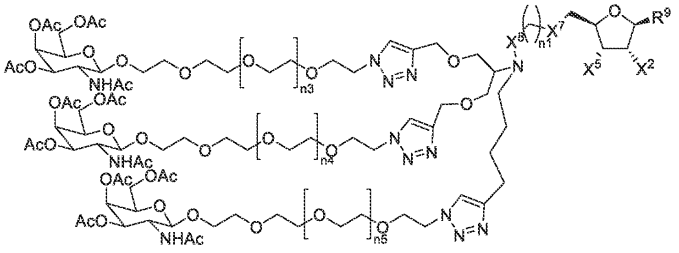
[0623] X^5는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[0624] X^6은



[0625] 이다.

[0626] 또 다른 측면에서, 화학식 (XXV)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:



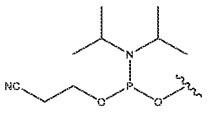
화학식(XXV)

[0627]

[0628] 여기서

[0629] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0630] X^2는 H, OH, O-알킬, 알킬, 헤테로알킬, 할로겐 또는 O-보호기 (PG)이고;

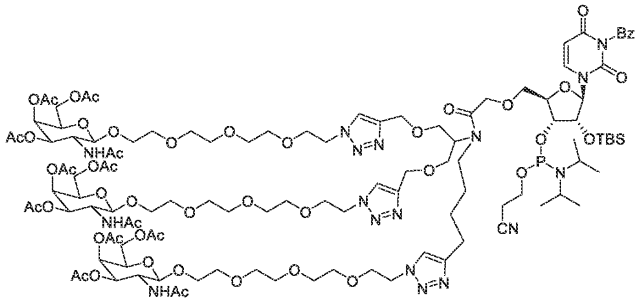
[0631] X^5는 H, OH, O-보호기 (PG), 또는  이고;

[0632] X^7은 O이고;

[0633] X^8은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

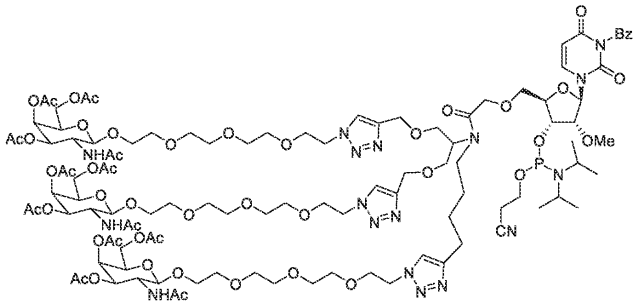
[0634] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0635] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0636]

[0637] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은

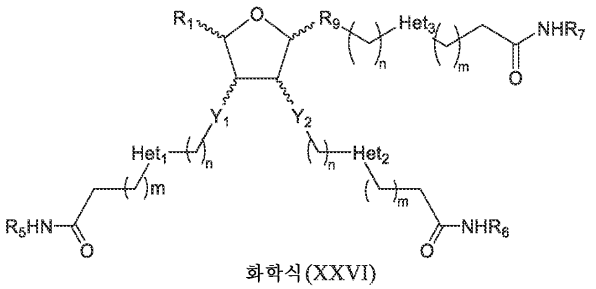


[0638]

[0639] 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 화합물은 올리고뉴클레오티드에 접합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 화합물은 탈보호될 수 있고 (예를 들어, GalNAc 내의 산소 원자 상의 아세틸 기가 제거될 수 있음), 올리고뉴클레오티드에 접합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 중 임의의 것, 또는 본원에 제공된 화합물 중 임의의 것을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 화합물, 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 화합물, 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은 대상체에서 질환, 장애 또는 그의 증상을 치료 또는 호전시키는 방법으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환, 장애 또는 그의 증상은 간 질환, 장애 또는 그의 증상이다.

[0640] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원의 실시예, 예를 들어 실시예 1-23을 비롯한 본원에 기재된 1종 이상의 화합물 및 화학적 변환을 포함하는 본원에 제공된 임의의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0641] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (XXVI)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물, 뿐만 아니라 이러한 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 조성물, 치료 방법 및 제조 방법을 제공한다:



화학식(XXVI)

[0642]

[0643] 여기서

[0644] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0645] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

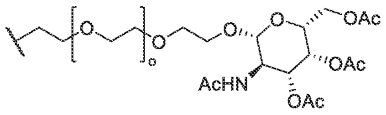
[0646] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0647] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0648] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0649] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0650] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트, OH, NH_2, NHR^a, N_3, C(=O)OH, C(=O)X, CN, SH, SSH, SO_2X, $C(=O)NHNH_2$, $NHNH_2$, $C(=S)NHNH_2$, $C(=S)NH_2$, NHOH, $C(=O)CH_2X$, 말로닐, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, -OP(=S)X, -C(=O)H, $-C(=O)R^a$, -N=C=O, $-N=C=NR^a$, -N=C=S, CHX, -OP(=O)OH, 포스판, 알콕시포스판, $-C(R^a)_2$, 마이클 수용자, 단백질, 또는 간세포를 조정하거나 간 질환을 치료하기 위한 치료제이고, 여기서 X는 이탈기이고;

[0651] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로  이고;

[0652] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0653] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[0654] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

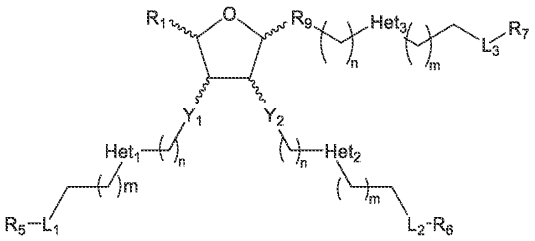
[0655] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0656] 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이다.

[0657] 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R_1은 독립적으로 OH, NH_2, NHR^a, N_3, C(=O)OH, C(=O)X, CN, SH, SSH, SO_2X, $C(=O)NHNH_2$, $NHNH_2$, $C(=S)NHNH_2$, $C(=S)NH_2$, NHOH, $C(=O)CH_2X$, 말로닐, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, -OP(=S)X, -C(=O)H, $-C(=O)R^a$, -N=C=O, $-N=C=NR^a$, -N=C=S, CHX, -OP(=O)OH, 포스판, 알콕시포스판, 또는 $-C(R^a)_2$이고, 여기서 X는 이탈기이다.

[0658] 본 발명의 한 측면에서, 각각의 R_1은 독립적으로 마이클 수용자, 단백질, 또는 간세포를 조정하거나 간 질환을 치료하기 위한 치료제이다.

[0659] 또 다른 측면에서, 화학식 (XXVI-a)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물, 뿐만 아니라 이러한 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 조성물, 치료 방법 및 제조 방법이 제공된다:



화학식 (XXVI-a)

[0660]

[0661] 여기서

[0662] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0663] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0664] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

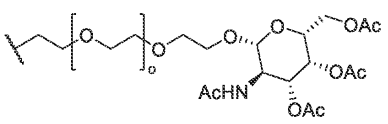
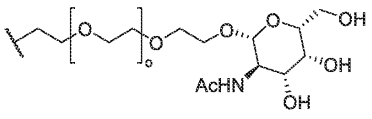
[0665] 각각의 L_1, L_2 및 L_3은 독립적으로 부재하거나, C(=O) 또는 C(=O)NH이고;

[0666] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0667] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0668] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0669] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트, OH, NH_2, NHR^a, N_3, CH_2N_3, C(=O)OH, C(=O)X, CN, SH, SSH, SO_2X, $C(=O)NHNH_2$, $NHNH_2$, $C(=S)NHNH_2$, $C(=S)NH_2$, NHOH, $C(=O)CH_2X$, 말로닐, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, -OP(=S)X, -C(=O)H, $-C(=O)R^a$, -N=C=O, $-N=C=NR^a$, -N=C=S, CHX, -OP(=O)OH, 포스페이트, 포스판, 알콕시포스판, $-C(R^a)_2$, 마이클 수용자, 단백질, 또는 간세포를 조정하거나 간 질환을 치료하기 위한 치료제이고, 여기서 X는 이탈기이거나; 또는 R^1은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬, 또는 헤테로알킬에 의해 연결된 올리고뉴클레오티드를 포함하고;

[0670] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로  또는  이고;

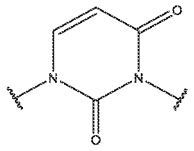
[0671] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0672] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[0673] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

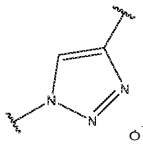
[0674] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0675] 일부 실시양태에서, R_9는 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R_9는 임의로 치환된 피리미디닐이다. 일부 실시양태에서, R_9는 4H-1λ^2,3λ^2-피리미딘-2,4-디온이다. 특정 실시양태에서, R_9는



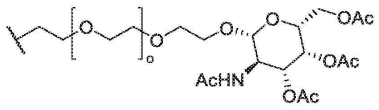
이다.

[0676] 일부 실시양태에서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 1,2,3-트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 1λ^2,2,3-트리아졸-4-일이다. 특정 실시양태에서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로

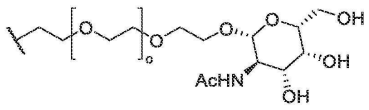


이다.

[0677] 일부 실시양태에서, R_5, R_6 및 R_7 중 2개는 각각 동일하다. 일부 실시양태에서, R_5 및 R_6은 각각 동일하다. 일부 실시양태에서, R_5, R_6 및 R_7 중 3개는 각각 동일하다. 일부 실시양태에서, o는 각각의 R_5, R_6 및 R_7에서 동일하다. 특정 실시양태에서, o는 각각의 R_5 및 R_6에서 동일하다. 특정 실시양태에서, R_5, R_6 및 R_7 중 3개 모두는

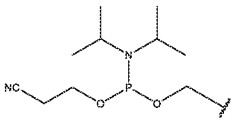


이다. 특정 실시양태에서, R_5, R_6 및 R_7 중 3개 모두는



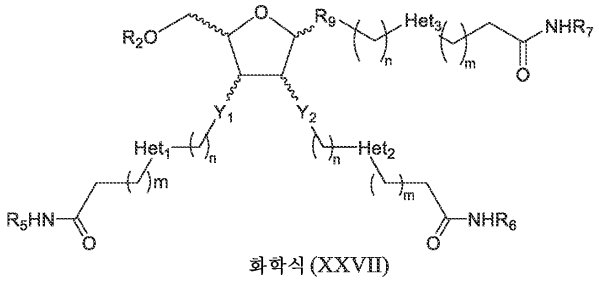
이다.

[0678] 본 발명의 일부 실시양태에서, 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 각각의 R_1은 독립적으로 OH, NH_2, NHR^a, N_3, C(=O)OH, C(=O)X, CN, SH, SSH, SO_2X, $C(=O)NHNH_2$, $NHNH_2$, $C(=S)NHNH_2$, $C(=S)NH_2$, NHOH, $C(=O)CH_2X$, 말로닐, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, -OP(=S)X, -C(=O)H, $-C(=O)R^a$, -N=C=O, $-N=C=NR^a$, -N=C=S, CHX, -OP(=O)OH, 포스판, 알콕시포스판, 또는 $-C(R^a)_2$이고, 여기서 X는 이탈기이다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 각각의 R_1은 독립적으로 마이클 수용자, 단백질, 또는 간세포를 조정하거나 간 질환을 치료하기 위한 치료제이다. 특정 실시양태에서, R_1은



이다. 특정 실시양태에서, R_1은 포스페이트이다. 특정 실시양태에서, R_1은 CH_2N_3이다.

[0679] 또 다른 측면에서, 화학식 (XXVII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:



화학식 (XXVII)

[0680]

[0681] 여기서

[0682] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

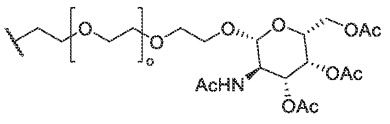
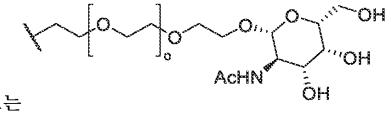
[0683] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0684] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

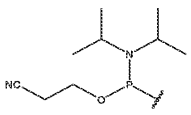
[0685] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0686] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0687] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0688] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로  또는  이고;

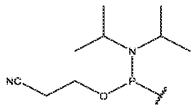
[0689] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0690] R^2는 H, 보호기 (PG),  이고;

[0691] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

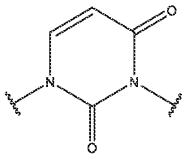
[0692] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

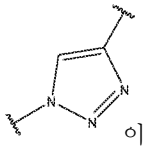
[0693] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0694] 일부 실시양태에서, R^2는 H이다. 일부 실시양태에서, R^2는 보호기 (PG)이다. 특정 실시양태에서, R^2는  이다.

[0695] 일부 실시양태에서, R_9는 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, R_9는 임의로 치환된

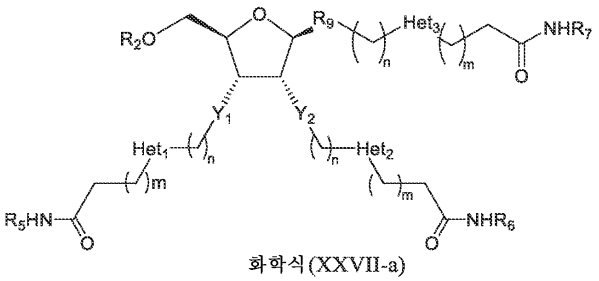
디히드로피리미디닐, 임의로 치환된 테트라히드로피리미디닐 또는 임의로 치환된 헥사히드로피리미디닐이다.

일부 실시양태에서, R_9는 4H-1λ^2,3λ^2-피리미딘-2,4-디온이다. 특정 실시양태에서, R_9는  이다.

[0696] 일부 실시양태에서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 질소-함유 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 1,2,3-트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 1λ^2,2,3-트리아졸-4-일이다. 특정 실시양태에서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로  이다.

[0697] 일부 실시양태에서, R_5, R_6 및 R_7 중 2개는 각각 동일하다. 일부 실시양태에서, R_5 및 R_6은 각각 동일하다. 일부 실시양태에서, R_5, R_6 및 R_7 중 3개는 각각 동일하다. 일부 실시양태에서, o는 각각의 R_5, R_6 및 R_7에서 동일하다. 특정 실시양태에서, o는 각각의 R_5 및 R_6에서 동일하다.

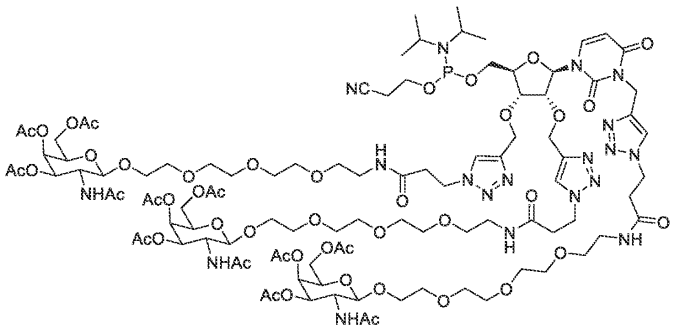
[0698] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (XXVII-a)의 화합물 이다:



화학식(XXVII-a)

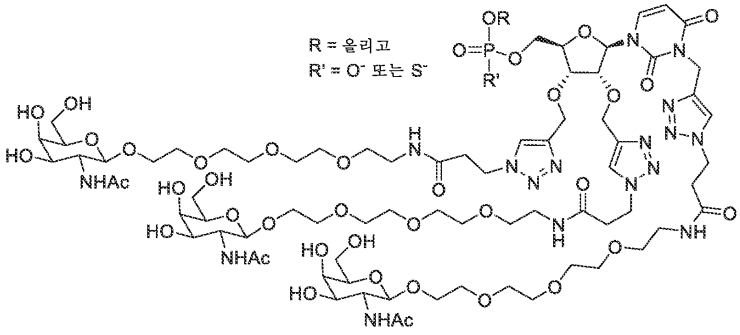
[0699] .

[0700] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



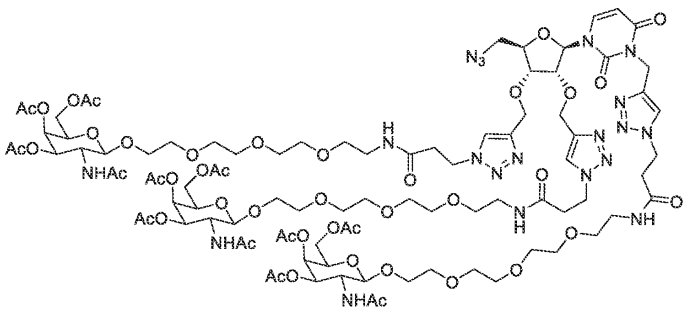
[0701] .

[0702] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



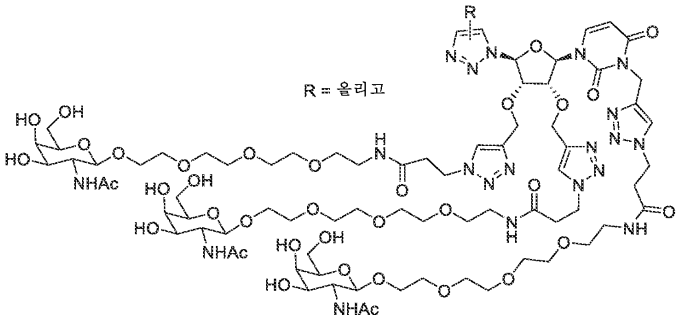
[0703] .

[0704] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



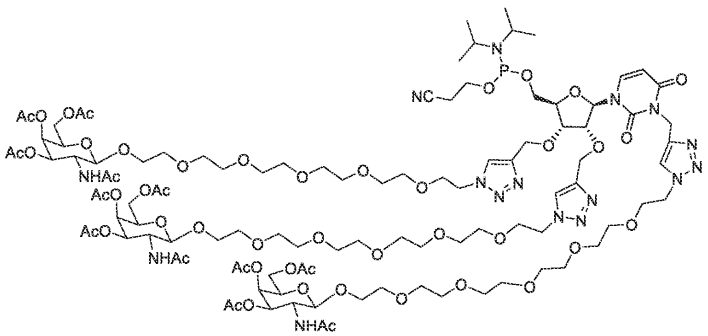
[0705] .

[0706] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



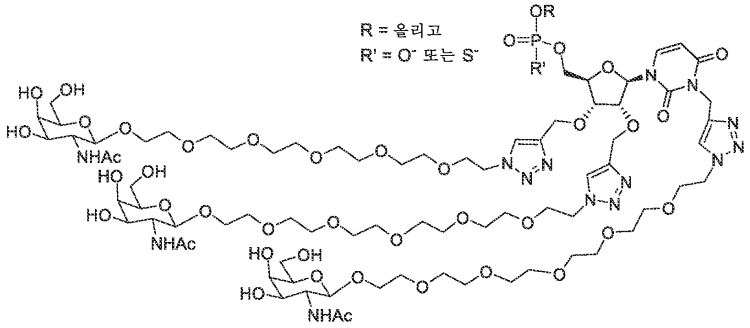
[0707] .

[0708] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



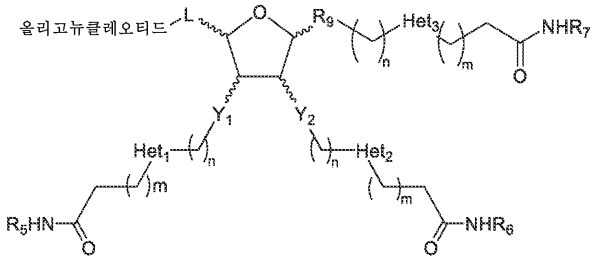
[0709] .

[0710] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0711]

[0712] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (XXVIII)의 모이어티를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



화학식 (XXVIII)

[0713]

[0714] 여기서

[0715] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0716] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

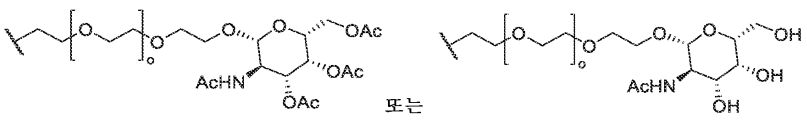
[0717] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0718] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0719] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0720] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0721] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로



이고;

[0722] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

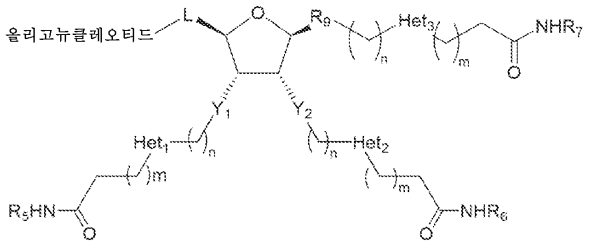
[0723] L은 결합, O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, 포스페이트 또는 티올-마이클 부가물이고;

[0724] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[0725] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[0726] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0727] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (XXIX)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다.



화학식(XXIX)

[0728]

[0729] 여기서

[0730] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

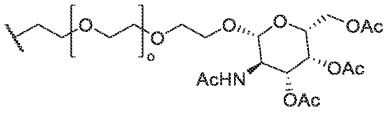
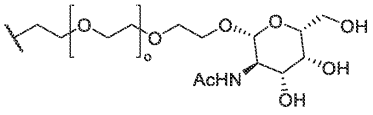
[0731] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0732] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0733] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0734] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)(OH)-O-, P(=O)(SH)-O, P(=S)(SH)-O, -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(SH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -O-P(=O)(OH)-, -O-P(=O)(SH)-, -O-P(=S)(SH)-이고;

[0735] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0736] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로  또는  이고;

[0737] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0738] L은 결합, O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, 포스페이트 또는 티올-마이클 부가물이고;

[0739] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[0740] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[0741] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

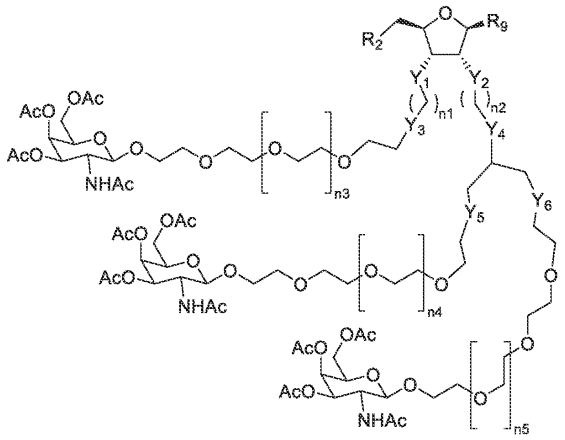
[0742] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드, 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물은 화학 반응에서 시약으로서 사용될 수 있다.

[0743] 또한, 본원에 제공된 임의의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0744] 본원의 실시예, 예를 들어 실시예 1-23을 비롯한 본원에 기재된 1종 이상의 화합물 및 화학적 변환을 포함하는

본원에 개시된 임의의 화합물을 제조하는 방법이 본원에 추가로 제공된다.

[0745] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (XXXI)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

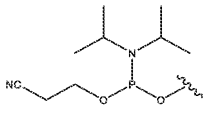


화학식(XXXI)

[0746]

[0747] 여기서

[0748] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0749] R^2는 H, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

[0750] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0751] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0752] Y_3은 CO, C(O)NH, C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0753] Y_4는 CO, C(O)NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

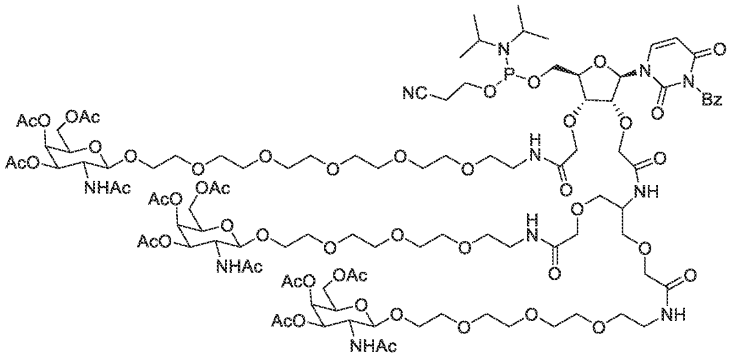
[0754] Y_5는 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

[0755] Y_6은 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

[0756] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

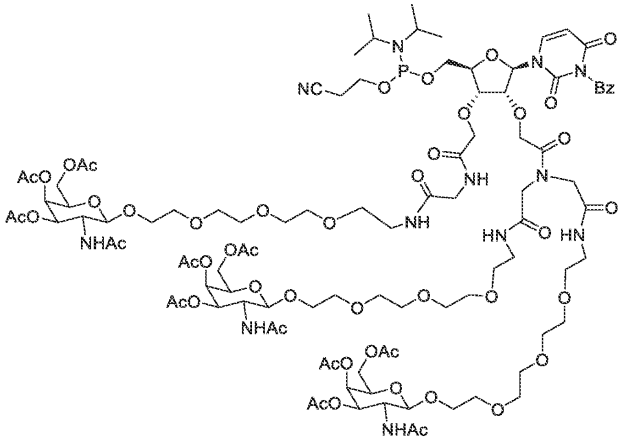
[0757] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0758] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



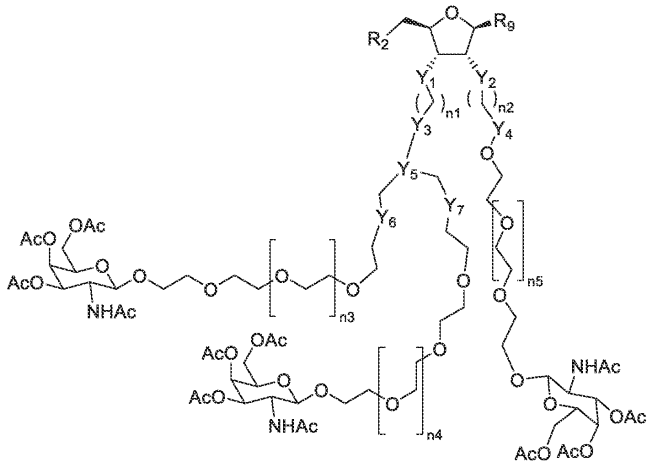
[0759] .

[0760] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0761] .

[0762] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (XXXII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

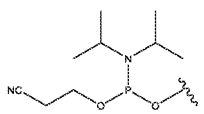


화학식(XXXII)

[0763]

[0764] 여기서

[0765] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0766] R^2는 H, O-보호기 (PG), 또는  , 링커, 아지드, 카르복실산, 또는 아민이고;

[0767] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0768] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0769] Y_3은 CO, C(O)NH, C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0770] Y_4는 CO, C(O)NH, C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0771] Y_5는 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 OCH_2C(O)NH이고;

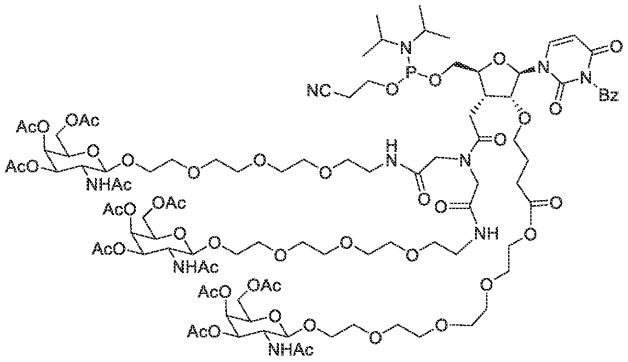
[0772] Y_6은 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 OCH_2C(O)NH이고;

[0773] Y_7은 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 OCH_2C(O)NH이고;

[0774] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

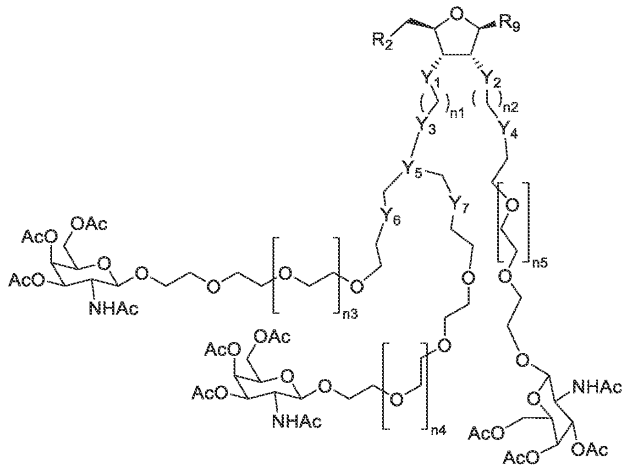
[0775] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0776] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 이다:

[0777] 

.

[0778] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (XXXII-a)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

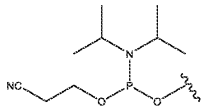


화학식 (XXXII-a)

[0779]

[0780] 여기서

[0781] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0782] R^2는 H, O-보호기 (PG), 또는  , 링커, 아지드, 카르복실산, 또는 아민이고;

[0783] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0784] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0785] Y_3은 CO, C(O)NH, C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0786] Y_4는 CO, C(O)NH, C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0787] Y_5는 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

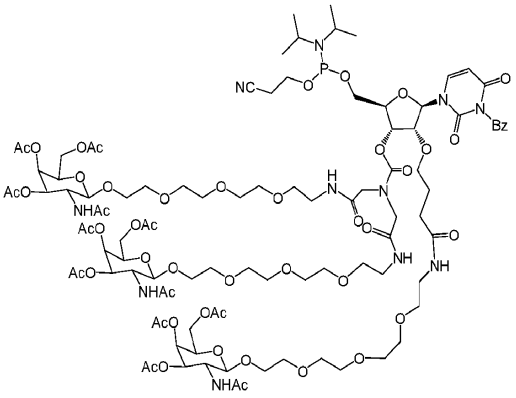
[0788] Y_6은 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

[0789] Y_7은 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

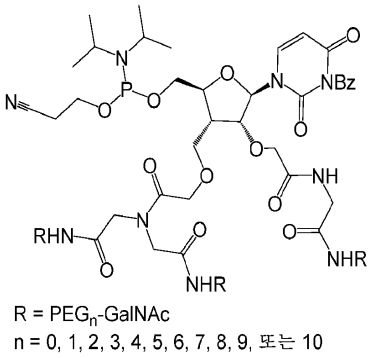
[0790] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0791] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0792] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

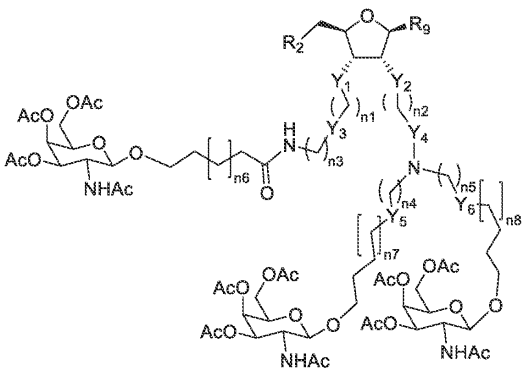
[0793] 
.

[0794] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

[0795] 

.

[0796] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (XXXIII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

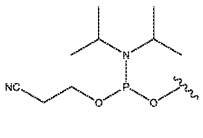


화학식 (XXXIII)

[0797]

[0798] 여기서

[0799] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0800] R^2는 H, O-보호기 (PG), 또는  , 링커, 아지드, 카르복실산, 또는 아민이고;

[0801] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0802] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0803] Y_3은 CO, C(O)NH, C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0804] Y_4는 CO, C(O)NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

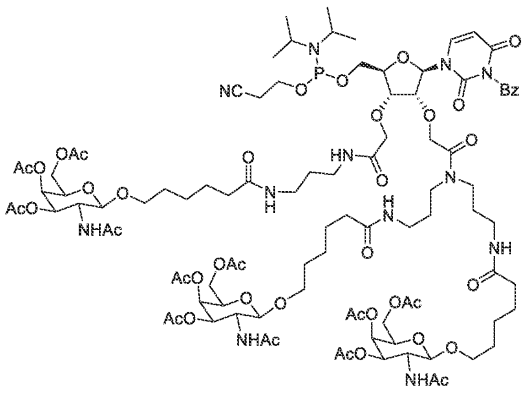
[0805] Y_5는 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

[0806] Y_6은 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

[0807] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

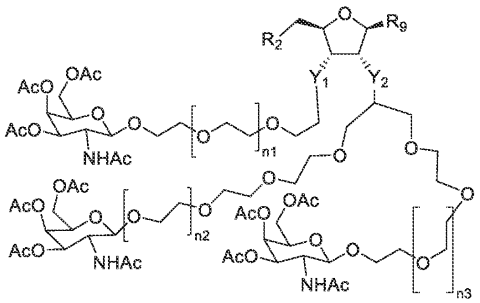
[0808] 각각의 n_1, n_3, n_4, n_5, n_6, n_7 및 n_8은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0809] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:



[0810] .

[0811] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 (XXXIV)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

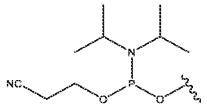


화학식(XXXIV)

[0812]

[0813] 여기서

[0814] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[0815] R^2는 H, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

[0816] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0817] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[0818] Y_3은 CO, C(O)NH, C(O)-NH-CH_2-C(O)-NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

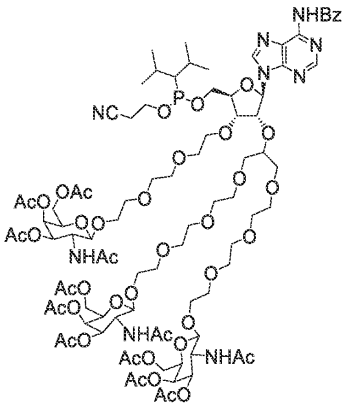
[0819] Y_4는 CO, C(O)NH, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[0820] Y_5는 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

[0821] Y_6은 CO, C(O)NH, OC(O)NH, 또는 $OCH_2C(O)NH$이고;

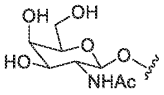
[0822] 각각의 n_1, n_2 및 n_3은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

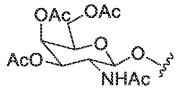
[0823] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이다:

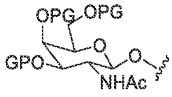


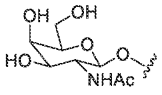
[0824] .

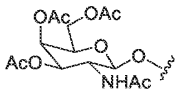
[0825] 한 측면에서, 본원의 화합물은 1개 이상의 GalNAc 모이어티를 갖는 본원에 서술된 임의의 화학식의 화합물이며,

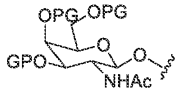
여기서 GalNAc 모이어티는  이다.

[0826] 한 측면에서, 본원의 화합물은 1개 이상의 아세틸화 GalNAc 모이어티를 갖는 본원에 서술된 임의의 화학식의 화합물이며, 여기서 아세틸화 GalNAc 모이어티는  이다.

[0827] 한 측면에서, 본원의 화합물은 1개 이상의 보호된 (PG) GalNAc 모이어티를 갖는 본원에 서술된 임의의 화학식의 화합물이며, 여기서 보호된 GalNAc 모이어티는  이다.

[0828] 한 측면에서, 본원의 올리고뉴클레오티드-함유 화합물은 1개 이상의 GalNAc 모이어티를 갖는 본원에 서술된 임의의 화학식의 화합물이며, 여기서 GalNAc 모이어티는  이다.

[0829] 한 측면에서, 본원의 올리고뉴클레오티드-함유 화합물은 1개 이상의 아세틸화 GalNAc 모이어티를 갖는 본원에 서술된 임의의 화학식의 화합물이며, 여기서 아세틸화 GalNAc 모이어티는  이다.

[0830] 한 측면에서, 본원의 올리고뉴클레오티드-함유 화합물은 1개 이상의 보호된 (PG) GalNAc 모이어티를 갖는 본원에 서술된 임의의 화학식의 화합물이며, 여기서 보호된 GalNAc 모이어티는  이다.

[0831] GalNAc 모이어티 상에 모든 유리 히드록시 기를 갖는 화합물은 관련 기술분야에 공지된 화학적 합성 기술 (예를 들어, 탈보호; 보호기 (PG)의 제거)을 사용하여, 예를 들어 GalNAc 구조의 질소 원자에 부착된 아세틸 기를 무손상으로 남기면서 GalNAc 구조의 산소 원자 상의 아세틸 모이어티의 선택적 탈아세틸화에 의해 수득된다.

도면의 간단한 설명

[0832] 도 1은 실시예 3으로부터의 생성물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 2는 실시예 3으로부터의 생성물 3의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 3은 실시예 3으로부터의 생성물 4의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 4는 실시예 3으로부터의 생성물 6의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 5는 실시예 3으로부터의 생성물 7의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 6은 실시예 3으로부터의 생성물 8의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 7은 실시예 3으로부터의 생성물 10의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 8은 실시예 3으로부터의 생성물 10의 탠덤 질량 분광측정을 나타낸다.

도 9는 실시예 3으로부터의 생성물 11의 탠덤 질량 분광측정을 나타낸다.

도 10은 실시예 3으로부터의 생성물 11의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 11은 실시예 3으로부터의 생성물 11의 ^{13}C NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 12는 실시예 4로부터의 생성물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 13은 실시예 4로부터의 생성물 3의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 14는 실시예 4로부터의 생성물 4의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 15는 실시예 4로부터의 생성물 5의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 16은 실시예 4로부터의 생성물 6의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 17은 실시예 4로부터의 생성물 7의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 18은 실시예 4로부터의 생성물 8의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 19는 실시예 4로부터의 생성물 10의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 20은 실시예 4로부터의 생성물 10의 탠덤 질량 분광측정을 나타낸다.

도 21은 실시예 7로부터의 화합물 6의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 22는 실시예 7로부터의 화합물 5의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 23은 실시예 7로부터의 화합물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 24는 실시예 7로부터의 화합물 3의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 25는 실시예 7로부터의 GalNAc-$[PEG]_4$-NH_2 트리플루오로아세테이트의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 26은 실시예 7로부터의 화합물 10의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 27은 실시예 7로부터의 화합물 4의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 28은 실시예 8로부터의 화합물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 29는 실시예 8로부터의 화합물 3의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 30은 실시예 8로부터의 화합물 4의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 31은 실시예 8로부터의 화합물 5의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 32는 실시예 8로부터의 화합물 6의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 33은 실시예 8로부터의 화합물 8의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 34는 실시예 8로부터의 화합물 9의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 35는 실시예 8로부터의 화합물 12의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 36은 실시예 8로부터의 화합물 10의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 37은 실시예 8로부터의 화합물 HA-103의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 38은 실시예 8로부터의 화합물 HA-103의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 39는 실시예 9로부터의 화합물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 40은 실시예 9로부터의 화합물 3의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 41은 실시예 9로부터의 화합물 4의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 42는 실시예 9로부터의 화합물 5의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 43은 실시예 9로부터의 화합물 6의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 44는 실시예 9로부터의 화합물 7의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 45는 실시예 9로부터의 화합물 9의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 46은 실시예 9로부터의 화합물 10의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 47은 실시예 9로부터의 화합물 10의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 48은 실시예 10으로부터의 화합물 11의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 49는 실시예 10으로부터의 화합물 10의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 50은 실시예 10으로부터의 화합물 H4-(HA-111)의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 51은 실시예 10으로부터의 화합물 H4-(HA-111)의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 52는 실시예 11로부터의 화합물 12의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 53은 실시예 11로부터의 화합물 H6-(HA-112)의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 54는 실시예 11로부터의 화합물 H6-(HA-112)의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 55는 실시예 12로부터의 화합물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 56은 실시예 12로부터의 화합물 3의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 57은 실시예 12로부터의 화합물 4의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 58은 실시예 12로부터의 화합물 5의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 59는 실시예 12로부터의 화합물 6의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 60은 실시예 12로부터의 화합물 H6-(HA-113)의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 61은 실시예 12로부터의 화합물 H6-(HA-113)의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 62는 실시예 13으로부터의 화합물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 63은 실시예 13으로부터의 화합물 3의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 64는 실시예 13으로부터의 화합물 4의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 65는 실시예 13으로부터의 화합물 5의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 66은 실시예 13으로부터의 화합물 7의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 67은 실시예 13으로부터의 화합물 HA-114의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 68은 실시예 13으로부터의 화합물 HA-114의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 69는 실시예 14로부터의 화합물 3의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 70은 실시예 14로부터의 화합물 5의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 71은 실시예 14로부터의 화합물 H8-(HA-115)의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 72는 실시예 14로부터의 화합물 H8-(HA-115)의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 73은 실시예 15로부터의 화합물 9의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 74는 실시예 15로부터의 화합물 10의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 75는 실시예 15로부터의 화합물 12의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 76은 실시예 15로부터의 화합물 13의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 77은 실시예 15로부터의 화합물 14의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 78은 실시예 15로부터의 화합물 H9-(HA-116)의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 79는 실시예 15로부터의 화합물 H9-(HA-116)의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 80은 실시예 16으로부터의 화합물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 81은 실시예 16으로부터의 화합물 6의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 82는 실시예 16으로부터의 화합물 8의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 83은 실시예 16으로부터의 화합물 12의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 84는 실시예 16으로부터의 화합물 14의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 85는 실시예 16으로부터의 화합물 15 (H9-(HA-118))의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 86은 실시예 16으로부터의 화합물 15 (H9-(HA-118))의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 87은 실시예 17로부터의 화합물 2의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 88은 실시예 17로부터의 화합물 5의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 89는 실시예 17로부터의 화합물 8의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 90은 실시예 17로부터의 화합물 9의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 91은 실시예 17로부터의 화합물 13의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 92는 실시예 17로부터의 화합물 14의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 93은 실시예 17로부터의 화합물 15 (Hd-(HA-121))의 ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 94는 실시예 17로부터의 화합물 15 (Hd-(HA-121))의 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0833] 정의

[0834] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 편의상 먼저 특정 용어를 본원에 정의한다.

[0835] 본원에 사용된 용어 장애를 "치료하는"은 장애를 유발할 수 있는 장애 및/또는 상태를 호전, 완화 및/또는 관리하는 것을 포괄한다. 용어 "치료하는" 및 "치료"는 질환 및/또는 그의 수반되는 증상을 완화 또는 경감시키는 방법을 지칭한다. 본 개시내용에 따르면, "치료하는"은 예를 들어 장애의 유해 효과의 차단, 억제, 약화, 그에 대한 보호, 조정, 그의 효과의 역전, 및 그의 발생의 감소를 포함한다. 본원에 사용된 "억제하는"은 진행을 예방, 감소 및 정지시키는 것을 포괄한다.

[0836] 용어 "단리된", "정제된" 또는 "생물학적으로 순수한"은 그의 천연 상태에서 발견되는 바와 같은 정상적으로 동반되는 성분이 실질적으로 또는 본질적으로 없는 물질을 지칭한다. 순도 및 균질성은 전형적으로 분석 화학 기술, 예컨대 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하여 결정된다. 특히, 특정 실시양태에서, 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 적어도 85% 순수하고, 보다 바람직하게는 적어도 90% 순수하고, 보다 바람직하게는 적어도 95% 순수하고, 가장 바람직하게는 적어도 99% 순수하다. 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 그의 의도된 기능을 수행하도록 대상체에게 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)를 도입하는 경로를 포함한다. 사용될 수 있는 투여 경로의 예는 주사 (피하, 정맥내, 비경구, 복강내, 척수강내), 국소, 경구, 흡입, 직장 및 경피를 포함한다.

[0837] 용어 "유효량"은 목적하는 결과를 달성하기 위해 필요한 기간 동안 투여량에서의 효과적인 양을 포함한다. 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 유효량은 대상체의 질환 상태, 연령 및 체중, 및 대상체에서 목적하는 반응을 도출하는 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 유효량은 또한 억제제 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 임의의 독성 또는 유해 효과 (예를 들어, 부작용)보다 치료상 유익한 효과가 더 큰 양이다.

[0838] 본원에 사용된 어구 "전신 투여", "전신으로 투여된", "말초 투여" 및 "말초로 투여된"은 화합물(들), 올리고뉴클레오티드(들), 약물 또는 다른 물질이 환자의 시스템에 진입하여 대사 및 다른 유사 과정에 적용되도록 하는 화합물(들), 올리고뉴클레오티드(들), 약물 또는 다른 물질의 투여를 의미한다.

[0839] 용어 "치료 유효량"은 치료할 상태 또는 장애의 증상 중 1종 이상의 발생을 예방하거나 또는 이를 어느 정도까지 완화시키기에 충분한 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 투여량을 지칭한다.

[0840] 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 치료 유효량 (즉, 유효 투여량)은 약 0.005 μg/kg 내지 약 200 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.015 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 체중의 범위일 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료 유효량은 약 1.0 pM 내지 약 10 μM의 범위일 수 있다. 통상의 기술자는 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 전반적 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 다른 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는 데 요구되는 투여량에 영향을 미칠 수 있다는 것을 인지할 것이다. 또한, 치료 유효량의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를 사용한 대상체의 치료는 단일 치료를 포함할 수 있거나, 또는 바람직하게는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 한 예에서, 대상체는 약 0.005 μg/kg 내지 약 200 mg/kg 체중 범위의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드로 약 1 내지 10주, 바람직하게는 2 내지 8주, 보다 바람직하게는 약 3 내지 7주, 보다 더 바람직하게는 약 4, 5 또는 6주 동안 1일 1회 치료된다. 또 다른 예에서, 대상체는 만성 상태 또는 질병의 환경에서 수년 동안 매일 치료될 수 있다. 또한, 치료에 사용되는 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 유효 투여량은 특정한 치료 과정에 걸쳐 증가 또는 감소될 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0841] 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하며, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너 상에 중첩가능한 분자를 지칭한다.

[0842] 용어 "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 중심을 가지며 분자들이 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다.

[0843] 용어 "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 화합물의 2종의 입체이성질체를 지칭한다. 2종의 거울상이성질체의 등몰 혼합물은 "라세미 혼합물" 또는 "라세미체"로 불린다.

[0844] 용어 "이성질체" 또는 "입체이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만 공간에서의 원자 또는 기의 배열과 관련

하여 상이한 화합물을 지칭한다.

[0845] 용어 "전구약물"은 생체내에서 대사될 수 있는 모이어티를 갖는 화합물을 포함한다. 일반적으로, 전구약물은 에스테라제에 의해 또는 다른 메카니즘에 의해 생체내에서 활성 약물로 대사된다. 전구약물 및 그의 용도의 예는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참조). 전구약물은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 개별적으로 그의 유리 산 형태의 정제된 화합물 또는 히드록실을 적합한 에스테르화제와 반응시킴으로써 계내 제조될 수 있다. 히드록실기는 카르복실산으로의 처리를 통해 에스테르로 전환될 수 있다. 전구약물 모이어티의 예는 치환 및 비치환된, 분지형 또는 비분지형 저급 알킬 에스테르 모이어티 (예를 들어, 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디-저급 알킬-아미노 저급-알킬 에스테르 (예를 들어, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르 (예를 들어, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스테르 (예를 들어, 피발로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르 (페닐 에스테르), 아릴-저급 알킬 에스테르 (예를 들어, 벤질 에스테르), 치환된 (예를 들어, 메틸, 할로 또는 메톡시 치환기로) 아릴 및 아릴-저급 알킬 에스테르, 아미드, 저급-알킬 아미드, 디-저급 알킬 아미드 및 히드록시 아미드를 포함한다. 바람직한 전구약물 모이어티는 프로피온산 에스테르 및 아실 에스테르이다. 생체내 다른 메카니즘을 통해 활성 형태로 전환되는 전구약물이 또한 포함된다. 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 본원의 임의의 화학식의 전구약물이다.

[0846] 용어 "대상체"는 동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 포유동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0847] 단수 용어는 청구범위를 포함하여 본 출원에서 사용되는 경우 "하나 이상"을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "샘플"에 대한 언급은 문맥이 명백하게 반대되는 것 (예를 들어, 복수의 샘플) 등이 아닌 한, 복수의 샘플을 포함한다.

[0848] 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다", "포함한다" 및 "포함하는"은 문맥상 달리 요구되는 경우를 제외하고는 비-배타적 의미로 사용된다.

[0849] 본원에 사용된 용어 "약"은, 값을 지칭하는 경우에, 명시된 양으로부터의 일부 실시양태에서 ± 20%, 일부 실시양태에서 ± 10%, 일부 실시양태에서 ± 5%, 일부 실시양태에서 ± 1%, 일부 실시양태에서 ± 0.5%, 및 일부 실시양태에서 ± 0.1%의 변동을 포괄하는 것으로 의도되며, 이는 이러한 변동이 개시된 방법을 수행하거나 또는 개시된 조성물을 사용하기에 적절하기 때문이다.

[0850] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 이 범위 내의 명시된 수의 탄소 원자는 예를 들어 C1-C12 알킬 (1-12개의 탄소 원자를 가짐) 및 C1-C4 알킬 (1-4개의 탄소 원자를 가짐)을 포함한다. 용어 "저급 알킬"은 C1-C6 알킬 쇄를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸 및 n-펜틸을 포함한다. 알킬 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0851] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. 할로알킬 기의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 브로모메틸, 클로로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸을 포함한다.

[0852] 용어 "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 불포화 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알케닐 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0853] 용어 "아릴알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 불포화 탄화수소 쇄를 지칭하며, 여기서 알케닐 단위의 sp^2 혼성화 탄소 중 1개 이상은 아릴 모이어티에 부착된다. 알케닐 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0854] 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 불포화 탄화수소 쇄를 지칭한다. 알키닐 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0855] 용어 "아릴알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 불포화 탄화수소 쇄를 지칭하며, 여기서 알키닐 단위의 sp 혼성화된 탄소 중 1개 이상은 아릴 모이어티에 부착된다. 알키닐 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0856] 알케닐 기 및 알키닐 기 각각의 sp^2 또는 sp 탄소는 임의로 알케닐 또는 알키닐 기의 부착 지점일 수 있다.

[0857] 용어 "알콕시"는 -O-알킬 치환기를 지칭한다.

[0858] 본원에 사용된 용어 "할로겐", "할" 또는 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

[0859] 용어 "알킬티오"는 -S-알킬 치환기를 지칭한다.

[0860] 용어 "알콕시알킬"은 -알킬-O-알킬 치환기를 지칭한다.

[0861] 용어 "할로알콕시"는 1개 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 -O-알킬을 지칭한다. 할로알콕시 기의 예는 트리플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다.

[0862] 용어 "할로알콕시알킬"은 알킬'이 1개 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 -알킬-O-알킬'을 지칭한다.

[0863] 용어 "할로알킬아미노카르보닐"은 알킬이 1개 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 -C(O)-아미노-알킬을 지칭한다.

[0864] 용어 "할로알킬티오"는 1개 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 -S-알킬을 지칭한다. 할로알킬티오 기의 예는 트리플루오로메틸티오 및 2,2,2-트리플루오로에틸티오를 포함한다.

[0865] 용어 "할로알킬카르보닐"은 1개 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 -C(O)-알킬을 지칭한다. 할로알킬카르보닐 기의 예는 트리플루오로아세틸을 포함한다.

[0866] 용어 "시클로알킬"은 적어도 1개의 포화 고리를 갖거나 또는 적어도 1개의 비-방향족 고리를 갖는 탄화수소 3-8원 모노시클릭 또는 7-14원 비시클릭 고리계를 지칭하며, 여기서 비-방향족 고리는 어느 정도의 불포화를 가질 수 있다. 시클로알킬 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 시클로알킬 기의 각각의 고리의 0, 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로부틸, 시클로헵틸, 시클로펜테닐, 시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐 등을 포함한다.

[0867] 용어 "시클로알콕시"는 -O-시클로알킬 치환기를 지칭한다.

[0868] 용어 "시클로알콕시알킬"은 -알킬-O-시클로알킬 치환기를 지칭한다.

[0869] 용어 "시클로알킬알콕시"는 -O-알킬-시클로알킬 치환기를 지칭한다.

[0870] 용어 "시클로알킬아미노카르보닐"은 -C(O)-NH-시클로알킬 치환기를 지칭한다.

[0871] 용어 "아릴"은 탄화수소 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 방향족 고리계를 지칭한다. 아릴 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 아릴 기의 각각의 고리의 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐 등을 포함한다.

[0872] 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 치환기를 지칭한다.

[0873] 용어 "아릴알콕시"는 -O-알킬-아릴 치환기를 지칭한다.

[0874] 용어 "아릴알킬티오"는 -S-알킬-아릴 치환기를 지칭한다.

[0875] 용어 "아릴티오알킬"은 -알킬-S-아릴 치환기를 지칭한다.

[0876] 용어 "아릴알킬아미노카르보닐"은 -C(O)-아미노-알킬-아릴 치환기를 지칭한다.

[0877] 용어 "아릴알킬술포닐"은 $-S(O)_2$-알킬-아릴 치환기를 지칭한다.

[0878] 용어 "아릴알킬술피닐"은 -S(O)-알킬-아릴 치환기를 지칭한다.

[0879] 용어 "아릴옥시알킬"은 -알킬-O-아릴 치환기를 지칭한다.

[0880] 용어 "알킬아릴"은 -아릴-알킬 치환기를 지칭한다.

[0881] 용어 "아릴알킬"은 -알킬-아릴 치환기를 지칭한다.

[0882] 용어 "헤테로아릴"은 모노시클릭인 경우에 1-4개의 고리 헤테로원자, 비시클릭인 경우에 1-6개의 헤테로원자, 또는 트리시클릭인 경우에 1-9개의 헤테로원자를 가지며, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택되고, 나머지 고리 원자는 탄소 (달리 나타내지 않는 한 적절한 수소 원자를 가짐)인 방향족 5-8원 모노시클릭, 8-12원

비시클릭, 또는 11-14원 트리시클릭 고리계를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 기의 각각의 고리의 0, 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딜, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 퀴놀리닐, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴 등을 포함한다.

[0883] 용어 "헤테로아릴알킬"은 -알킬-헤테로아릴 치환기를 지칭한다.

[0884] 용어 "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴 치환기를 지칭한다.

[0885] 용어 "헤테로아릴알콕시"는 -O-알킬-헤테로아릴 치환기를 지칭한다.

[0886] 용어 "헤테로아릴옥시알킬"은 -알킬-O-헤테로아릴 치환기를 지칭한다.

[0887] 용어 "질소-함유 헤테로아릴"은 모노시클릭인 경우에 1-4개의 고리 질소 헤테로원자, 비시클릭인 경우에 1-6개의 고리 질소 헤테로원자, 또는 트리시클릭인 경우에 1-9개의 고리 질소 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0888] 용어 "헤테로시클로알킬"은 모노시클릭인 경우에 1-3개의 헤테로원자, 비시클릭인 경우에 1-6개의 헤테로원자, 또는 트리시클릭인 경우에 1-9개의 헤테로원자를 포함하는 비방향족 3-8원 모노시클릭, 7-12원 비시클릭, 또는 10-14원 트리시클릭 고리계를 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N, S, B, P 또는 Si로부터 선택되고, 여기서 비방향족 고리계는 완전히 포화된다. 헤테로시클로알킬 기는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클로알킬 기의 각각의 고리의 0, 1, 2, 3 또는 4개의 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로알킬 기는 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,3-디옥솔란, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 티에레닐 등을 포함한다.

[0889] 용어 "헤테로시클로알킬알킬"은 -알킬-헤테로시클로알킬 치환기를 지칭한다.

[0890] 용어 "알킬아미노"는 1 또는 2개의 알킬 기로 추가로 치환된 아미노 치환기를 지칭한다. 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아미노 기로 추가로 치환된 알킬 치환기를 지칭한다. 용어 "히드록시알킬" 또는 "히드록실알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 추가로 치환된 알킬 치환기를 지칭한다. 알킬아미노, 아미노알킬, 메르캅토알킬, 히드록시알킬, 메르캅토알콕시, 술포닐알킬, 술포닐아릴, 알킬카르보닐 및 알킬카르보닐알킬의 알킬 또는 아릴 부분은 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0891] 용어 "핵염기"는 뉴클레오시드를 형성하는 질소-함유 생물학적 화합물을 지칭한다. 이들은 퓨린 염기 및 피리미딘 염기를 포함한다. 5개의 핵염기-아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T), 및 우라실 (U)-은 1차 또는 정규 핵염기로 지칭된다. 핵염기가 화학식 정의에 열거된 경우에, 이는 언급된 화학식에 공유 결합된 모이어티를 지칭한다.

[0892] 용어 "변형된 핵염기"는 핵염기의 유도체를 지칭한다. 변형된 핵염기의 예는 크산틴, 하이포크산틴,7-메틸구아닌, 5,6-디히드로우라실, 5-메틸시토신, 5-히드록시메틸시토신, 퓨린, 2,6-디아미노퓨린 및 6,8-디아미노퓨린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 변형된 핵염기가 화학식 정의에 열거된 경우에, 이는 언급된 화학식에 공유 결합된 모이어티를 지칭한다.

[0893] 본원의 방법에 유용한 산 및 염기는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 산 촉매는 무기 (예를 들어, 염산, 황산, 질산, 삼염화알루미늄) 또는 유기 (예를 들어, 캄포르술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 이테르븀 트리플레이트) 성질일 수 있는 임의의 산성 화학물질이다. 산은 화학 반응을 용이하게 하는 촉매량 또는 화학량론적 양으로 유용하다. 염기는 사실상 무기 (예를 들어, 중탄산나트륨, 수산화칼륨) 또는 유기 (예를 들어, 트리에틸아민, 피리딘)일 수 있는 임의의 염기성 화학물질이다. 염기는 화학 반응을 용이하게 하는 촉매량 또는 화학량론적 양으로 유용하다.

[0894] 알킬화제는 문제의 관능기 (예를 들어, 알콜의 산소 원자, 아미노 기의 질소 원자)의 알킬화를 수행할 수 있는 임의의 시약이다. 알킬화제는 본원에 인용된 참고문헌을 포함하여 관련 기술분야에 공지되어 있고, 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸 아이오다이드, 벤질 브로마이드 또는 클로라이드), 알킬 술페이트 (예를 들어, 메틸 술페이트), 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 알킬 기-이탈기 조합을 포함한다. 이탈기는 반응 (예를 들어, 제거 반응, 치환 반응) 동안 분자로부터 탈착될 수 있는 임의의 안정한 종이고, 본원에 인용된 참고문헌을 포함하여 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 할라이드 (예를 들어, I-, Cl-, Br-, F-), 히드록시, 알콕시 (예를 들어,

-OMe, -O-t-Bu), 아실옥시 음이온 (예를 들어, -OAc, -OC(O)CF_3), 술포네이트 (예를 들어, 메실, 토실), 아세트아미드 (예를 들어, -NHC(O)Me), 카르바메이트 (예를 들어, N(Me)C(O)Ot-Bu), 포스포네이트 (예를 들어, -OP(O)$(OEt)_2$), 물 또는 알콜 (양성자성 조건) 등을 포함한다.

[0895] 특정 실시양태에서, 임의의 기 (예컨대 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬) 상의 치환기는 그 기의 임의의 원자에 있을 수 있고, 여기서 치환될 수 있는 임의의 기 (예컨대 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬)는 각각 수소 원자를 대체하는 1개 이상의 치환기 (동일하거나 상이할 수 있음)로 임의로 치환될 수 있다. 적합한 치환기의 예는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐, 할로알킬, 시아노, 니트로, 알콕시, 아릴옥시, 히드록실, 히드록실알킬, 옥소 (즉, 카르보닐), 카르복실, 포르밀, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시카르보닐, 티오, 메르캅토, 메르캅토알킬, 아릴술포닐, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 알킬카르보닐 또는 아릴아미노-치환된 아릴; 아릴알킬아미노, 아르알킬아미노카르보닐, 아미도, 알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 디알킬아미노술포닐, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 이미노, 카르복스아미도, 카르바미도, 카르바밀, 티오우레이도, 티오시아네이토, 술포아미도, 술포닐알킬, 술포닐아릴, 메르캅토알콕시, N-히드록시아미디닐 또는 N'-아릴, N"-히드록시아미디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 임의의 기 상의 치환기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐, 할로알킬, 시아노, 니트로, 알콕시, 아릴옥시, 히드록실, 히드록실알킬, 옥소 (즉, 카르보닐), 카르복실, 포르밀, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 티오카르보닐, 티오, 메르캅토, 메르캅토알킬, 아릴술포닐, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 알킬카르보닐 또는 아릴아미노-치환된 아릴; 아릴알킬아미노, 아르알킬아미노카르보닐, 아미도 또는 알킬아미노를 포함한다. 특정 실시양태에서, 임의의 기 상의 치환기는 알킬, 할로겐, 할로알킬, 시아노, 니트로, 알콕시, 히드록실, 히드록실알킬, 카르복실, 포르밀, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 티오, 메르캅토, 메르캅토알킬, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐 또는 알킬아미노를 포함한다.

[0896] 용어 "보호기" 또는 "보호 모이어티"는 화합물, 그의 유도체 또는 그의 접합체 상의 다른 관능기를 반응시키면서 특정한 관능기를 차단 또는 보호하는 데 통상적으로 사용되는 치환기를 지칭하고, 질소 원자에 부착되어 있는 경우에 질소 보호기, 또는 산소 원자에 부착되어 있는 경우에 산소 보호기를 포함하고; 질소 및 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것들을 포함한다.

[0897] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (또한 아미노 보호기로 지칭됨)이다. 질소 보호기는 -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬 (예를 들어, 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 각각의 R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 1-3개의 독립적 R^{d}로 임의로 치환될 수 있고, 각각의 R^{dd}는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐, 할로알킬, 시아노, 니트로, 알콕시, 아릴옥시, 히드록실, 히드록실알킬, 옥소 (즉, 카르보닐), 카르복실, 포르밀, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐알킬, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시카르보닐, 티오, 메르캅토, 메르캅토알킬, 아릴술포닐, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 알킬카르보닐 또는 아릴아미노-치환된 아릴; 아릴알킬아미노, 아르알킬아미노카르보닐, 아미도, 알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 디알킬아미노술포

닐, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 이미노, 카르바미도, 카르바밀, 티오우레이도, 티오시아네이토, 술포아미도, 술포닐알킬, 술포닐아릴 또는 메르캅토알콕시이다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0898] 아미드 질소 보호기 (예를 들어, $-C(=O)R^{aa}$)는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복스아미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌, o-니트로벤즈아미드, 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0899] 카르바메이트 질소 보호기 (예를 들어, $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오로에닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오크산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐릴)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복스아미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리디닐 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술피닐벤질 카르바메이트 (Msz), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐 (o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복스아미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복스아미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디 (2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0900] 술폰아미드 질소 보호기 (예를 들어, $-S(=O)_2R^{aa}$)는 p-톨루엔술폰아미드 (Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6, -트리메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드 (Pmc), 메탄술폰아미드 (Ms), β-트리메틸실릴에탄술폰아미드 (SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드 (DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드 및 페나실술폰아미드를 포함하나

이에 제한되지는 않는다.

[0901] 다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술포닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디 (4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐 (펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, o-니트로벤젠술펜아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드 및 3-니트로피리딘술펜아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0902] 특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (히드록실 보호기로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, 및 R^{cc}는 본원에 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0903] 예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡실메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아이아콜메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디술푸란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPS), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메

톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), t-부틸 카르보네이트 (BOC), 알킬 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 알킬 에틸 카르보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술포닐) 에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 알킬 이소부틸 카르보네이트, 알킬 비닐 카르보네이트 알킬 알릴 카르보네이트, 알킬 p-니트로페닐 카르보네이트, 알킬 벤질 카르보네이트, 알킬 p-메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 o-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 p-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 S-벤질 티오카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오카르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스피노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술페네이트, 술페이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트, 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0904] 특정 실시양태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환기는 황 보호기 (또한 티올 보호기로 지칭됨)이다. 황 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, 및 R^{cc}는 본원에 정의된 바와 같다. 황 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0905] "마이클 수용자"는 α,β-불포화 친전자체, 예컨대 비제한적으로 α,β-불포화 카르보닐 유도체 또는 α,β-불포화 니트릴을 의미한다.

[0906] 마이클 수용자의 정의와 관련하여: "친전자체"는 전자 쌍을 수용할 수 있음을 의미하고; "α,β-불포화 친전자체"는 α,β-불포화 카르보닐 유도체, α,β-불포화 니트릴, α,β-불포화 술폰, 또는 강한 전자 끄는 기로 치환된 다른 비닐 유도체, 예컨대 그러나 이에 제한되지는 않는 니트로 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 화합물 부류를 의미하고; "α,β-불포화 카르보닐 유도체"는 α,β-불포화 케톤, 퀴논 또는 그의 유도체, α,β-불포화 알데히드, α,β-불포화 카르복실산 유도체, 예컨대 그러나 이에 제한되지는 않는 에스테르, 아미드, 치환된 아미드, 또는 말레이미드 또는 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 화합물 부류를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 마이클 수용자의 대표적인 예는 아크릴로니트릴, 아크릴아미드, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 크로톤알데히드, 메틸 비닐 케톤 및 아크롤레인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0907] "핵산과 반응할 수 있는 마이클 수용자 또는 친전자체"는 핵산과 불리하게 상호작용할 수 있는 종, 예를 들어 핵산 친핵체와의 잠재적 유전자독성 반응에 참여할 수 있는 종을 포함한다.

[0908] 티올-마이클 부가물을 형성하기 위한 마이클 수용자와 유기 티올의 반응은 널리-보고된 반응이다 (문헌 [Chem. Commun. 2005, 669-671] 및 그에 인용된 작업 참조). 반응은 물 및 유기 용매 중에서 진행되는 것으로 나타났다. 산성 및 염기성 촉매 둘 다가 티올-마이클 부가물 형성을 용이하게 하고 부반응을 최소화하기 위해 사용되어 왔다.

[0909] 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고머 화합물이다. 본원에 사용된 "올리고머 화합물"은 약 10-50개의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 염기 쌍을 함유하는 뉴클레오티드 서열이다. 일부 실시양태에서, 올리고머 화합물은 세포 내의 발현된 표적 핵산 또는 표적 유전자 내의 코딩 서열에 적어도 부분적으로 상보적인 핵염기 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 올리고머 화합물은, 유전자를 발현하는 세포에 전달 시, 기저 유전자의 발현을 억제할 수 있다. 유전자 발현은 시험관내 또는 생체내 억제될 수 있다. "올리고머 화합물"은 올리고뉴클레

오티드, 단일-가닥 올리고뉴클레오티드, 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 간섭 RNA (siRNA), 이중-가닥 RNA (dsRNA), 마이크로 RNA (miRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 리보자임 및 간섭 RNA 분자를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0910] 본원에 사용된 "핵산" (예를 들어, 폴리뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 뉴클레오티드의 중합체)은, 제한 없이, 리보핵산 (예를 들어, 리보뉴클레오시드로 구성됨), 데옥시리보핵산 (예를 들어, 데옥시리보뉴클레오시드로 구성됨), 변형된 핵산 (예를 들어, 변형된 핵염기, 당, 및/또는 포스페이트 기로 구성됨), 또는 그의 조합으로 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 리보핵산 (RNA)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 데옥시리보핵산 (DNA)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 변형 (예를 들어, 변형된 핵염기, 변형된 당, 또는 변형된 포스페이트)을 포함한다.

[0911] 핵산은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산은 단일-가닥 (예를 들어, ssRNA, ssDNA, ssRNA/DNA 하이브리드 (예를 들어, 리보뉴클레오시드 (변형 또는 비변형) 및 데옥시리보뉴클레오시드 (변형 또는 비변형) 둘 다로 구성된 단일-가닥 핵산))이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 이중-가닥 (예를 들어, 2개의 단일-가닥 핵산으로 구성됨)이다.

[0912] 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 2개 (예를 들어, 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, 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, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150개 또는 그 초과)의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 5개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 10개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 20개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 30개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 40개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 50개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 60개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 70개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 80개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 90개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 100개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 150개 뉴클레오티드 길이이다.

[0913] 일부 실시양태에서, 핵산은 150개 이하 (예를 들어, 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, 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, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150)의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 150개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 100개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 90개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 80개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 70개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 60개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 50개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 40개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 30개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 20개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 10개 이하의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 5개 이하의 뉴클레오티드 길이이다.

[0914] 일부 실시양태에서, 핵산은 약 5개 뉴클레오티드 길이 내지 약 150개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 약 10개 뉴클레오티드 길이 내지 약 100개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 약 20개 뉴클레오티드 길이 내지 약 90개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 약 30개 뉴클레오티드 길이 내지 약 80개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 약 40개 뉴클레오티드 길이 내지 약 70개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 약 50개 뉴클레오티드 길이 내지 약 60개 뉴클레오티

드 길이이다.

[0915] 일부 실시양태에서, 핵산은 치료 핵산이다. 치료 핵산은, 예를 들어 비제한적으로, 소형 간섭 RNA (siRNA), 마이크로 RNA (miRNA), ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA, 안티센스 핵산, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0916] 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있는 용어 "마이크로RNA" 및 "miRNA"는 mRNA의 안정성 및 번역 둘 다에 영향을 미침으로써 다세포 유기체에서 유전자 발현의 전사후 조절에 관여하는 짧은 (예를 들어, 약 20 내지 약 24개 뉴클레오티드 길이) 비-코딩 리보핵산 (RNA)을 지칭한다. miRNA는 RNA 폴리머라제 II에 의해 단백질-코딩 또는 비-코딩일 수 있는 캡핑 및 폴리아데닐화 1차 전사체 (pri-miRNA)의 일부로서 전사된다. 1차 전사체는 드로샤 리보뉴클레아제 III 효소에 의해 절단되어 대략 70개 뉴클레오티드 길이의 스템-루프 전구체 miRNA (pre-miRNA)를 생산하고, 이는 RNAi 경로에서 추가로 프로세싱된다. 이 경로의 일부로서 pre-miRNA는 세포질 다이서 리보뉴클레아제에 의해 절단되어 성숙 miRNA 및 안티센스 miRNA 스타 (miRNA*) 생성물을 생성한다. 성숙 miRNA는 RNA-유도 침묵 복합체 (RISC)에 혼입되며, 이는 miRNA와의 불완전한 염기 쌍형성 (즉, 부분적 상보성)을 통해 표적 mRNA를 인식하고, 가장 통상적으로 표적 mRNA의 번역 억제 또는 탈안정화를 유발한다. 이 메카니즘은 표적 mRNA의 3' 비번역 영역 (UTR) 상의 miRNA의 결합을 통해 가장 자주 관찰되며, 이는 번역을 억제하거나 (예를 들어, 번역을 위한 리보솜의 접근을 차단함으로써) 또는 전사체의 분해를 직접 유발함으로써 유전자 발현을 감소시킬 수 있다. 용어 (즉, miRNA)는 임의의 형태의 대상 miRNA (예를 들어, 전구체, 1차, 및/또는 성숙 miRNA)에 대해 본원에서 사용될 수 있다.

[0917] 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있는 용어 "소형 간섭 RNA" 및 "siRNA"는 RNA 간섭 (RNAi)에 유용한 약 20 내지 약 24개 뉴클레오티드 길이 (miRNA와 대략 유사함)의 비-코딩 이중-가닥 RNA (dsRNA) 분자로서 존재하는 RNA 분자를 지칭한다. siRNA는 종종 인산화 5' 말단 및 히드록실화 3' 말단으로 발견되며, 3' 말단은 전형적으로 역평행 가닥 (예를 들어, dsRNA 분자의 상보적 가닥)의 5' 말단 너머로 2개 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. siRNA는 가장 흔하게는 이들이 상보적인 표적 서열 (예를 들어, 표적 유전자 서열)의 결합을 통해 특이적 유전자의 발현을 방해하고 mRNA의 분해를 촉진 (예를 들어, 촉진, 촉발, 개시)하여 번역을 방지 (예를 들어, 억제, 침묵, 방해)하는 것으로 발견된다. RISC 복합체 내로의 통합 및 분리 후에, siRNA는 그의 표적 mRNA에 염기쌍을 형성하고 (예를 들어, 완전 상보성), 이를 절단하여, 번역 주형으로서 사용되는 것을 방지한다. 상기 본원에 논의된 바와 같이, 또한 RNAi 경로의 일부, miRNA-로딩된 RISC 복합체는 잠재적 상보성 (예를 들어, 부분적 상보성)에 대해 세포질 mRNA를 스캐닝한다.

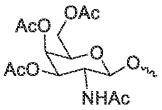
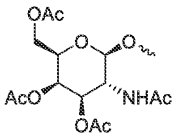
[0918] 본원에 사용될 수 있는 용어 "ADAR 동원 분자"는 핵산 주위의 국소에서 리보핵산에 작용하는 아데노신 데아미나제 (ADAR) 효소의 농도를 증가시키도록 구성된 핵산을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 증가된 농도는 ADAR 동원 분자가 부재하는 주어진 지역에서의 농도에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, ADAR 동원 분자는 이중-가닥 RNA 듀플렉스를 포함한다.

[0919] 본원에 사용될 수 있는 용어 "ADAR 표적화 분자"는 ADAR 분자를 바람직한 위치 (예를 들어, 국부성)로 지시하도록 구성된 핵산을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "직접"은 ADAR 표적화 분자가 부재하는 농도와 비교하여 바람직한 위치에서 ADAR의 농도를 증가시키는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, ADAR 표적화 분자는 핵산의 서열 및/또는 특성을 변경시킴으로써 (예를 들어, 핵염기, 당, 포스페이트 또는 다른 성분에 대한 변형에 의해) 바람직한 위치를 제어하도록 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, ADAR 표적화 분자는 ADAR 동원 분자 및 단일-가닥 가이드 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, ADAR 표적화 분자는 이중-가닥 RNA 듀플렉스 및 단일-가닥 가이드 핵산을 포함한다.

[0920] 본원에 사용될 수 있는 용어 "단일-가닥 가이드 핵산"은 표적 서열에 적어도 부분적으로 상보적인 특이적 서열을 포함하는 단일 가닥의 핵산을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 표적 서열은 ADAR 농도를 조정하는 것이 바람직한 위치에, 그에 인접하여, 또는 그에 근접하여 있다. 일부 실시양태에서, 상보성의 수준은 표적 서열에 대한 단일-가닥 가이드 핵산의 결합 (예를 들어, 어닐링)을 용이하게 하기에 충분하다.

[0921] 본원에 사용될 수 있는 용어 "안티센스 분자"는 합성되거나 또는 표적 핵산 서열에 상보적인 뉴클레오티드의 서열을 함유하는 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 뉴클레오티드의 중합체)를 지칭한다. 예를 들어, RNA (예를 들어, mRNA, miRNA)와 관련하여, 가닥은 5'-AAGGUCCU-3'를 판독할 수 있고, 여기서 안티센스 분자는 3'-UUCCAGGA-5'를 판독할 것이다. RNA를 표적화하는 안티센스 분자의 경우에, 이들은 다양한 방식으로 발현을 조정할 수 있다. 예를 들어, 가닥은 mRNA를 표적화할 수 있거나 (그에 의해 번역을 차단하고 mRNA 전사체의 분해를 촉진함), 또는 또 다른 방식으로 가닥은 miRNA를 표적화할 수 있다 (그에 의해 차단 miRNA가 mRNA를 표적화

하는 것을 억제하고 mRNA로부터의 번역을 촉진 또는 회복시키고 차단 miRNA의 분해를 촉진함).

[0922] 일부 실시양태에서, 핵산은 GalNAc 모이어티에 접합된다. GalNAc (N-아세틸갈락토사민)는 갈락토스의 아미노 당 유도체이다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티는 구조  을 포함한다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티는 구조  을 포함한다. GalNAc 모이어티는 다양한 조직 및 세포 수용체에 대한 친화도를 갖는 모이어티이다. 이러한 방식으로, GalNAc 모이어티는 이러한 조직 및 수용체에 대한 카고 (예를 들어, 핵산)의 표적화를 용이하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티는 핵산을 지시하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티는 핵산을 국소로 향하게 한다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티는 조직을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 조직은 간이다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티는 세포 수용체를 표적화한다. 일부 실시양태에서, 세포 수용체는 아시알로당단백질 수용체이다. 일부 실시양태에서, 아시알로당단백질 수용체는 간세포 상에 존재한다.

[0923] 일부 실시양태에서, 핵산은 1개 초과의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 2개의 GalNAc 모이어티 (예를 들어, 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, 또는 그 초과)에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 3개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 5개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 약 10개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 약 8개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 약 6개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 약 4개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 약 2개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 10개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 8개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 6개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 4개의 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 적어도 1 내지 2개의 GalNAc 모이어티에 접합된다.

[0924] 일부 실시양태에서, 핵산은 핵산의 5' 말단 및/또는 3' 말단을 통해 GalNAc 모이어티에 접합된다 (예를 들어, 연결, 부착, 회합된다). 일부 실시양태에서, 핵산은 핵산의 5' 말단을 통해 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 핵산의 3' 말단을 통해 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 핵산의 5' 말단 및 3' 말단 둘 다를 통해 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 핵산은 핵산 내의 내부 위치에서 GalNAc 모이어티에 접합된다.

[0925] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 핵산 및 GalNAc를 포함하는 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0926] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원의 화학식의 화합물의 접합체를 제공한다. 한 실시양태에서, 접합체는 단백질, 핵산, 소분자, 대분자, 치료제, 진단제, 영상화제 또는 표적화제인 모이어티에 공유 커플링된 본 발명의 화학식의 모이어티를 포함한다.

[0927] 본원에 개시된 바와 같은 접합체는 임의의 이용가능한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 화합물 화학식 모이어티를 작용제 모이어티 (예를 들어, 단백질, 핵산, 소분자, 대분자, 치료제, 진단제, 영상화제 또는 표적화제)와 회합시키는 경우에, 모이어티는 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다 (예를 들어, 링커 모이어티를 통해; 즉, 링커는 각각의 화합물 화학식 모이어티 및 작용제 모이어티에 공유 결합됨; 본원의 일부 화학식에서 "-L-"). 예를 들어, 화학식의 화합물 및 작용제는, 예를 들어 1개 이상의 공유 결합에 의해 서로 직접 회합될 수 있거나, 또는 1개 이상의 링커에 의해 회합될 수 있다.

[0928] "치료제"는 예를 들어 우르소디올, 메티클로티아지드, 피오글리타존, 메타독신, 시스타단, 온단세트론, 실리마린, 라미부딘, 아데포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드, 텔비부딘, 엔테카비르 및 콜산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 올리고뉴클레오티드, 소분자 또는 펩티드를 포함한, 간세포를 조정하거나 또는

간 질환, 예컨대 바이러스성 간염, 간 섬유증, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 희귀 질환, 대사 질환, 비만, 심혈관 질환, 혈색소증, 지중해빈혈, 간 손상, 알콜성 간 질환 또는 간 유전 질환을 치료하기 위한 치료제일 수 있다.

[0929] 임의의 적합한 링커가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 링커는 아미드 연결, 에스테르 연결, 디술피드 연결 등을 형성하는 데 사용될 수 있다. 링커는 탄소 원자 또는 헤테로원자 (예를 들어, 질소, 산소, 황 등)를 함유할 수 있다. 전형적으로, 링커는 1 내지 50개 원자 길이, 1 내지 40개 원자 길이, 1 내지 25개 원자 길이, 1 내지 20개 원자 길이, 1 내지 15개 원자 길이, 1 내지 10개 원자 길이, 또는 1 내지 5개 원자 길이이다. 링커는 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리알킬아미노, 히드록실, 알콕시, 할로겐, 아릴, 헤테로시클릭, 방향족 헤테로시클릭, 시아노, 아미드, 카르바모일, 카르복실산, 에스테르, 티오에테르, 알킬티오에테르, 티올 및 우레이도 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 치환기로 치환될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 이들 기 각각은 또한 치환될 수 있다. 링커는 지방족 또는 헤테로지방족 링커일 수 있다. 예를 들어, 링커는 폴리알킬 링커일 수 있다. 링커는 폴리에테르 링커일 수 있다. 링커는 폴리에틸렌 링커, 예컨대 PEG일 수 있다. 링커는 짧은 펩티드 쇄, 예를 들어 1 내지 10개 아미노산 길이, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산 길이, 핵산, 알킬 쇄 등일 수 있다.

[0930] 본 개시내용의 화합물 및 올리고뉴클레오티드는 유기 합성 분야에 공지된 수단에 의해 제조될 수 있다. 반응 조건을 최적화하고, 필요한 경우에 경쟁 부산물을 최소화하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 반응 최적화 및 스케일-업은 유리하게는 고속 병렬 합성 장비 및 컴퓨터-제어 마이크로반응기를 이용할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Design And Optimization in Organic Synthesis, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jaehnisch, K et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406]; 및 그의 참고문헌). 추가의 반응식 및 프로토콜은 통상의 기술자에 의해 상업적으로 입수가능한 구조-검색가능한 데이터베이스 소프트웨어, 예를 들어 사이파인더 (SciFinder)® (미국 화학 학회의 CAS 부서) 및 크로스파이어 바일스타인 (CrossFire Beilstein)® (엘스비어(Elsevier) MDL)의 사용에 의해, 또는 인터넷 검색 엔진, 예컨대 구글 (Google)® 또는 키워드 데이터베이스, 예컨대 미국 특허 및 상표청 텍스트 데이터베이스를 사용한 적절한 키워드 검색에 의해 결정될 수 있다.

[0931] 통상의 기술자에 의해 인지될 수 있는 바와 같이, 본원의 화학식의 화합물 및 올리고뉴클레오티드를 합성하는 방법은 본원의 반응식 및 실시예를 포함하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 추가로, 다양한 합성 단계를 대안적 순서 또는 차례로 수행하여 목적 화합물 및 올리고뉴클레오티드를 수득할 수 있다. 또한, 본원에 서술된 용매, 온도, 반응 기간 등은 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 반응 조건의 변화가 본 개시내용의 목적 화합물 및 올리고뉴클레오티드를 생성할 수 있음을 인식할 것이다.

[0932] 본원의 화합물 및 올리고뉴클레오티드는 또한 결합 회전이 특정한 연결에 대해 제한되는, 예를 들어 고리 또는 이중 결합의 존재로 인해 제한되는 연결 (예를 들어, 탄소-탄소 결합)을 함유할 수 있다. 따라서, 모든 시스/트랜스 및 E/Z 이성질체가 명백하게 본 개시내용에 포함된다. 본원의 화합물 및 올리고뉴클레오티드는 또한 다중 호변이성질체 형태로 나타내어질 수 있고, 이러한 경우에, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 및 올리고뉴클레오티드의 모든 호변이성질체 형태를 명백하게 포함하지만, 단지 단일 호변이성질체 형태만이 나타내어질 수 있다. 본원에서 이러한 화합물 및 올리고뉴클레오티드의 모든 이러한 이성질체 형태는 명백하게 본 개시내용에 포함된다. 본원에 기재된 화합물 및 올리고뉴클레오티드의 모든 결정 형태 및 다형체는 본 개시내용에 명백하게 포함된다. 본 개시내용의 화합물 및 올리고뉴클레오티드를 포함하는 추출물 및 분획이 또한 구현된다. 용어 "이성질체"는 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 위치이성질체, 구조 이성질체, 회전 이성질체, 호변이성질체 등을 포함하는 것으로 의도된다. 1개 이상의 입체생성 중심을 함유하는 화합물 및 올리고뉴클레오티드, 예를 들어 키랄 화합물에 대해, 본 개시내용의 방법은 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물, 라세미체, 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 수행될 수 있다. 본원에 서술된 화합물의 모든 이성질체는 본 개시내용에 명백하게 포함된다.

[0933] 바람직한 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물은 50% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖고, 보다 바람직하게는 화합물은 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용의 키랄 화합물의 단지 1종의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 세포 또는 대상체에게 투여된다.

[0934] 치료 방법

[0935] 한 측면에서, 장애 또는 질환을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에게 유효량의 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물, 올리고뉴클레오티드 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0936] 다른 측면에서, 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물, 올리고뉴클레오티드, 또는 제약 조성물을 투여하여 상기 대상체가 상기 장애에 대해 치료되도록 하는 것을 포함하는, 단백질 기능의 조정을 필요로 하는 것으로 확인된 장애 또는 질환을 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0937] 한 측면에서, 대상체를 단백질 기능을 조정하기에 충분한 양의 및 조건 하의 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드와 접촉시키는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법이 제공된다.

[0938] 한 실시양태에서, 조정은 억제이다.

[0939] 일부 실시양태에서, 간 세포의 표적화를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물, 올리고뉴클레오티드 또는 제약 조성물을 간 세포를 표적화하기에 충분한 양 및 조건 하에 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 간 세포를 표적화하는 방법이 제공된다.

[0940] 특정 실시양태에서, 암, 증식성 질환, 신경변성 질환, 자가면역 또는 염증성 장애, 감염, 대사 장애, 혈액 장애 또는 심혈관 질환인 질환, 장애 또는 그의 증상을 치료하는 방법이 제공된다.

[0941] 특정 실시양태에서, 장애 또는 질환은 암 또는 증식성 질환이다. 특정 실시양태에서, 암 또는 증식성 질환은 암종, 백혈병, 모세포종, 림프종, 골수종 또는 흑색종, 또는 그의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 장애 또는 질환은 다발성 골수종, 흑색종, 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 간세포성암, 신암, 백혈병, T-세포 림프종, 골암, 교모세포종, 신경모세포종, 경구 편평 세포 암종, 요로상피암, 폐암, 자궁경부암, 결장암, 두경부 편평 세포 암종, 버킷 림프종, 식도암, 호지킨 림프종, 방광암 또는 위암, 또는 그의 조합이다.

[0942] 특정 실시양태에서, 장애 또는 질환은 류마티스 관절염, 척추염 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환, 이식편 대 숙주 질환, 이식 거부, 섬유화 질환, 크론병, 제1형 당뇨병, 습진, 건선, 패혈증, 기도 과민반응, 궤양성 결장염 또는 그의 조합이다.

[0943] 특정 실시양태에서, 장애 또는 질환은 간질, 주의력 결핍 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 근육 위축, 본태성 진전, 중추 신경계 외상, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 (MCT), 말초 신경병증 또는 뇌 허혈, 또는 그의 조합이다.

[0944] 특정 실시양태에서, 장애 또는 질환은 바이러스, 진균, 또는 박테리아, 또는 그의 조합에 의해 유발된 감염이다.

[0945] 특정 실시양태에서, 장애 또는 질환은 대사 증후군, 당뇨병, 비만, 고혈압, 심부전, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환 (ADPKD)에서의 낭성 성장, 또는 그의 조합이다.

[0946] 특정 실시양태에서, 장애 또는 질환은 심혈관 스트레스, 압력 과부하, 만성 허혈, 경색-재관류 손상, 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 말초 동맥 질환, 심부전, 비대, 협심증, 부정맥, 고콜레스테롤혈증, 아테롬성동맥경화증 또는 졸중, 또는 그의 조합이다.

[0947] 특정 실시양태에서, 장애 또는 질환은 간 질환이다.

[0948] 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물, 바람직하게는 영장류 또는 인간이다.

[0949] 또 다른 실시양태에서, 유효량의 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드가 상기 기재된 바와 같은 것인 상기 기재된 바와 같은 방법이 제공된다.

[0950] 또 다른 실시양태에서, 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드가 정맥내로, 근육내로, 피하로, 뇌실내로, 경구로 또는 국소로 투여되는 것인 상기 기재된 바와 같은 방법이 제공된다.

[0951] 다른 실시양태에서, 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를 단독으로 또는 1종 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는, 상기 기재된 바와 같은 방법이 제공된다. 추가 실시양태에서, 추가의 치료제는 항암제, 항진균제, 심혈관제, 항염증제, 화학요법제, 항혈관신생제,

세포독성제, 항증식제, 대사 질환 작용제, 안과 질환 작용제, 중추 신경계 (CNS) 질환 작용제, 비뇨기 질환 작용제 또는 위장 질환 작용제이다.

[0952] 본 개시내용의 또 다른 목적은 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드)의 용도이다. 본 개시내용의 또 다른 목적은 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드)의 용도이다. 본 개시내용의 또 다른 목적은 농업 또는 농업 환경에서 장애 또는 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 농업용 조성물의 제조에서의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드)의 용도이다.

[0953] 제약 조성물

[0954] 한 측면에서, 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0955] 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제 (예를 들어, 치료 및/또는 예방 활성제)와 조합되어 투여될 수 있다. 화합물, 올리고뉴클레오티드, 또는 조성물은 그의 활성 (예를 들어, 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하고/거나, 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하고/거나, 질환의 발병 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 질환을 발병할 위험을 감소시키는 활성 (예를 들어, 효력 및/또는 효능))을 개선시키고/거나, 생체이용률을 개선시키고/거나, 안전성을 개선시키고/거나, 약물 내성을 감소시키고/거나, 대사를 감소 및/또는 변형시키고/거나, 배출을 억제하고/거나, 대상체 또는 세포에서의 분포를 변형시키는 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 또한, 사용되는 요법은 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/거나 상이한 효과를 달성할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 올리고뉴클레오티드 및 추가의 치료제를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물은 화합물 또는 올리고뉴클레오티드 중 하나 및 추가의 치료제 (둘 다는 아님)를 포함하는 제약 조성물에서 부재하는 상승작용적 효과를 나타낸다.

[0956] 화합물, 올리고뉴클레오티드 또는 조성물은, 예를 들어 조합 요법으로서 유용할 수 있는 1종 이상의 추가의 치료제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 치료제는 치료 활성제를 포함한다. 치료제는 또한 예방 활성제를 포함한다. 치료제는 유기 소분자, 예컨대 약물 화합물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (CFR)에 제공된 바와 같이 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 수의학적 사용에 대해 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 모노사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 핵단백질, 뮤코단백질, 지단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 질환 (예를 들어, 암, 증식성 질환, 신경변성 질환, 자가면역 또는 염증성 장애, 감염, 대사 장애, 혈액 장애, 심혈관 질환)을 치료 및/또는 예방하는 데 유용한 치료제이다. 각각의 추가의 치료제는 그 치료제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 수 있다. 추가의 치료제는 또한 서로 함께 및/또는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 함께 단일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 개별적으로 상이한 용량으로 투여될 수 있다. 요법에 사용하기 위한 특정한 조합은 본원에 기재된 화합물과 추가의 치료제(들)와의 상용성 및/또는 달성하고자 하는 목적하는 치료 및/또는 예방 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 추가의 치료제(들)는 이들이 개별적으로 이용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준으로 조합되어 이용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합되어 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 것보다 더 낮을 것이다.

[0957] 추가의 치료제는 항증식제, 항암제, 항혈관신생제, 항염증제 및 면역억제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역요법이다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 항증식제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 항암제이다. 특정 실시양태에서, 항암제는 후성적 또는 전사 조정제 (예를 들어, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제 (HDAC 억제제), 리신 메틸트랜스퍼라제 억제제), 항유사분열 약물 (예를 들어, 탁산 및 빈카 알칼로이드), 세포 신호전달 경로 억제제 (예를 들어, 티로신 단백질 키나제 억제제), 단백질 안정성 조정제 (예를 들어, 프로테아솜 억제제), Hsp90 억제제, 글루코코르티코이드, 모든-트랜스 레티노산, 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜, 및 메게스트롤), LHRH 효능제 (예를 들어, 고스크르클린 및 류프롤리드), 항안드로겐 (예를 들어 플루타미드 및 비칼루타미드), 광역학 요법 (예를 들어, 베르토포르핀 (BPD-MA), 프탈로시아닌, 광증감제 Pc4, 및 데메톡시-하이포크렐린 A (2BA-2-DMHA)), 질소 머스타드 (예를 들어, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 에스트라무

스틴, 및 멜팔란), 니트로소우레아 (예를 들어, 카르무스틴 (BCNU) 및 로무스틴 (CCNU)), 알킬술포네이트 (예를 들어, 부술판 및 트레오술판), 트리아젠 (예를 들어 다카르바진, 테모졸로미드), 백금 함유 화합물 (예를 들어 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드 (예를 들어 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 및 비노렐빈), 탁소이드 (예를 들어 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 등가물 예컨대 나노입자 알부민-결합 파클리탁셀 (아브락산), 도코사헥사엔산 결합-파클리탁셀 (DHA-파클리탁셀, 탁소프렉신), 폴리글루타메이트 결합-파클리탁셀 (PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루멕스, CT-2103, XYOTAX), 종양-활성화된 전구약물 (TAP) ANG1005 (파클리탁셀 3개 분자에 결합된 안지오펩-2), 파클리탁셀-EC-1 (erbB2-인지 펩티드 EC-1에 결합된 파클리탁셀), 및 글루코스-접합 파클리탁셀, 예를 들어, 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 숙시네이트; 도세탁셀, 탁솔), 에피포도필린스 (예를 들어 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 토포테칸, 9-아미노캄프토테신, 캄프토이리노테칸, 이리노테칸, 크리스나톨, 미토마이신 C), 항대사물, DHFR 억제제 (예를 들어, 메토트렉세이트, 디클로로메트렉세이트, 트리메트렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 데히드로게나제 억제제 (예를 들어, 미코페놀산, 티아조푸린, 리바비린, 및 EICAR), 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제 (예를 들어, 히드록시우레아 및 데페록사민), 우라실 유사체 (예를 들어, 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록수리딘, 독시플루리딘, 라티트렉세드, 테가푸르-우라실, 카페시타빈), 시토신 유사체 (예를 들어, 시타라빈 (ara C), 시토신 아라비노시드, 및 플루다라빈), 퓨린 유사체 (예를 들어 메르캅토퓨린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체 (예를 들어 EB 1089, CB 1093, 및 KH 1060), 이소프레닐화 억제제 (예를 들어 로바스타틴), 도파민성 신경독소 (예를 들어 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 억제제 (예를 들어 스타우로스포린), 악티노마이신 (예를 들어 악티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신 (예를 들어, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페플로마이신), 안트라시클린 (예를 들어, 다우노루비신, 독소루비신, PEG화 리포솜 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미톡산트론), MDR 억제제 (예를 들어 베라파밀), Ca2+ ATPase 억제제 (예를 들어, 탑시가르긴), 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 악시티닙 (AG013736), 보수티닙 (SKI-606), 세디라닙 (RECENTINTM, AZD2171), 다사티닙 (스프리셀®, BMS-354825), 에를로티닙 (타르세바®), 게피티닙 (이레사®), 이마티닙 (글리벡®, CGP57148B, STI-571), 라파티닙 (타이커브®, 타이버브®), 레스타우르티닙 (CEP-701), 네라티닙 (HKI-272), 닐로티닙 (타시그나®), 세막사닙 (세막시닙, SU5416), 수니티닙 (수텐트®, SU11248), 토세라닙 (팔라디아®), 반데타닙 (작티마®, ZD6474), 바탈라닙 (PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맙 (헤르셉틴®), 베바시주맙 (아바스틴®), 리툭시맙 (리툭산®), 세툭시맙 (에르비툭스®), 파니투무맙 (벡티빅스®), 라니비주맙 (루센티스®), 닐로티닙 (타시그나®), 소라페닙 (넥사바르®), 에베롤리무스 (아피니토르®), 알렘투주맙 (캄파트®), 겜투주맙 오조가미신 (밀로타르그®), 템시롤리무스 (토리셀®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트 (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (바르가테프®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙 (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉 (벨케이드), 익사조밉 (닌라로)), mTOR 억제제 (예를 들어, 라파마이신, 템시롤리무스 (CCI-779), 에베롤리무스 (래드-001), 리다포롤리무스, AP23573 (아리아드), AZD8055 (아스트라제네카), BEZ235 (노파르티스), BGT226 (노파르티스), XL765 (사노피 아벤티스), PF-4691502 (화이자), GDC0980 (제넨테크), SF1126 (세마포에) 및 OSI-027 (OSI)), 오블리메르센, 겜시타빈, 카르미노마이신, 류코보린, 페메트렉세드, 시클로포스파미드, 다카르바진, 프로카르비진, 프레드니솔론, 덱사메타손, 캄파테신, 플리카마이신, 아스파라기나제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카르바진, 디스코데르몰리드, 카르미노마이신, 아미노프테린, 및 헥사메틸 멜라민을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0958] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역요법이다. 특정 실시양태에서, 면역요법은 암의 치료에 유용하다. 예시적인 면역요법은 T-세포 요법, 인터페론, 시토카인 (예를 들어, 종양 괴사 인자, 인터페론 α, 인터페론 γ), 백신, 조혈 성장 인자, 모노클로날 혈청요법, 면역자극제 및/또는 면역조정제 (예를 들어, IL-1, 2, 4, 6 또는 12), 면역 세포 성장 인자 (예를 들어, GM-CSF) 및 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 면역요법은 T-세포 요법이다. 특정 실시양태에서, T-세포 요법은 키메라 항원 수용체 T 세포 (CAR-T)이다. 특정 실시양태에서, 면역요법은 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-TIM3 항체, 항-OX40 항체, 항-GITR 항체, 항-LAG-3 항체, 항-CD137 항체, 항-CD27 항체, 항-CD28 항체, 항-CD28H 항체, 항-CD30 항체, 항-CD39 항체, 항-CD40 항체, 항-CD47 항체, 항-CD48 항체, 항-CD70 항체, 항-CD73 항체, 항-CD96 항체, 항-CD160 항체, 항-CD200 항체, 항-CD244 항체, 항-ICOS 항체, 항-TNFRSF25 항체, 항-TMIGD2 항체, 항-DNAM1 항체, 항-BTLA 항체, 항-LIGHT 항체, 항-TIGIT 항체, 항-VISTA 항체, 항-HVEM 항체, 항-Siglec 항체, 항-GAL1 항체, 항-GAL3 항체, 항-GAL9 항체, 항-BTNL2 (부트로필린) 항

체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 항-B7-H5 항체, 항-B7-H6 항체, 항-KIR 항체, 항-LIR 항체, 항-ILT 항체, 항-MICA 항체, 항-MICB 항체, 항-NKG2D 항체, 항-NKG2A 항체, 항-TGFβ 항체, 항-TGFβR 항체, 항-CXCR4 항체, 항-CXCL12 항체, 항-CCL2 항체, 항-IL-10 항체, 항-IL-13 항체, 항-IL-23 항체, 항-포스파티딜세린 항체, 항-뉴로필린 항체, 항-GalCer 항체, 항-HER2 항체, 항-VEGFA 항체, 항-VEGFR 항체, 항-EGFR 항체, 또는 항-Tie2 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체는 퀌브롤리주맙, 니볼루맙, 피딜리주맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 두르발루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, PF-06801591, 우토밀루맙, PDR001, PBF-509, MGB453, LAG525, AMP-224, INCSHR1210, INCAGN1876, INCAGN1949, 사말리주맙, PF-05082566, 우렐루맙, 리릴루맙, 룰리주맙, BMS-936559, BMS-936561, BMS-986004, BMS-986012, BMS-986016, BMS-986178, IMP321, IPH2101, IPH2201, 바릴루맙, 울로쿠플루맙, 모날리주맙, MEDI0562, MEDI0680, MEDI1873, MEDI6383, MEDI6469, MEDI9447, AMG228, AMG820, CC-90002, CDX-1127, CGEN15001T, CGEN15022, CGEN15029, CGEN15049, CGEN15027, CGEN15052, CGEN15092, CX-072, CX-2009, CP-870893, 루카투무맙, 다세투주맙, Chi Lob 7/4, RG6058, RG7686, RG7876, RG7888, TRX518, MK-4166, MGA271, IMC-CS4, 에막투주맙, 트라스투주맙, 페르투주맙, 오비누투주맙, 카비랄리주맙, 마르게툭시맙, 에노블리투주맙, 모가물리주맙, 파니투무맙, 카를루맙, 베바시주맙, 리툭시맙 또는 세툭시맙이다.

[0959] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 올리고뉴클레오티드 또는 제약 조성물은 수술, 방사선 요법 및 이식(예를 들어, 줄기 세포 이식, 골수 이식)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 항암 요법과 조합되어 투여될 수 있다.

[0960] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 Akt 억제제, 알킬화제, 안드로겐 수용체 길항제, 항에스트로겐, Bcl-2 억제제, BRAF 키나제 억제제, BTK 억제제, CAR-T 세포, 항-CD38 항체, CDK 억제제, 항-CTLA-4 항체, ERK/MAPK 억제제, 파르네실트랜스퍼라제 억제제, IL-6 억제제, 면역조정제, 면역-종양학 작용제, JAK2/FLT3 억제제, 키네신 스핀들 단백질 억제제, MEK 억제제, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, PI3K 억제제, 프로테아솜 억제제, 방사선(증감제), 방사성동위원소 (증감제), 합성 레티노이드 (AM80), 탁산, 티로신 키나제 억제제, VDR 효능제, VEGF 억제제, 종양용해 바이러스 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 모든 트랜스 테티노산 (ATRA), 삼산화비소, 베르베린, 베바시주맙, 보르테조밉, 카바지탁셀, 카르필조밉, 시스플라틴, 클라리트로마이신, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다르잘렉스, 덱사메타손, 도세탁셀, 엘로투주맙, 엔잘루타미드, 에피루비신, 플루오로우라실 (5-FU), 게피티닙, 겜시타빈 히드로클로라이드, 이브루티닙, 이델라리십, 인다툭시맙, 익사조밉, 라브탄신, 이필리무맙, 레날리도미드, 로나파르닙, 메토트렉세이트, nab-파클리탁셀, 니볼루맙, 파클리탁셀, 파크리티닙, 포말리도미드, 소라페닙, 테모졸로미드, 탈리도미드, 베무라페닙 및 빈크리스틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0961] 한 측면에서, 단위 투여 형태의 유효량의 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를, 암, 증식성 질환, 신경변성 질환, 자가면역 또는 염증성 장애, 감염, 대사 장애, 혈액 장애 및 심혈관 질환을 비롯한 질환 또는 장애를 앓고 있거나 또는 이에 걸리기 쉬운 대상체에게 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를 투여하기 위한 지침서와 함께 포함하는 키트가 제공된다. 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 그의 증상은 암종, 백혈병, 모세포종, 림프종, 골수종 또는 흑색종이다. 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 그의 증상은 다발성 골수종, 흑색종, 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 간세포성암, 신암, 백혈병, T-세포 림프종, 골암, 교모세포종, 신경모세포종, 경구 편평 세포 암종, 요로상피암, 폐암, 자궁경부암, 결장암, 두경부 편평 세포 암종, 버킷 림프종, 식도암, 호지킨 림프종, 방광암 또는 위암이다. 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 그의 증상은 류마티스 관절염, 척추염 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 염증성 장 질환, 이식편 대 숙주 질환, 이식 거부, 섬유화 질환, 크론병, 제1형 당뇨병, 습진, 건선, 패혈증, 기도 과민반응 또는 궤양성 결장염이다. 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 그의 증상은 간질, 주의력 결핍 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 근육 위축, 본태성 진전, 중추 신경계 외상, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 (MCT), 말초 신경병증 또는 뇌 허혈이다. 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 그의 증상은 바이러스, 진균 또는 박테리아에 의해 유발된 감염이다. 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 그의 증상은 대사 증후군, 당뇨병, 비만, 고혈압, 심부전, 또는 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(ADPKD)에서의 낭종 성장이다. 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 그의 증상은 심혈관 스트레스, 압력 과부하, 만성 허혈, 경색-재관류 손상, 고혈압, 아테롬성동맥경화증, 말초 동맥 질환, 심부전, 비대, 협심증, 부정맥, 고콜레스테롤혈증, 아테롬성동맥경화증 또는 졸중이다.

[0962] 용어 "제약상 허용되는 염" 또는 "제약상 허용되는 담체"는 본원에 기재된 화합물 상에서 발견되는 특정한 치환기에 따라 비교적 비독성인 산 또는 염기를 사용하여 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 화합물이 비교적 산성인 관능기를 함유하는 경우에, 염기 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를

충분한 양의 목적하는 염기와 단독으로 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 제약상 허용되는 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 개시내용의 화합물이 비교적 염기성인 관능기를 함유하는 경우에, 산 부가염은 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 목적 산과 단독으로 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 제약상 허용되는 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 질산, 탄산, 모노히드로겐탄산, 인산, 모노히드로겐인산, 디히드로겐인산, 황산, 모노히드로겐황산, 아이오딘화수소산 또는 아인산 등으로부터 유도된 것, 뿐만 아니라 비교적 비독성인 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예컨대 아르기네이트 등, 및 유기 산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등의 염이 포함된다 (예를 들어, 문헌 [Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)] 참조). 본 개시내용의 특정의 구체적 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 관능기 둘 다를 함유한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 제약상 허용되는 담체가 본 개시내용에 적합하다. 화합물 및 올리고뉴클레오티드의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를 통상적인 방식으로 단리함으로써 재생될 수 있다. 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 모 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매 중 용해도에 있어서 다양한 염 형태와 상이하지만, 그 외에는 염은 본 개시내용의 목적상 화합물의 모 형태와 동등하다. 염 형태 이외에도, 본 개시내용은 전구약물 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 생리학적 조건 하에 용이하게 화학적 변화를 겪어 본 개시내용의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가로, 전구약물은 생체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 개시내용의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 위치하는 경우에 본 개시내용의 화합물로 천천히 전환될 수 있다. 본 개시내용의 특정 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 용매화 형태, 예컨대 수화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하고, 본 개시내용의 범주 내에 포괄되는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시내용에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하고, 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.

[0963] 본 개시내용은 또한 유효량의 본원에 기재된 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본원의 임의의 화학식 (예를 들어, 화학식 I-XXXIV)의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 제약상 허용되는 제제, 예를 들어 제약상 허용되는 제제가 대상체에게 투여된 후 적어도 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 대상체에게 화합물의 지속 전달을 제공하는 제약상 허용되는 제제를 사용하여 대상체에게 투여된다.

[0964] 본 개시내용의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준 및 투여 시간은 환자에게 독성 (또는 허용되지 않는 독성)이 아니면서 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다.

[0965] 본 개시내용에 따른 적어도 1종의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 사용 시 정맥내, 근육내, 피하 또는 뇌실내 주사에 의해 또는 경구 투여 또는 국소 적용에 의해 제약 담체 중에서 그를 필요로 하는 대상체에게 제약 유효량으로 투여된다. 본 개시내용에 따르면, 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 단독으로 또는 제2의 상이한 치료제와 함께 투여될 수 있다. "와 함께"는 함께, 실질적으로 동시에 또는 순차적으로 의미한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 급성으로 투여된다. 따라서, 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 짧은 치료 과정, 예컨대 약 1일 내지 약 1주 동안 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 만성 장애를 호전시키기 위해, 예컨대 예를 들어, 치료될 상태에 따라 약 1주 내지 수개월 동안 보다 긴 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 본원에 사용된 "제약 유효량"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 치료될 상태를 유의하게 긍정적으로 변형시키기에 충분히 높지만 심각한 부작용을 피하기에 (합리적인 이익/위험 비로) 충분히 낮은 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 양을 의미한다. 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 제약 유효량은 달성하고자 하는 특정한 목표, 치료할 환자의 연령 및 신체 상태, 기저 질환의 중증도, 치료 지속기간, 공동 요법의 성질 및 사용되는 구체적 화합물에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 아동 또는 신생아에게 투여되는 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 치료 유효량은 타당한 의학적 판단에 따라 비례적으로 감소될 것이다. 따라서, 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 유효량은 목적하는 효과를 제공할 최소량일 것이다. 본 개시내용의 결정된 실제 이점은 화합물 또는 올리고뉴클레오티드가 편리한 방식으로, 예컨대 정맥내, 근육내, 피하, 경구 또는 뇌실내 주사 경로에 의해 또는 국소 적용에 의해, 예컨대 크림 또는 겔로 투여될 수

있다는 것이다. 투여 경로에 따라, 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 활성 성분은 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를 불활성화시킬 수 있는 효소, 산 및 다른 천연 조건의 작용으로부터 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를 보호하기 위한 물질로 코팅될 필요가 있을 수 있다. 비경구 투여 이외의 방식에 의해 본 개시내용의 화합물 또는 올리고뉴클레오티드를 투여하기 위해, 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 불활성화를 방지하는 물질에 의해 코팅되거나, 또는 그와 함께 투여될 수 있다.

[0966] 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 비경구로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 분산액은 또한, 예를 들어 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 그의 혼합물 중에서, 및 오일 중에서 제조될 수 있다. 제약 담체로서 기능할 수 있는 물질의 일부 예는, 예를 들어 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 스테아르산; 스테아르산마그네슘; 황산칼슘; 식물성 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 테오브로마 오일; 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; 한천; 알긴산; 발열원-무함유 물; 등장성 염수; 및 포스페이트 완충제 용액; 탈지 분유; 뿐만 아니라 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질, 예컨대 비타민 C, 에스트로겐 및 에키나세아이다. 습윤제 및 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트, 뿐만 아니라 착색제, 향미제, 윤활제, 부형제, 정제화제, 안정화제, 항산화제 및 보존제가 또한 존재할 수 있다. 가용화제, 예를 들어 크레마포어 및 베타-시클로덱스트린이 또한 본원의 제약 조성물에 사용될 수 있다.

[0967] 본 개시내용의 활성 화합물 또는 올리고뉴클레오티드 (또는 그의 전구약물)를 포함하는 제약 조성물은 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 활성 화합물의 제약상 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다.

[0968] 본 개시내용의 대상 제약 조성물은, 예를 들어 국소, 안구, 경구, 협측, 전신, 비강, 주사, 경피, 직장, 질 등을 포함한 실질적으로 임의의 투여 방식에 적합한 형태, 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

[0969] 국소 투여를 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁액 등으로서 제제화될 수 있다.

[0970] 전신 제제는 주사, 예를 들어 피하, 정맥내, 근육내, 척수강내 또는 복강내 주사에 의한 투여를 위해 설계된 것, 뿐만 아니라 경피, 경점막, 경구 또는 폐 투여를 위해 설계된 것을 포함한다.

[0971] 유용한 주사가능한 제제는 수성 또는 유성 비히클 중 활성 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀젼을 포함한다. 조성물은 또한 제제화 작용제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 주사용 제제는 단위 투여 형태 (예를 들어, 앰플 또는 다중용량 용기)로 제공될 수 있고, 첨가된 보존제를 함유할 수 있다.

[0972] 대안적으로, 주사가능한 제제는 사용 전에 멸균 발열원 무함유 물, 완충제, 덱스트로스 용액 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적합한 비히클과의 재구성을 위한 분말 형태로 제공될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)는 임의의 관련 기술분야에 공지된 기술, 예컨대 동결건조에 의해 건조되고, 사용 전에 재구성될 수 있다.

[0973] 경점막 투여를 위해, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0974] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은 예를 들어 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카); 붕해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 소듐 스타치 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트)를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조된 로젠지, 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해, 예를 들어 당 또는 장용 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0975] 경구 투여용 액체 제제는, 예를 들어 엘릭시르, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 또는 이들은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과의 구성을 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용되는 첨가제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클 (예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스테르,

에틸 알콜 또는 분별화 식물성 오일); 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 제제는 또한 적절한 경우에 완충제 염, 보존제, 향미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0976] 경구 투여용 제제는 널리 공지된 바와 같이 활성 화합물 또는 전구약물의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제제화될 수 있다.

[0977] 협측 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0978] 직장 및 질 투여 경로의 경우, 활성 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)는 통상의 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 용액 (정체 관장용), 좌제 또는 연고로서 제제화될 수 있다.

[0979] 비강 투여 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여를 위해, 활성 화합물(들), 올리고뉴클레오티드(들) 또는 전구약물(들)은 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 플루오로카본, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 가압 팩 또는 네뷸라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지 (예를 들어 젤라틴으로 구성된 캡슐 및 카트리지)는 화합물 또는 올리고뉴클레오티드 및 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하여 제제화될 수 있다.

[0980] 상업적으로 입수가능한 비강 스프레이 장치를 사용하는 비강 투여에 적합한 수성 현탁액 제제의 구체적 예는 하기 성분을 포함한다: 활성 화합물 또는 전구약물 (0.5-20 mg/ml); 벤즈알코늄 클로라이드 (0.1-0.2 mg/mL); 폴리소르베이트 80 (트윈 (TWEEN)® 80; 0.5-5 mg/ml); 카르복시메틸셀룰로스 소듐 또는 미세결정질 셀룰로스 (1-15 mg/ml); 페닐에탄올 (1-4 mg/ml); 및 덱스트로스 (20-50 mg/ml). 최종 현탁액의 pH는 약 pH 5 내지 pH 7의 범위로 조정될 수 있으며, 약 pH 5.5의 pH가 전형적이다.

[0981] 안구 투여를 위해, 활성 화합물(들), 올리고뉴클레오티드(들) 또는 전구약물(들)은 눈에 투여하기에 적합한 용액, 에멀젼, 현탁액 등으로서 제제화될 수 있다. 화합물을 눈에 투여하기에 적합한 다양한 비히클은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 구체적인 비제한적 예는 미국 특허 제6,261,547호; 미국 특허 제6,197,934호; 미국 특허 제6,056,950호; 미국 특허 제5,800,807호; 미국 특허 제5,776,445호; 미국 특허 제5,698,219호; 미국 특허 제5,521,222호; 미국 특허 제5,403,841호; 미국 특허 제5,077,033호; 미국 특허 제4,882,150호; 및 미국 특허 제4,738,851호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0982] 장기간 전달을 위해, 활성 화합물(들), 올리고뉴클레오티드(들) 또는 전구약물(들)은 이식 또는 근육내 주사에 의한 투여를 위한 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 활성 성분은 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 경피 흡수를 위해 활성 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)를 천천히 방출하는 접착 디스크 또는 패치로서 제조된 경피 전달 시스템이 사용될 수 있다. 이를 위해, 침투 증진제를 사용하여 활성 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)의 경피 침투를 용이하게 할 수 있다. 적합한 경피 패치는 예를 들어 미국 특허 번호 5,407,713; 미국 특허 번호 5,352,456; 미국 특허 번호 5,332,213; 미국 특허 번호 5,336,168; 미국 특허 번호 5,290,561; 미국 특허 번호 5,254,346; 미국 특허 번호 5,164,189; 미국 특허 번호 5,163,899; 미국 특허 번호 5,088,977; 미국 특허 번호 5,087,240; 미국 특허 번호 5,008,110; 및 미국 특허 번호 4,921,475에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0983] 대안적으로, 다른 제약 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포솜 및 에멀젼은 활성 화합물(들), 올리고뉴클레오티드(들) 또는 전구약물(들)을 전달하는 데 사용될 수 있는 전달 비히클의 널리 공지된 예이다. 특정 유기 용매, 예컨대 디메틸술폭시드 (DMSO)가 또한 사용될 수 있다.

[0984] 제약 조성물은, 원하는 경우에, 활성 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)를 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배기 장치로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여에 대한 지침서를 수반할 수 있다.

[0985] 본 개시내용의 활성 화합물(들), 올리고뉴클레오티드(들), 또는 전구약물(들), 또는 그의 조성물은 일반적으로 의도된 결과를 달성하는 데 효과적인 양으로, 예를 들어 치료될 특정한 질환을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양으로 사용될 것이다. 화합물(들) 및 올리고뉴클레오티드(들)는 치료 이익을 달성하기 위해 치료적으로 또는 예방 이익을 달성하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 치료 이익은 치료할 기저 장애의 근절 또는 호전 및/또는 기저 장애와 연관된 증상 중 1종 이상의 근절 또는 호전을 의미하며, 이는 환자가 여전히 기저 장애를 앓

을 수 있음에도 불구하고 환자가 느낌 또는 상태의 개선을 보고한다. 치료 이익은 또한 개선이 실현되는지 여부와 관계없이, 질환의 진행을 중지시키거나 늦추는 것을 포함한다.

[0986] 예방적 투여를 위해, 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 이전에 기재된 질환 중 1종이 발생할 위험이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 질환이 발생할 위험이 있는 환자는 적절한 의료 전문가 또는 그룹에 의해 정의된 바와 같이 환자를 위험이 있는 환자의 지정된 그룹에 두는 특징을 갖는 환자일 수 있다. 위험이 있는 환자는 또한 기저 질환의 발생이 발생할 수 있는 환경에서 통상적으로 또는 상용적으로 존재하는 환자일 수 있다. 다시 말해서, 위험이 있는 환자는 질환 또는 질병 유발 상태에 통상적으로 또는 일상적으로 노출되거나 또는 제한된 시간 동안 급성으로 노출될 수 있는 환자이다. 대안적으로, 예방적 투여는 기저 장애로 진단된 환자에서 증상의 발병을 피하기 위해 적용될 수 있다.

[0987] 투여되는 화합물의 양은, 예를 들어 치료할 특정한 적응증, 투여 방식, 목적하는 이익이 예방적인지 치료적인지의 여부, 치료할 적응증의 중증도 및 환자의 연령 및 체중, 특정한 활성 화합물의 생체이용률 등을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 유효 투여량의 결정은 충분히 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다.

[0988] 유효 투여량은 시험관내 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 예를 들어, 동물에 사용하기 위한 초기 투여량은 시험관내 검정, 예컨대 시험관내 진균 MIC 또는 MFC 및 다른 시험관내 검정으로 측정 시 특정한 화합물의 IC_{50} 이상의 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하도록 제제화될 수 있다. 특정한 화합물의 생체이용률을 고려하여 이러한 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위한 투여량을 계산하는 것은 통상의 기술자의 능력 내에 있다. 지침을 위해, 본원에 참조로 포함된 문헌 ["General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-112, 13th ed., McGraw-Hill] 및 그에 인용된 참고문헌을 참조한다.

[0989] 초기 투여량은 또한 동물 모델과 같은 생체내 데이터로부터 추정될 수 있다. 상기 기재된 다양한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 화합물의 효능을 시험하는 데 유용한 동물 모델은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0990] 투여량은 전형적으로 약 0.0001 또는 0.001 또는 0.01 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일의 범위일 것이지만, 다른 인자들 중에서도, 화합물 또는 올리고뉴클레오티드의 활성, 그의 생체이용률, 투여 방식, 및 상기 논의된 다양한 인자에 따라 더 높거나 더 낮을 수 있다. 투여량 및 간격은 치료 또는 예방 효과를 유지하기에 충분한 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 국소 투여 또는 선택적 흡수, 예컨대 국소 국소 투여의 경우에, 활성 화합물(들) 또는 올리고뉴클레오티드(들)의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련될 수 없다. 통상의 기술자는 과도한 실험 없이 효과적인 국부 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0991] 화합물(들) 및 올리고뉴클레오티드(들)는 특히 치료할 적응증 및 처방 의사의 판단에 따라 1일에 1회, 1일에 수회 또는 여러번, 또는 심지어 1일에 다수회 투여될 수 있다.

[0992] 바람직하게는, 화합물(들) 및 올리고뉴클레오티드(들)는 실질적인 독성을 유발하지 않으면서 치료 또는 예방 이익을 제공할 것이다. 화합물(들) 및 올리고뉴클레오티드(들)의 독성은 표준 제약 절차를 사용하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료 (또는 예방) 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물(들) 및 올리고뉴클레오티드(들)가 바람직하다.

[0993] 본원의 변수의 임의의 정의에서 화학적 기의 목록의 언급은 임의의 단일 기 또는 열거된 기의 조합으로서의 그 변수의 정의를 포함한다. 본원에서 변수에 대한 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서의 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 부분과 조합된 그러한 실시양태를 포함한다. 본원의 실시양태의 언급은 임의의 단일 실시양태로서 또는 임의의 다른 실시양태 또는 그의 부분과 조합된 그 실시양태를 포함한다.

[0994] 실시예

[0995] 본원에 기재된 본 발명이 보다 완전히 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로도 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0996] 일반적 실험 절차

[0997] 본원의 반응식에서의 구조에서의 가변기의 정의는 본원에 서술된 화학식에서의 상응하는 위치의 것과 일치한다.

[0998] 공통 약어:

[0999] ACN 아세토니트릴

[1000] br 넓음

[1001] d 이중선

[1002] DCM 디클로로메탄

[1003] dd 이중선의 이중선

[1004] dba 디벤질리덴아세톤

[1005] DFAA 디플루오로아세트산 무수물

[1006] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[1007] DMF 디메틸포름아미드

[1008] DMSO 디메틸 술폭시드

[1009] dppf 1,1'-페로센디일-비스(디페닐포스핀)

[1010] EtOAc 에틸 아세테이트

[1011] h 시간

[1012] HRMS 고해상도 질량 분광측정법

[1013] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[1014] LCMS 액체 크로마토그래피 및 질량 분광측정법

[1015] MS 질량 분광측정법

[1016] MW 마이크로웨이브

[1017] m 다중선

[1018] MeOH 메탄올

[1019] min 분

[1020] mL 밀리리터

[1021] m/z 질량 대 전하 비

[1022] NMP N-메틸-2-피롤리돈

[1023] NMR 핵 자기 공명

[1024] ppm 백만분율

[1025] rt 또는 RT 실온

[1026] s 단일선

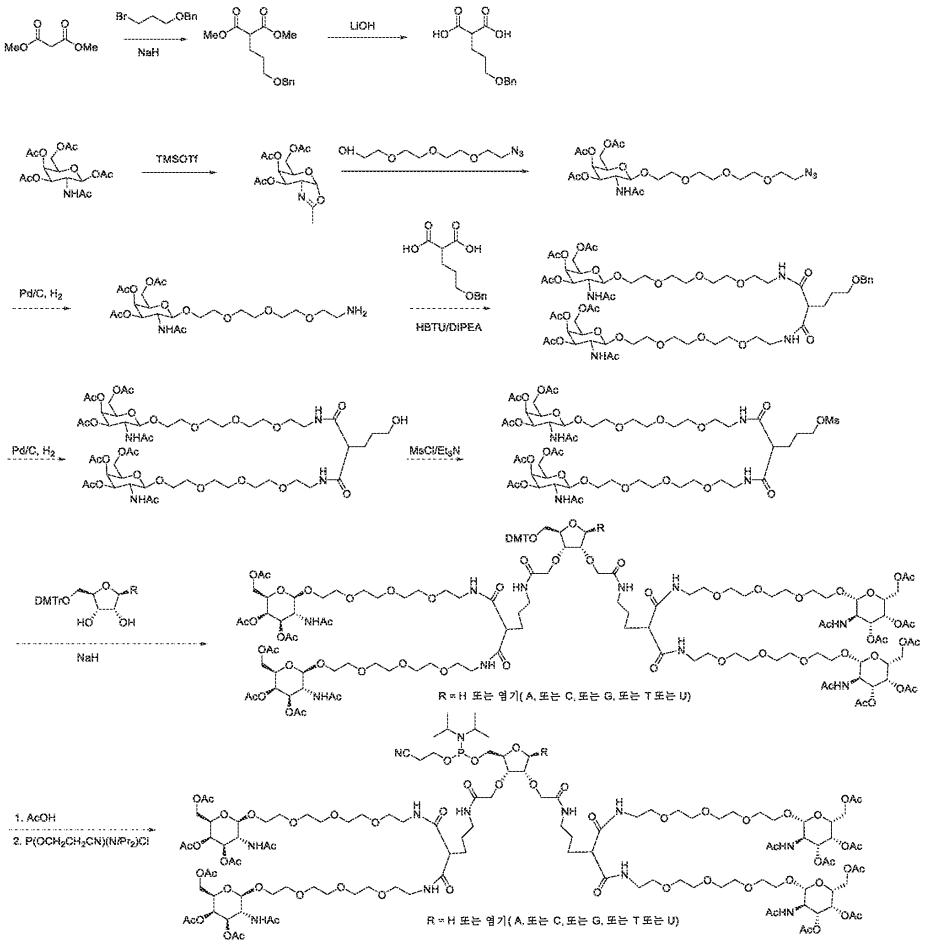
[1027] t 삼중선

[1028] TFAA 트리플루오로아세트산 무수물

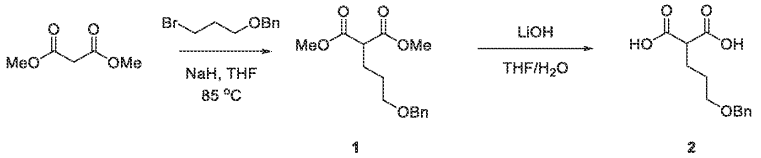
[1029] TLC 박층 크로마토그래피

[1030] 실시예 1

[1031] 본 개시내용의 범주 내에 속하는 예시적인 화합물은 하기 반응식에 따라 합성될 수 있다:



[1032]



[1033] 1 2

[1034] 디메틸 2-(3-페녹시프로필)말로네이트 (1)

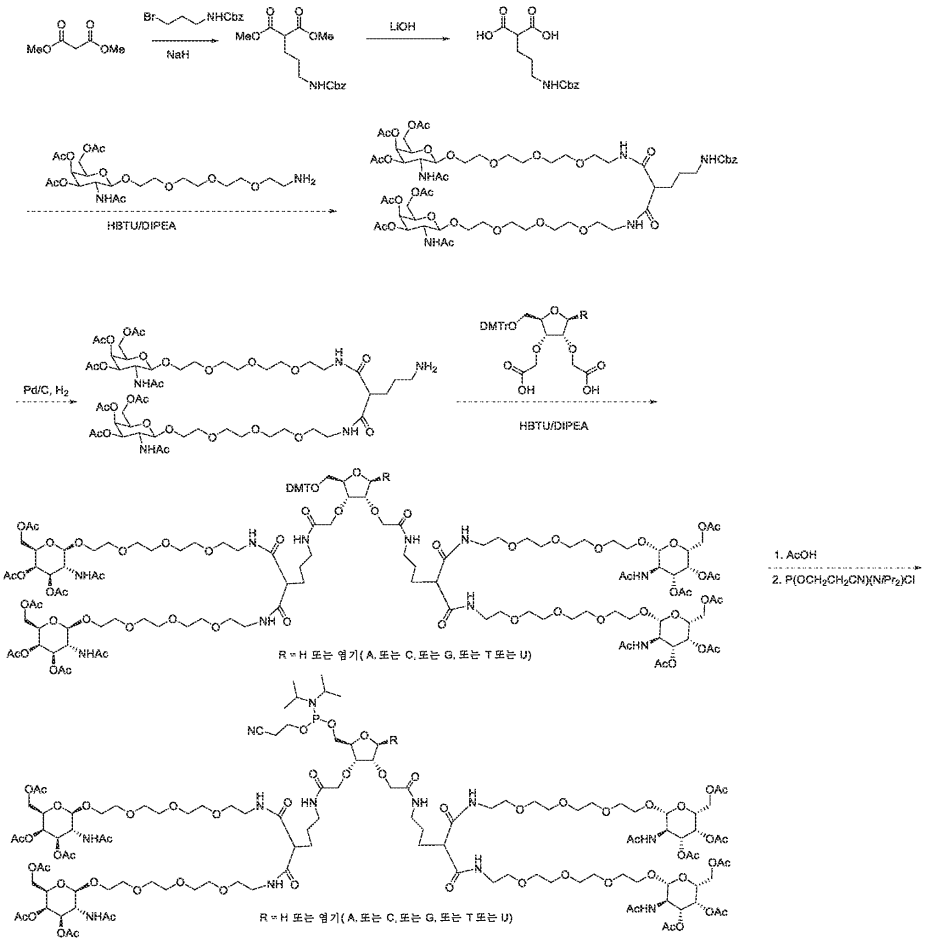
[1035] 실온에서 THF (50 mL) 중 NaH (1.91 g, 47.8 mmol, 1.2 당량)의 교반 용액에 디메틸 말로네이트 (10 g, 75.68 mmol, 1.9 당량)를 조심스럽게 적가하였다. 첨가 시, 반응 혼합물은 농후한 현탁액이 되었다. THF (10 mL)를 반응물에 첨가하고, 이것을 1시간 동안 교반하였다. 벤질 3-브로모프로필 에테르 (9.126 g, 39.8 mmol, 1 당량)를 반응물에 첨가하고, 반응 혼합물을 85℃로 가열하였다. 5시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 ml)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc를 사용하여 정제하여 10.5 g 1 (94%)을 투명한 오일로서 수득하였다. 생성물을 LCMS 및 NMR에 의해 확인하였다. HPLC: rt = 4.996분.

[1036] 2-(3-페녹시프로필)말론산 (2)

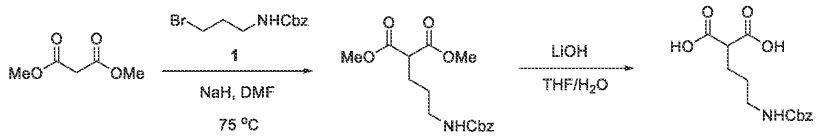
[1037] THF/H_2O (1:1, 100 mL) 중 화합물 1 (10.5 g, 37.5 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 LiOH를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 1 N HCl을 사용하여 pH = 2로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 8.9 g 조 생성물 2 (93%)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. HPLC: rt = 3.592분.

[1038] 실시예 2

[1039] 본 개시내용의 범주 내에 속하는 예시적인 화합물은 하기 반응식에 따라 합성될 수 있다:



[1040]



[1041] 2 3

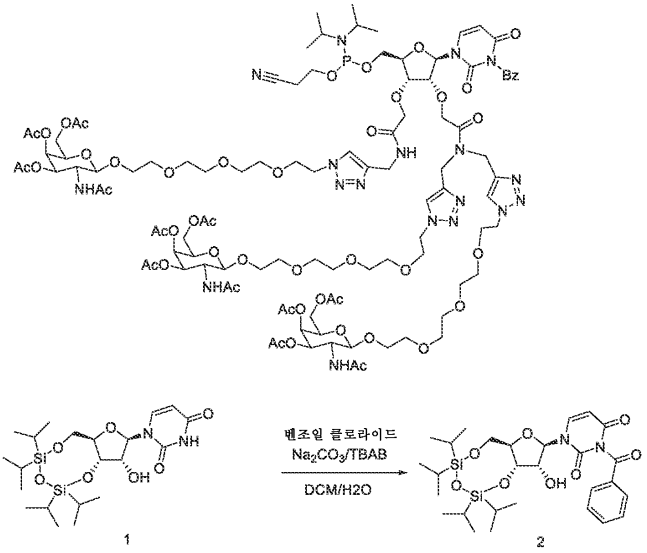
[1042] 디메틸 2-(3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로필)말로네이트 (2)

[1043] 실온에서 DMF (15 mL) 중 NaH (1.1 g, 27.6 mmol, 1.5 당량)의 교반 용액에 DMF (5 mL) 중 디메틸 말로네이트 (3.64 g, 27.6 mmol, 1.5 당량)를 조심스럽게 적가하였다. 첨가 시, 반응 혼합물은 농후한 현탁액이 되었다. DMF (5 mL)를 반응물에 첨가하고, 이것을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. DMF (5 mL) 중 출발 물질 1 (5.0 g, 18.4 mmol, 1 당량)을 반응물에 첨가하고, 반응 혼합물을 75℃로 가열하였다. 75℃에서 5시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 ml)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-40% EtOAc를 사용하여 정제하여 3.6 g 생성물 2 (60%)를 투명한 오일로서 수득하였다. 생성물을 LCMS 및 NMR에 의해 확인하였다. HPLC: rt = 4.518.

[1044] 2-(3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로필)말론산 (3)

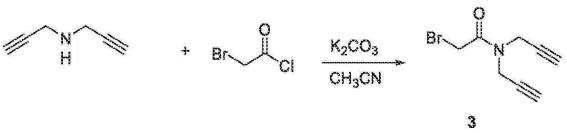
[1045] THF/H_2O (1:1, 50 mL) 중 화합물 2 (3.6 g, 11.13 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 LiOH (0.8 g, 33.4 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 1 N HCl을 사용하여 pH = 2로 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (60 mL x 2)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 3.3 g 조 생성물 3 (100%)을 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. HPLC: rt = 3.40분.

[1046] 실시예 3



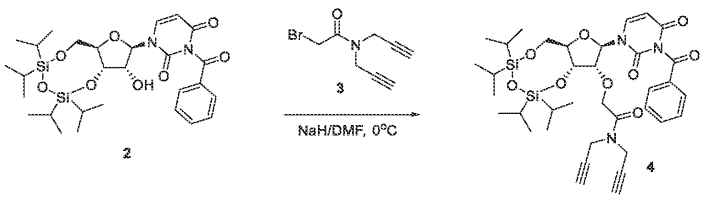
[1047]

[1048] 알콜 1 (5.0 g, 10.27 mmol, 1 eq), Na_2CO_3 (7.619 g, 71.888 mmol, 7 eq), 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.132 g, 0.411 mmol, 0.04 eq)를 CH_2Cl_2 (125 mL) 및 H_2O (250 mL)의 2상 혼합물에 용해시켰다. 벤조일 클로라이드 (1.550 mL, 13.351 mmol, 1.3 당량)를 반응물에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 1,2-디클로로에탄 (30 mL) 중에 용해시키고, 60℃에서 20분 동안 가열하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-40% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하여 생성물 (2) 3.4 g (51%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 591.1 $[M+H]^+$.



[1049]

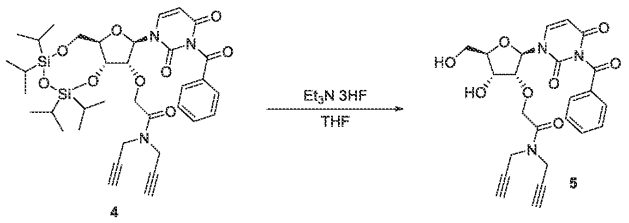
[1050] 0℃에서 CH_3CN (50 mL) 중 디프로파르길아민 (2 g, 21.48 mmol, 1 당량) 및 K_2CO_3 (14.84 g, 107.4 mmol, 5 당량)의 현탁액에 브로모아세틸 클로라이드 (1.788 mL, 21.48 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-30% EtOAc의 구배를 사용하여 정제하여 생성물 3 (51%) 2.35 g을 오일로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 215.9 $[M+H]^+$.



[1051]

[1052] 0℃에서 DMF (8 mL) 중 알콜 2 (2.4 g, 4.062mmol, 1 당량)의 교반 용액에 브로모 아세트아미드 3 (1.304 g, 6.093 mmol, 1.5 당량)에 이어서 NaH (0.211 g, 미네랄 오일 중 60%, 2.068 mmol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 45분 동안 교반한 다음, H_2O를 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에

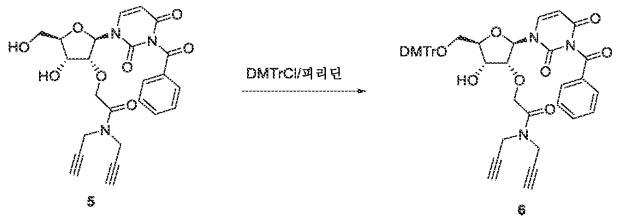
의해 헥산 중 0-30% EtOAc 구배를 사용하여 정제하여 2.17 g (74%) 생성물 4를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 725.2 $[M+H]^+$.



4 5

[1053]

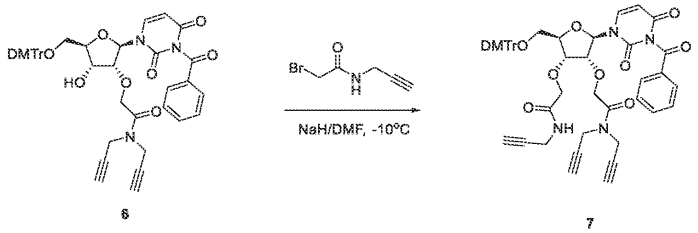
[1054] THF (30 mL) 중 비스-알킨 4 (2.91 g, 4.02 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 $Et_3N \cdot 3HF$ (3.276 mL, 20.098 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, MeOH를 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 수성 포화 $NaHCO_3$에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc 중 구배 0-5% MeOH를 사용하여 정제하여 1.85 g 알콜 5 (95%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 482.0 $[M+H]^+$.



5 6

[1055]

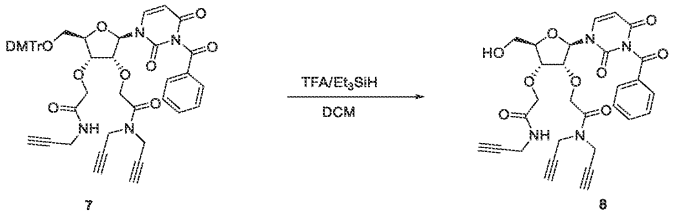
[1056] 피리딘 (30 mL) 중 알콜 5 (1.85 g, 3.842 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 DMTrCl (1.693 mg, 4.995 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 MeOH의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc와 수성 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc 구배를 사용하여 정제하여 DMT 에테르 6 (82%) 2.48 g을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 806.0 $[M+Na]^+$.



6 7

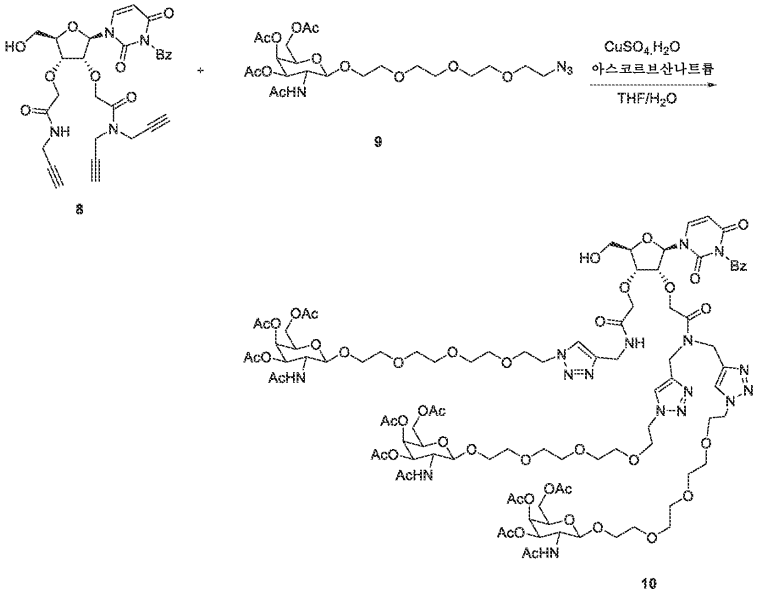
[1057]

[1058] -10℃에서 DMF (4 mL) 중 DMT 에테르 6 (780 mg, 0.995 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 NaH (52 mg, 미네랄 오일 중 60%, 1.294 mmol, 1.3 당량)에 이어서 DMF (1 mL) 중 2-브로모-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드 (263 mg, 1.493 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 -10℃에서 20분 동안 교반한 다음, H_2O를 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-60% EtOAc 구배를 사용하여 정제하여 380 mg (43%)의 생성물 7을 백색 고체로 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 901.7 $[M+Na]^+$.



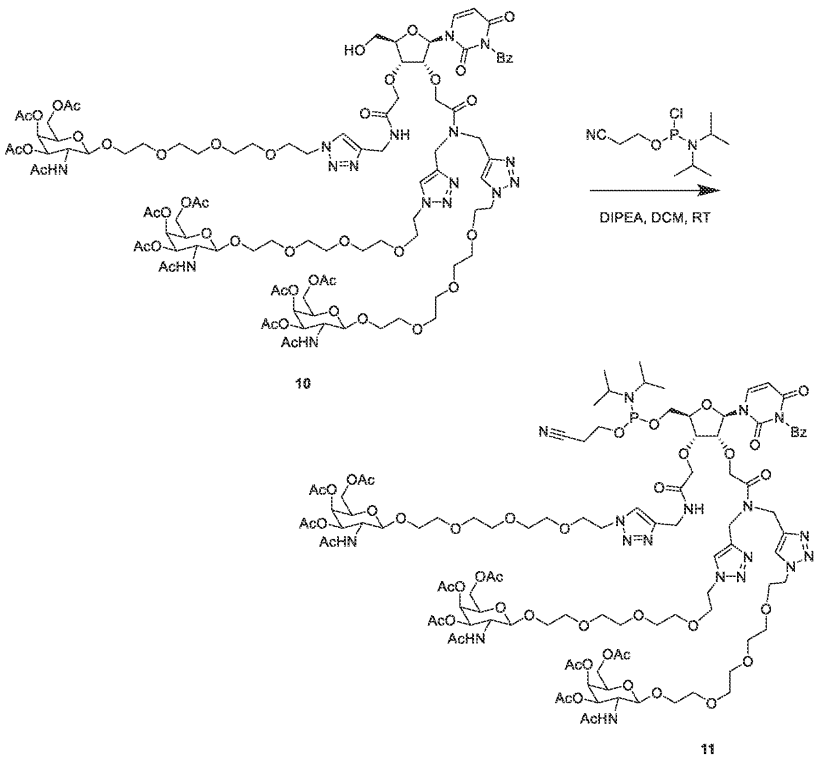
[1059]

[1060] 실온에서 DCM (5 mL) 중 DMT 에테르 7 (0.38 g, 0.432 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (0.076 mL, 0.994 mmol, 2.30 당량)에 이어서 Et_3SiH (0.069 mL, 0.432 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 수성 포화 $NaHCO_3$으로 켄칭하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 구배 0-10% MeOH를 사용하여 정제하여 179 mg 알콜 8 (71%)을 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 577.0 $[M+H]^+$.



[1061]

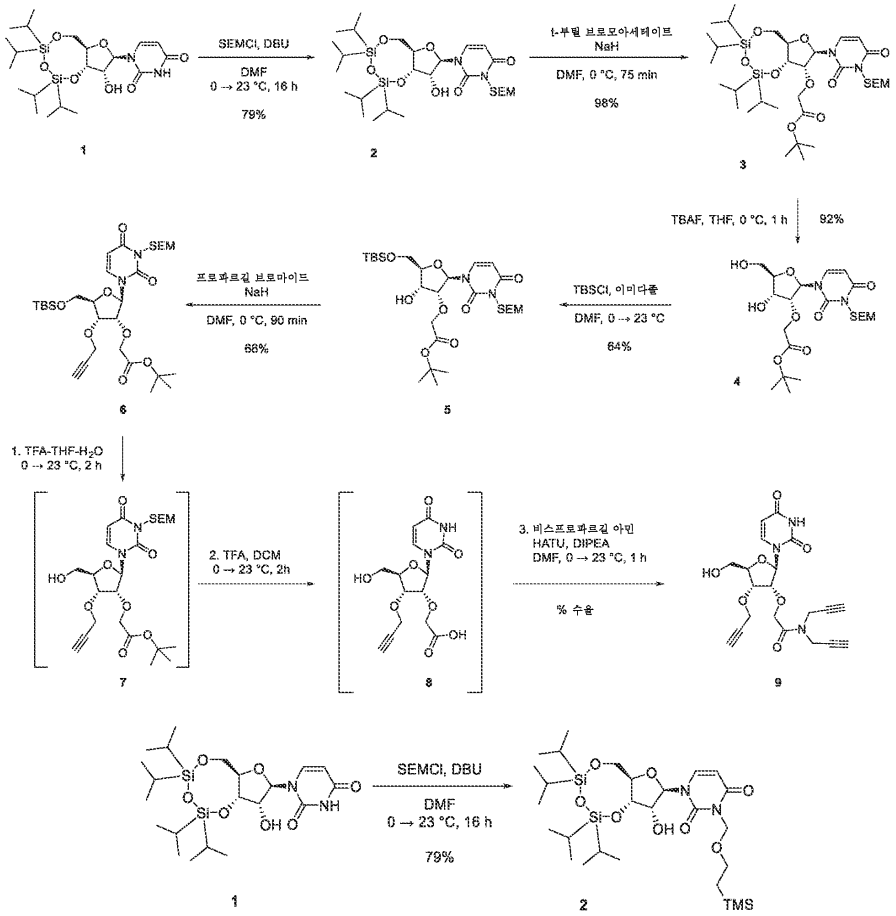
[1062] 0℃에서 THF (8 mL) 중 알콜 8 (179 mg, 0.31 mmol, 1 당량) 및 아지드 9 (0.562 g, 1.025 mmol, 3.3 당량)의 용액에 물 (2 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.233 g, 0.931 mmol, 3 당량)의 용액에 이어서 물 (2 mL) 중 아스코르브산 나트륨 (0.215 g, 1.087 mmol, 3.5 당량)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 5분 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 가온한 다음, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 다음, $NaHCO_3$으로 세척하였다. 수성 상을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 구배 0-20% MeOH를 사용하여 정제하여 트리아졸 10 (58%) 398 mg를 고체로서 수득하였다. MS: m/z = 2243.5 $[M+Na]^+$.



[1063]

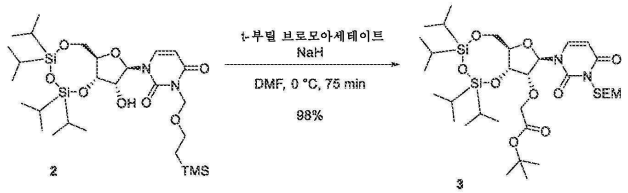
[1064] 아르곤 하에 무수 DCM (2 mL) 중 트리아졸 10 (100 mg, 0.045 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (0.051 mL, 0.135 mmol, 6.5 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.030 mL, 0.293 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 염기의 존재 하에 DCM 중 구배 0-5% MeOH를 사용하여 정제하여 포스포르아미다이트 11 (65%) 71 mg를 수득하였다. MS: m/z = 2443.6 $[M+H]^+$.

[1065] 실시예 4



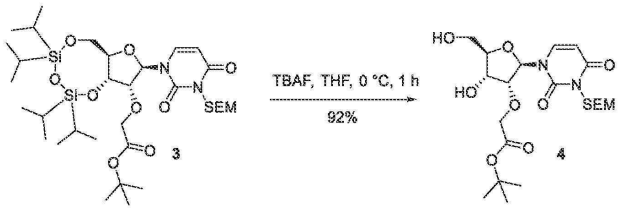
[1066]

[1067] SEMCl (3.3 mL, 18.5 mmol, 1.2 당량)을 DMF (50 mL) 중 알콜 1 (7.5 g, 15.4 mmol, 1 당량) 및 DBU (3.5 mL, 23 mmol, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸 아세테이트 및 헥산으로 희석하고, 냉수 (500 mL)에 부었다. 층을 분배하고, 유기 층을 물 (2 x 300 mL)에 이어서 염수 (200 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 (50 g) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 구배 0-25% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 화합물 2 (7.5 g, 79%)를 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 639.4 $[M+Na]^+$.



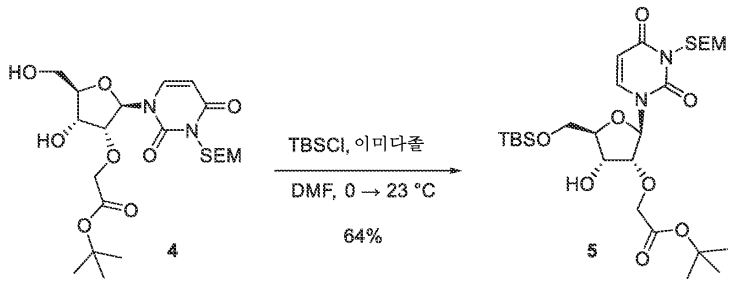
[1068]

[1069] 알콜 2 (2.7 g, 4.38 mmol, 1 당량)를 DMF (29 mL)에 녹이고, 0℃로 냉각시켰다. t-부틸 브로모아세테이트 (1.9 mL, 13 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 이어서 수소화나트륨 (219 mg, 5.5 mmol, 1.25 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 잔류 염기를 0℃에서 메탄올 (1.5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 (50 g) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 구배 0-20% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 에스테르 3 (3.13 g, 98%)을 오일로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 753.4 $[M+Na]^+$.



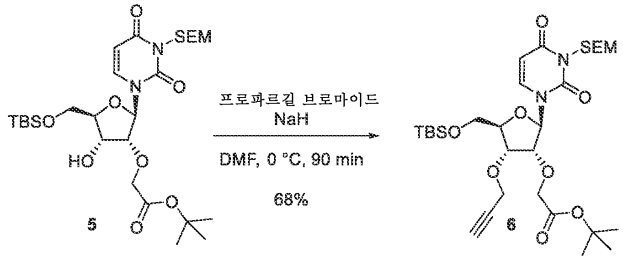
[1070]

[1071] TBAF (THF 중 1.0 M, 12.7 mL, 3.9 mmol, 3 당량)를 THF (42 mL, 0.1 M) 중 디실록산 3 (3.1 g, 4.24 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 2시간 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 용액 (200 mL)에 붓고, DCM (2 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (200 mL)에 이어서 염수 (150 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 (25 g) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-70% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 정제하여 디올 4 (1.82 g, 88%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 511.0 $[M+Na]^+$.



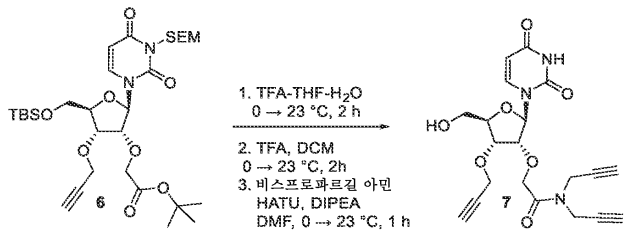
[1072]

[1073] TBSCl (666 mg, 4.4 mmol, 1.2 당량)을 고체로서 DMF (18 mL) 중 디올 (4) (1.8 g, 3.7 mmol, 1 당량) 및 이미다졸 (501 mg, 7.4 mmol, 2 당량)의 용액에 0℃에서 1 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석한 다음, 교반하는 냉수 (200 mL)에 부었다. 유기 층을 물 (2 x 200 mL)에 이어서 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 (50 g) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 알콜 5 (1.94 g, 87%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 625.2 $[M+Na]^+$.



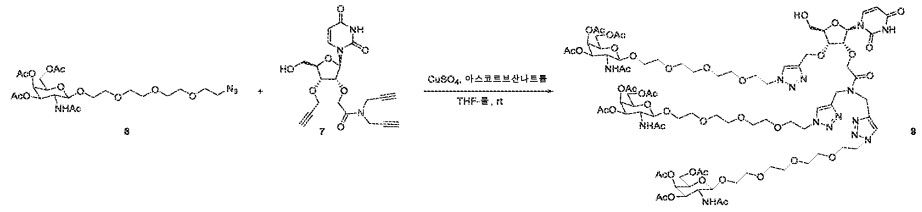
[1074]

[1075] 알콜 5 (1.94 g, 3.14 mmol, 1 당량)를 무수 DMF (21 mL)에 녹이고, 0℃로 냉각시켰다. 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중 80% w/w, 0.7 mL, 6.29 mmol, 2 당량)를 첨가하고, 이어서 고체로서의 NaH (157 mg,3.93 mmol, 1.25 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 0℃에서 90분 후, 추가의 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중 80% w/w, 0.35 mL, 3.1 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 이어서 NaH (63 mg, 1.57 mmol, 0.5 당량)를 첨가하였다. 추가로 1시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 (2 x 200 mL)에 이어서 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 (25 g) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-15% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 정제하여 알킨 (6)(1.38 g, 68% 수율)을 오일로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 663.3 $[M+Na]^+$.



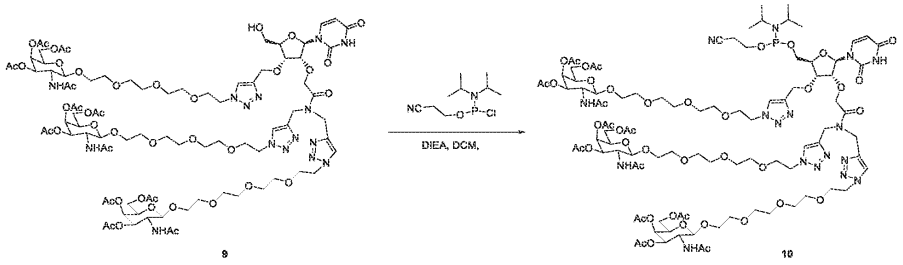
[1076]

[1077] TFA (2.5 mL)를 THF (10 mL) 및 H_2O (2.5 mL) 중 t-부틸 에스테르 (6) (0.98 g, 1.53 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 이어서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, TFA (5 mL)를 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 DCM (2 mL) 및 톨루엔 (2 mL)으로 희석한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, DIPEA (1.3 mL, 7.65 mmol, 5 당량), 디프로파르길 아민 (0.8 mL, 7.65 mmol, 5 당량) 및 HATU (1.098 g, 2.89 mmol, 1.9 당량)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 1 N HCl (50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 5분 동안 격렬히 교반한 다음, 유기 상을 분리하였다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 (25 g) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-95% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 정제하여 아미드 7 (532 mg, 84%)을 점착성 고체로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 416.1 $[M+H]^+$.



[1078]

[1079] 물 (1.5 mL) 중 아스코르브산나트륨 (90 mg, 0.455 mmol, 3.5 당량)의 용액 및 물 (1.5 mL) 중 황산구리 5수화물 (97 mg, 0.39 mmol, 3 당량)의 용액을 THF 중 알킨 7 및 아지드 8의 용액에 0℃에서 연속적으로 적가하였다. 5분 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, DCM (50 mL)으로 희석하고, 수성 포화 중탄산나트륨 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 DCM (3 x 25 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 (5 g) 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 중 0-75% 메탄올 구배를 사용하여 정제하여 트리스-트리아졸 9 (120 mg, 45%)를 점착성 고체로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z = 1031.0 $[(M+2H)/2]^+$.

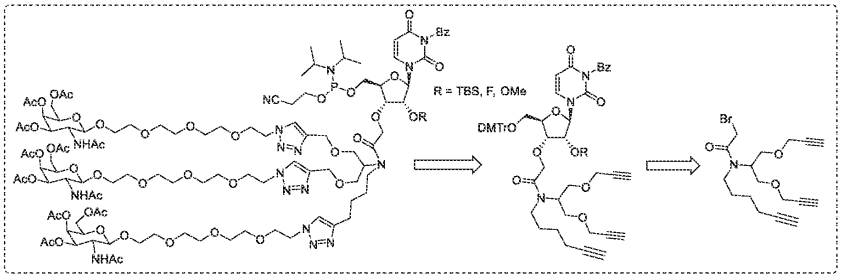


[1080]

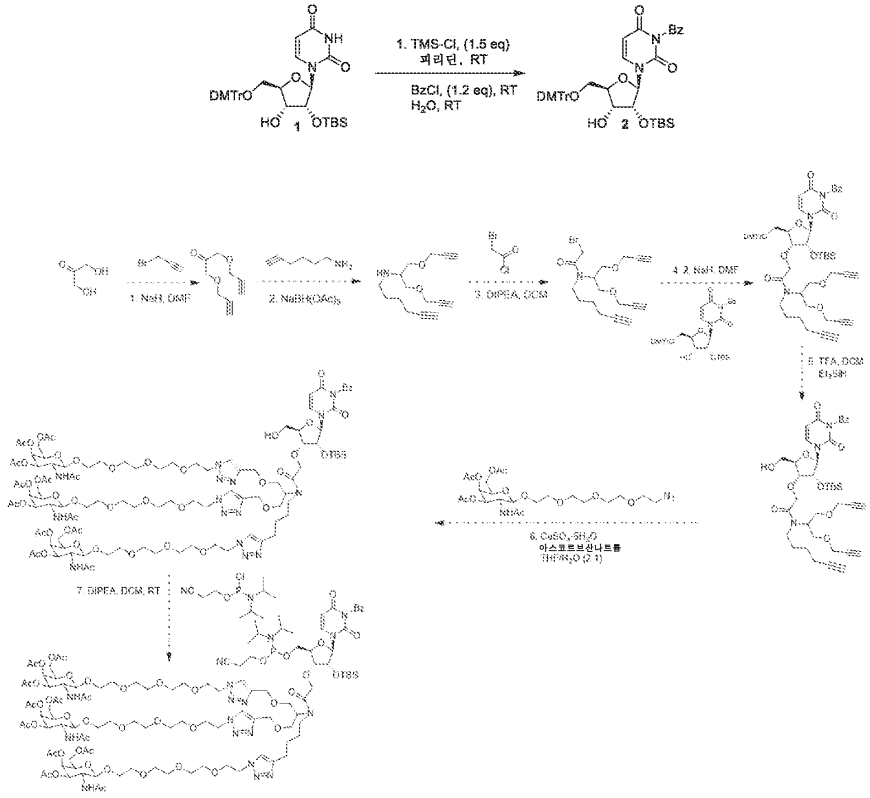
[1081] 화합물 10을 실시예 3과 동일한 절차에 따라 화합물 9로부터 합성하였다. LCMS: ESI + m/z = 1089.4 $[(M-NH(iPr)_2+H_2O+2H)/2]^+$.

[1082] 실시예 5

[1083] 비대칭 트리-안테나 3'-트리아졸 GalNAc-링커의 합성:

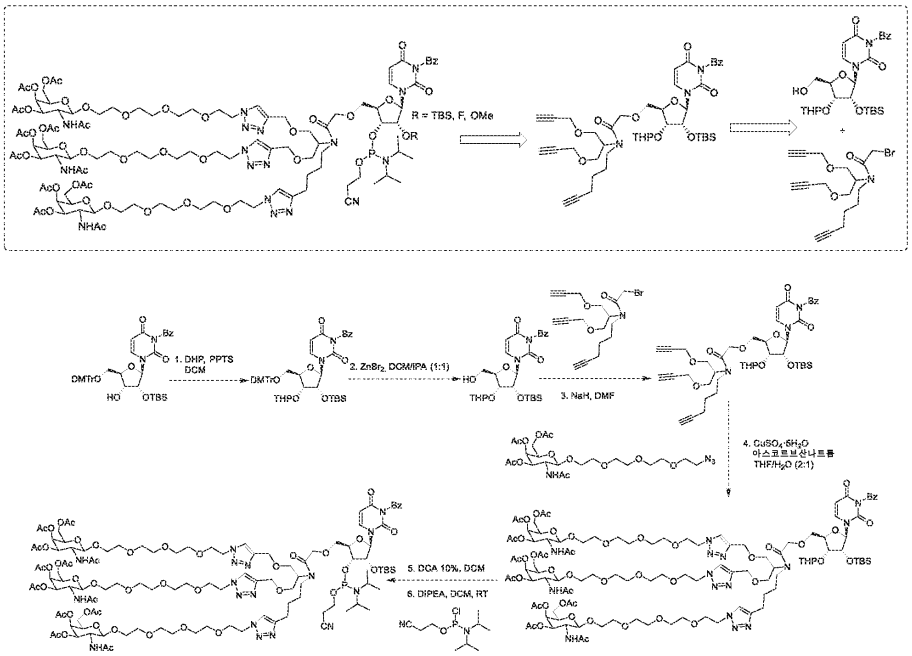


[1084]



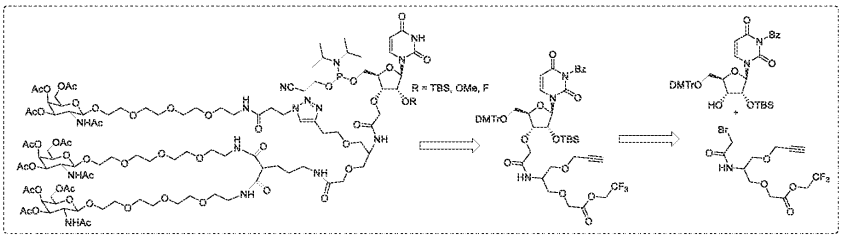
[1085]

[1086] 비대칭 트리-안테나 5'-GalNAc-트리아졸 링커의 합성:



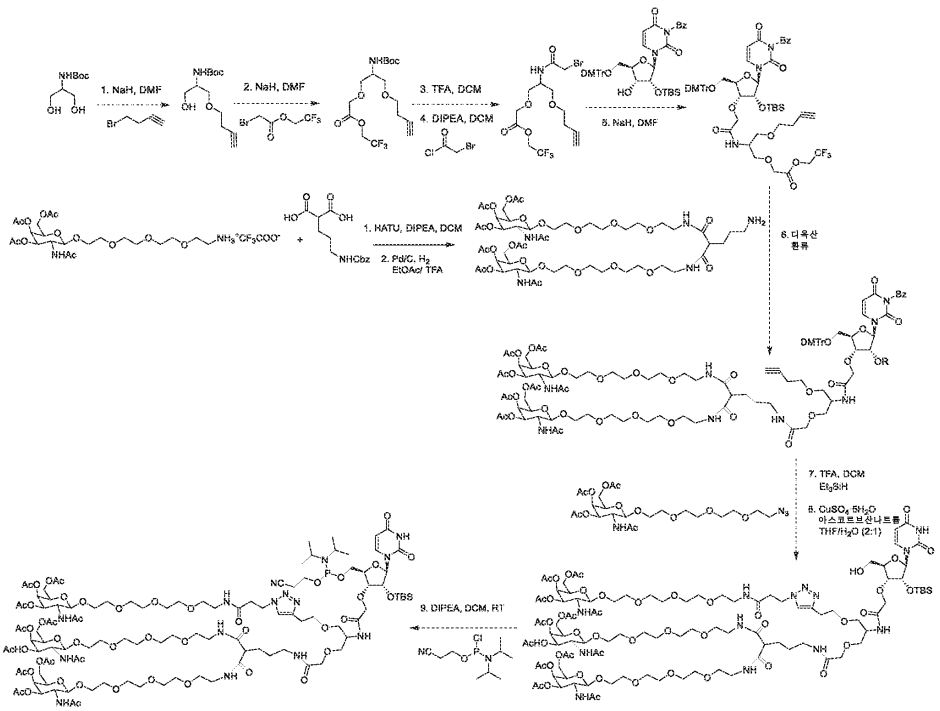
[1087]

[1088] 비대칭 트리-안테나 3'-GalNAc-트리아졸 & 아미드 링커의 합성:



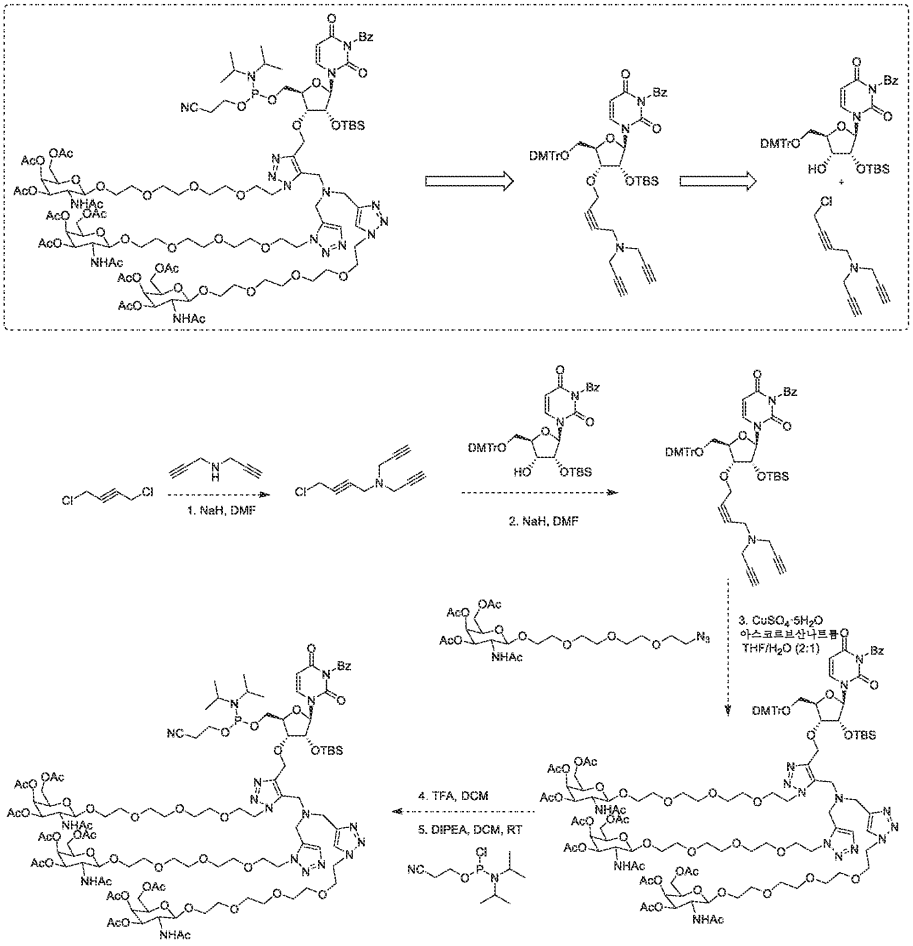
[1089]

[1090] 본 개시내용의 범주 내에 속하는 예시적인 화합물은 하기 반응식에 따라 합성될 수 있다:



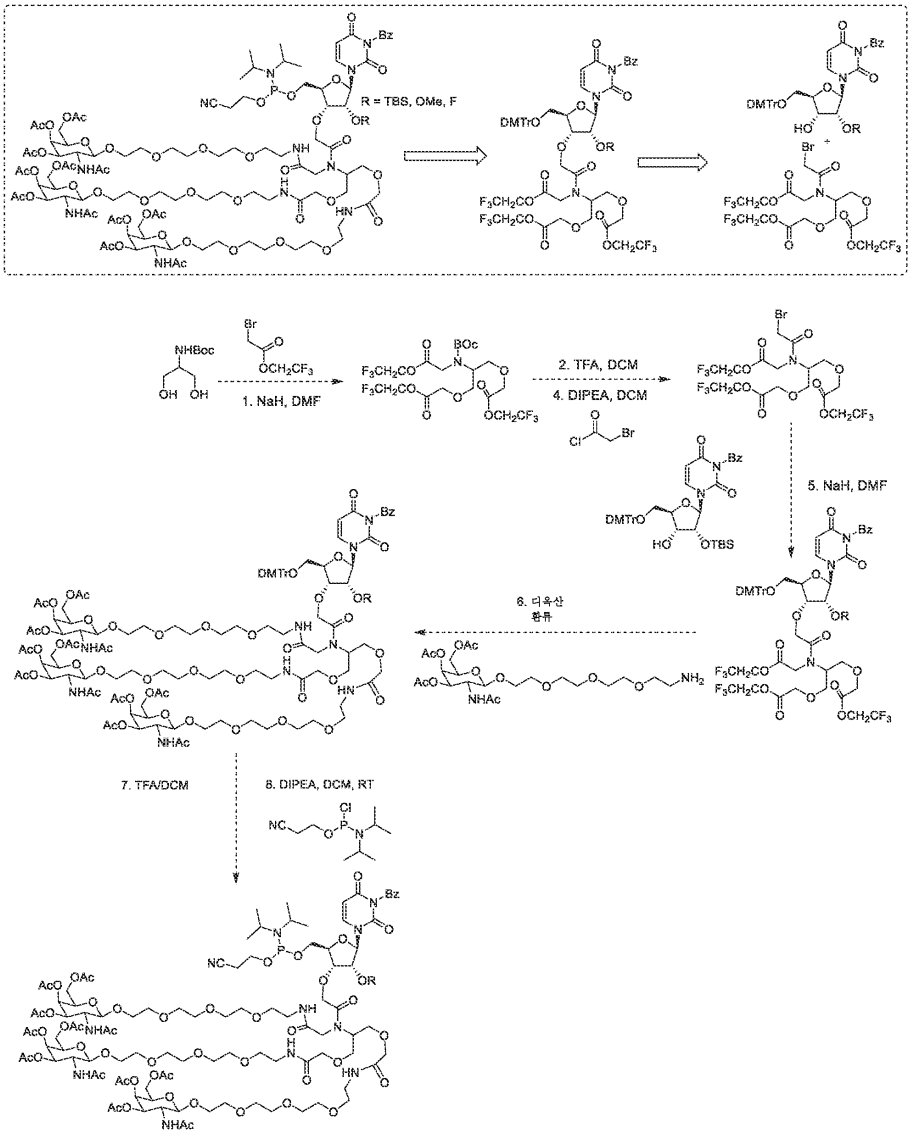
[1091]

[1092] 비대칭 트리-안테나 3'-트리아졸 GalNAc-링커의 합성:

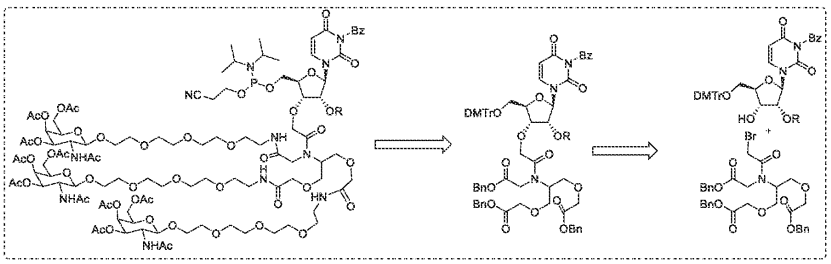


[1093]

[1094] 비대칭 삼중-안테나 3'-GalNAc-아미드 링커의 합성:

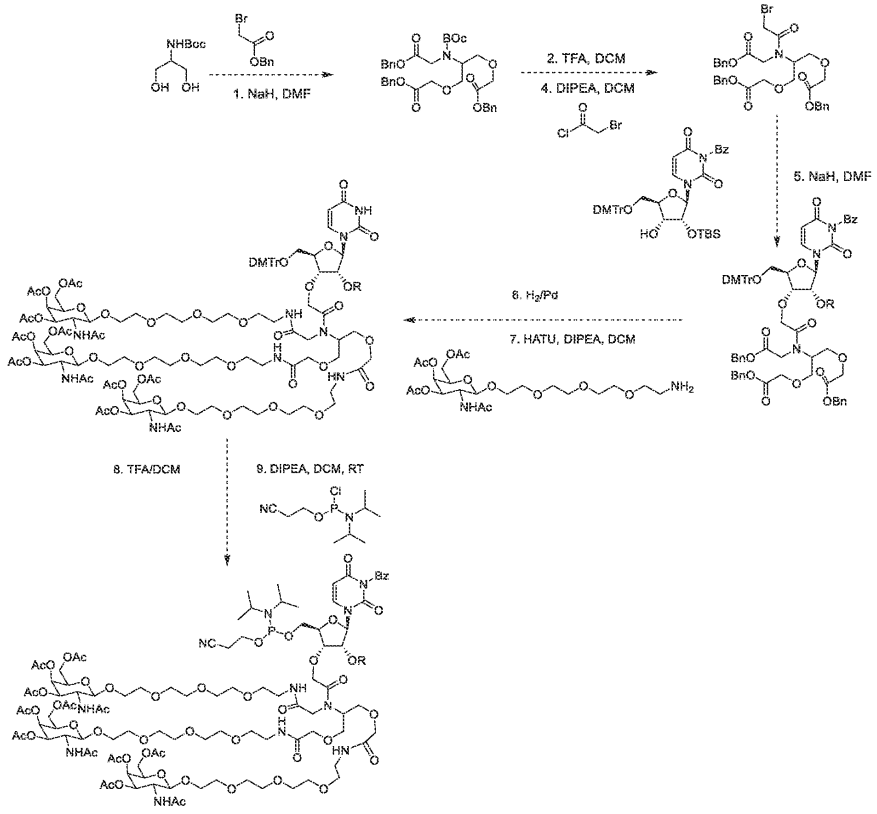


[1095]



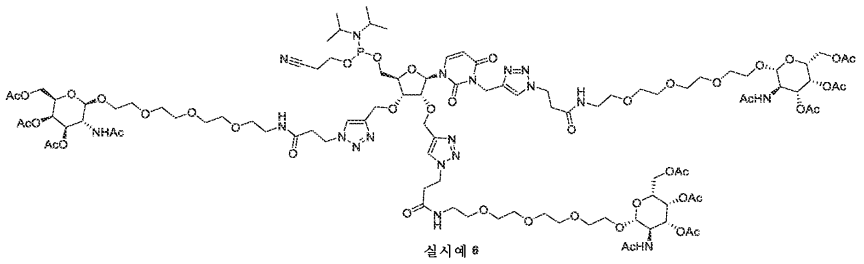
[1096]

[1097] 본 개시내용의 범주 내에 속하는 예시적인 화합물은 하기 반응식에 따라 합성될 수 있다:



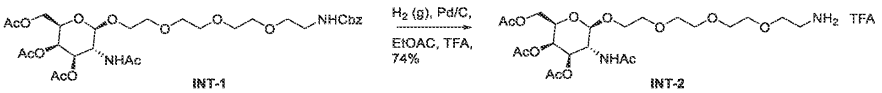
[1098]

[1099] 실시예 6



[1100]

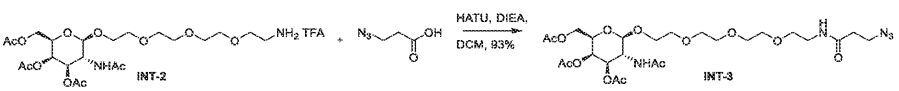
[1101] 중간체 2 (INT-2).



[1102]

[1103] 아르곤 하에 EtOAc (200 mL) 및 TFA (3 mL) 중 INT-1 (8.5 g, 12.94 mmol, 1 당량)의 용액에 Pd/C (1.377 g, 10 wt %, 1.294 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 둥근 바닥 플라스크를 H_2 기체로 플러싱한 다음, 현탁액을 H_2 (1 atm) 하에 밤새 교반하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 구배 0-20% MeOH를 사용하여 정제하여 INT-2 (5.9 g, 74%)를 수득하였다.

[1104] 중간체 3 (INT-3).

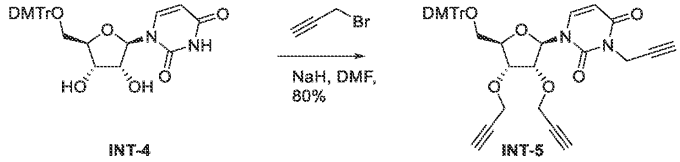


[1105]

[1106] 0℃에서 DCM (50mL) 중 INT-2 (3.5 g, 5.649 mmol, 1 당량) 및 3-아지도프로피온산 (0.975 g, 8.474 mmol, 1.5

당량)의 용액에 HATU (3.222 g, 8.474 mmol, 1.5 당량)에 이어서 DIPEA (9.84 mL, 56.492 mmol, 10 당량)를 연속적으로 적가하였다. 반응물을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물의 첨가에 의해 켄칭하고, 생성물을 DCM과 H_2O 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc 중 구배 0-10% MeOH를 사용하여 정제하여 INT-3 (3.27 g, 93%)을 수득하였다.

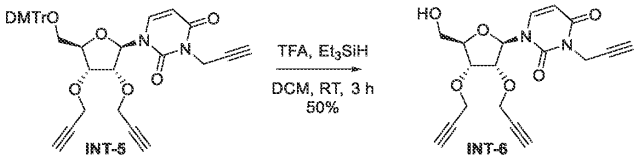
[1107] 중간체 5 (INT-5).



[1108]

[1109] 무수 DMF (15 ml) 중 INT-4 (1 g, 1.832 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 0℃에서 NaH 60 w% (220 mg 5.495 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 프로파르길 브로마이드 (0.68 mL, 4.579 mmol, 2.5 당량)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 건조 (Na_2SO_4)시킨 다음, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 정제하여 INT-5 (919 mg 80%)을 고체로서 수득하였다. LCMS ESI +: m/z = 683 [M+Na]+.

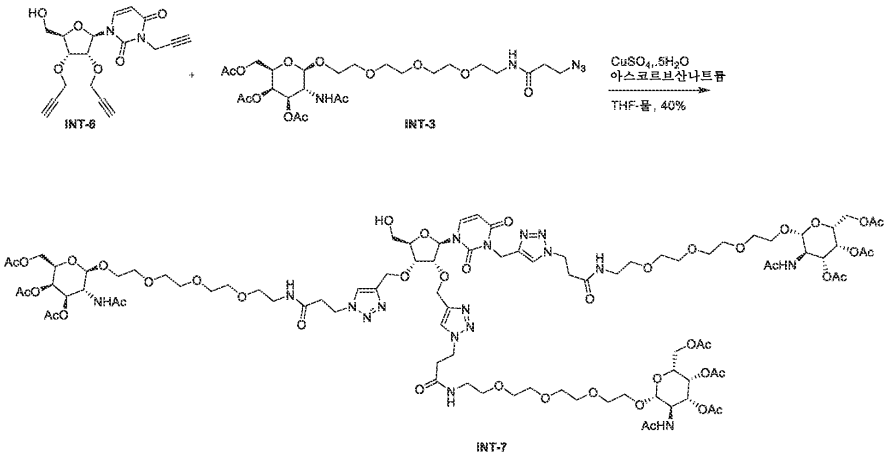
[1110] 중간체 6 (INT-6).



[1111]

[1112] 실온에서 DCM (10 mL) 중 INT-5 (400 mg, 0.606 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (0.1 mL, 1.33 mmol, 2.20 당량) 및 Et_3SiH (0.1 mL, 0.667 mmol, 1.1 당량)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, DCM (50 mL)으로 희석하였다. 유기 상을 $NaHCO_3$ (50 mL)에 이어서 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 구배 0-100% EtOAc를 사용하여 정제하여 INT-6 (200 mg, 50%)을 고체로서 수득하였다. LCMS ESI +: m/z = 359 [M+H]+.

[1113] 중간체 7 (INT-7).

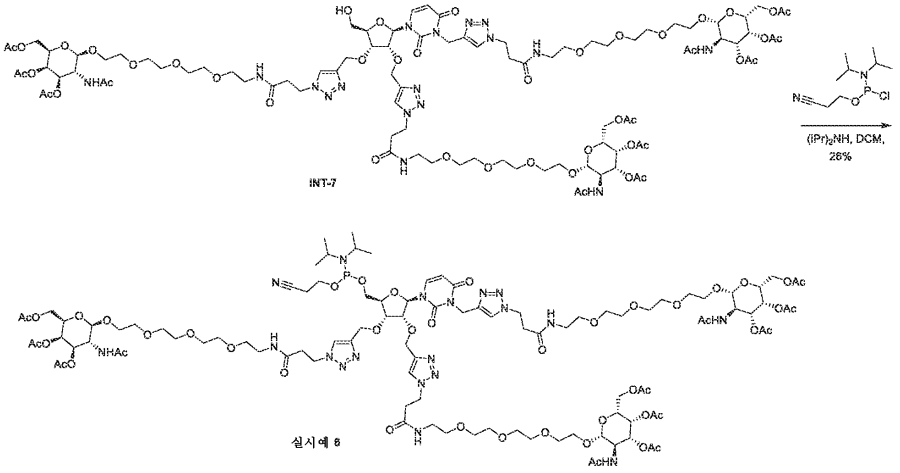


[1114]

[1115] 0℃에서 THF (1 mL) 중 INT-6 (8 mg, 0.022 mmol, 1 당량) 및 INT-3 (62 mg, 0.101 mmol, 4.5)의 교반 혼합물

에 물 (0.25 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (17 mg, 0.067 mmol, 3 당량)의 용액에 이어서 물 (0.25 mL) 중 아스코르브산 나트륨 (15 mg, 0.078 mmol, 3.5 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 포화 $NaHCO_3$ (10 mL)로 희석한 다음, DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득된 조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 구배 0-30% MeOH를 사용하여 정제하여 INT-7 (20 mg 40%)을 고체로서 수득하였다. LCMS ESI +: m/z = 2239 [M+Na]+.

[1116] 실시예 6.

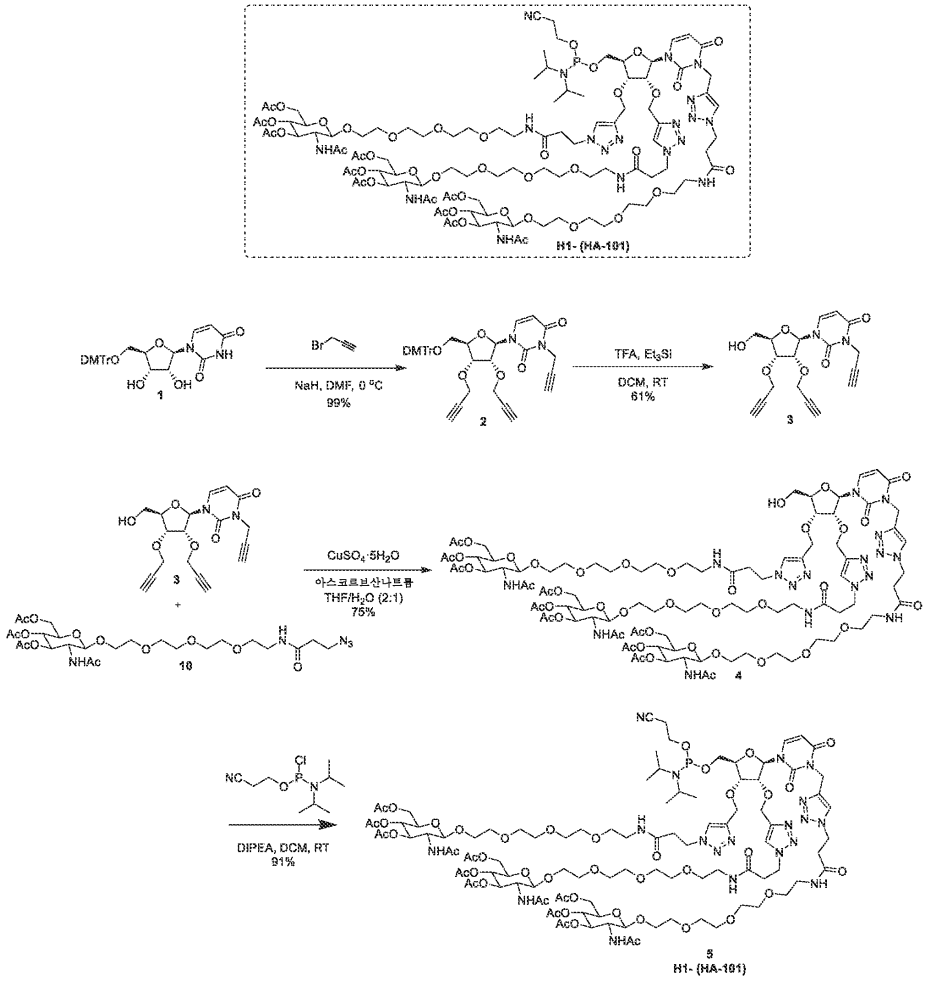


[1117]

[1118] 0℃에서 DCM (10 ml) 중 INT-7 (70 mg, 0.032 mmol, 1 당량)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.013 mL, 0.076 mmol, 2.4 당량)에 이어서 시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.008 mL, 0.038 mmol, 1.2 당량)를 연속적으로 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 또 다른 부분의 디이소프로필에틸아민 (0.013 mL, 0.076 mmol, 2.4 당량)에 이어서 시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.008 mL, 0.038 mmol, 1.2 당량)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)으로 희석하고, 생성물을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 구배 0-30% MeOH를 사용하여 정제하여 실시예 6 (10 mg, 26%)을 고체로서 수득하였다. LCMS ESI +: m/z = 2439 [M+Na]+. ^{1}H 및 ^{31}P NMR은 목적 생성물의 구조와 일치한다.

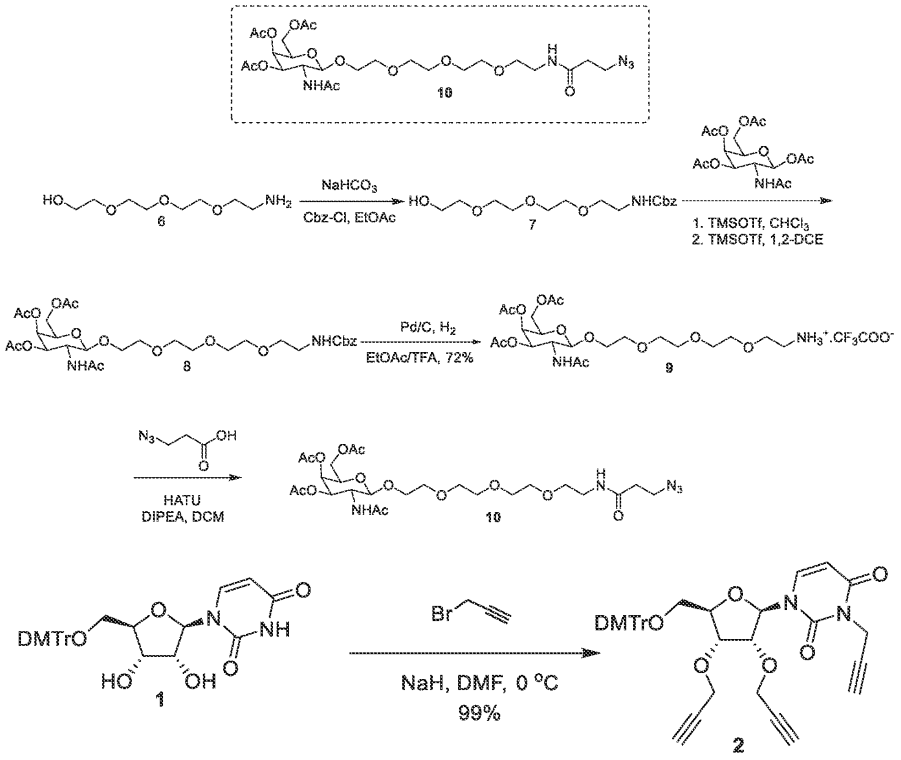
[1119] 실시예 7

반응식 1: H1- (HA-102)의 합성



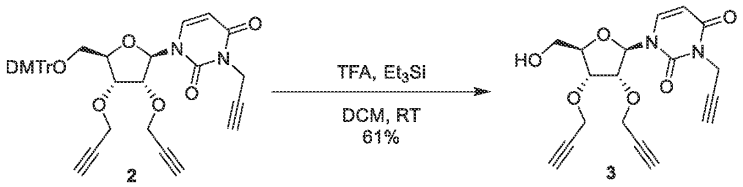
[1120]

반응식 2: 아지드-12의 합성



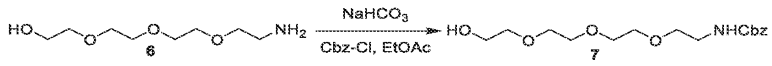
[1121]

[1122] 무수 DMF (100 ml) 중 화합물 1 (10.08 g, 18.462 mmol, 1 당량)의 교반 및 냉각된 (0℃) 용액에 NaH 60 w% (2.58 mg 64.615 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 프로파르길브로마이드 (8.236 mL, 55.38 mmol, 3 당량)를 적가하고, 교반을 0℃에서 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하고, 물 2X100 mL 및 염수 100 mL로 세척하고, 건조 ($Na2SO_4$)시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-70% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 트리-프로파르길 2 (12.1 g 99%)를 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 NMR 및 LCMS (m/z 684 M+Na)에 의해 확인하였다.



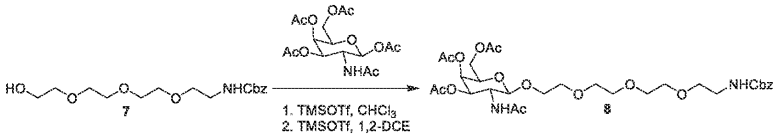
[1123]

[1124] DCM (30 mL) 중 DMT 에테르 2 (4.1 g, 6.212 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (1.09 mL, 14.288 mmol, 2.30 당량)를 첨가하였다. 용액의 색상은 적색으로 변하였다. Et_3SiH (1.09 mL, 6.833 mmol, 1.1 당량)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 탈보호를 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ (100 ml)로 희석하고, DCM (2 x 200 ml)으로 추출하고, 유기 상을 $NaHCO_3$ (50 ml), 염수 (100 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 0-100% EtOAc 구배를 사용하여 정제하여 목적 생성물 3 (1.35 g, 61%)을 고체로서 수득하였다. LCMS ESI + m/z 359 $[M+H]^+$.



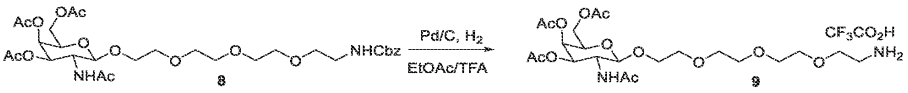
[1125]

[1126] H_2O 250 mL 중 EtOAc (250 mL) 중 상업적으로 입수가능한 아미노 알콜 6 (50.0 g, 258.75 mmol, 1당량)의 혼합물에 $NaHCO_3$ (30.4 g, 362.25 mmol, 1.4 당량)를 첨가하고, 이어서 CbzCl (36.8 mL, 258.75 mmol, 1 당량)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 후처리: 유기 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (80 mlX2)로 추출하고, MgSO4 상에서 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 30%에서 50% EtOAc/Hept를 사용하여 정제하여 화합물 7 (72 g, 85% 수율)을 시럽으로서 수득하였다.



[1127]

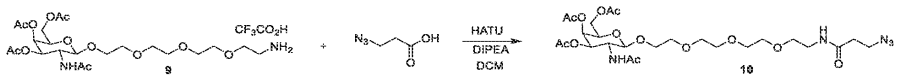
[1128] 실온에서 1,2-디클로로에탄 (50 mL) 중 상업적으로 입수가능한 GalNAc 아세테이트 (10 g, 25.68 mmol, 1 당량)의 현탁액에 TMSOTf (6.5 mL, 35.96 mmol, 1.4 당량)를 3분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서 혼합물을 50℃로 가온하고, 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 화합물 7 (11.8 g, 35.957 mmol, 1.4 당량), 4A 분자체 (10 g)를 첨가하고, 이어서 TMSOTf (1.2 ml, 6.42 mmol, 0.25 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 여과하고, 여과물을 염수 (100 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)로 세척하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.



[1129]

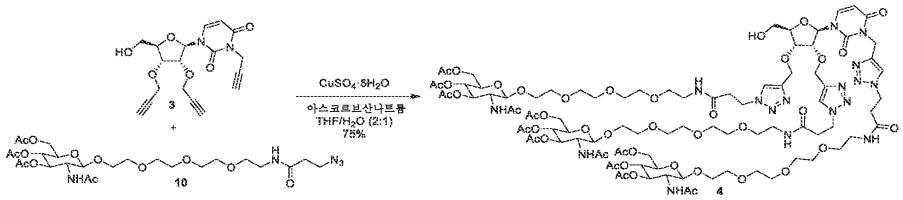
[1130] EtOAc (200 ml) 및 TFA (3ml) 중 GalNAc-PEG4-NHCbz 8 (8.5 g, 12.9 mmol, 1 당량)의 용액에 Pd/C (1.38 g, 10 wt %, 1.3 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 H_2 (1 atm) 하에 밤새 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 구배 0-

20% MeOH를 사용하여 정제하여 GalNAc-PEG4-NH_2.TFA 9 (5.90 g, 74%)를 점착성 고체로서 수득하였다.



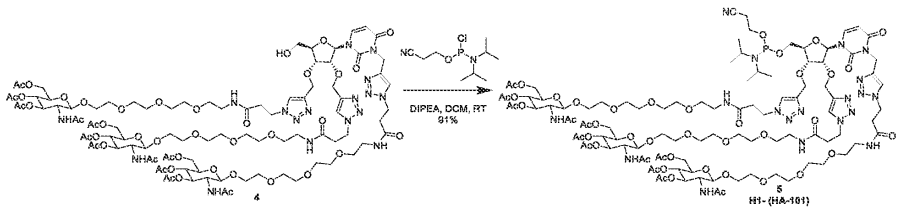
[1131]

[1132] 0℃에서 DCM (100 ml) 중 GalNAc-PEG4-NH_2.TFA 9 (6.0 g, 9.6 mmol, 1 당량) 및 3-아지도아세트산 (1.6 g, 14.5 mmol, 1.5 당량)의 용액에 HATU (5.5 g, 14.5 mmol, 1.5 당량)에 이어서 DIEA (16.9ml, 96.8 mmol, 10 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O의 첨가에 의해 켄칭하였다. 조 반응 혼합물을 DCM과 1 N HCl 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 EtOAc 중 구배 0-10% MeOH를 사용하여 정제하여 목적 생성물 10 (4.95 g, 83%)을 오일로서 수득하였다. LCMS ESI + m/z = 620 $[M+H]^+$.



[1133]

[1134] THF (40 mL) 중 알킨 3 (585 mg, 1.634 mmol, 1 당량) 및 아지드 10 (3.136 g, 5.066 mmol, 3.1 당량)의 교반 및 냉각된 0℃ 용액에 물 (10 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.408 g, 1.634 mmol, 1 당량)에 이어서 물 (10 mL) 중 아스코르브산나트륨 (0.485 g, 2.451 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물 형성 및 알킨의 완전한 소멸을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ (100 mL)로 희석하고, DCM 2 x 200 mL로 추출하고, 염수 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 생성된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-30% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 생성된 고체를 톨루엔과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 트리스-트리아졸 4 (2.75 g 75%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (m/z 1109 M +/2) 및 NMR은 생성물에 상응한다.

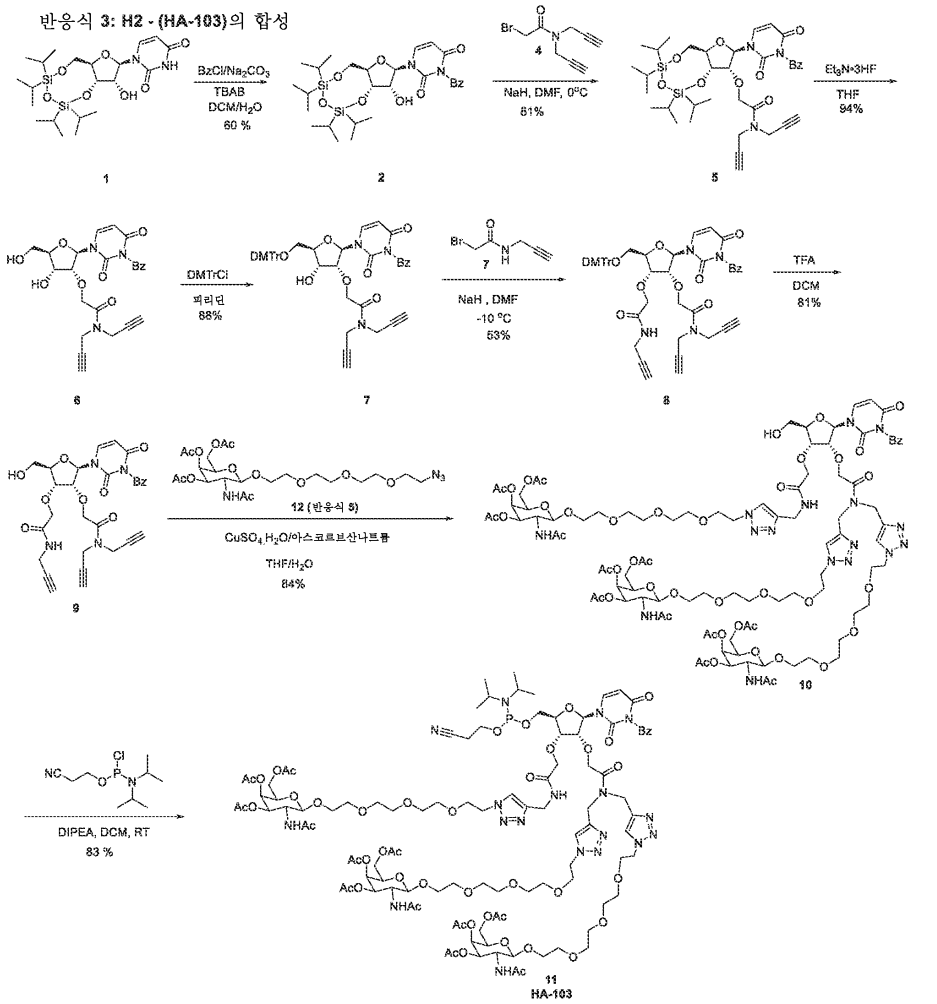


[1135]

[1136] DCM (20 mL) 중 알콜 4 (2.7 g, 1.218 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (1.37 mL, 7.9 mmol, 6.5 당량)의 교반 용액에 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.8 mL 3.65 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL)으로 켄칭하고, DCM (2 x 100) ml로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, N_2SO_4 상에서 건조시키고, 조 생성물을 증발시키고, 사전-평형화된 (2% Et_3N-DCM) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (50 g 20 μm) 상에 로딩하였다. 조 생성물을 첨가제로서 2% Et_3N을 함유하는 0-10% MeOH/DCM을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 포스포르아미다이트 5 (2.75 g 93%)를 백색 고체로서 수득하였다. HPLC에 의한 91% 순도, P31-NMR, 질량 (m/z 2439 M+Na), H1-NMR 및 LCMS, HPLC는 생성물에 상응함.

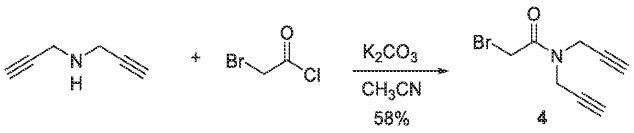
[1137] 실시예 8

반응식 3: H2 - (HA-103)의 합성

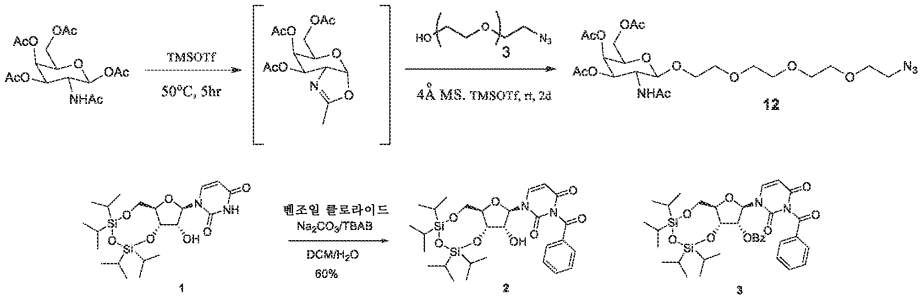


[1138]

반응식 4: 시약 4의 합성



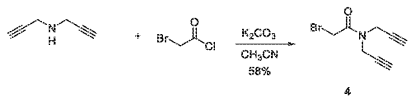
반응식 5: GalNAc-PEG-4-아지드 10의 합성



[1139]

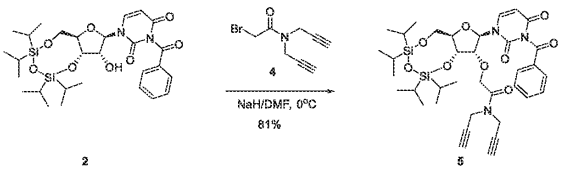
[1140] 알콜 1 (10.0 g, 20.54 mmol, 1 당량), Na_2CO_3 (15.239 g, 143.776 mmol, 7 당량) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.265 g, 0.822 mmol, 0.04 당량)를 CH_2Cl_2 (200 mL) 및 H_2O (400 mL)의 2상 혼합물 중에서 교반하였다. 벤조일 클로라이드 (3.099 mL, 26.71 mmol, 1.3 당량)를 반응물에 첨가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하였다. 수성 상을 분리하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을

무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 1,2-디클로로에탄 (50 mL) 중에 용해시키고, 60℃에서 20분 동안 가열하였다. 이어서 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-30% EtOAc를 사용하여 정제하여 7.3 g (60%)의 생성물 2를 백색 고체로서 수득하였다. 화합물 3은 주요 부산물이다.



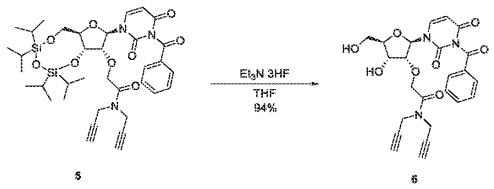
[1141]

[1142] 0℃에서 CH_3CN (100 mL) 중 디-프로파르길아민 (5 g, 53.688 mmol, 1 당량) 및 K_2CO_3 (37.1 g, 268.44 mmol, 5 당량)의 현탁액에 브로모아세틸 클로라이드 (4.471 mL, 53.688 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, CC (0%→30% EtOAc-헥산)로 정제하여 6.7 g의 생성물 4 (58%)를 황색 오일로서 수득하였다.



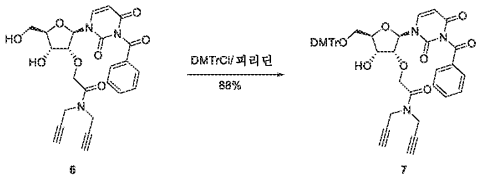
[1143]

[1144] 0℃에서 DMF (25 mL) 중 알콜 2 (7.1 g, 12.017 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 아미드 4 (3.86 g, 18.026 mmol, 1.5 당량)에 이어서 NaH (0.625 g, 미네랄 오일 중 60%, 15.622 mmol, 1.3 당량)를 2 부분으로 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 45분 동안 교반한 다음, H_2O를 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0에서 40% EtOAc를 사용하여 정제하여 생성물 5 7.1 g (81%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[1145]

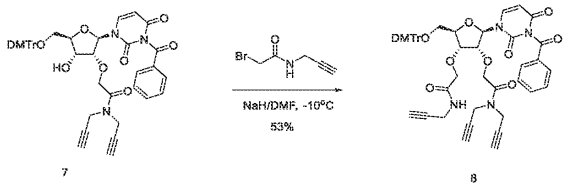
[1146] THF (100 mL) 중 비스-알킨 5 (7.2 g, 9.945 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 $Et_3N \cdot 3HF$ (6.484 mL, 39.781 mmol, 4 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, MeOH를 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO3 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 0 내지 5% MeOH를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4.5 g의 생성물 6 (94%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[1147]

[1148] 알콜 6을 톨루엔 (1 x 50 mL)과의 공비 증류에 의해 건조시켰다. 무수 피리딘 (50 mL) 중 알콜 6 (6.4 g, 13.293 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 DMTrCl (5.855 g, 17.281 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 조 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헥

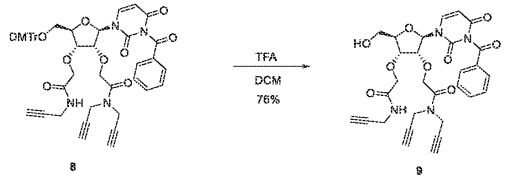
산 중 0-50% EtOAc에 의해 2회 정제하여 9.8 g 생성물 7 (88%)을 백색 고체로서 수득하였다.



7 8

[1149]

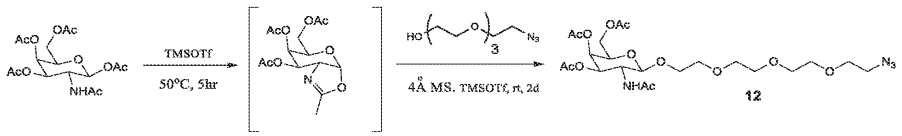
[1150] -10℃에서 DMF (40 mL) 중 DMTr 에테르 7 (6.0 g, 7.655 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 NaH (459 mg, 미네랄 오일 중 60%, 11.482 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 이어서 DMF (5 mL) 중 2-브로모-N-(프로프-2-인-1-일)아세트아미드 (2.695 g, 15.309 mmol, 2 당량; 신토닉스)를 즉시 첨가하였다. 반응물을 -10℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 H_2O의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (2 X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0 내지 60% EtOAc를 사용하여 정제하여 생성물 8 3.56 g (53%)을 백색 고체로서 수득하였다.



8 9

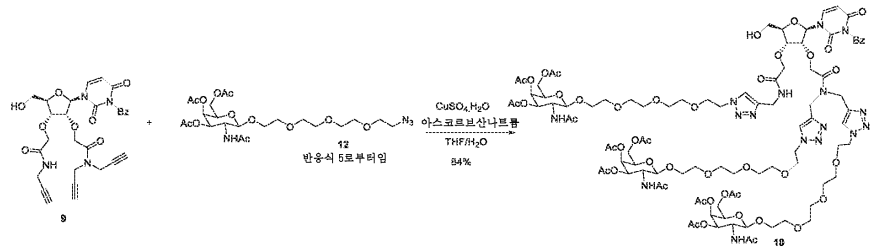
[1151]

[1152] 실온에서 DCM (50 mL) 중 DMT 에테르 8 (3.56 g, 4.05 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (0.93 mL, 12.15 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 추가의 TFA (0.31 mL, 4.05 mmol, 1.0 당량)를 반응물에 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$를 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$와 DCM 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (1x)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0-10% MeOH를 사용하여 정제하여 1.89 g의 생성물 9 (81%)를 백색 고체로 수득하였다.



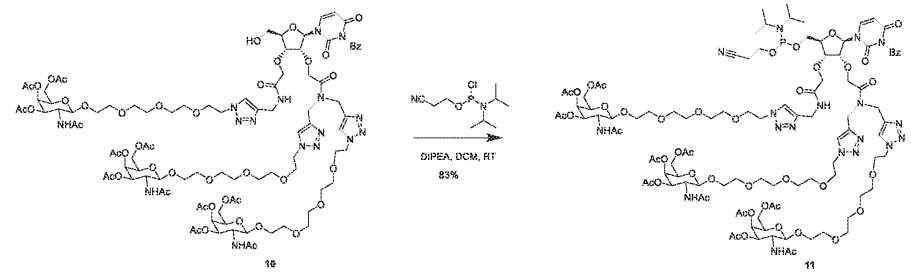
[1153]

[1154] 실온에서 1,2-디클로로에탄 (300 mL) 중 상업적으로 입수가능한 GalNAc-아세테이트 (64 g, 164.20 mmol, 1.2 당량)의 현탁액에 TMSOTf (29.7 mL, 164.21 mmol, 1.2 당량, d:1.228)를 5분에 걸쳐 첨가한 다음, 혼합물을 50℃로 가온하고, 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 4A MS (60 g)에 이어서 상업적으로 입수가능한 HO-PEG-6-N_3 (30.0 g, 136.84 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, TMSOTf (7.4 mL, 41.05 mmol, 0.3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 후처리: 반응 혼합물을 여과하고, DCM (50mL)으로 세척하였다. 여과물을 염수 (100mL) + 포화 $NaHCO_3$ (150 mL)에 부었다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL) + 포화 $NaHCO_3$ (100 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 50% EtOAc/Hept에서 EtOAc에서 1% -6% MeOH/EtOAc를 사용하여 정제하였다. 아지드 12 37.2 g (60%)을 연황색 시럽으로서 수득하였다.



[1155]

[1156] 0℃에서 THF (30 mL) 중 알콜 9 (2.0 g, 3.469 mmol, 1 당량) 및 아지드 12 (6.089 g, 11.1 mmol, 3.2 당량)의 용액에 물 (7.5 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.260 g, 1.041 mmol, 0.3 당량)의 용액 및 물 (7.5 mL) 중 아스코르브산 나트륨 (0.309 g, 1.561 mmol, 0.45 당량)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 5분 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 가온하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$으로 세척하였다. 수성 상을 DCM (4 X)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0-20% MeOH에 의해 정제하여 6.46 g 트리아졸 10 (84%)을 황색 고체로서 수득하였다.

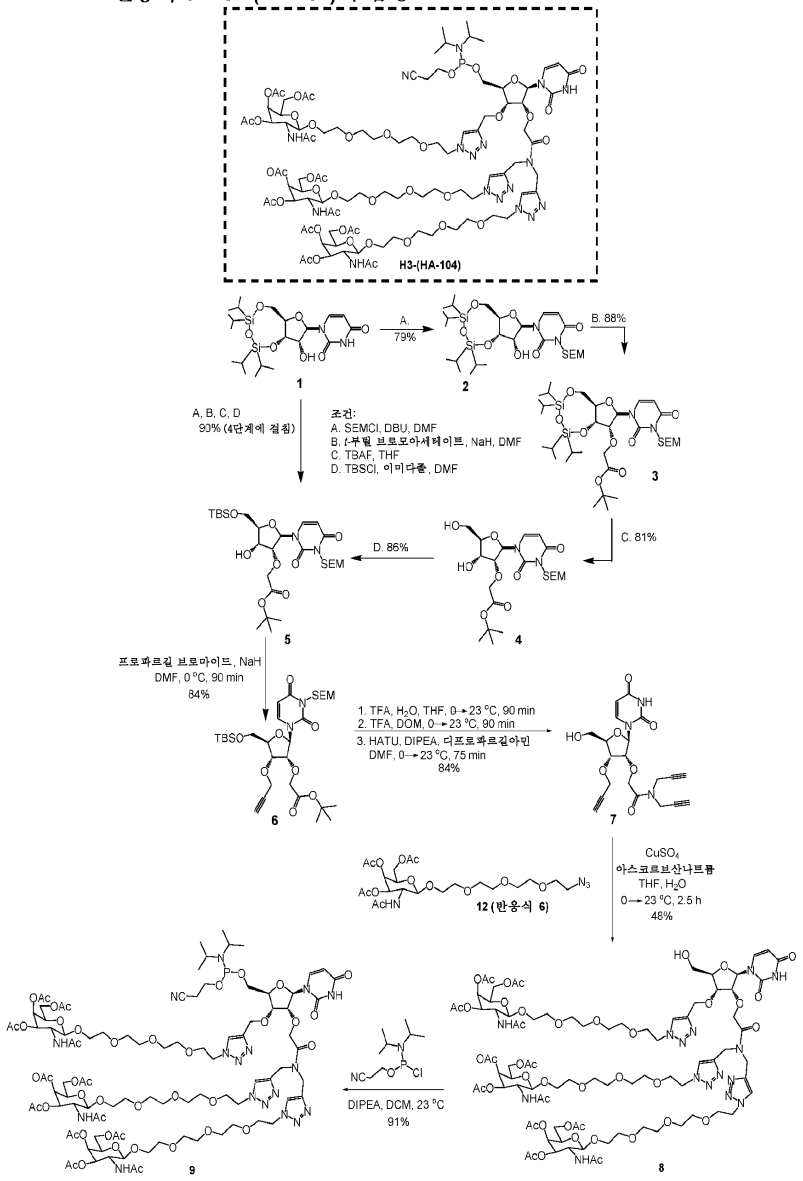


[1157]

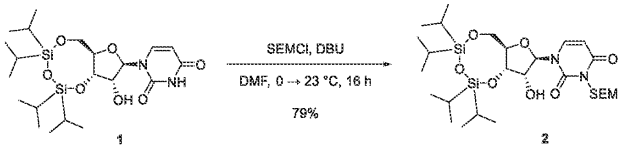
[1158] 무수 DCM (100 mL) 중 트리아졸 10 (6.1 g, 2.745 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (3.108 mL, 17.843 mmol, 6.5 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (1.837 mL, 8.235 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, DCM과 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. DCM 상을 수집하였다. 수성 상을 DCM (1x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 사전-평형화된 (2% Et_3N-DCM) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (50 g, 20 μm) 상에 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 첨가제로서 2% Et_3N을 함유하는 0-5-10% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 5.51 g 포스포르아미다이트 11 (83%)(97% 순도 HPLC)을 수득하였다.

[1159] 실시예 9

반응식 6: H3 - (HA-104)의 합성

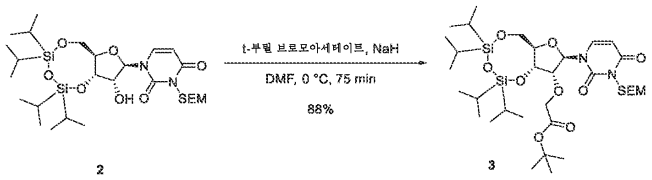


[1160]



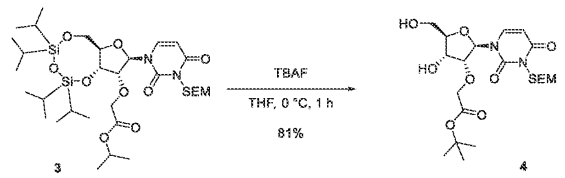
[1161]

[1162] SEMCl (3.3 mL, 18.5 mmol, 1.2 당량)을 DMF (50 mL) 중 알콜 1 (7.5 g, 15.4 mmol, 1 당량) 및 DBU (3.5 mL, 23 mmol, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 빙수조에 두어 밤새 실온으로 천천히 가온하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 에틸-아세테이트 헥산 (5:1, 350 mL)으로 희석하고, 차가운 교반수 (500 mL)에 부었다. 유기 층을 물 (2 x 300 mL), 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (200 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트-헥산 (5:1, 250 mL)의 단일 부분으로 개별적으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 무색 오일 (10 g)을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50 g, 구배: 헥산 중 에틸 아세테이트, 0→15% [3CV], 15% [3CV], 15→20% [4CV], 20% [2CV], 20→25%[3CV], 25%[4CV])에 의해 정제하여 알콜 2를 무색 오일 (7.5 g, 79%)로서 수득하였다. TLC (헥산 중 25% 에틸 아세테이트). LCMS: ESI + m/z 639.45 $[M+Na]^+$.



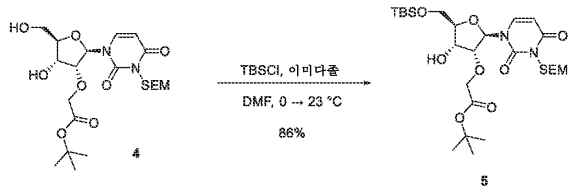
[1163]

[1164] 알콜 2 (7.5 g, 12.2 mmol, 1 당량)를 35℃에서 감압 하에 무수 톨루엔 (20 mL)으로부터의 농축에 의해 공비 건조시켰다. 생성된 오일을 DMF (50 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. t-부틸 브로모아세테이트 (4.5 mL, 26 mol, 2.5 당량)를 첨가하고, 이어서 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 608 mg, 15.2 mmol, 1.25 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 유지하였다. 70분 후, 추가의 수소화나트륨 (230 mg, 5.8 mmol, 0.5 당량)을 고체로서 단일 부분으로 첨가하였다. 2.5시간의 총 반응 시간 후, 반응 혼합물을 메탄올 (2 mL)로 켄칭한 다음, 교반하는 에틸 아세테이트-헥산 (4:1, 250 mL) 및 25% 포화 수성 염화나트륨 용액 (500 mL)에 즉시 부었다. 유기 층을 10% 포화 수성 염화나트륨 용액 (2 x 250 mL), 물 (100 mL), 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트-헥산 (4:1, 250 mL)의 단일 부분으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 무색 잔류물 (12.2 g)을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 헥산 중 에틸 아세테이트, 구배: 0%[2CV], 0→5%[2CV], 5%[1CV], 5→10%[5CV], 10% [1CV], 10→15%[3 CV, 부차 용리, 이어서 주요], 15%[1CV], 15→20%[1CV], 20%[5CV])에 의해 정제하여 에스테르 3 (7.8 g, 88%)을 무색 오일로서 수득하였다. TLC (20% EtOAc/헥산). LCMS: ESI + m/z 753.41 $[M+Na]^+$.



[1165]

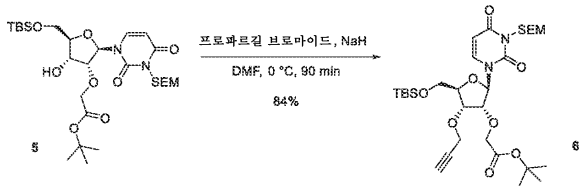
[1166] TBAF (THF 중 1.0 M, 30 mmol, 2.8 당량)를 THF (100 mL, 0.1 M) 중 디실록산 3 (7.8 g, 10.7 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 6시간 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 수용액 (250 mL)에 붓고, DCM (3 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (250 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (150 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 개별적으로 DCM (150 mL)의 단일 부분으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 무색 오일 (10 g)을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50 g, 구배: 헥산 중 에틸 아세테이트, 0→60% [7CV], 60→75% [2CV], 75% [2CV], 75→85% [2CV], 85% [4 CV])에 의해 정제하여 디올 4 (4.2 g, 81%)를 점착성 백색 발포체로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z 511.09 $[M+Na]^+$.



[1167]

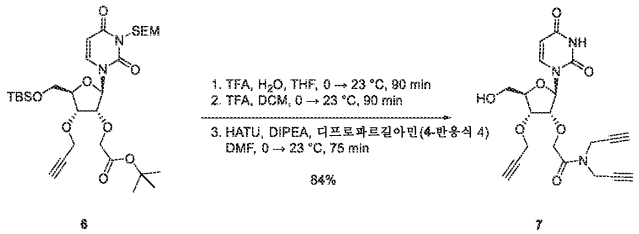
[1168] 디올 4 (4.2 g, 8.6 mmol, 1 당량)를 35℃에서 무수 DCM (10 mL) 및 톨루엔 (20 mL)으로부터의 농축에 의해 공비 건조시켰다. TBSCl (1.56 g, 10.4 mmol, 1.2 당량)을 고체로서 DMF (40 mL) 중 디올 4 및 이미다졸 (1.17 g, 17.2 mmol, 2 당량)의 용액에 0℃에서 1 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 교반되도록 하였다. 20시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트-헥산 (5:1, 250 mL)으로 희석한 다음, 교반하는 냉수 (400 mL)에 부었다. 유기 층을 물 (3 x 300 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (250 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트-헥산 (5:1 150 mL)의 단일 부분으로 개별적으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 잔류물 (6.6 g)을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50 g, 60 uM, 구배: 헥산 중 에틸 아세테이트, 0→10%[3CV], 10%[6CV], 10→25%[5 CV], 25%[4CV])에 의해 정제하여 알콜 5를 수득하였다. 혼합된 분획 (1.1 g)을 실리카 겔 상에서 플

래쉬 칼럼 크로마토그래피 (25 g, 60 uM, 구배: 헥산 중 에틸 아세테이트, 0→5%[3CV], 5%[5CV], 5→10%[8CV], 10% [5CV])에 의해 재정제하여 추가의 알콜 5를 수득하였으며, 이를 보다 초기의 순수한 분획과 합하여 알콜 5 (4.43 g, 85.5% 수율)를 무색 점착성 오일로서 수득하였다. TLC (25% EtOAc/헥산). LCMS: ESI + m/z 625.25 $[M+Na]^+$.



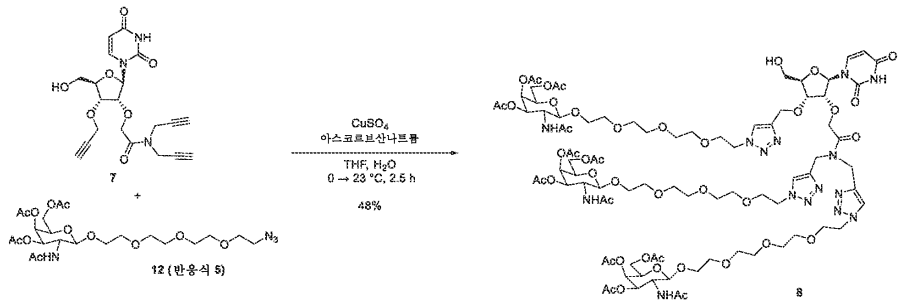
[1169]

[1170] 알콜 5 (4.43 g, 7.18 mmol, 1 당량)를 감압 하에 무수 톨루엔 (10 mL)으로부터 농축에 의해 공비 건조시켰다. 생성된 잔류물을 무수 DMF (35 mL, 0.2 M) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중 80% w/w, 2.4 mL, 22 mmol, 3 당량)를 첨가하고, 이어서 고체로서 NaH (431 mg, 10.8 mmol, 1.5 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 1시간 후, 추가의 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중 80% w/w, 1.6 mL, 11 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 이어서 고체로서의 NaH (144 mg, 3.6 mmol, 0.5 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 1시간 후 (총 반응 시간 2시간), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트-헥산 (5:1, 350 mL)으로 희석하고, 10% 포화 염수 (3 x 350 mL), 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (250 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트-헥산 (5:1, 150 mL)의 단일 부분으로 개별적으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 갈색 오일 (5.2 g)을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50 g, 60 μm, 용리액: 헥산 중 에틸 아세테이트, 0%[2CV], 0→7%[5CV], 7%[4CV], 7→12%[3CV], 12%[2CV], 12→15%[2CV], 15% [3CV])로 정제하여, 알킨 6 (3.85 g, 83.7%)을 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z 663.36 $[M+Na]^+$.



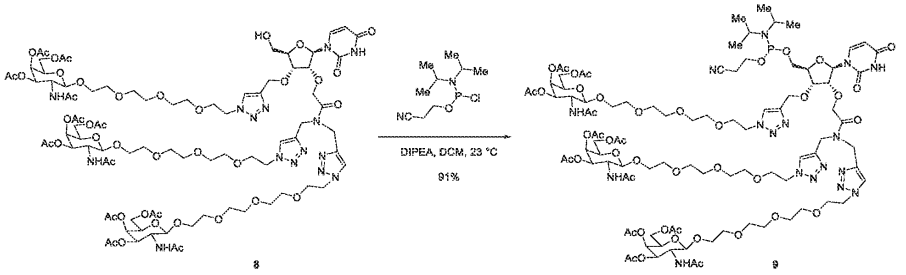
[1171]

[1172] TFA (2.5 mL)를 THF (10 mL) 및 H_2O (2.5 mL) 중 알킨 6 (0.98 g, 1.53 mmol, 1 당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 빙수조로부터 제거하고, 실온에서 교반되도록 하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 37℃에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, TFA (5 mL)를 첨가하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 37℃에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (2 mL) 및 톨루엔 (2 mL)으로 희석한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 갈색 오일을 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, DIPEA (1.3 mL, 7.65 mmol, 5 당량), 디프로파르길 아민 (0.8 mL, 7.65 mmol, 5 당량), 및 HATU (1.098 g, 2.89 mmol, 1.9 당량)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙수조로부터 제거하고, 실온에서 교반되도록 하였다. 75분 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트-헥산 (9:1, 50 mL) 및 1 N HCl (50 mL)로 희석하고, 5분 동안 격렬히 교반하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트-헥산 (9:1, 3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (2 x 50 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 개별적으로 에틸 아세테이트-헥산 (4:1, 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 황색 고체 (1.62 g)를 디클로로메탄 (~10 mL) 중에 현탁시키고, 플라스틱 프릿을 통해 여과하였다. 필터 케이크를 DCM (2x 10 mL)으로 세척하고, 합한 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물 (1 g)을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (25 g, 구배: 헥산 중 에틸 아세테이트, 0%[2CV]0→60%[5CV], 60%[2CV], 60→90%[3CV], 90%[4CV], 90→95%[3CV], 95%[4CV])에 의해 정제하여 아미드 7 (532 mg, 84%)을 회백색-발포체로서 수득하였다. LCMS: ESI + m/z 438.04 $[M+Na]^+$.



[1173]

[1174] 원액 및 반응을 위한 물 및 THF를 풍선으로부터 바늘을 통해 아르곤으로 15분 동안 폭기하였다. 트리스-알킨 (780 mg, 1.88 mmol, 1 당량) 및 아지드 (3.2 g, 5.9 mmol, 3.2 당량)를 아르곤 분위기 하에 두고, THF (18 mL) 중에 용해시키고, 아르곤으로 15분 동안 폭기하였다. 물 중 아스코르브산나트륨 및 황산구리 (2x 반응에 필요한 질량 및 부피)의 용액을 섬광 바이알에서 제조하고, 아르곤으로 15분 동안 폭기하였다. 물 (4.5 mL) 중 아스코르브산나트륨 (151 mg, 0.76 mmol, 0.4 당량)의 용액을 첨가한 다음, 물 (4.5 mL) 중 황산구리 5수화물 (94 mg, 0.38 mmol, 0.2 당량)의 용액을 THF 중 알킨 및 아지드의 용액에 0℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 5분 후, 반응-혼합물을 빙수조로부터 제거하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 2.5시간 후, 반응 혼합물을 감압 (50 torr) 하에 35℃에서 농축시켜 THF를 제거하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 50% 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (100 mL), 물 (100 mL), 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 개별적으로 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 회백색 발포체 (총 2.8 g)를 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (25 g, 고용량 20 μm 카트리지, 구배: 디클로로메탄 중 메탄올, 0%[2CV], 0→10%[4CV], 10→15%[8CV], 15%[13CV], 15→20%[5 CV], 20%[10CV])에 의해 재정제하여 클릭킹된 생성물 8 (1.86 g, 96% HPLC 순도, 48% 수율) 및 보다 낮은 순도 배치 (494 mg, 90% 순도, 12% 수율)를 수득하였다. LCMS: ESI + m/z 2082.8 $[M+Na]^+$.



[1175]

[1176] 알콜 8 (1.86 g, 0.903 mmol, 1 당량)을 회전증발기 상에서 감압 하에 35℃에서 무수 DCM (10 mL) 및 톨루엔 (15 mL)으로부터의 농축에 의해 공비 건조시키고, 플라스크의 슐렝크 포트를 통해 아르곤을 재충전하였다. 반응물을 위한 DCM을 아르곤으로 15분 동안 벌크로 폭기하였다. 알콜 8을 무수 DCM (30 mL) 중에 용해시킨 다음, DIPEA (1.1 mL, 6.3 mmol, 7 당량)를 첨가하고, 이어서 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필클로로-포스포르아미다이트 (0.60 mL, 2.7 mmol, 3 당량)를 적가하였다. HPLC 분석은 10분에서 완전 전환을 나타내었다. 25분 후, 반응 혼합물을 50% 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (50 mL)의 직접 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (50 mL - 약간의 에멀젼이 형성됨, 20 mL 포화 염화나트륨 용액을 첨가하여 파괴를 도움) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 개별적으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 백색 발포체 (3.2 g)를 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (25 g 고용량 20 μm 칼럼, 디클로로메탄 중 2% 트리에틸아민 3 CV로 사전-평형화됨, 구배: 일정한 2% 트리에틸아민, 디클로로메탄 중 메탄올, 0%[2CV], 0→4%[8CV], 4→5%[5CV], 5→7%[5CV], 7→10%[5CV], 10%[2CV])에 의해 정제하여 아미다이트를 수득하였다. 분획을 순도에 대해 HPLC에 의해 분석하였다: f14 (96%), f15 (94.5%), f16 (94%), f17 (91%), f18 (88%), f19 (86%), f22 (34%). 분획 f14-17을 합하여 아미다이트 9 (2.00 g, 93% HPLC 순도à→1.86 g, 91% 수율)를 백색 발포체 (1H 및 31P NMR은 깨끗한 -DMSO-d6임)로

서 수득하였다.



[1177]

[1178] 단계 1: SEMCl (0.87 mL, 4.9 mmol, 1.2 당량)을 무수 DMF (21 mL, 0.2 M) 중 디실록산 (2.00 g, 4.11 mmol, 1 당량) 및 DBU (0.92 mL, 6.2 mmol, 1.5 당량)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 플라스크를 빙수조에서 천천히 가온되도록 하였다. 17시간 후, 반응 혼합물을 교반 에틸 아세테이트-헥산 (5:1, 200 mL) 및 냉수 (200 mL)에 부었다. 유기 층을 물 (200 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (150 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트-헥산 (5:1, 200 mL)의 단일 부분으로 개별적으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

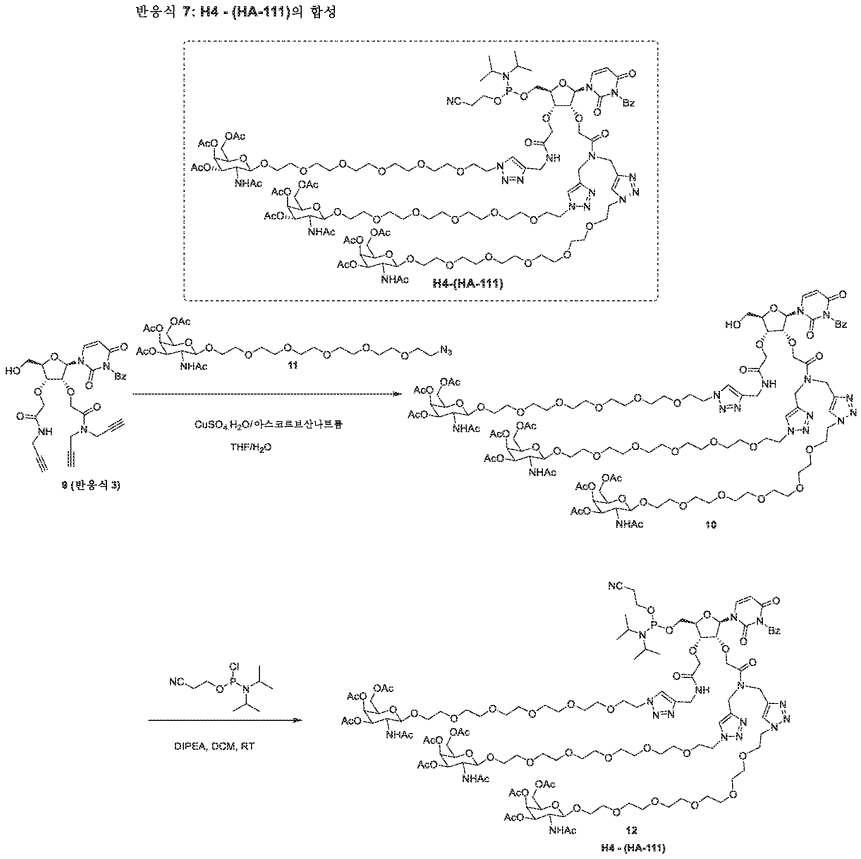
[1179] 단계 2: 생성된 잔류물을 무수 톨루엔 (20 mL)으로부터의 농축에 의해 공비 건조시켰다. 생성된 잔류물을 DMF (21 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, t-부틸 브로모아세테이트 (1.52 mL, 10.3 mmol, 2.5 당량) 및 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액, 329 mg, 8.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙수조에 두어 천천히 가온하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 메탄올 (0.5 mL)로 켄칭한 다음, 교반하는 에틸 아세테이트-헥산 (4:1, 150 mL) 및 10% 포화 수성 염화나트륨 용액 (200 mL)에 즉시 부었다. 유기 층을 10% 포화 수성 염화나트륨 용액 (2 x 100 mL), 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트-헥산 (4:1, 100 mL)의 단일 부분으로 개별적으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[1180] 단계 3: 생성된 잔류물을 THF (25 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, TBAF (THF 중 1.0 M, 10 mL, 10 mmol, 2.5 당량)를 첨가한 다음, 빙수조를 제거하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 교반하는 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (100 mL) 및 DCM (100 mL)에 부었다. 수성 층을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 마지막 유기 층을 이후의 추출을 위해 남겨두었다. 합한 처음 2개의 유기 추출물을 물 (100 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 보존된 DCM 층으로 개별적으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다.

[1181] 단계 4: 생성된 잔류물을 무수 톨루엔 (20 mL)으로부터의 농축에 의해 공비 건조시켰다. 생성된 잔류물을 DMF (15 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 이어서 이미다졸 (559 mg, 8.2 mmol, 2 당량) 및 TBSCl (619 mg, 4.1 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 빙수조를 제거하고, 반응물을 실온에서 교반되도록 하였다. 1.5시간 후, 추가의 이미다졸 (303 mg, 4.5 mmol, 1 당량) 및 TBSCl (325 mg, 2.2 mmol, 0.5 당량)을 첨가하였다. 추가로 30분 후, 반응 혼합물을 교반 에틸 아세테이트-헥산 (5:1, 150 mL) 및 냉수 (150 mL)에 부었다. 유기 층을 물 (2 x 150 mL), 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (150 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트-헥산 (5:1, 100 mL)의 단일 부분으로 개별적으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물 (5 g)을 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (50 g, 60 μm, 헥산 중 에틸 아세테이트, 0%[2CV], 0→8%[5CV], 8→15%[8CV], 15%[7CV], 15→30%[5CV], 30%[5CV])에 의해 정제하여 알콜 (2.25 g, 90%)을 무색 오일로서 수득하였다.

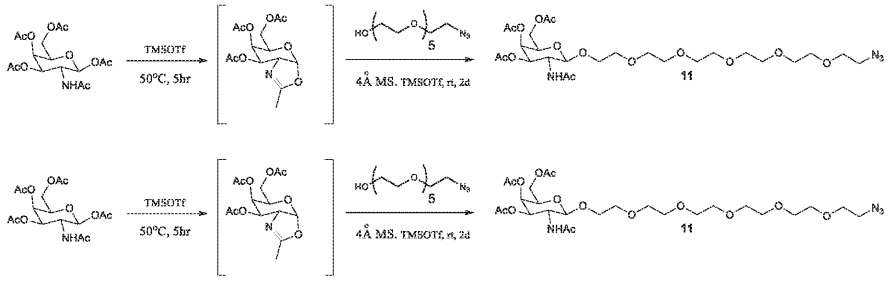
[1182] 실시예 10

반응식 7: H4 - (HA-111)의 합성



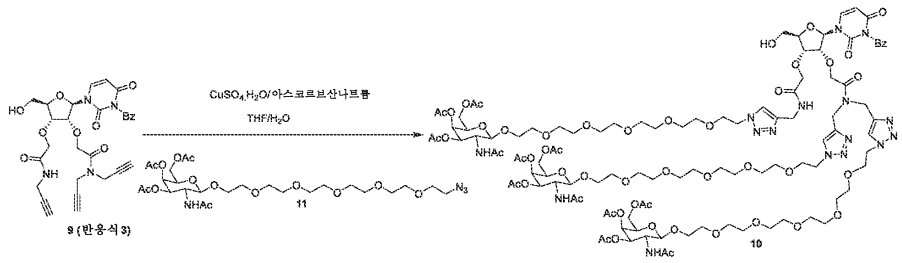
[1183]

반응식 8: 아지드 11의 합성



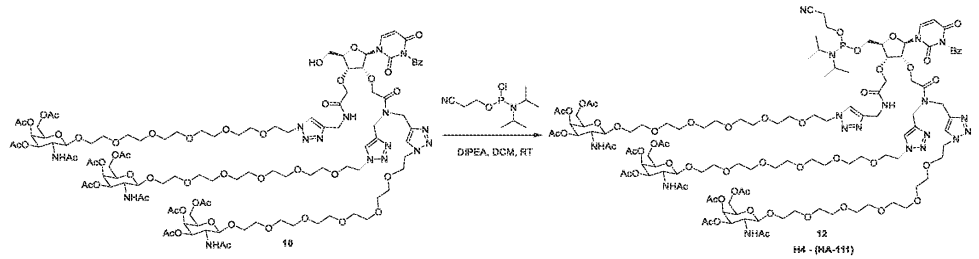
[1184]

[1185] 실온에서 1,2-디클로로에탄 (70 mL) 중 상업적으로 입수가능한 GalNAc-아세테이트 (11.5 g, 29.579 mmol, 1 당량)의 현탁액에 TMSOTf (6.4 mL, 35.495 mmol, 1.2 당량, d:1.228)를 5분에 걸쳐 첨가한 다음, 혼합물을 50℃로 가온하고, 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 4A MS (20 g)를 첨가한 다음, HO-PEG 6 N3 (10.0 g, 32.537 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, TMSOTf (1.8 mL, 9.762 mmol, 0.3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 후처리: 반응 혼합물을 여과하고, DCM (50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 염수 (100 mL) + 포화 $NaHCO_3$ (100 mL)에 부었다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL) + 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)으로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 50% EtOAc/Hept → EtOAc → 1%-6% MeOH/EtOAc를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 아지드 11 (10.4 70%)을 연황색 시럽으로서 수득하였다.



[1186]

[1187] 0℃에서 무수 THF (28 mL) 중 화합물 9 (1.4 g, 2.428 mmol, 1 당량) 및 아지드 11 (5.1 g, 8.013 mmol, 3.3 당량)의 용액에 7 mL 물 중 $CuSO_4.5H_2O$ (243 mg, 0.971 mmol, 0.4 당량)를 첨가한 다음, 7mL 물 중 L-Na-아스코르베이트 (1.457 mmol, 0.6 당량)를 첨가한 다음, 냉각 조를 제거하였다. 생성된 혼합물 (연황색)을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 후처리: NH4Cl-NH3.H2O (50 mL 물 중 5 g NH_4Cl, 5mL $NH_3.H_2O$ (29%)에 의해 제조됨)(20 mL)를 첨가하고, 수성 상을 DCM (50 mLX4)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL) + NH_4Cl-$NH_3.H_2O$ (10 mL)로 2회, 이어서 염수 (80 mL)+ $NH_3.H_2O$ (1ml)로 수성 상이 청색을 나타내지 않을 때까지, 이어서 염수 (80 mL)로 세척하였다. 잔류물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 50% EtOAc/Hept → EtOAc (1% → 4% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 생성물 10을 백색 발포체 4.9 g, 81% 수율로서 수득하였다.

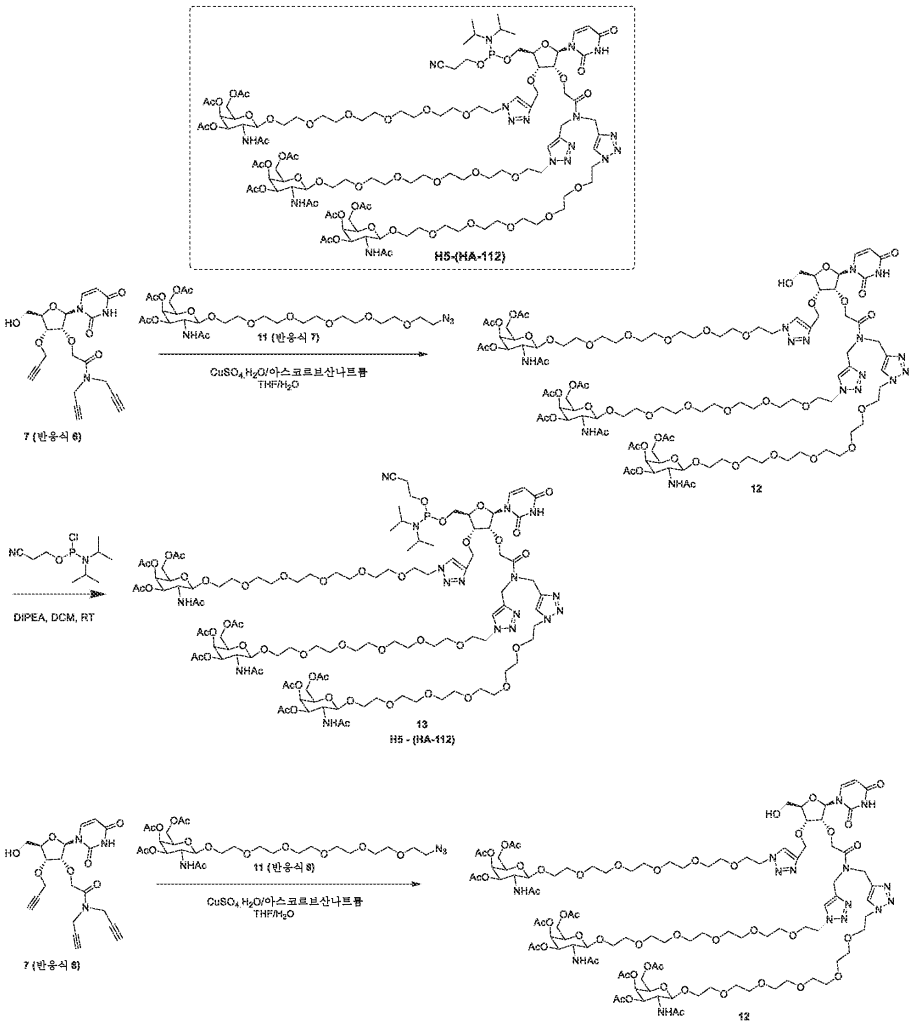


[1188]

[1189] DCM (30 mL) 중 알콜 10 (2.93 g, 1.179 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (1.23 mL, 7.072 mmol, 6 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.78 mL 3.536 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL)으로 켄칭하고, DCM (100) ml로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, N_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물을 (1% Et_3N-DCM으로 2회 사전-평형시킨) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (50 g 20 μm) 상에 로딩하고, 첨가제로서 1% Et_3N을 함유하는 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 포스포르아미다이트 12 (2.8 g, 88%)를 베이지색 고체로서 수득하였다. HPLC에 의한 92% 순도, P31-NMR, 질량 (m/z 2708 M+Na), H1-NMR은 생성물에 상응한다.

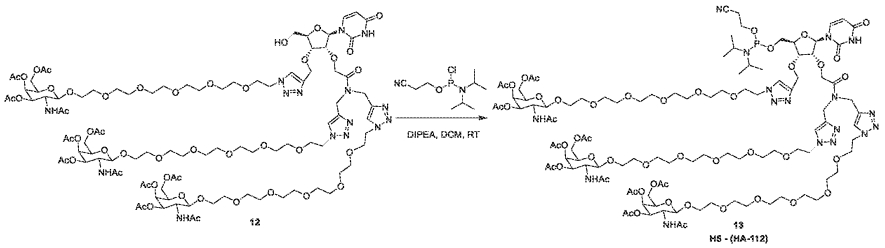
[1190] 실시예 11

반응식 9: H5 - (HA-112)의 합성



[1191]

[1192] THF (30 mL) 중 알킨 7 (0.65 g, 1.566 mmol, 1당량) 및 아지드 11 (3.18 g, 5.012 mmol, 3.2 당량)의 교반 용액에 물 (5mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.19 g, 0.788 mmol) 및 물 (5mL) 중 Na-아스코르베이트 (0.23 g, 1.198 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물 형성 및 완전한 알킨 소멸을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)로 희석하고, DCM 2 x 50 mL로 추출하고, 염수 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 생성된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-30% MeOH/DCM을 사용하여 정제하고, 순수한 분획을 합하고, 농축된 생성된 고체를 톨루엔과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 트리스-트리아졸 (2.8 g 76%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 및 NMR은 생성물에 상응한다.



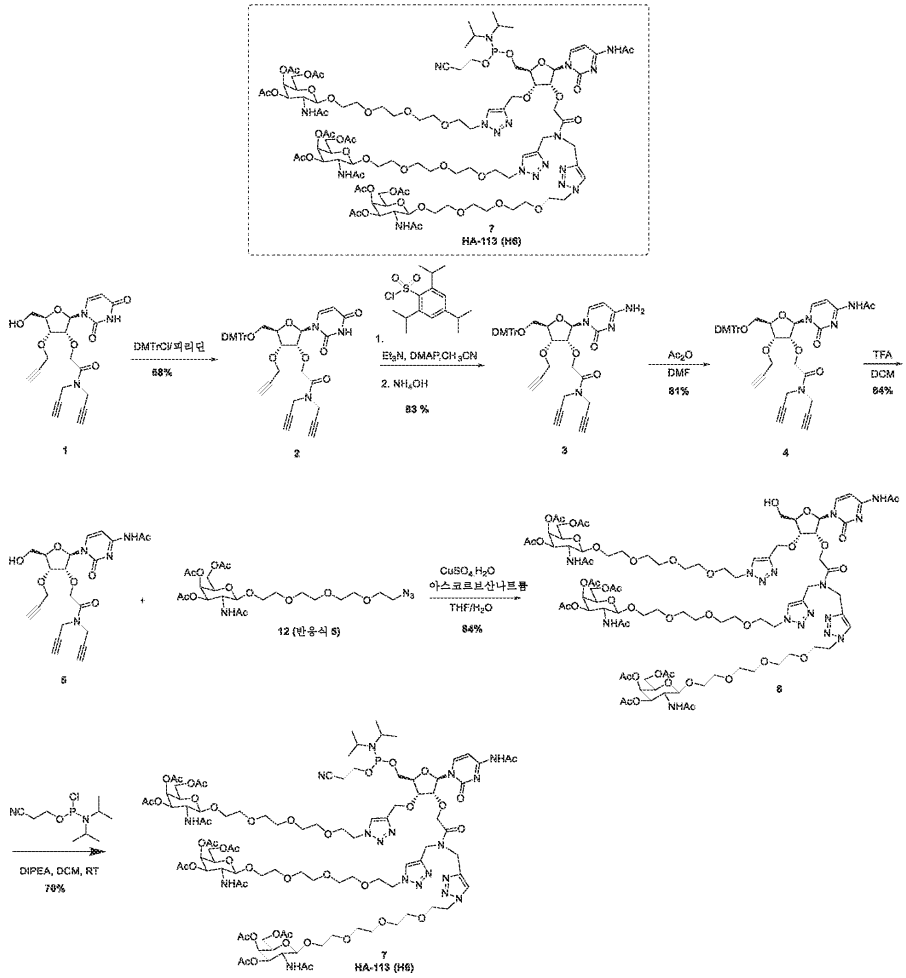
[1193]

[1194] DCM (10 mL) 중 알콜 12 (1.033 g, 0.444 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (0.46 mL, 2.666 mmol, 6 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.29 mL 1.33 mmol, 3 당량)를

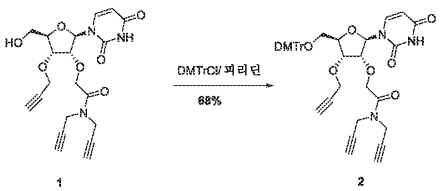
적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL)으로 켄칭하고, DCM (100 ml)으로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발된 조 생성물을 (1% Et3N-DCM으로 사전-평형화시킨) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (25 g 20 μm) 상에 로딩하고, 첨가제로서 1% Et_3N을 함유하는 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 포스포르아미다이트 13 (1.01 g, 90%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. HPLC에 의한 91% 순도, P31-NMR, 질량 (m/z 2546 M-1+ Na), 및 H1-NMR은 생성물에 상응한다.

[1195] 실시예 12

반응식 10: H6 - (HA-113)의 합성

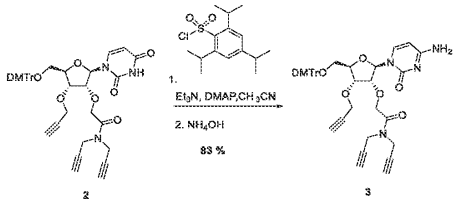


[1196]



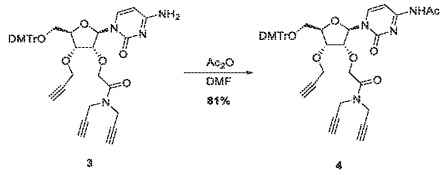
[1197]

[1198] 무수 피리딘 (10 mL) 중 알콜 1 (0.85 g, 1.974 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 DMTrCl (0.87 g, 2.566 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 조 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 칼럼 (25 g, 20uM) 상에서 헥산 중 0-60% EtOAc (10 CV에서)를 사용하여 정제하여 0.96 g 생성물 2 (68%)를 미황색 고체로서 수득하였다.



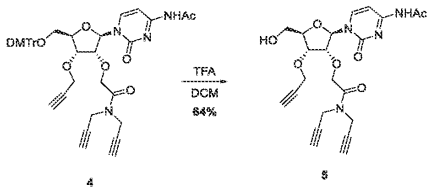
[1199]

[1200] 무수 CH_3CN (10 mL) 중 화합물 2 (0.8 g, 1.115 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 DMAP (272 mg, 2.229 mmol, 2 당량), 트리에틸아민 (0.311 mL, 2.229 mmol, 2 당량) 및 TPSCl (675 mg, 2.229 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 진한 수산화암모늄 (H20 중 50% v/v) (5 mL)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 조 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 포화 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (1x)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 칼럼 (25 g, 20 uM)에 의해 10 CV에서 DCM 중 0-8% MeOH를 사용하여 정제하여 661 mg 생성물 3 (83%)을 회백색 고체로서 수득하였다.



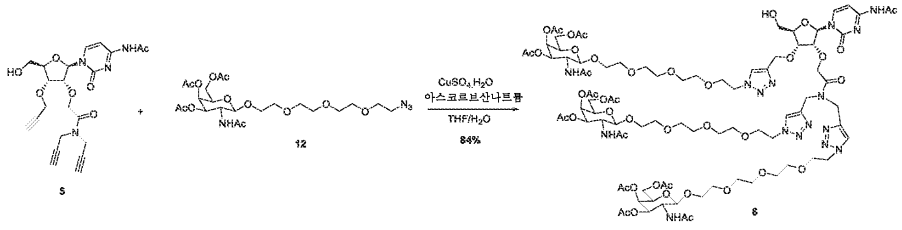
[1201]

[1202] 무수 DMF (5 mL) 중 아민 3 (660 mg, 0.921 mmol, 1 당량)의 용액에 아세트산 무수물 (0.113 mL, 1.197 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$ (1x)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (25 g, 20 μm)에 의해 15 CV에서 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 550 mg 생성물 3 (81%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[1203]

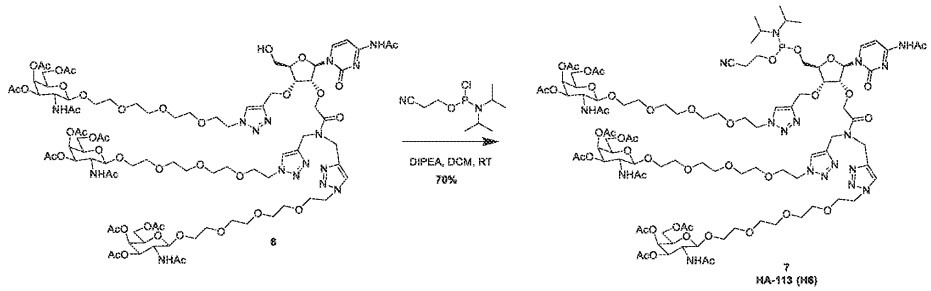
[1204] 실온에서 DCM (5 mL) 중 DMT 에테르 4 (0.61 g, 0.804 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (0.185 mL, 2.4 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 추가의 0.1 mL TFA를 반응물에 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 조심스럽게 켄칭하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$와 DCM 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (1x)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM 중 0-10% MeOH를 사용하여 정제하여 생성물 5 (64%) 235 mg를 백색 고체로서 수득하였다.



[1205]

[1206] 0℃에서 THF (4 mL) 중 화합물 5 (0.22 g, 0.482 mmol, 1 당량) 및 아지드 12 (0.846 g, 1.542 mmol, 3.2 당량)의 용액에 물 (1 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.036 g, 0.145 mmol, 0.3 당량)의 용액에 이어서 물 (1 mL) 중 아

스코르브산나트륨 (0.043 g, 0.217 mmol, 0.45 당량)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 5분 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 가온하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, LCMS는 일부 이중-클릭된 생성물 (m/z: 777)을 갖는 주요 생성물을 나타내었다. 추가의 아지드 2 (0.132 g, 0.241, 0.5 당량)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 반응물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$으로 세척하였다. 수성 상을 DCM (2x)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0-20% MeOH (25 g, 20 uM, 15 CV에서)에 의해 정제하여 0.85 g 트리아졸 6 (84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

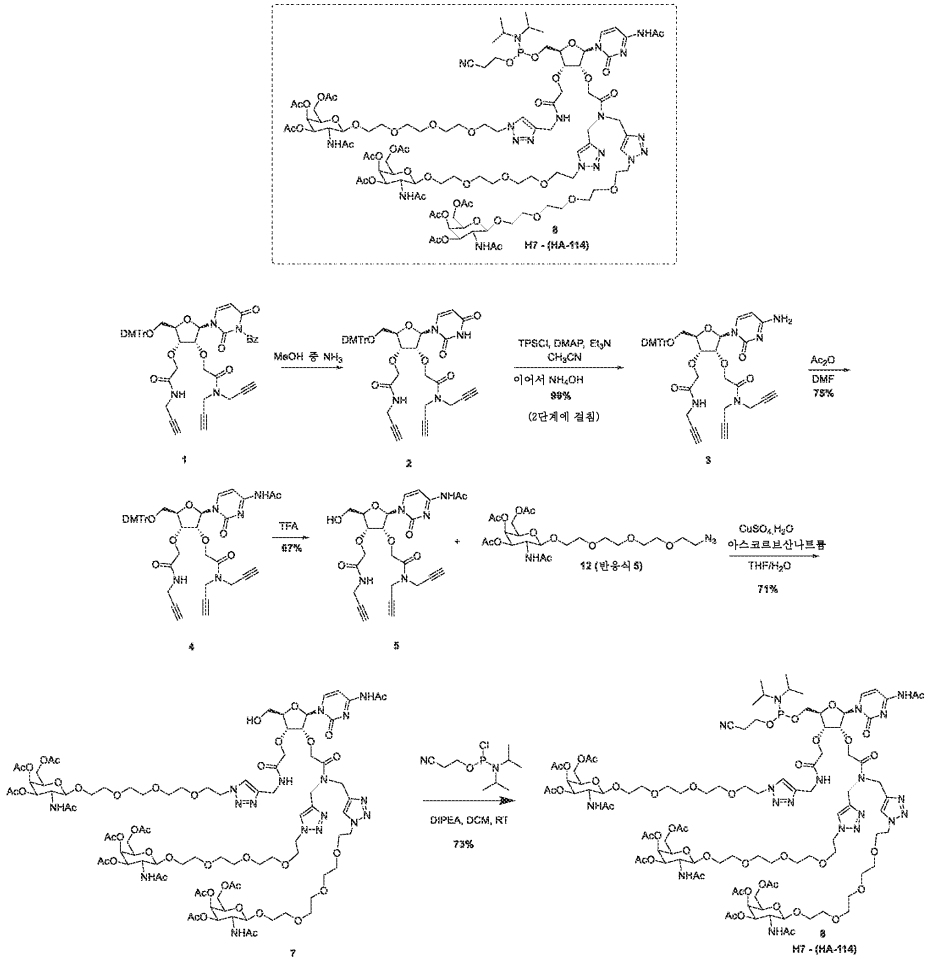


[1207]

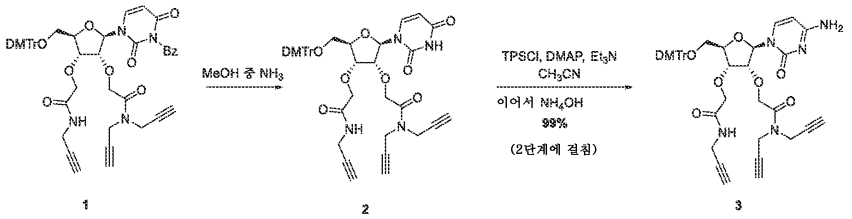
[1208] 무수 DCM (15 mL) 중 트리아졸 6 (0.78 g, 0.371 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (0.42 mL, 2.412 mmol, 6.5 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.248 mL, 1.113 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, DCM과 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. DCM 상을 수집하였다. 수성 상을 DCM (1x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 사전-평형화된 (1% Et_3N-DCM) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (25 g, 20 μm) 상에 로딩하고, 첨가제로서 1% Et_3N을 함유하는 0-15% MeOH/DCM (15 CV에서)을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 0.60 g 포스포르아미다이트 7 (HPLC에 의해 98% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS: m/z = 2323.7 $[M+Na]^+$. P31-NMR 및 H1-NMR은 생성물에 상응한다.

[1209] 실시예 13

반응식 11: H7 - (HA-114)의 합성

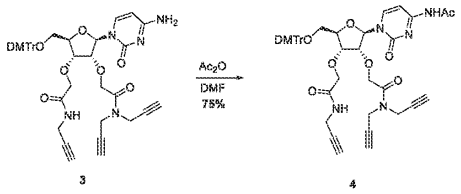


[1210]



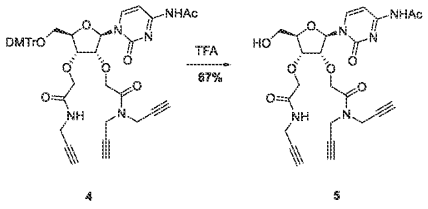
[1211]

[1212] 화합물 1 (2.0 g, 2.275 mmol, 1 당량)을 7 N NH_3 MeOH (20 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50 g, 20 μm)에 의해 15 CV에서 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 1.82 g 생성물 2를 백색 고체로서 수득하였다. 무수 CH_3CN (20 mL) 중 화합물 2 (1.82 g, 2.349 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 DMAP (574 mg, 4.698 mmol, 2 당량), 트리에틸아민 (0.655 mL, 4.698 mmol, 2 당량) 및 2,4,6-트리이소프로필벤젠술포닐 클로라이드 (1.423 g, 0.468 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 진한 수산화암모늄 (H_2O 중 50% v/v) (5 mL)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 조 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 포화 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (1x)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 칼럼 (50 g, 20 uM)에 의해 15 CV에서 DCM 중 0-10% MeOH를 사용하여 정제하여 생성물 3 (99%) 1.75 g를 백색 고체로서 수득하였다.



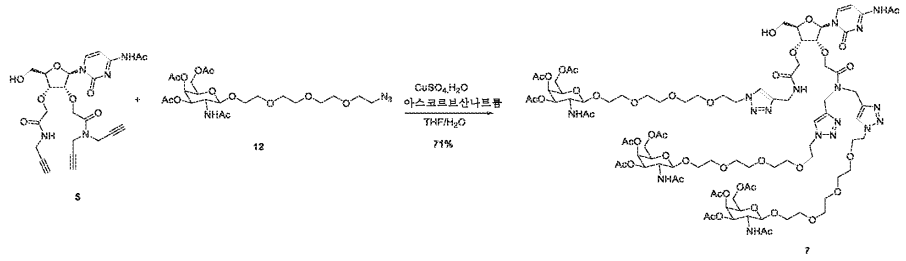
[1213]

[1214] 무수 DMF (10 mL) 중 화합물 3 (1.75 g, 2.261 mmol, 1 당량)의 용액에 아세트산 무수물 (0.278 mL, 2.94 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. LCMS는 소량의 SM이 남아있음을 나타내었다. 반응물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$ (1x)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50 g, 20 μm)에 의해 10 CV에서 0-10% MeOH/EtOAc를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 1.38 g 생성물 4 (75%)를 백색 고체로서 수득하였다.



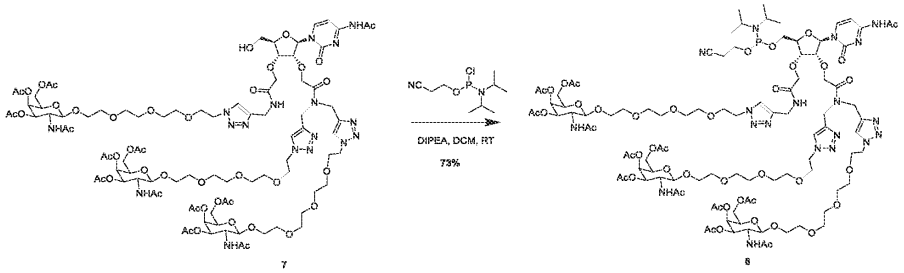
[1215]

[1216] 실온에서 DCM (15 mL) 중 DMT 에테르 4 (1.4 g, 1.716 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (0.394 mL, 5.148 mmol, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 추가의 (0.2 mL) TFA를 반응물에 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 조심스럽게 켄칭하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$와 DCM 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (1x)으로 추출하였다. 유기 층을 합하였다. 유기 층 중의 백색 불용성 고체를 여과에 의해 수집하였다. LCMS는 불용성 고체가 생성물 5임을 나타내었다. 고체를 진공 하에 건조시켜 586 mg의 생성물 5 (67%)를 백색 고체로서 수득하였다.



[1217]

[1218] 실온에서 THF (12 mL) 중 화합물 12 (0.41 g, 0.798 mmol, 1 당량) 및 아지드 6 (1.445 g, 2.635 mmol, 3.3 당량)의 현탁액에 물 (3 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.060 g, 0.240 mmol, 0.3 당량)의 용액에 이어서 물 (3 mL) 중 아스코르브산나트륨 (0.071 g, 0.359 mmol, 0.45 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$으로 세척하였다. 수성 상을 DCM (1 X)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0-20% MeOH (50 g, 20 uM, 15 CV에서)에 의해 정제하여 1.24 g 트리아졸 7 (71%)을 백색 고체로서 수득하였다.

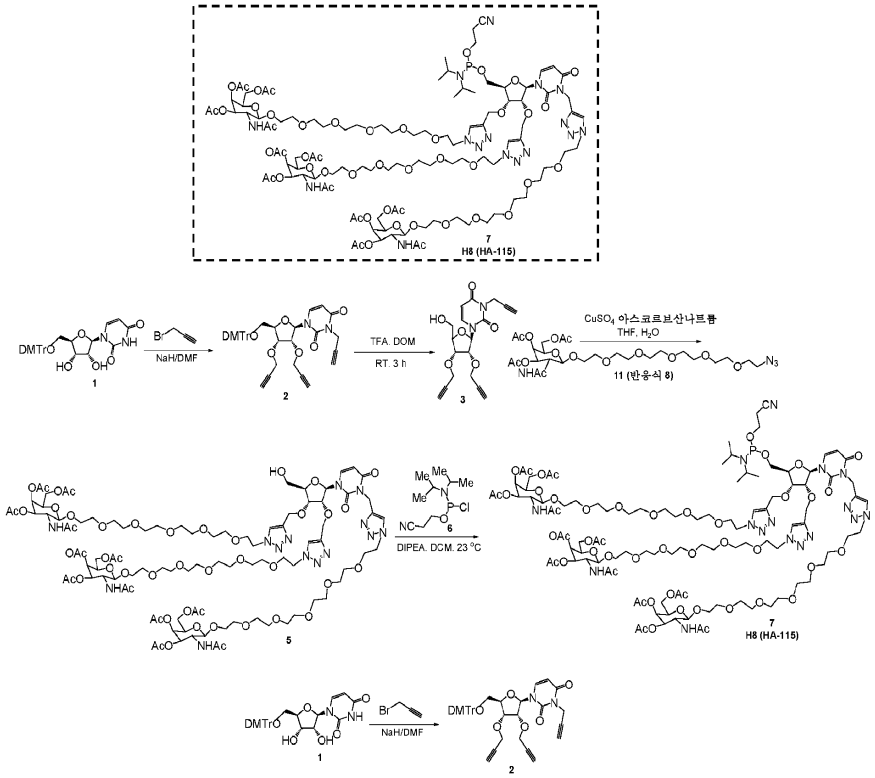


[1219]

[1220] 무수 DCM (20 mL) 중 트리아졸 7 (1.63 g, 0.755 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (0.855 mL, 4.9 mmol, 6.5 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.505 mL, 2.265 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하고, DCM과 포화 $NaHCO_3$ 사이에 분배하였다. DCM 상을 수집하였다. 수성 상을 DCM (1x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 사전-평형화된 (1% Et_3N-DCM) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (50 g, 20 μm) 상에 로딩하고, 첨가제로서 1% Et_3N을 함유하는 0-15% MeOH/DCM (15 CV에서)을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 1.3 g 포스포르아미다이트 8 (HPLC에 의해 98% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS: m/z = 2381.5 $[M+Na]^+$. P31-NMR 및 H1-NMR은 생성물에 상응한다.

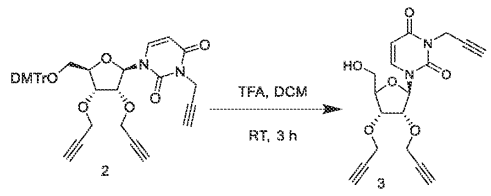
[1221] 실시예 14

반응식 12: H8 - (HA-115)의 합성



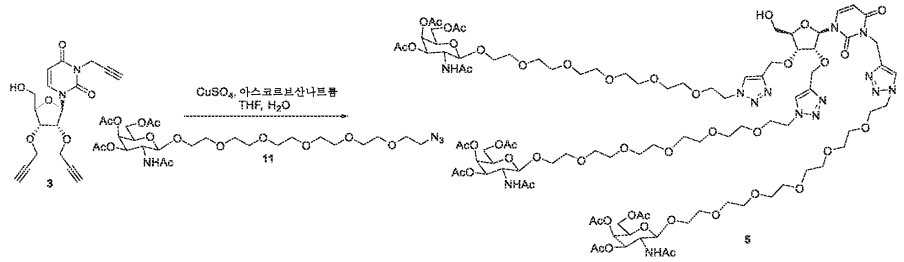
[1222]

[1223] 무수 DMF (100 ml) 중 화합물 1 (10.08 g, 18.462 mmol, 1 당량)의 교반 및 냉각된 (0℃) 용액에 NaH 60 w% (2.58 mg 64.615 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 프로파르길브로마이드 (8.236 mL, 55.38 mmol, 3 당량)를 적가하고, 교반을 0℃에서 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 추출하고, 물 (2X 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-70% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 트리-프로파르길 생성물을 백색 고체 (11 g, 90%)로서 수득하였다. 생성물을 NMR 및 LCMS (m/z 684 M+Na)에 의해 확인하였다.



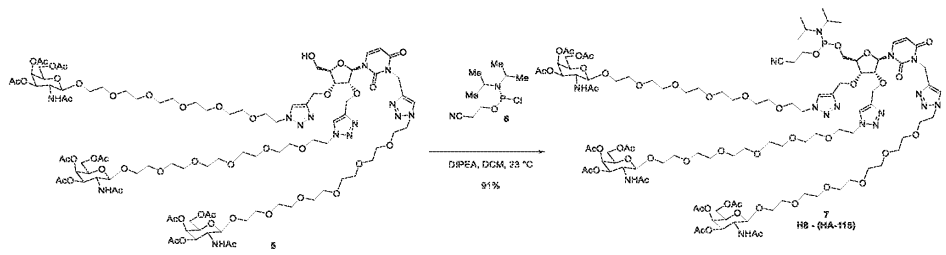
[1224]

[1225] DCM (50 mL) 중 DMT 에테르 (10 g, 14.265 mmol, 1.00 당량)의 교반 및 냉각된 0℃ 용액에 TFA (2.4 mL, 31.384 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 탈보호를 나타내었다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ (50 mL)로 켄칭하고, DCM (2X 200 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-100 EtOAc/헥산을 사용하여 정제하고, 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 알콜 (4.5 g 83%)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 NMR 및 LCMS에 의해 확인하였다. M/z 359 (M +1).



[1226]

[1227] THF (20 mL) 중 트리스-알킨 3 (1.07 g, 2.98 mmol, 1 당량) 및 아지드 11 (6.08 g, 9.56 mmol, 3.2 당량)의 교반 용액에 물 (2 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.37 g, 1.49 mmol, 0.5 당량)에 이어서 물 (2 mL) 중 아스코르브산나트륨 (0.44 g, 2.24 mmol, 0.75 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 알킨의 완전한 소멸을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)로 희석하고, DCM (2x 50 mL) 및 10% DCM:MeOH (50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 100 mL로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-40% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 생성된 고체를 톨루엔과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 트리스-트리아졸 생성물 (5 g; 72%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 및 NMR은 생성물에 상응한다.

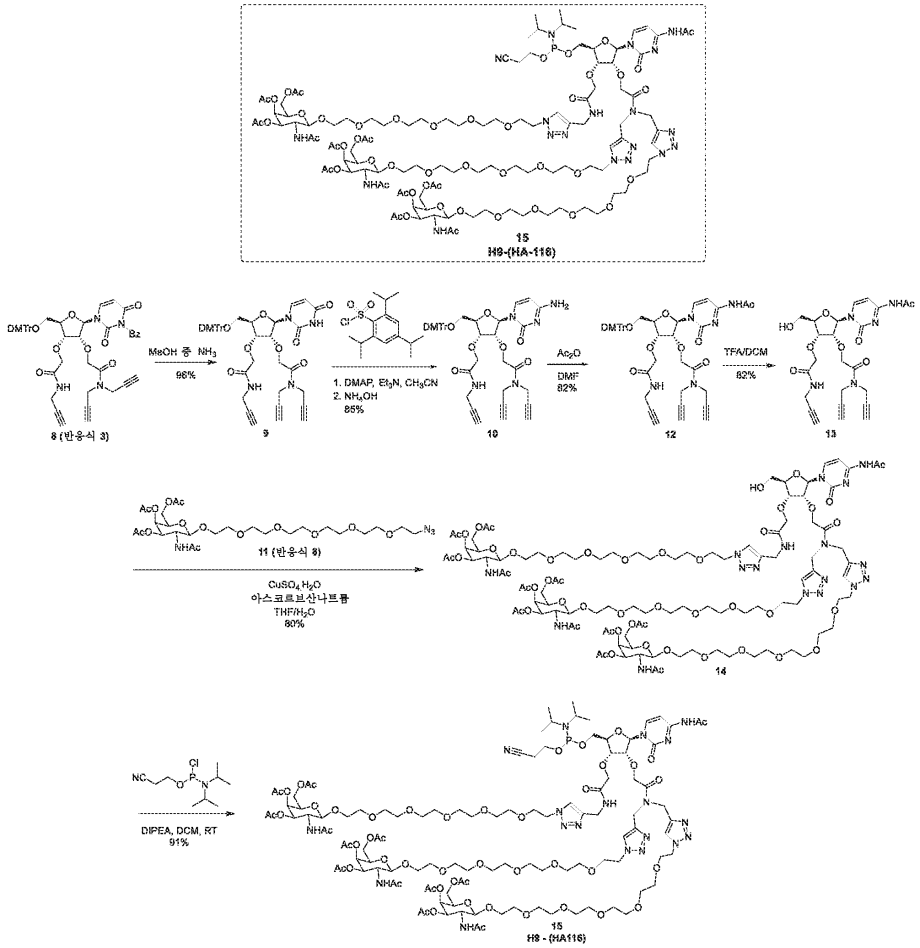


[1228]

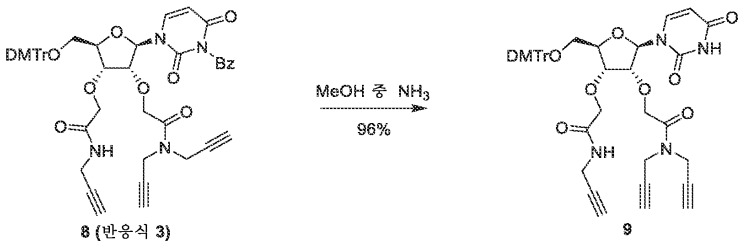
[1229] DCM (20 mL) 중 알콜 5 (0.6 g, 0.724 mmol, 1당량) 및 디이소프로필에틸아민 (0.199 g, 4.346 mmol, 6 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.18 g, 0.77 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, DCM (2 x 30mL)으로 추출하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, N_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발된 조 생성물을 사전-평형화된 (1% Et3N-MeOH:1%DCM (1 : 10)) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (50 g 20 μm) 상에 로딩하고, 첨가제로서 1% Et3N을 함유하는 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 농축시켜 생성물 7 0.5 g (77%)을 백색 고체로서 >95% HPLC 순도로 수득하였다. 질량 및 NMR은 생성물에 상응한다.

[1230] 실시예 15

반응식 13: H9 - (HA-116)의 합성

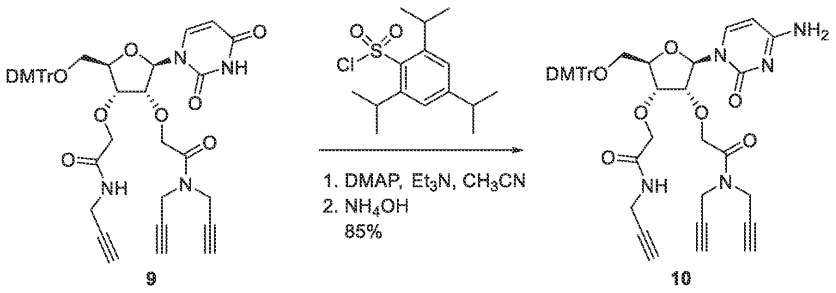


[1231]



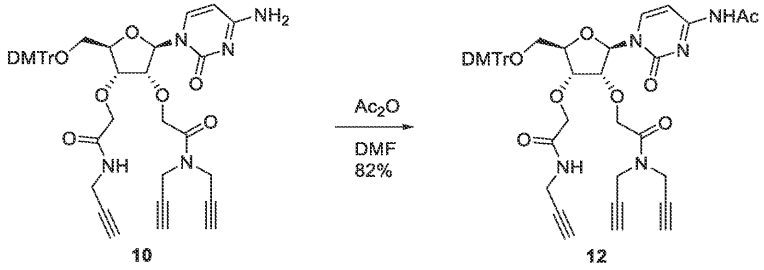
[1232]

[1233] 벤조일 유도체 8 (7.3 g, 8.314 mmol, 1 당량)을 7 N NH_3-MeOH (70 mL)에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (100 g, 60 μm)에 의해 15 CV에서 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 6.2 g 생성물 (96%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z=775 M+Na 및 NMR은 생성물에 상응한다.



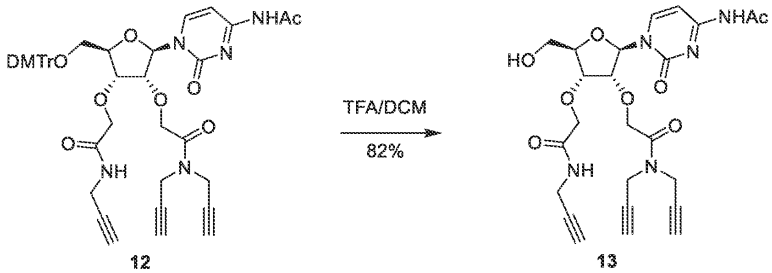
[1234]

[1235] 무수 CH_3CN (60 mL) 중 우리딘 유도체 9 (6.15 g, 7.946 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 DMAP (1.94 g, 15.891 mmol, 2 당량), 트리에틸아민 (2.215 mL, 15.891 mmol, 2 당량), 및 2,4,6-트리이소프로필벤젠술포닐 클로라이드 (4.813 g, 15.891 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완결을 나타내었다. 진한 수산화암모늄 (H_2O 중 50% v/v) (15 mL)을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 조 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 포화 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (1x 200 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 칼럼 (50 g, 20 uM)에 의해 15 CV에서 DCM 중 0-10% MeOH를 사용하여 정제하여 생성물 5.2 g (85%)을 백색 고체로서 수득하였다. NMR 및 LCMS m/z 774 (M +1)는 생성물에 상응한다.



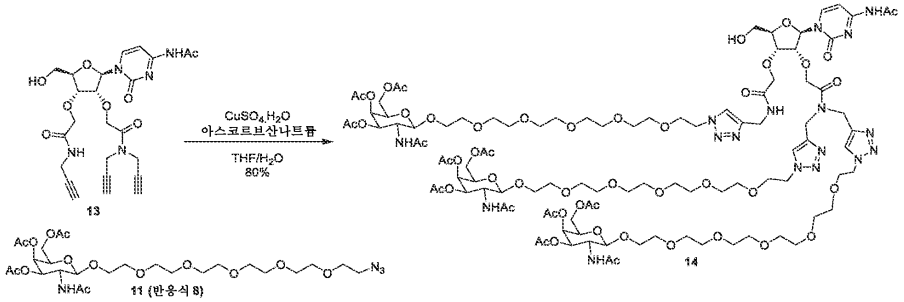
[1236]

[1237] 무수 DMF (40 mL) 중 아민 10 (5.12 g, 6.624 mmol, 1 당량)의 용액에 아세트산 무수물 (0.75 mL, 7.948 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (300 mL)으로 희석하고, $NaHCO_3$ (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50 g, 20 μm)에 의해 10 CV에서 0-10% MeOH/EtOAc를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 아세테이트 (82%) 4.4 g를 백색 고체로서 수득하였다. NMR 및 LCMS m/z 816 (M +1)은 생성물에 상응한다.



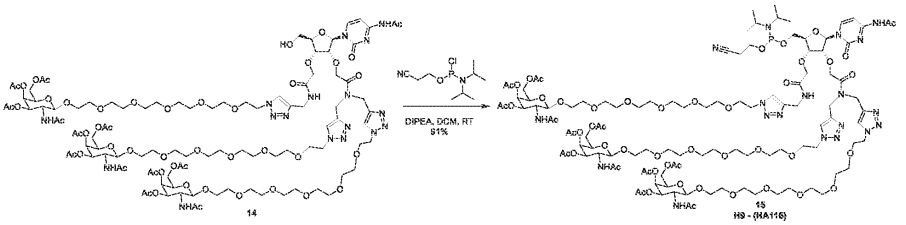
[1238]

[1239] 실온에서 DCM (40 mL) 중 DMT 에테르 12 (4.35 g, 5.337 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (1.63 mL, 21.35 mmol, 4.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$ (100 mL)를 첨가하여 조심스럽게 켄칭하였다. 생성물을 백색 고체로서 분쇄하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 2.25 g 생성물 (82%)을 백색 고체로서 수득하였다. NMR 및 LCMS m/z = 514 (M+Na)는 생성물에 상응한다.



[1240]

[1241] 실온에서 THF (50 mL) 중 화합물 트리-알킨 13 (2.2 g, 4.288 mmol, 1 당량) 및 아지드 11 (9 g, 14.152 mmol, 3.3 당량)의 현탁액에 물 (10 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (535 mg, 2.144 mmol, 0.5 당량)의 용액에 이어서 물 (10 mL) 중 아스코르브산나트륨 (198 mg, 3.216 mmol, 0.75 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$ (100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 DCM (2 x 500 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0-20% MeOH (100 g, 20 uM, 15 CV에서)에 의해 정제하여 트리아졸 (80%) 8.31 g를 백색 고체로서 수득하였다. NMR 및 질량 m/z = 2445 (M+Na)는 생성물에 상응한다.

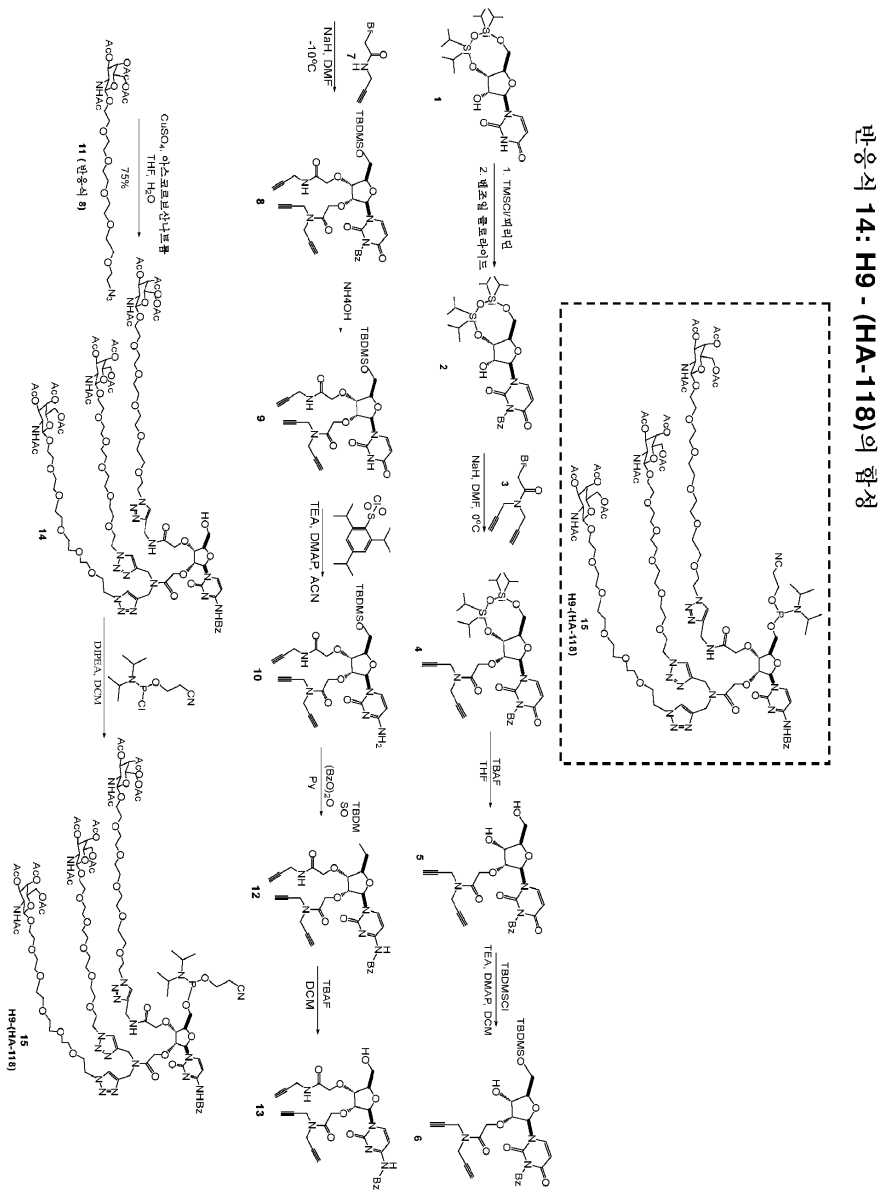


[1242]

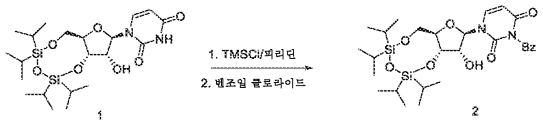
[1243] DCM (50 mL) 중 알콜 14 (6.00 g, 2.474 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (2.58 mL, 14.858 mmol, 6 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (1.65 mL 7.429 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL)으로 켄칭하고, DCM (500) ml로 추출하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, N_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발된 조 생성물을 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (100 g 20 μm) 상에 로딩하고 (1% Et_3N-DCM으로 2회 사전-평형화시킴), 플래쉬 크로마토그래피에 의해 첨가제로서 1% Et_3N을 함유하는 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 포스포르아미다이트 15 (6.9 g)를 수득하였다. NMR은 트리에틸아민 염을 나타내었다. 화합물을 150 ml DCM 중에 용해시키고, 2x 50 mL 수성 포화 중탄산염 용액으로 세척하고, 유기 층을 Na2SO4 상에서 건조시키고, 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 생성물 (5.9 g 91%)을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC에 의한 95% 순도, P31-NMR, 질량 (m/z 2644 M+Na), H1-NMR은 생성물에 상응한다.

[1244] 실시예 16

반응식 14: H9 - (HA-118)의 합성

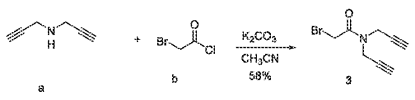


[1245]



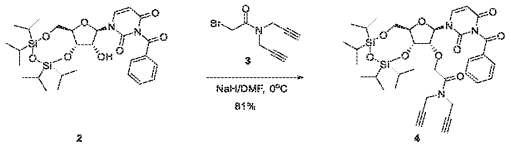
[1246]

[1247] 실온에서 무수 피리딘 (40 mL) 중 SM 1 (5.0 g, 10.27 mmol, 1 당량)의 용액에 클로로트리메틸실란 (3.129 mL, 24.655 mmol, 2.4 당량)을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 벤조일 클로라이드 (2.862 mL, 24.655 mmol, 2.4 당량)를 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. H_2O (10 mL)를 반응물에 첨가하고, 반응물을 8시간 동안 교반하였다. 용매를 회전증발기에 의해 제거하였다. 조 혼합물을 H_2O와 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc (2X 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-30% EtOAc에 의해 정제하여 5.2 g 생성물 2 (85%)를 백색 고체로서 수득하였다.



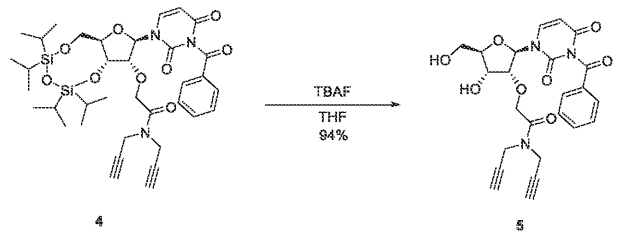
[1248]

[1249] 0℃에서 CH_3CN (50 mL) 중 디-프로파르길아민 (5 g, 53.688 mmol, 1 당량) 및 K_2CO_3 (37.1 g, 268.44 mmol, 5 당량)의 현탁액에 브로모아세틸 클로라이드 (4.471 mL, 53.688 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (0% → 30% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 9 g 생성물 3 (58%)을 황색 오일로서 수득하였다.



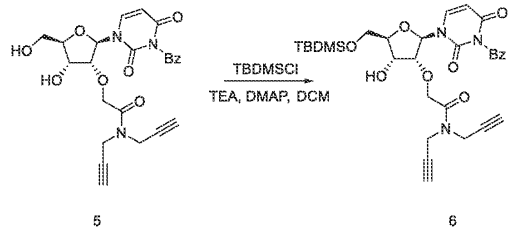
[1250]

[1251] 0℃에서 DMF (25 mL) 중 알콜 2 (7.1 g, 12.017 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 아미드 3 (3.86 g, 18.026 mmol, 1.5 당량)에 이어서 NaH (0.625 g, 미네랄 오일 중 60%, 15.622 mmol, 1.3 당량)를 2 부분으로 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 45분 동안 교반한 다음, 빙수를 첨가하여 켄칭하였다. 침전된 고체를 여과하고, DCM 중에 재용해시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 후속 단계에 그대로 사용하였다.



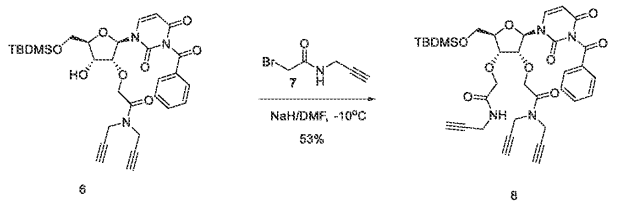
[1252]

[1253] THF (100 mL) 중 비스-알킨 4 (7.2 g, 9.945 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 TBAF (5.19 g, 19.917 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO3 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc 중 0에서 5% MeOH를 사용하여 정제하여 4.5 g 생성물 5 (2 단계에 걸쳐 79%)를 백색 고체로서 수득하였다.



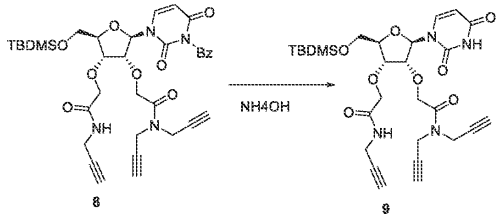
[1254]

[1255] DCM (100 mL) 중 디올 5 (11 g, 18 mmol, 1.00 당량)의 교반 용액에 TEA (3.7 g, 36.9 mmol, 2 당량) 및 DMAP (0.27 g, 2.2 mmol, 0.1 당량)를 첨가하고, 이어서 TBDMS-Cl (3.3 g, 22.1 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 반응 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-60% 헥산/EA를 사용하여 정제하고, 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 생성물을 백색 고체 (11.5 g; 84%)로서 수득하였다. 생성물을 LCMS에 의해 확인하였다.



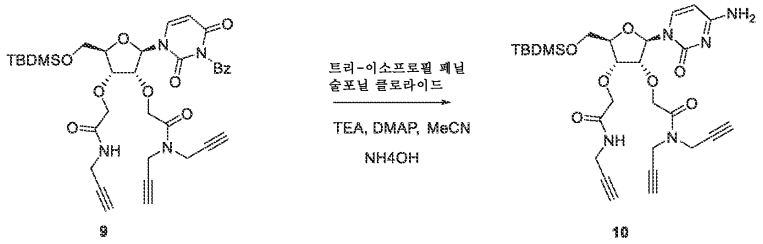
[1256]

[1257] THF 중 알콜 6 (11.5 g, 19.3 mmol, 1 당량) 및 브로모 화합물 7 (4.4 g, 23.19 mmol, 1.3 당량)의 교반 혼합물에 -100℃에서 NaH (0.55 g, 23.19 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. RM을 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 물로 켄칭하고, EA로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 바이오타지 칼럼 크로마토그래피 (0-60% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 화합물 8을 베이지색 고체 (7 g, 52%)로서 수득하였다. LCMS 및 ^{1}H-NMR은 생성물에 상응한다.



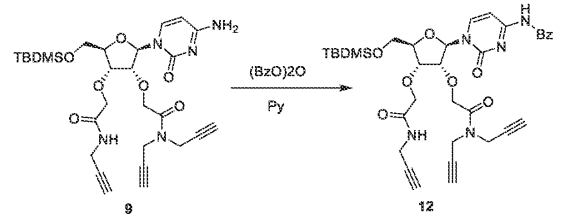
[1258]

[1259] 수성 NH_4OH 용액 (50 ml)을 THF (50 mL) 중 화합물 8 (6.8 g, 9.8 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 물을 첨가하고, DCM으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 바이오타지 칼럼 크로마토그래피 (1:10 DCM/MeOH)에 의해 정제하여 3을 베이지색 고체 (4 g, 70%)로서 수득하였다.



[1260]

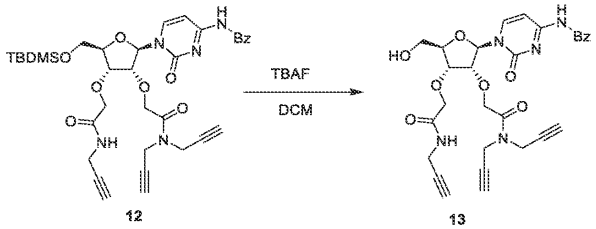
[1261] 무수 CH_3CN (50 mL) 중 우리딘 유도체 9 (4.5 g, 7.143 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 DMAP (462 mg, 3.784 mmol, 2 당량), 트리에틸아민 (0.527 mL, 3.784 mmol, 2 당량), 및 TiPSCl (1.146 g, 2.3.784 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 진한 수산화암모늄 (H_2O 중 50% v/v)(10 mL)을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 조 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM과 포화 NH_4Cl 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (1 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 바이오타지 칼럼 (25 g, 20 uM)에 의해 10 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH를 사용하여 정제하여 시토신 (91%) 3.4 g를 회백색 고체로서 수득하였다.



[1262]

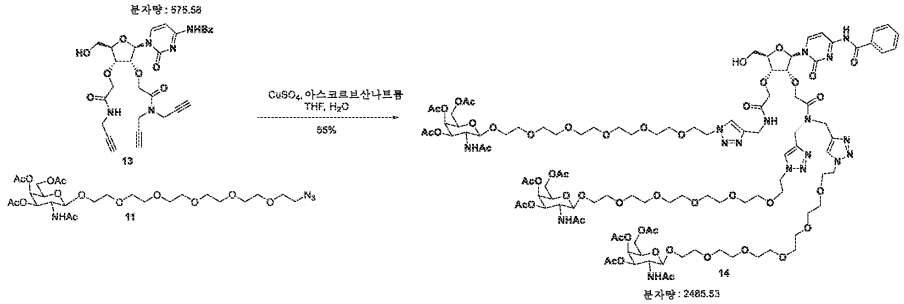
[1263] 화합물 9 (4 g, 6.83 mmol, 1 당량) 및 벤조산 무수물 (3.09 g, 13.67 mmol, 2 당량)을 건조 DMF 50 mL 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 Py (2 ml)를 첨가하고, 반응물을 실온에

서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 과량의 DMF를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (0-100% 에틸아세테이트/헥산)를 사용하여 정제하여 화합물 12를 베이지색 고체 (2.8 g 77%)로서 수득하였다.



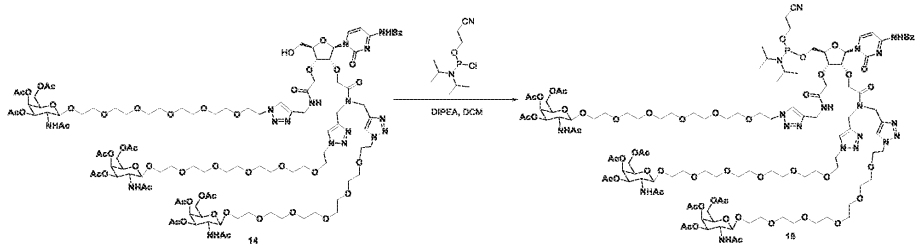
[1264]

[1265] THF (30 mL) 중 TBS-에테르 12 (1.4 g, 2.031 mmol, 1 당량)의 교반 용액에 TBAF (1 g, 4.063 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 0 내지 10% MeOH를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 0.8 g의 생성물 13 (70%)을 백색 고체로 수득하였다.



[1266]

[1267] THF (40 mL) 중 알킨 13 (0.8 g, 1.39 mmol, 1 당량) 및 아지드 11 (2.83 g, 4.45 mmol, 3.2 당량)의 교반 용액에 물 (5 mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.17 g, 0.64 mmol, 0.5 당량)에 이어서 물 (5 mL) 중 아스코르브산나트륨 (0.2 g, 1.04 mmol, 0.75 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 생성물 형성 및 알킨의 소멸을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)로 희석하고, DCM (2x 50 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 생성된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-30% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 생성된 고체를 톨루엔과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 트리스-트리아졸 (2.7 g 78%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS 및 NMR은 생성물에 상응하였다.



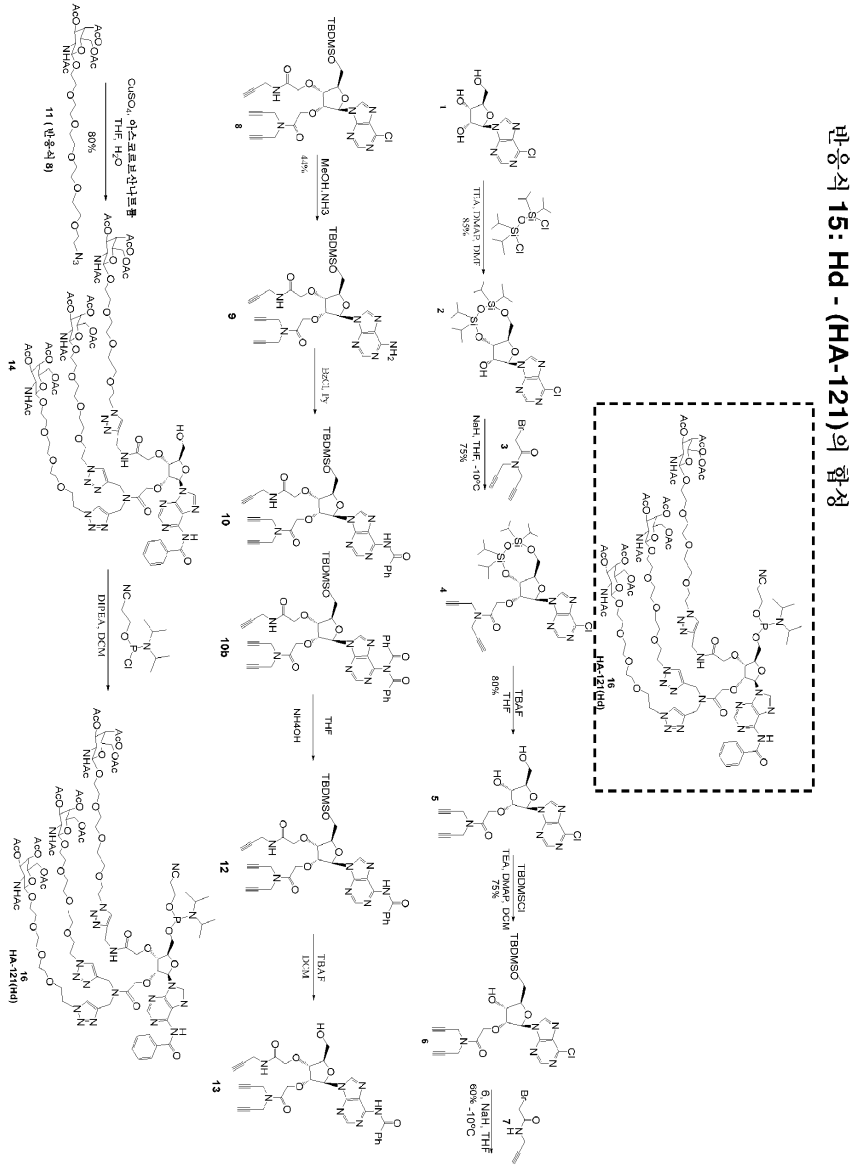
[1268]

[1269] DCM (20 mL) 중 알콜 14 (1.8 g, 0.724 mmol, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (0.56 g, 4.346 mmol, 6 당량)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.51 g, 2.173 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)으로 켄칭하고, DCM (2 x 30mL)으로 추출하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, N_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발된 조 생성물을 사전-평형화된 (1% Et_3N-MeOH:1%DCM (1 : 10) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (50 g 20 μm) 상에 로딩하고, 첨가제로서 1% Et_3N을 함유하는 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 농축시켜 1.5 g 아미다이트 15 (80%)를 >95% HPLC 순

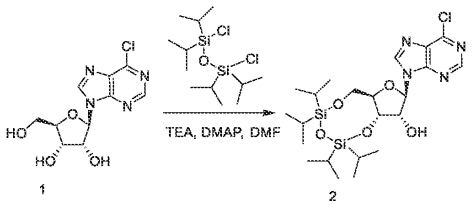
도로 수득하였다. NMR 및 질량은 생성물에 상응한다.

[1270] 실시예 17

반응식 15: Hd - (HA-121)의 합성

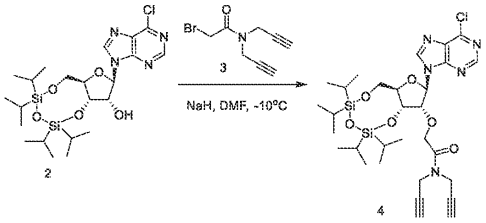


[1271]



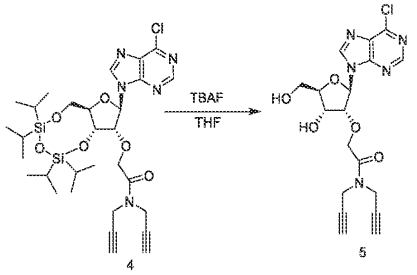
[1272]

[1273] 6-클로로퓨린 리보시드 (5 g, 17.483 mmol) 및 1,3-디클로로-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산 화합물 (6.6 g, 20.978 mmol)을 무수 DMF (50 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물에 TEA (7.25 mL, 52.447 mmol)에 이어서 DMAP (0.2 g, 1.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 생성된 현탁액을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 바이오타지 칼럼 크로마토그래피 (0-60% 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 화합물 2 (8 g, 86%)를 백색 고체로서 수득하였다.



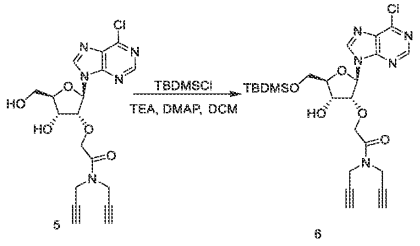
[1274]

[1275] DMF (50mL) 중 2 (5 g, 9.452 mmol) 및 브로모 화합물 3 (2.42 g, 11.342 mmol)의 교반 혼합물에 -10℃에서 NaH (0.272 g, 11.342 mmol)를 첨가하였다. RM을 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 빙냉수를 RM에 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고, DCM 중에 재용해시키고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.



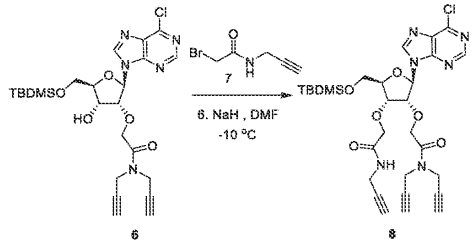
[1276]

[1277] THF (50 mL) 중 디-실릴 에테르 4 (4 g, 6.042 mmol)의 교반 용액에 TBAF (3.13 g, 12.085 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 탈보호를 나타내었다. 물을 반응 혼합물 (50 mL)에 첨가하고, DCM (2X 50 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 0-10% DCM/MeOH를 사용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 디올 5 (2 g, 80%)를 백색 고체로서 수득하였다.



[1278]

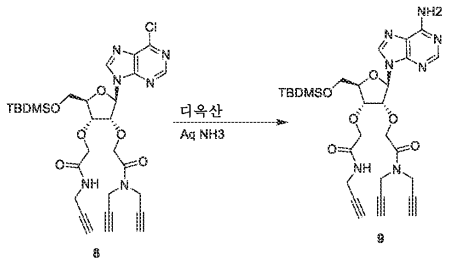
[1279] DCM (20 mL) 중 디올 5 (2 g, 4.773 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.96, 9.54 mmol) 및 DMAP (0.1 g)를 첨가하고, 이어서 TBDMSCl (0.86 g, 5.728 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, DCM (2X 40 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-60% 헥산/EA를 사용하여 정제하고, 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 생성물 6 (1.8 g, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[1280]

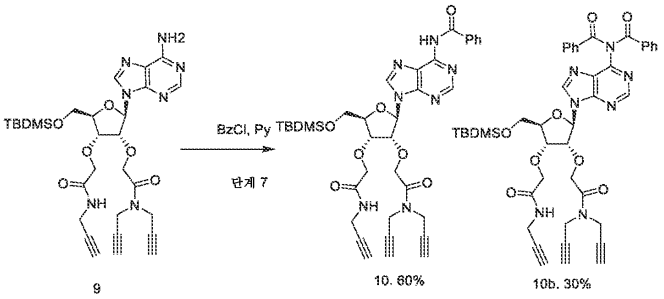
[1281] DMF (20 mL) 중 알콜 6 (1.8 g, 3.371 mmol) 및 브로모 화합물 7 (0.71 g, 4.045 mmol)의 교반 혼합물에 -100

℃에서 NaH (0.097 g, 4.045 mmol)를 첨가하였다. 상기 RM을 1시간 동안 -100℃에서 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 물로 켄칭하고, EA로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을 바이오타지 칼럼 크로마토그래피 (0-60 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 8 (1.3 g 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.



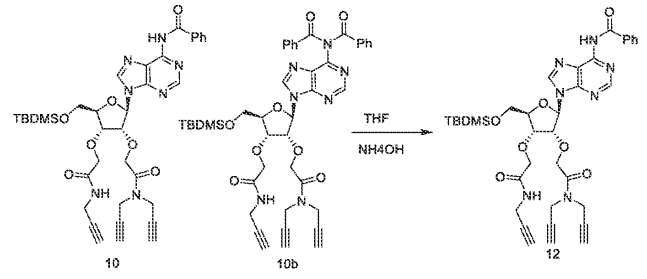
[1282]

[1283] 밀봉된 튜브 중 8 (0.1 g, 0.159 mmol), 수성 NH_3 (2 mL), 및 디옥산 (5 mL)의 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 과량의 디옥산 및 물을 회전증발기 하에 제거하였다. 생성된 조 물질을 바이오타지 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-100 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 (0.075 g, 70%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.



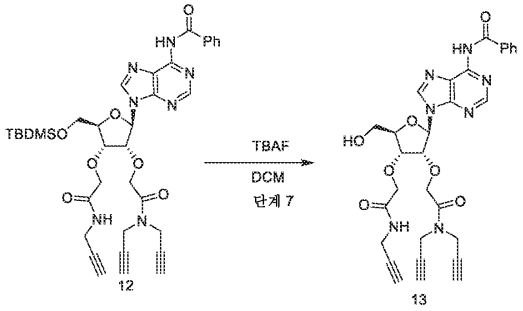
[1284]

[1285] Py (5 mL) 중 아민 9 (0.1 g, 0.164 mmol)의 교반 용액에 BzCl (0.023 mL, 0.328 mmol)을 첨가하였다. RM을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 2N HCl을 첨가하고, DCM으로 추출하고, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전증발기 하에 농축시켰다. 10 & 10b의 생성된 조 혼합물을 후속 단계에 그대로 사용하였다.



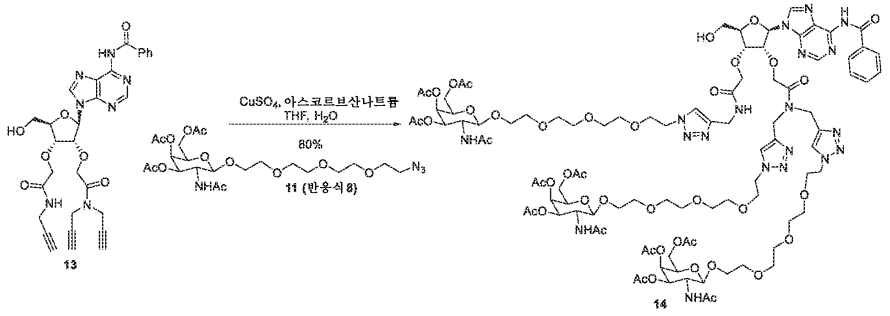
[1286]

[1287] THF (5 mL) 중 조 10 & 10b (0.15 g)의 교반 용액에 NH_4OH (2 mL)를 첨가하였다. RM을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, RM에 2N HCl을 첨가하고, DCM으로 추출하고, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 회전증발기 하에 농축시켰다. 생성된 조 혼합물을 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.



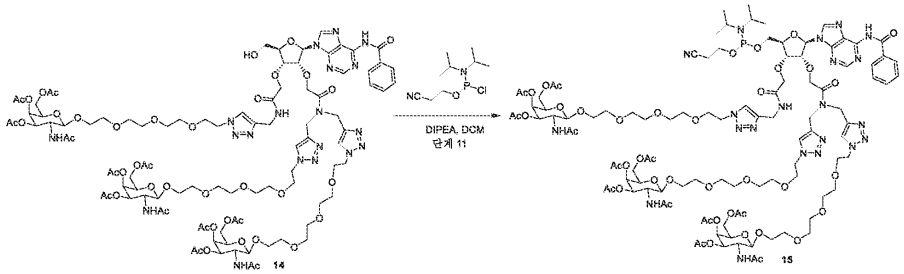
[1288]

[1289] THF (10 mL) 중 조 화합물 12 (0.12 g)의 교반 용액에 TBAF (0.1 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전한 탈보호를 나타내었다. 반응 혼합물에 물 (30 mL)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 DCM (2X 30 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 0-10% DCM/MeOH를 사용하여 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 순수한 분획을 합하고, 농축시켜 백색 고체 (0.06 g 43%)로서 수득하였다. 생성물을 LCMS 및 NMR에 의해 확인하였다.



[1290]

[1291] THF (50 mL) 중 알킨 13 (1.35 g, 2.25mmol) 및 아지드 11 (3.93 g, 7.21 mmol)의 교반 용액에 물 (10+10mL) 중 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.28 g, 1.12 mmol), 및 Na-아스코르베이트 (0.32 g, 1.62 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물 형성 및 완전한 알킨 소멸을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ (100 mL)로 희석하고, DCM 2 x 100 mL로 추출하고, 유기 층을 염수 용액 (100 mL)으로 세척하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 생성된 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 0-50% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 생성된 고체를 톨루엔과 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 트리스-트리아졸 (4 g, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

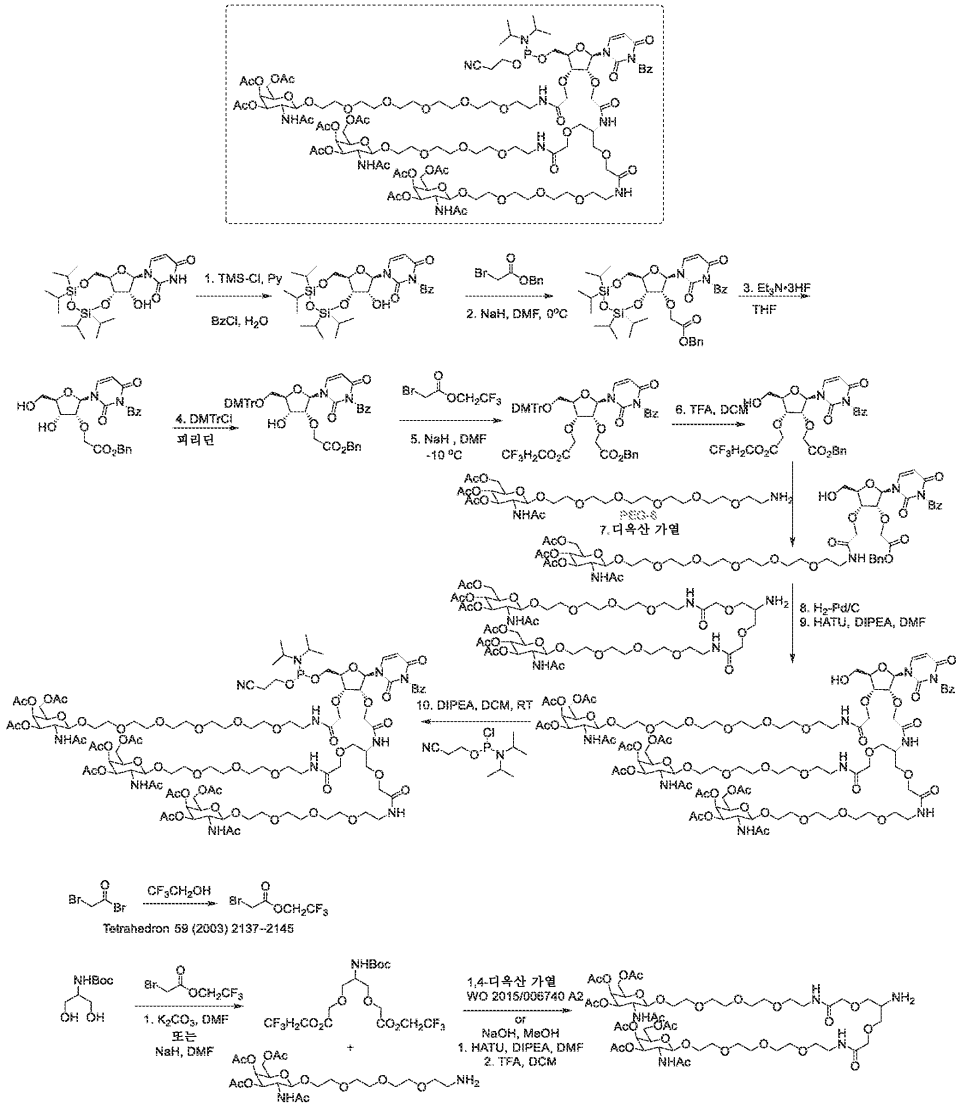


[1292]

[1293] DCM (10 mL) 중 알콜 14 (0.68 g, 0.688 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.51 g, 4.008 mmol)의 교반 용액에 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필 클로로포스포르아미다이트 (0.47 g, 2.004 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. LCMS는 반응의 완결을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)으로 켄칭하고, DCM (2 x 30) ml로 추출하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 이어서 조 생성물을 사전-평형화된 (1% Et_3N-MeOH:1%DCM (1 : 20) 바이오타지 실리카 겔 칼럼 (50 g 20 μm) 상에 로딩하고, 첨가제로서 1% Et_3N을 함유하는 0-30% MeOH/DCM을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, 농축시켜 아미다이트 15 (1.6 g 74%)를 회백색 고체로서 >95% HPLC

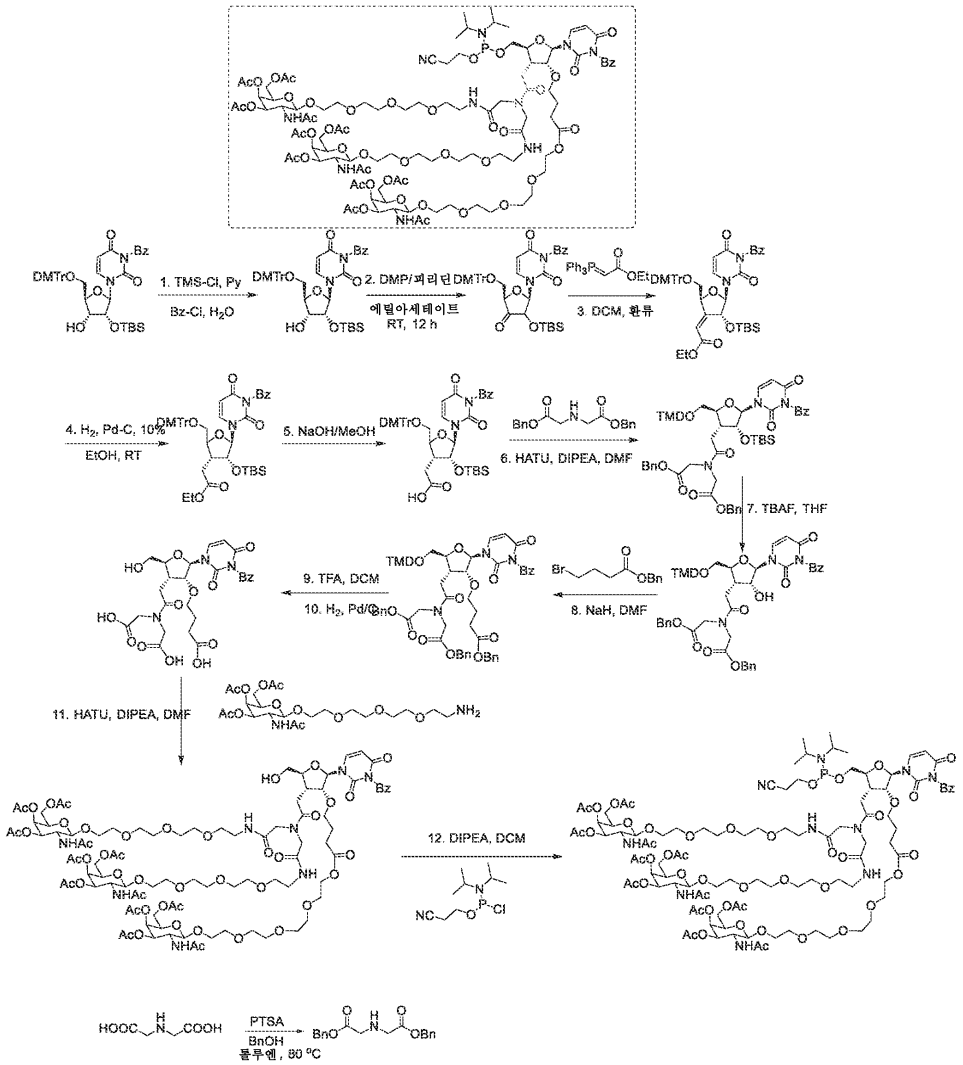
순도로 수득하였다. 질량 및 NMR은 생성물에 상응한다.

[1294] 실시예 18



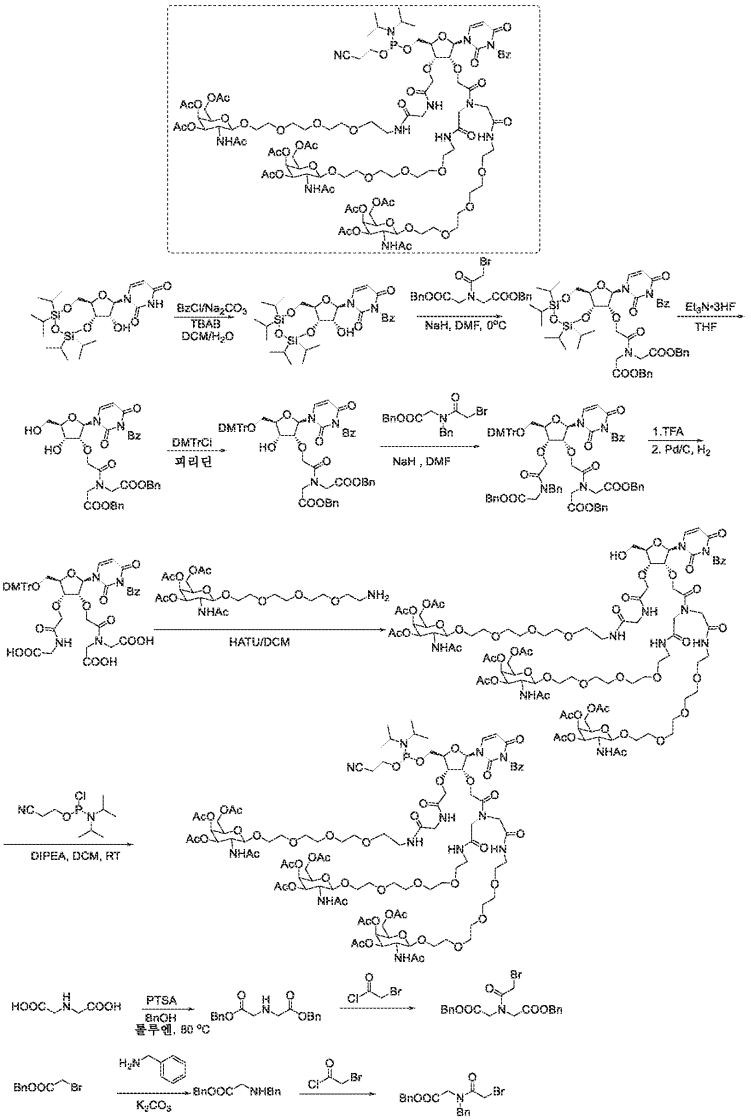
[1295]

[1296] 실시예 19



[1297]

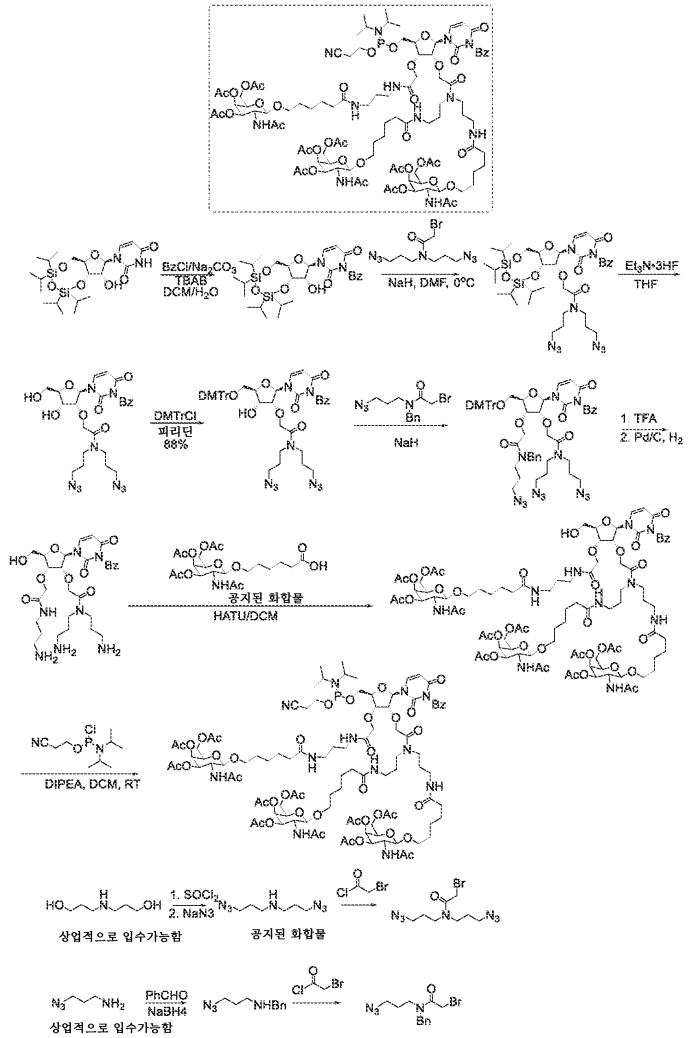
[1298] 실시예 20



[1299]

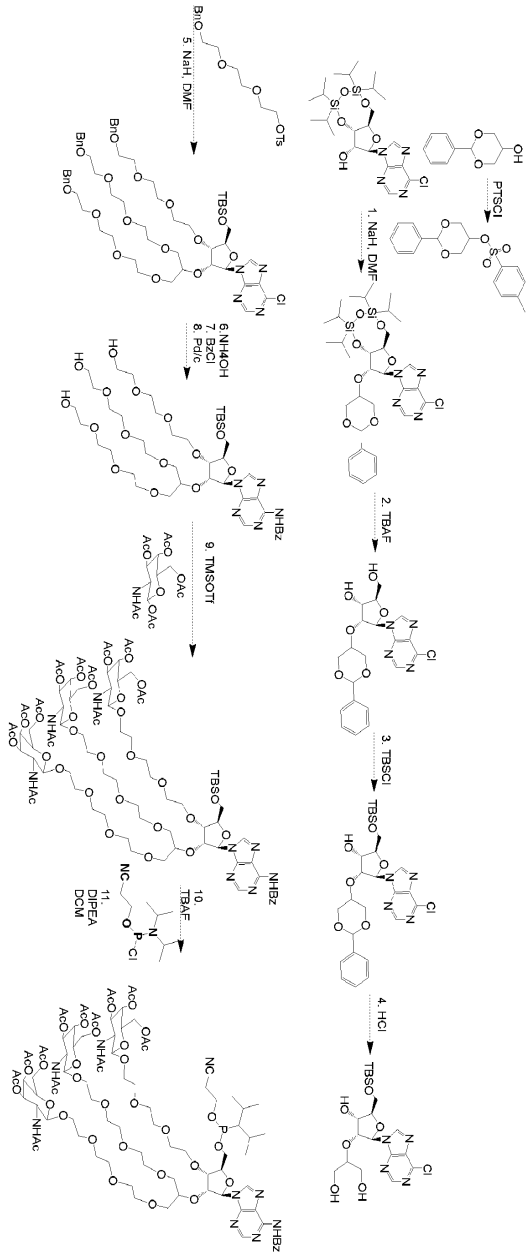
[1300] 실시예 21

[1301] 본 개시내용의 범주 내에 속하는 예시적인 화합물은 하기 반응식에 따라 합성될 수 있다:



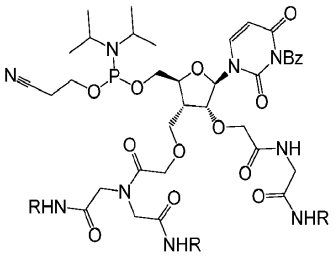
[1302]

[1303] 실시예 22



[1304]

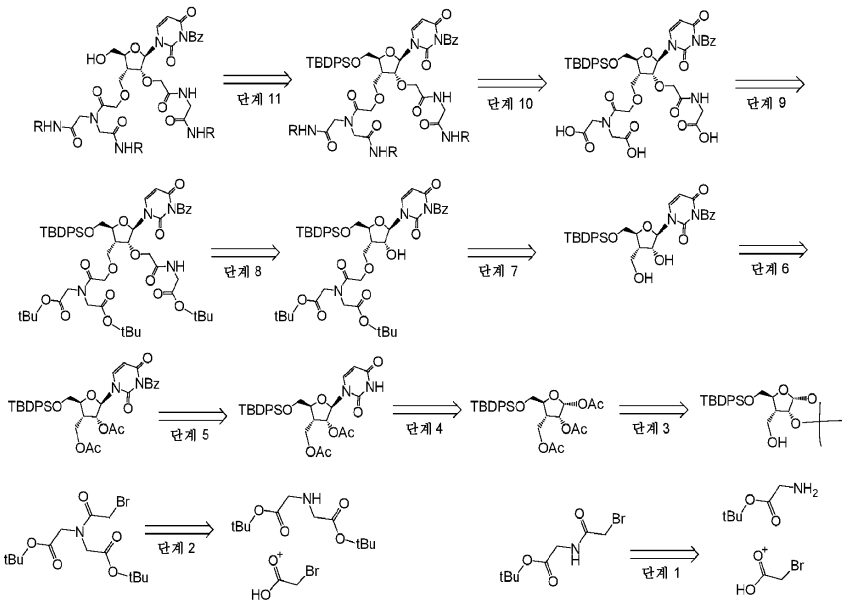
[1305] 실시예 23



R = PEG_n-GalNAc

[1306]

[1307] 본 개시내용의 범주 내에 속하는 예시적인 화합물은 하기 반응식에 따라 합성될 수 있다:



[1308]

[1309] 참조로 포함됨

[1310] 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌 (문헌 참고문헌, 허여된 특허, 공개 특허 출원, 및 동시-계류 중인 특허 출원 포함)의 내용은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함된다.

[1311] 등가물

[1312] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험만을 사용하여 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시양태의 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

[1313] 실시양태

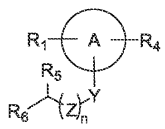
[1314] 본 발명의 추가의 실시양태는 하기를 포함한다:

[1315] 1. 하기 화학식 (I-a), (I-b), (I-c) 또는 (I-d)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

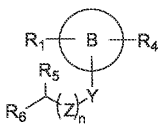


화학식 (I-a)

화학식 (I-b)



화학식 (I-c)



화학식 (I-d)

[1316]

[1317] 여기서

[1318] 

은 고리 A이고, 여기서 각각의 고리 A는 독립적으로 임의로 치환된 카르보시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1319] 

은 고리 B이고, 여기서 각각의 고리 B는 독립적으로 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴

이고;

[1320] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1321] 각각의 Y는 독립적으로 O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 아미노, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1322] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

[1323] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[1324] R_2 및 R_5는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[1325] R_3 및 R_6은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[1326] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

[1327] 2. 실시양태 1에 있어서, 화학식 (I-a)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1328] 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, R_2 및 R_3이 동일한 것인 화합물.

[1329] 4. 실시양태 1에 있어서, 화학식 (I-c)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1330] 5. 실시양태 1-4 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 카르보시클릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1331] 6. 실시양태 1-4 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1332] 7. 실시양태 1에 있어서, 화학식 (I-b)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

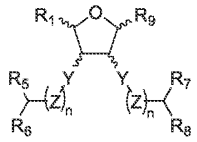
[1333] 8. 실시양태 1 또는 7에 있어서, R_2 및 R_3이 동일한 것인 화합물.

[1334] 9. 실시양태 1에 있어서, 화학식 (I-d)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

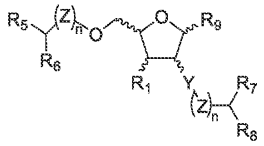
[1335] 10. 실시양태 1 또는 7-9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 B가 임의로 치환된 아릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1336] 11. 실시양태 1, 또는 7-9 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 B가 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

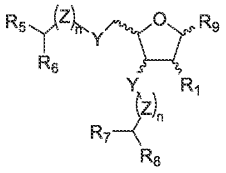
[1337] 12. 하기 화학식 (II-a), (II-b), 또는 (II-c)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (II-a)



화학식 (II-b)



화학식 (II-c)

[1338]

[1339] 여기서

[1340] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1341] 각각의 Y는 독립적으로 O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1342] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

[1343] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[1344] R_5, R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[1345] R_9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신, 우라실, 이노신 (I), 또는 핵염기 변이체이다.

[1346] 13. 실시양태 12에 있어서, 화학식 (II-a)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1347] 14. 실시양태 12에 있어서, 화학식 (II-b)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1348] 15. 실시양태 12에 있어서, 화학식 (II-c)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1349] 16. 실시양태 12-15 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6, R_7, 및 R_8 중 3개가 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐 -O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고, R_5, R_6, R_7, 또는 R_8 중 나머지 1개는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 치환된 아민, 티올, 또는 아미드인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1350] 17. 실시양태 12-16 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6, R_7, 및 R_8 중 2개가 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1351] 18. 실시양태 12-16 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6, R_7, 및 R_8 중 3개가 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

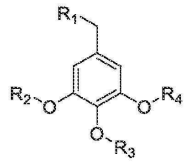
[1352] 19. 실시양태 12-16 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6, R_7 및 R_8 중 3개가 각각 동일하고, R_5, R_6, R_7 또는

R_8 중 나머지 1개가 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 치환된 아민, 티올 또는 아미드인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

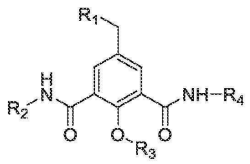
[1353] 20. 실시양태 12-19 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_9가 H인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1354] 21. 실시양태 12-19 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_9가 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1355] 22. 하기 화학식 (III-a) 또는 (III-b)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (III-a)



화학식 (III-b)

[1356]

[1357] 여기서

[1358] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[1359] 각각의 R_2는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

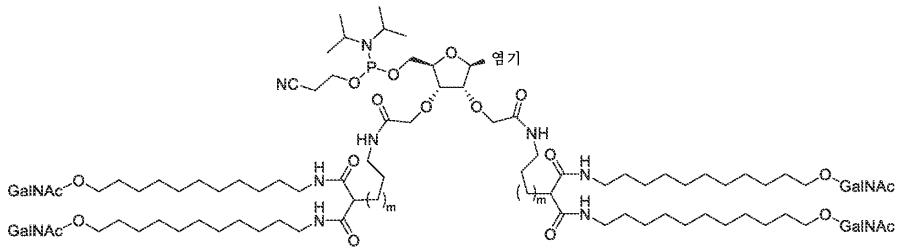
[1360] 각각의 R_3은 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[1361] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc; 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

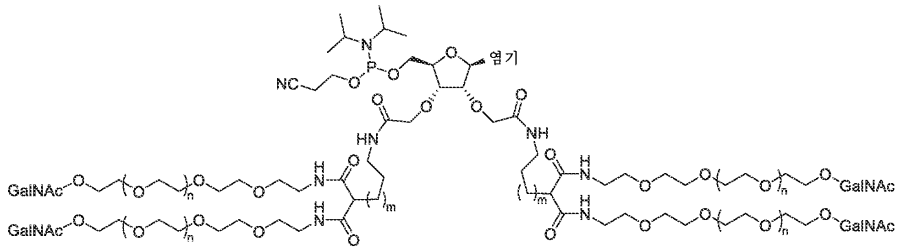
[1362] 23. 실시양태 22에 있어서, 화학식 (III-a)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1363] 24. 실시양태 22에 있어서, 화학식 (III-b)를 갖는 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1364] 25. 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



또는



[1365]

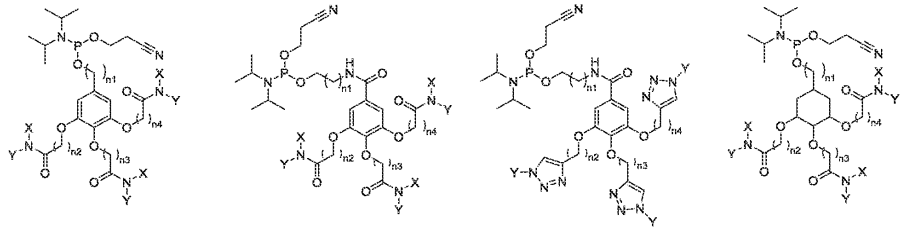
[1366] 여기서

[1367] 각각의 n은 독립적으로 0-10의 정수이고;

[1368] 각각의 m은 독립적으로 0-10의 정수이고;

[1369] 염기는 아데노신, 우라실, 티민, 시토신, 이노신 또는 구아노신이다.

[1370] 26. 하기 화학식 (IV-a), (IV-b), (IV-c), 또는 (IV-d)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



(IV-a) (IV-b) (IV-c) (IV-d)

[1371]

[1372] 여기서

[1373] n1은 독립적으로 1-10의 정수이고;

[1374] n2는 독립적으로 1-10의 정수이고;

[1375] n3은 독립적으로 1-10의 정수이고;

[1376] n4는 독립적으로 1-10의 정수이고;

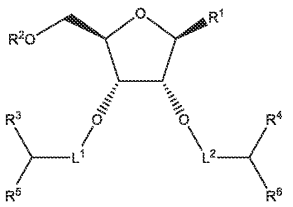
[1377] 각각의 X는 독립적으로 H, 알킬-GalNAc, 또는 PEG-GalNAc이고;

[1378] 각각의 Y는 독립적으로 H, 알킬-GalNAc, 또는 PEG-GalNAc이다.

[1379] 27. 실시양태 1-26 중 어느 한 실시양태의 화합물을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1380] 28. 실시양태 27에 있어서, siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1381] 29. 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

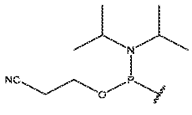


화학식(V)

[1382]

[1383] 여기서

[1384] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이고;

[1385] R^2는 H, 보호기 (PG),  이고;

[1386] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1387] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1388] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1389] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1390] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1391] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1392] j는 1-10의 정수이고;

[1393] k는 1-10의 정수이고;

[1394] m은 1-10의 정수이고;

[1395] n은 1-10의 정수이다.

[1396] 30. 실시양태 29에 있어서, R^3, R^4, R^5, 및 R^6가 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1397] 31. 실시양태 29 또는 30에 있어서, R^3, R^5, 및 R^6가 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1398] 32. 실시양태 29-31 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^3 또는 R^4가 H인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1399] 33. 실시양태 29-32 중 어느 한 실시양태에 있어서, L^1 및 L^2가 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1400] 34. 실시양태 29-33 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[1401] L^1 및 L^2가 각각 독립적으로 알킬이고;

[1402] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1403] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1404] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1405] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc인

[1406] 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1407] 35. 실시양태 29-34 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[1408] L^1 및 L^2가 각각 독립적으로 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1409] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1410] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1411] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1412] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc인

[1413] 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1414] 36. 실시양태 29-35 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^4가 H인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1415] 37. 실시양태 29-36 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[1416] L^1 및 L^2가 각각 독립적으로 알킬이고;

[1417] R^3은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1418] R^4는 H이고;

[1419] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1420] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc인

[1421] 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1422] 38. 실시양태 29-37 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[1423] L^1 및 L^2가 각각 독립적으로 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1424] R^3은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1425] R^4는 H이고;

[1426] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1427] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc인

[1428] 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1429] 39. 실시양태 29-38 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[1430] R^3이 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc이고;

[1431] R^4는 H이고;

[1432] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc이고;

[1433] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc인

[1434] 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1435] 40. 실시양태 29-39 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[1436] R^3이 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1437] R^4는 H이고;

[1438] R^5는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1439] R^6은 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc인

[1440] 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1441] 41. 실시양태 29-40 중 어느 한 실시양태에 있어서, j, m, 및 n이 각각 독립적으로 4-10의 정수인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1442] 42. 실시양태 29-41 중 어느 한 실시양태에 있어서, j, m, 및 n이 각각 동일한 4-10의 정수인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1443] 43. 실시양태 29-42 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 H인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1444] 44. 실시양태 29-43 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1445] 45. 실시양태 29-44 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 아데닌인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1446] 46. 실시양태 29-45 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 구아닌인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1447] 47. 실시양태 29-46 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 티민인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

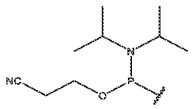
[1448] 48. 실시양태 29-47 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 시토신인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1449] 49. 실시양태 29-48 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^1이 우라실인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1450] 50. 실시양태 29-49 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2가 H인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1451] 51. 실시양태 29-50 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2가 보호기 (PG)인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

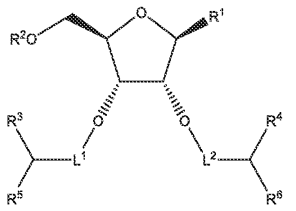
[1452] 52. 실시양태 29-51 중 어느 한 실시양태에 있어서, PG가 산소 보호기인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1453] 53. 실시양태 29-52 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2가  인 화합물 또는 그의 염, 용매화

물 또는 수화물.

[1454] 54. 실시양태 29-53 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학 반응에서 시약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1455] 55. 화학식 (VI)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (VI)

[1456]

[1457] 여기서

[1458] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이고;

[1459] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[1460] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1461] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1462] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1463] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1464] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1465] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1466] j는 1-10의 정수이고;

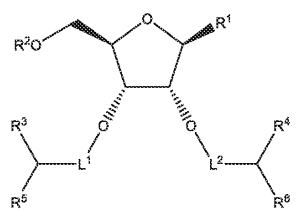
[1467] k는 1-10의 정수이고;

[1468] m은 1-10의 정수이고;

[1469] n은 1-10의 정수이다.

[1470] 56. 실시양태 55의 화합물을 포함하며, siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1471] 57. 화학식 (VII)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (VII)

[1472]

[1473] 여기서

[1474] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실이고;

[1475] R^2는 결합이고;

[1476] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1477] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1478] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1479] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1480] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1481] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1482] j는 1-10의 정수이고;

[1483] k는 1-10의 정수이고;

[1484] m은 1-10의 정수이고;

[1485] n은 1-10의 정수이다.

[1486] 58. 실시양태 29에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 것인 화합물.

[1487] 59. 실시양태 1-58 중 어느 한 실시양태의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

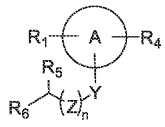
[1488] 60. 대상체에게 실시양태 1-58 중 어느 한 실시양태의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법.

[1489] 61. 대상체에게 실시양태 1-58 중 어느 한 실시양태의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환, 장애 또는 그의 증상을 치료 또는 호전시키는 방법.

[1490] 62. 하기 화학식 (I-a) 또는 (I-c)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (I-a)



화학식 (I-c)

[1491]

[1492] 여기서

[1493] 

은 고리 A이고, 여기서 각각의 고리 A는 독립적으로 임의로 치환된 카르보시클릴이고; 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1494] 각각의 Y는 독립적으로 O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 아미노, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-

$P(=S)_2$-이고;

[1495] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

[1496] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

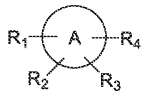
[1497] R_2 및 R_5는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[1498] R_3 및 R_6은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

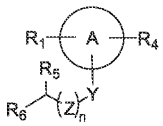
[1499] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

[1500] 63. 실시양태 62에 있어서, 고리 A가 시클로펜틸이 아닌 것인 화합물.

[1501] 64. 하기 화학식 (I-a) 또는 (I-c)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (I-a)



화학식 (I-c)

[1502]

[1503] 여기서

[1504] 

은 고리 A이고, 여기서 각각의 고리 A는 독립적으로 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1505] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1506] 각각의 Y는 독립적으로 0, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 아미노, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1507] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

[1508] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[1509] R_2 및 R_5는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[1510] R_3 및 R_6은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[1511] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

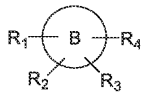
[1512] 65. 실시양태 64에 있어서, 고리 A가 (i) 산소인 단지 1개의 헤테로원자를 함유하거나, (ii) S인 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하거나, 또는 (iii) 질소 헤테로원자를 함유하지 않는 것인 화합물.

[1513] 66. 실시양태 64 또는 65에 있어서, 고리 A가 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로피라닐인 화합물.

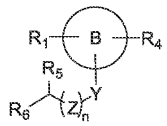
[1514] 67. 실시양태 64-66 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고리 A가 테트라히드로푸라닐인 화합물.

[1515] 68. 실시양태 64에 있어서, 고리 A가 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐이 아닌 것인 화합물.

[1516] 69. 하기 화학식 (I-b) 또는 (I-d)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (I-b)



화학식 (I-d)

[1517]

[1518] 여기서

[1519] 

은 고리 B이고, 여기서 각각의 고리 B는 독립적으로 임의로 치환된 아릴이고;

[1520] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1521] 각각의 Y는 독립적으로 0, CH_2, S, S(=0), $S(=O)_2$, NH, 치환된 아미노, NHC(=0), C(=0)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=0)(=S)-0, $P(=S)_2$-0, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=0)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=0)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1522] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

[1523] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

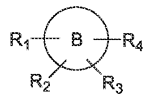
[1524] R_2 및 R_5는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

[1525] R_3 및 R_6은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

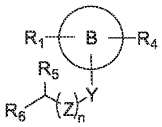
[1526] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

[1527] 70. 실시양태 69에 있어서, 고리 B가 페닐이 아닌 것인 화합물.

[1528] 71. 하기 화학식 (I-b) 또는 (I-d)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (I-b)



화학식 (I-d)

[1529]

[1530] 여기서

[1531] 

은 고리 B이고, 여기서 각각의 고리 B는 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1532] 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1533] 각각의 Y는 독립적으로 O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 아미노, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1534] 각각의 Z는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 기, 임의로 치환된 알케닐 기, 임의로 치환된 알키닐 기 또는 에틸렌 글리콜이고;

[1535] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 알킬 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트이고;

[1536] R_2 및 R_5는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 폴리에틸렌 글리콜-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

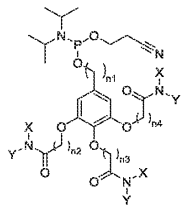
[1537] R_3 및 R_6은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알

키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이고;

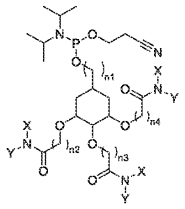
[1538] 각각의 R_4는 독립적으로 임의로 치환된 알킬-O-GalNAc, 임의로 치환된 알케닐-O-GalNAc, 임의로 치환된 알키닐-O-GalNAc, 알킬-S(=O)-알킬-GalNAc, 알킬-$S(=O)_2$-알킬-GalNAc, 알킬-S(=O)-NH-알킬, 알킬-$S(=O)_2$-NH-알킬-GalNAc, 알킬-P P(=O)(-O-)-NH-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(=O)(-O-)-O-알킬-GalNAc, 알킬-O-P(-O-)(=S)-O-알킬-GalNAc, 또는 알킬-O-P(-S-)(=S)-O-알킬-GalNAc이다.

[1539] 72. 실시양태 71에 있어서, 고리 B가 피리디닐, 1,3-피리미디닐, 1,4-피리미디닐, 1-퀴놀리닐 또는 9H-퓨리닐이 아닌 것인 화합물.

[1540] 73. 하기 화학식 (IV-a) 또는 (IV-d)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



(IV-a)



(IV-d)

[1541]

[1542] 여기서

[1543] n1은 독립적으로 1-10의 정수이고;

[1544] n2는 독립적으로 1-10의 정수이고;

[1545] n3은 독립적으로 1-10의 정수이고;

[1546] n4는 독립적으로 1-10의 정수이고;

[1547] 각각의 X는 독립적으로 H, 알킬-GalNAc, 또는 PEG-GalNAc이고;

[1548] 각각의 Y는 독립적으로 H, 알킬-GalNAc, 또는 PEG-GalNAc이다.

[1549] 74. (i) 헤테로시클릴이 산소인 단지 1개의 헤테로원자를 함유하거나, (ii) 헤테로시클릴이 S인 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하거나; 또는 (iii) 헤테로시클릴이 질소 헤테로원자를 함유하지 않는 것인, 실시양태 1-26 중 어느 한 실시양태의 화합물을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1550] 75. 실시양태 74에 있어서, siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드.

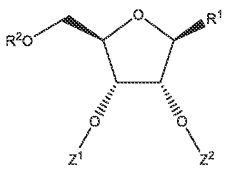
[1551] 76. 실시양태 27 또는 28에 있어서, 고리 A가 시클로펜틸, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐이 아닌 것인 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1552] 77. (i) 헤테로아릴이 질소 헤테로원자를 함유하지 않거나; (ii) 헤테로아릴이 산소인 단지 1개의 헤테로원자를 함유하거나; 또는 (iii) 헤테로아릴이 황인 단지 1개의 헤테로원자를 함유하는 것인, 실시양태 1-26 중 어느 한 실시양태의 화합물을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1553] 78. 실시양태 77에 있어서, siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1554] 79. 실시양태 27 또는 28에 있어서, 고리 B가 페닐, 피리디닐, 1,3-피리미디닐, 1,4-피리미디닐, 1-퀴놀리닐 또는 9H-퓨리닐이 아닌 것인 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1555] 80. 하기 화학식 (VIII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

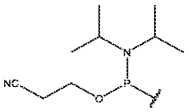


화학식 (VIII)

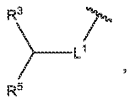
[1556]

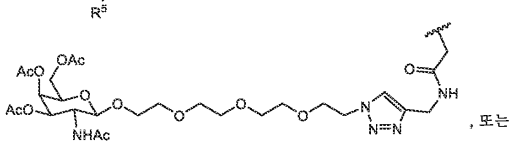
[1557] 여기서

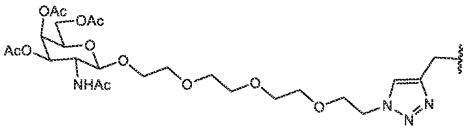
[1558] R^1은 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1559] R^2는 H, 보호기 (PG),  이고;

[1560] Z^1은

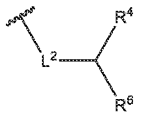
 ,

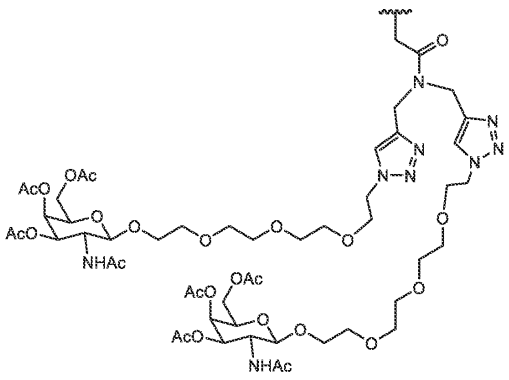
 , 또는



[1561] 이고;

[1562] Z^2는

 또는



[1563] 이고;

[1564] L^1은 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1565] L^2는 알킬 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고;

[1566] R^3은 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1567] R^4는 H, -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1568] R^5는 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

[1569] R^6은 -C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH- 알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고;

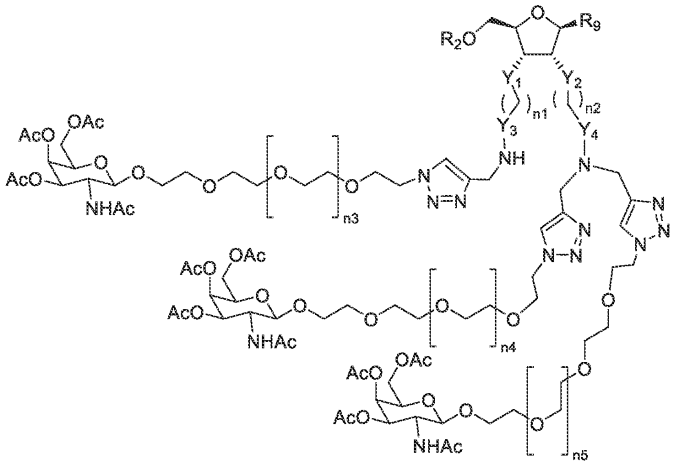
[1570] j는 1-10의 정수이고;

[1571] k는 1-10의 정수이고;

[1572] m은 1-10의 정수이고;

[1573] n은 1-10의 정수이다.

[1574] 81. 하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

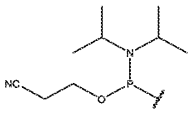


화학식 (IX)

[1575]

[1576] 여기서

[1577] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1578] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[1579] Y_1은 O이고;

[1580] Y_2는 O이고;

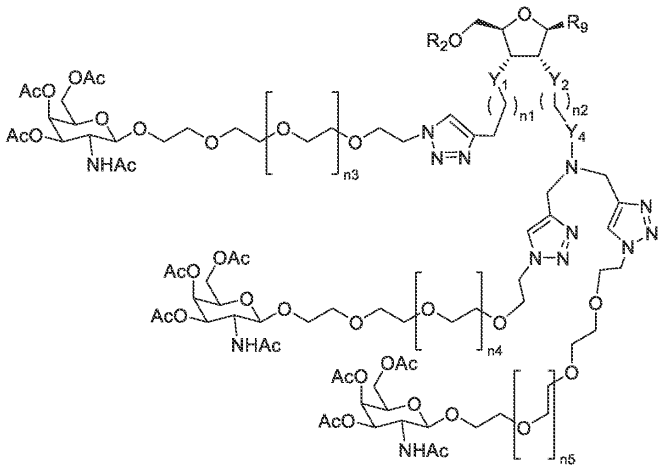
[1581] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1582] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1583] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1584] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1585] 82. 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

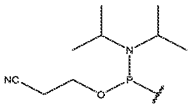


화학식 (X)

[1586]

[1587] 여기서

[1588] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1589] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[1590] Y_1은 O이고;

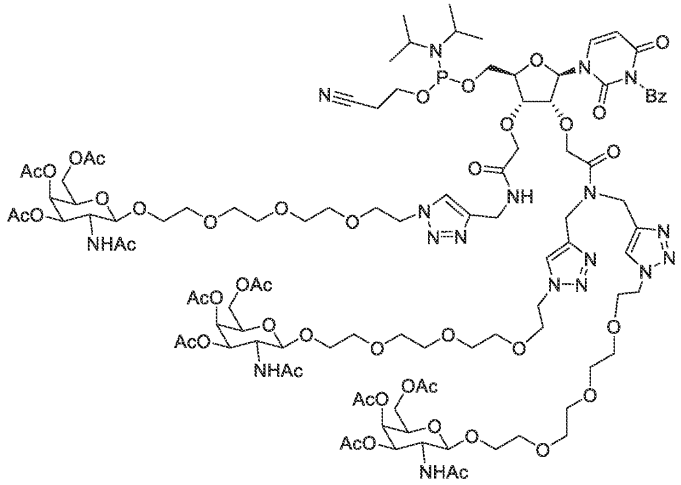
[1591] Y_2는 O이고;

[1592] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1593] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1594] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

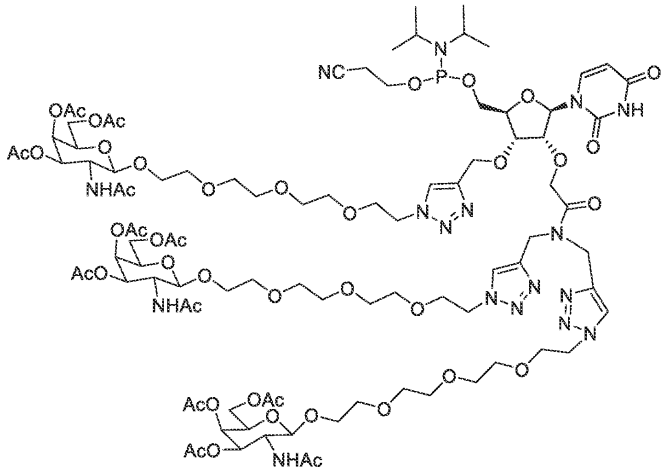
[1595] 83. 실시양태 81에 있어서,



[1596]

[1597] 인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

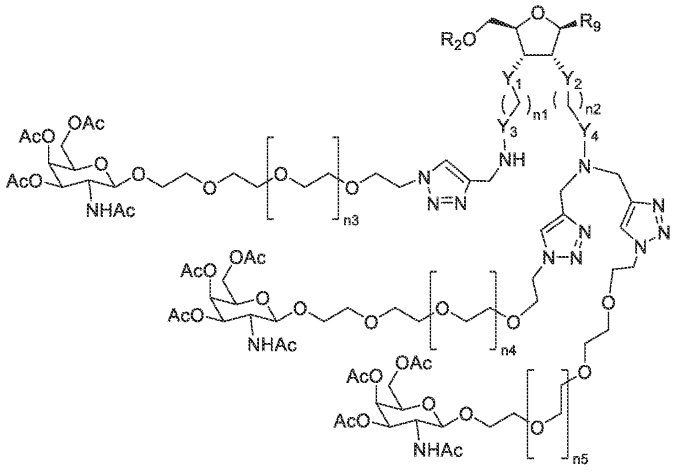
[1598] 84. 실시양태 82에 있어서,



[1599]

[1600] 인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1601] 85. 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XI)

[1602]

[1603] 여기서

[1604] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1605] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[1606] Y_1은 O이고;

[1607] Y_2는 O이고;

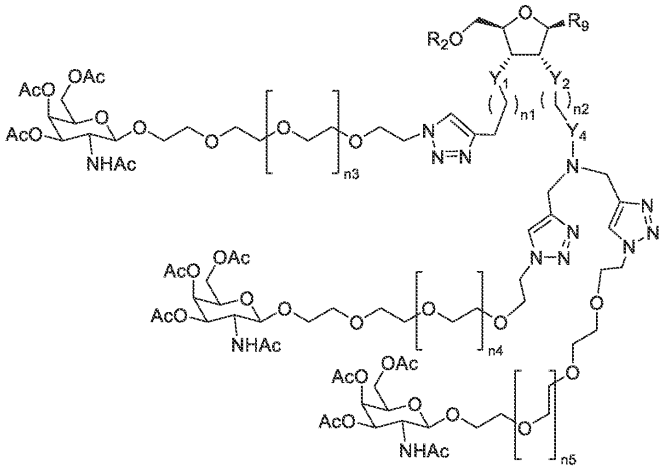
[1608] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1609] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1610] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1611] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1612] 86. 하기 화학식 (XII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XII)

[1613]

[1614] 여기서

[1615] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1616] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[1617] Y_1은 O이고;

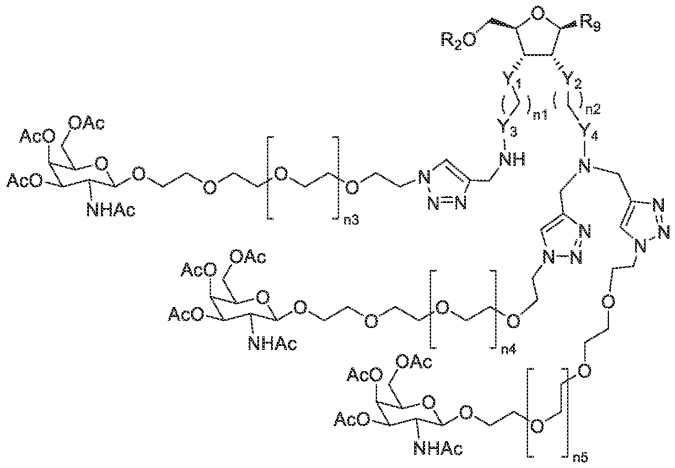
[1618] Y_2는 O이고;

[1619] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1620] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1621] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1622] 87. 하기 화학식 (XIII)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XIII)

[1623]

[1624] 여기서

[1625] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1626] R^2는 결합이고;

[1627] Y_1은 O이고;

[1628] Y_2는 O이고;

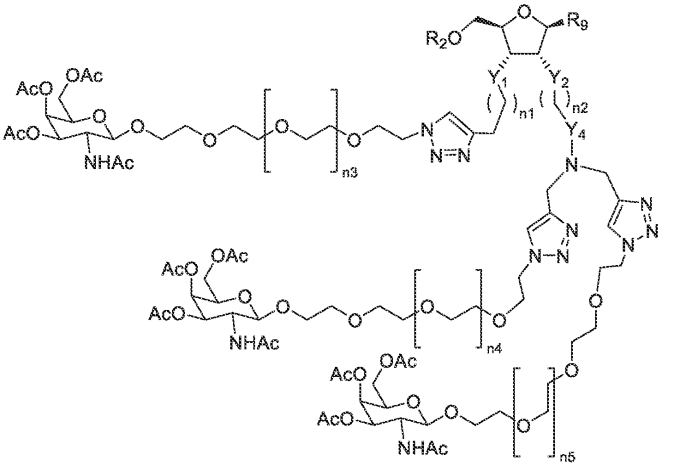
[1629] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1630] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1631] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1632] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1633] 88. 하기 화학식 (XIV)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XIV)

[1634]

[1635] 여기서

[1636] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1637] R^2는 결합이고;

[1638] Y_1은 O이고;

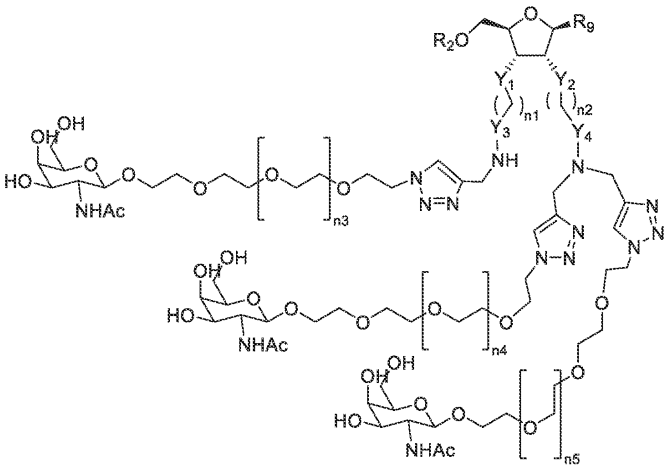
[1639] Y_2는 O이고;

[1640] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1641] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1642] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1643] 89. 하기 화학식 (XV)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XV)

[1644]

[1645] 여기서

[1646] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1647] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[1648] Y_1은 O이고;

[1649] Y_2는 O이고;

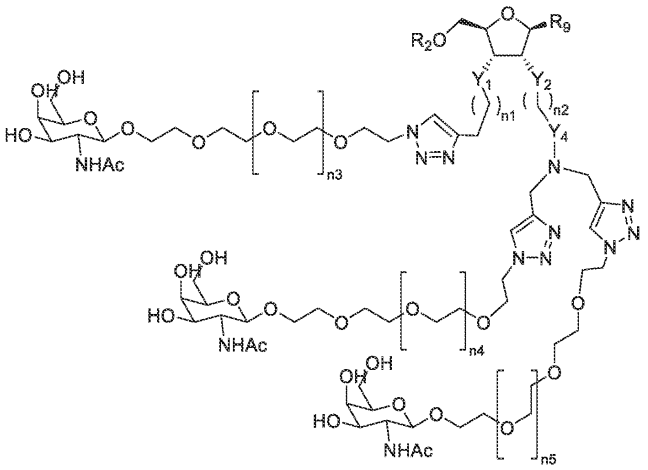
[1650] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1651] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1652] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1653] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1654] 90. 하기 화학식 (XVI)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XVI)

[1655]

[1656] 여기서

[1657] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1658] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[1659] Y_1은 O이고;

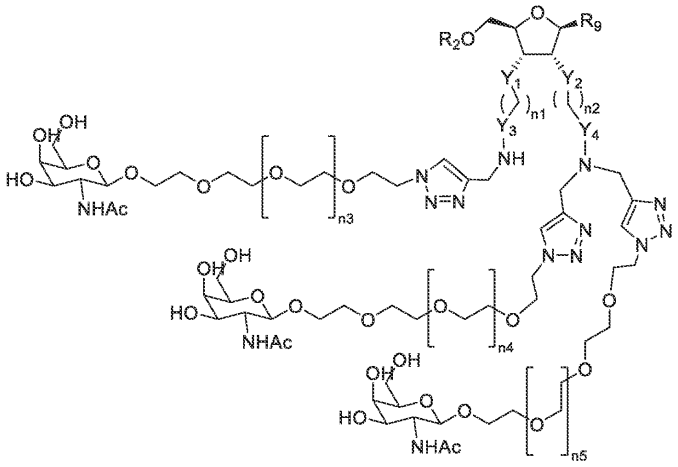
[1660] Y_2는 O이고;

[1661] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1662] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1663] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1664] 91. 하기 화학식 (XVII)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XVII)

[1665]

[1666] 여기서

[1667] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민,

시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1668] R^2는 결합이고;

[1669] Y_1은 O이고;

[1670] Y_2는 O이고;

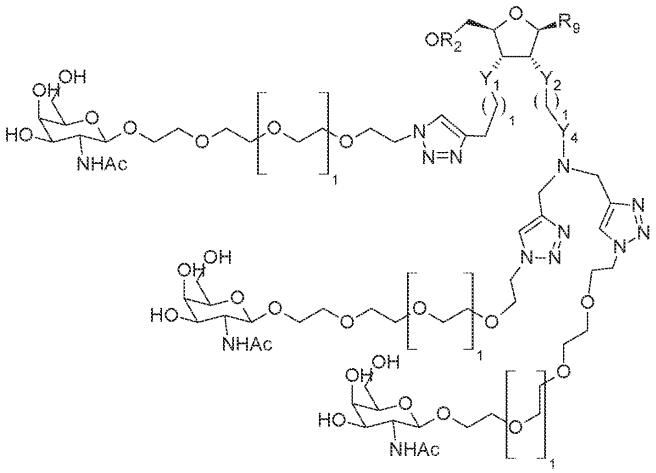
[1671] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1672] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1673] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1674] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1675] 92. 하기 화학식 (XVIII)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XVIII)

[1676]

[1677] 여기서

[1678] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1679] R^2는 결합이고;

[1680] Y_1은 O이고;

[1681] Y_2는 O이고;

[1682] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1683] n_2는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1684] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1685] 93. 실시양태 80-82 또는 85-92 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^9가 각각 보호기 (PG)를 포함하는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실인 화합물.

[1686] 94. 실시양태 80-82 또는 85-92 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^9가 변형된 핵염기인 화합물.

[1687] 95. 실시양태 80-82 또는 85-92 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^9가 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

[1688] 96. 실시양태 80-95 중 어느 한 실시양태의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

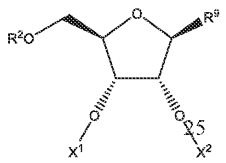
[1689] 97. 대상체에게 실시양태 80-95 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 실시양태 96의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법.

[1690] 98. 대상체에게 실시양태 80-95 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 실시양태 96의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환, 장애 또는 그의 증상을 치료 또는 호전시키는 방법.

[1691] 99. 실시양태 98에 있어서, 질환, 장애 또는 그의 증상이 간 질환, 장애 또는 그의 증상인 방법.

[1692] 100. 실시예 1-4를 비롯한 본원에 기재된 1종 이상의 화합물 및 화학적 변환을 포함하는, 실시양태 80-95 중 어느 한 실시양태의 화합물을 제조하는 방법.

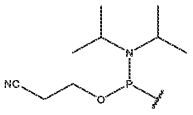
[1693] 101. 하기 화학식 (XIX)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



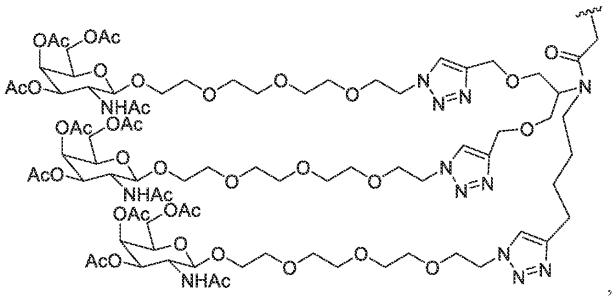
[1694] 화학식 (XIX)

[1695] 여기서

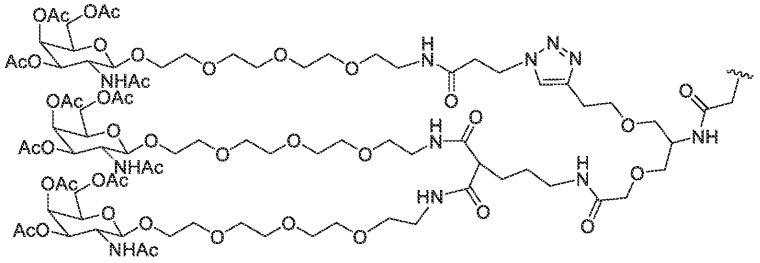
[1696] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1697] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[1698] X^1은

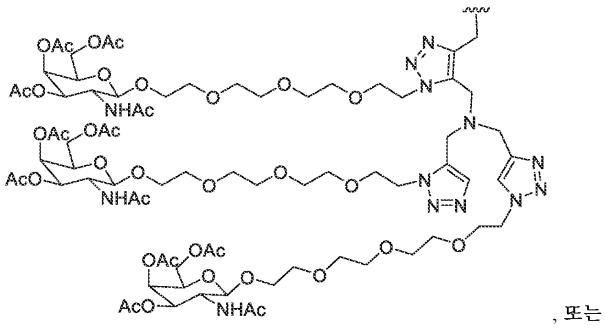


,

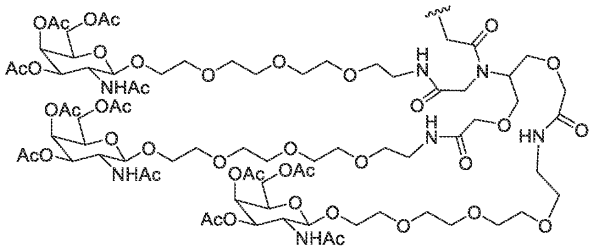


,

[1699]



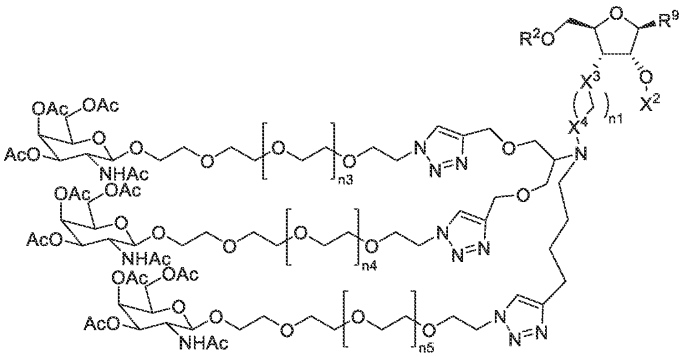
, 또는



[1700] 이고;

[1701] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이다.

[1702] 102. 하기 화학식 (XX)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

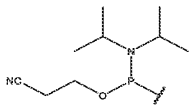


화학식 (XX)

[1703]

[1704] 여기서

[1705] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1706] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

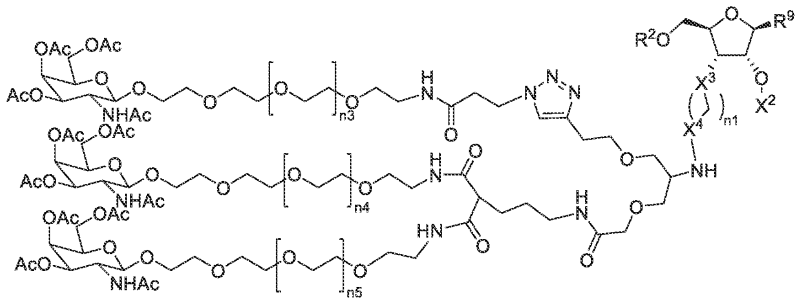
[1707] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이고;

[1708] X^3은 O이고;

[1709] X^4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[1710] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1711] 103. 하기 화학식 (XXI)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

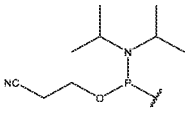


화학식 (XXI)

[1712]

[1713] 여기서

[1714] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1715] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

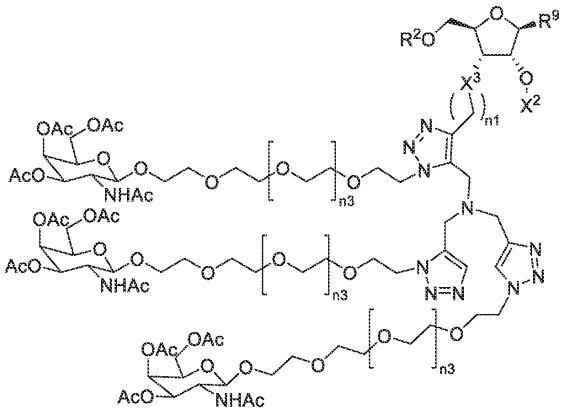
[1716] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이고;

[1717] X^3은 O이고;

[1718] X^4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[1719] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1720] 104. 하기 화학식 (XXII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

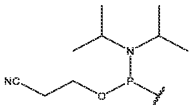


화학식 (XXII)

[1721]

[1722] 여기서

[1723] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

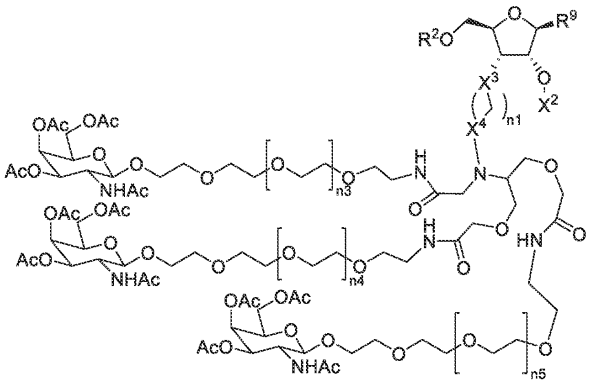
[1724] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[1725] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이고;

[1726] X^3은 O이고;

[1727] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1728] 105. 하기 화학식 (XXIII)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:

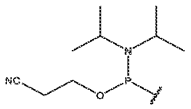


화학식 (XXIII)

[1729]

[1730] 여기서

[1731] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1732] R^2는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

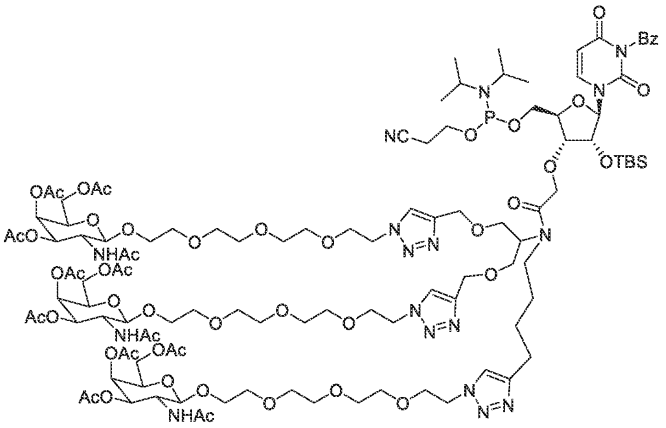
[1733] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이고;

[1734] X^3은 O이고;

[1735] X^4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2, 또는 CH_2이고;

[1736] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

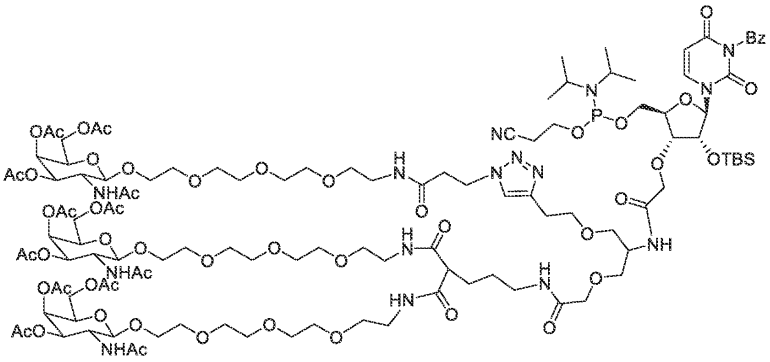
[1737] 106. 실시양태 102에 있어서,



[1738]

[1739] 인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

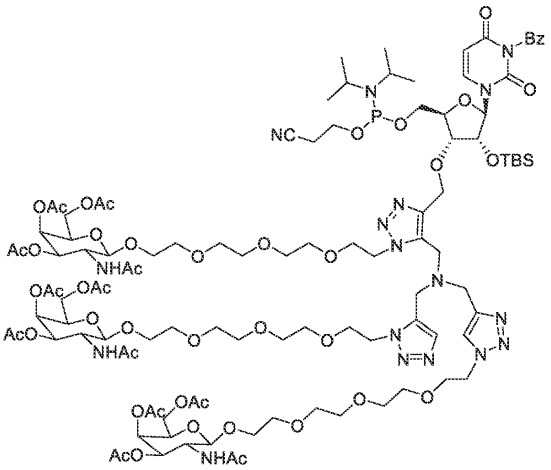
[1740] 107. 실시양태 103에 있어서,



[1741]

[1742] 인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

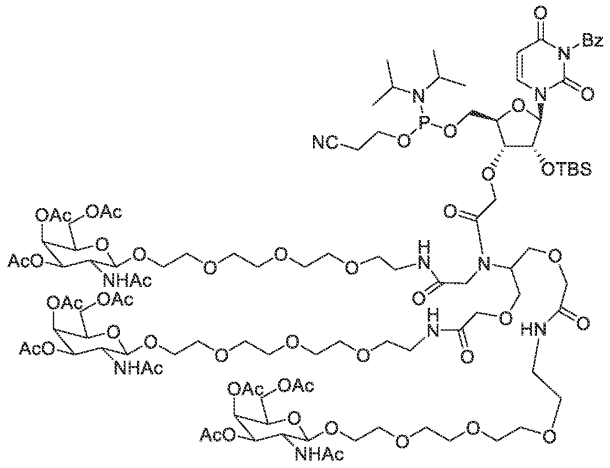
[1743] 108. 실시양태 104에 있어서,



[1744]

[1745] 인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

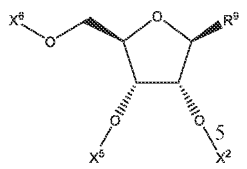
[1746] 109. 실시양태 105에 있어서,



[1747]

[1748] 인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1749] 110. 하기 화학식 (XXIV)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



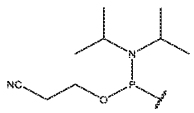
화학식(XXIV)

[1750]

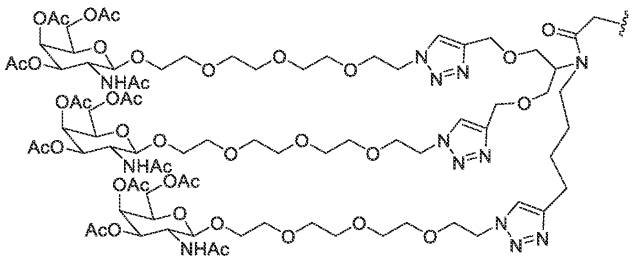
[1751] 여기서

[1752] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1753] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이고;

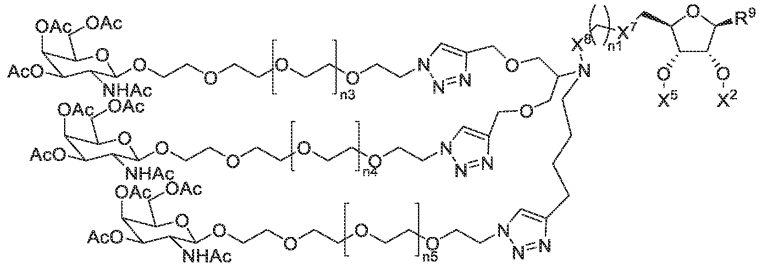
[1754] X^5는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[1755] X^6은



[1756] 이다.

[1757] 111. 하기 화학식 (XXV)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



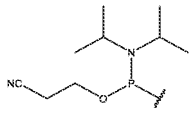
화학식 (XXV)

[1758]

[1759] 여기서

[1760] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[1761] X^2는 H, 알킬 또는 보호기 (PG)이고;

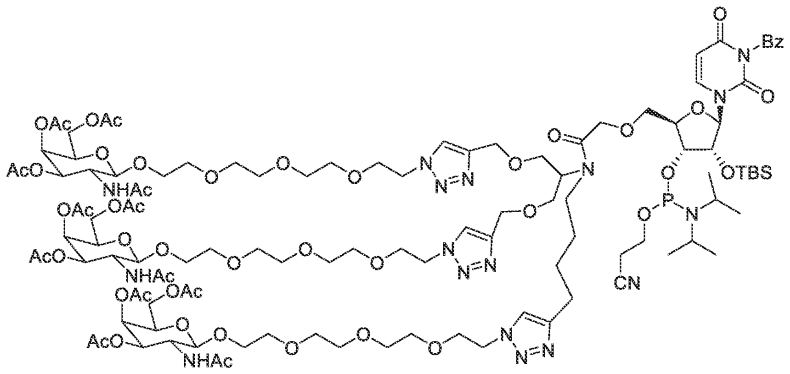
[1762] X^5는 H, 보호기 (PG), 또는  이고;

[1763] X^7은 O이고;

[1764] X^8은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1765] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1766] 112. 실시양태 111에 있어서,



[1767]

[1768] 인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1769] 113. 실시양태 101-112 중 어느 한 실시양태의 화합물을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[1770] 114. 실시양태 101-112 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 실시양태 113의 올리고뉴클레오티드, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

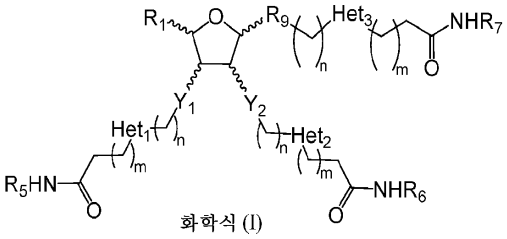
[1771] 115. 대상체에게 실시양태 101-112 중 어느 한 실시양태의 화합물, 실시양태 113의 올리고뉴클레오티드, 또는 실시양태 114의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법.

[1772] 116. 실시양태 101-112 중 어느 한 실시양태의 화합물, 실시양태 113의 올리고뉴클레오티드, 또는 실시양태 114의 조성물의 투여를 포함하는, 대상체에서 질환, 장애, 또는 그의 증상을 치료 또는 호전시키는 방법.

[1773] 117. 실시양태 116에 있어서, 질환, 장애 또는 그의 증상이 간 질환, 장애 또는 그의 증상인 방법.

[1774] 118. 실시예 5를 비롯한 본원에 기재된 1종 이상의 화합물 및 화학적 변환을 포함하는, 실시양태 101-112 중 어느 한 실시양태의 화합물을 제조하는 방법.

[1775] 119. 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (I)

[1776]

[1777] 여기서

[1778] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[1779] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

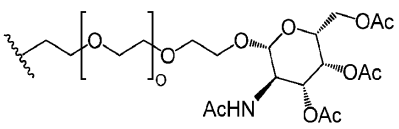
[1780] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1781] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1782] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1783] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1784] 각각의 R_1은 독립적으로 알킬-O-포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스포르아미다이트, 임의로 치환된 알키닐 포스포르아미다이트, OH, NH_2, NHR^a, N_3, C(=O)OH, C(=O)X, CN, SH, SSH, SO_2X, $C(=O)NHNH_2$, $NHNH_2$, $C(=S)NHNH_2$, $C(=S)NH_2$, NHOH, $C(=O)CH_2X$, 말로닐, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, -OP(=S)X, -C(=O)H, $-C(=O)R^a$, -N=C=O, $-N=C=NR^a$, -N=C=S, CHX, -OP(=O)OH, 포스판, 알콕시포스판, $-C(R^a)_2$, 마이클 수용자, 단백질, 또는 간세포를 조정하거나 간 질환을 치료하기 위한 치료제이고, 여기서 X는 이탈기이고;

[1785] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로  이고;

[1786] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1787] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[1788] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

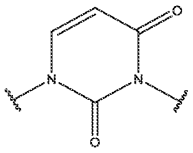
[1789] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[1790] 120. 실시양태 119에 있어서, R_9가 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물

또는 수화물.

[1791] 121. 실시양태 119에 있어서, R_9가 임의로 치환된 피리미디닐인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

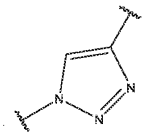
[1792] 122. 실시양태 119에 있어서, R_9가 4H-1λ^2,3λ^2-피리미딘-2,4-디온인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1793] 123. 실시양태 119에 있어서, R_9가  인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1794] 124. 실시양태 119-123 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 질소-함유 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1795] 125. 실시양태 119-123 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 1,2,3-트리아졸릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1796] 126. 실시양태 119-123 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 1λ^2,2,3-트리아졸-4-일인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1797] 127. 실시양태 119-123 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로  인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1798] 128. 실시양태 119-127 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6 및 R_7 중 2개가 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

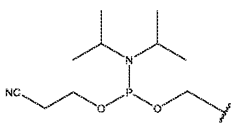
[1799] 129. 실시양태 119-127 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5 및 R_6이 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1800] 130. 실시양태 119-127 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6 및 R_7 중 3개가 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

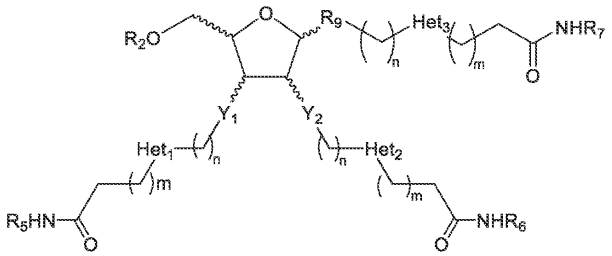
[1801] 131. 실시양태 119-130 중 어느 한 실시양태에 있어서, o가 각각의 R_5, R_6 및 R_7에서 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1802] 132. 실시양태 119-130 중 어느 한 실시양태에 있어서, o가 각각의 R_5 및 R_6에서 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1803] 133. 실시양태 119-132 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_1이 알킬-O-포스폰아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스폰아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스폰아미다이트인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1804] 134. 실시양태 119-132 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_1이  인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1805] 135. 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (II)

[1806]

[1807] 여기서

[1808] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

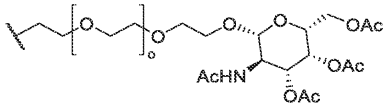
[1809] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1810] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

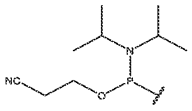
[1811] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1812] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1813] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1814] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로  이고;

[1815] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1816] R^2는 H, 보호기 (PG),  이고;

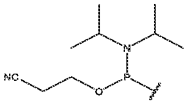
[1817] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[1818] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[1819] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[1820] 136. 실시양태 135에 있어서, R^2가 H인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

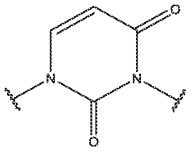
[1821] 137. 실시양태 135에 있어서, R^2가 보호기 (PG)인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1822] 138. 실시양태 135에 있어서, R^2가  인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1823] 139. 실시양태 135-138 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_9가 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1824] 140. 실시양태 135-138 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_9가 임의로 치환된 디히드로피리미디닐, 임의로 치환된 테트라히드로피리미디닐 또는 임의로 치환된 헥사히드로피리미디닐인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

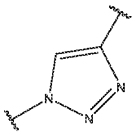
[1825] 141. 실시양태 135-138 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_9가 4H-1λ^2,3λ^2-피리미딘-2,4-디온인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1826] 142. 실시양태 135-138 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_9가  인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1827] 143. 실시양태 135-142 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 질소-함유 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1828] 144. 실시양태 135-142 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 1,2,3-트리아졸릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1829] 145. 실시양태 135-142 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 1λ^2,2,3-트리아졸-4-일인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1830] 146. 실시양태 135-142 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로  인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1831] 147. 실시양태 135-146 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6 및 R_7 중 2개가 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

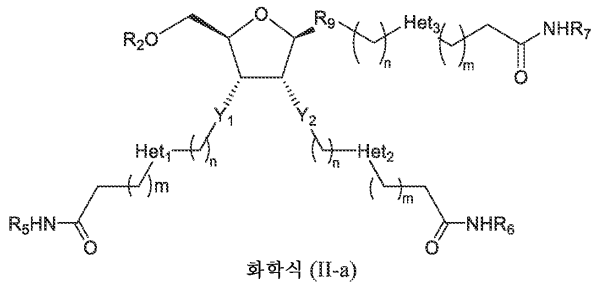
[1832] 148. 실시양태 135-146 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5 및 R_6이 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1833] 149. 실시양태 135-146 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6 및 R_7 중 3개가 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1834] 150. 실시양태 135-146 중 어느 한 실시양태에 있어서, o가 각각의 R_5, R_6, 및 R_7에서 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1835] 151. 실시양태 135-146 중 어느 한 실시양태에 있어서, o가 각각의 R_5 및 R_6에서 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

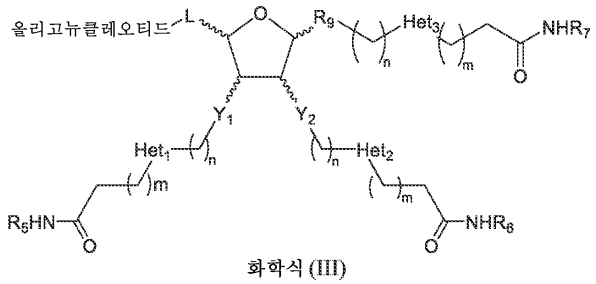
[1836] 152. 실시양태 135-151 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하기 화학식 (II-a)를 갖는 화합물:



화학식 (II-a)

[1837] .

[1838] 153. 화학식 (III)의 모이어티를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (III)

[1839]

[1840] 여기서

[1841] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

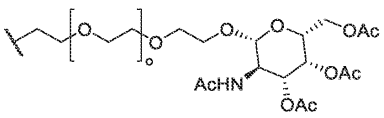
[1842] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1843] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1844] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1845] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1846] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;



[1847] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로 이고;

[1848] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1849] L은 결합, O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, 또는 티올-마이클 부가물이고;

[1850] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

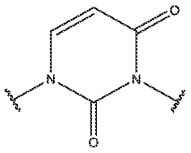
[1851] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[1852] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[1853] 154. 실시양태 153에 있어서, R_9가 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1854] 155. 실시양태 153에 있어서, R_9가 임의로 치환된 디히드로피리미디닐, 임의로 치환된 테트라히드로피리미디닐 또는 임의로 치환된 헥사히드로피리미디닐인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

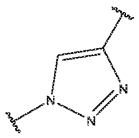
[1855] 156. 실시양태 153에 있어서, R_9가 4H-1λ^2,3λ^2-피리미딘-2,4-디온인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1856] 157. 실시양태 153에 있어서, R_9가  인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1857] 158. 실시양태 153-157 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 질소-함유 헤테로아릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1858] 159. 실시양태 153-157 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 1,2,3-트리아졸릴인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1859] 160. 실시양태 153-157 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 1λ^2,2,3-트리아졸-4-일인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1860] 161. 실시양태 153-157 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로  인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1861] 162. 실시양태 153-161 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6 및 R_7 중 2개가 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1862] 163. 실시양태 153-161 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5 및 R_6이 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1863] 164. 실시양태 153-161 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6 및 R_7 중 3개가 각각 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

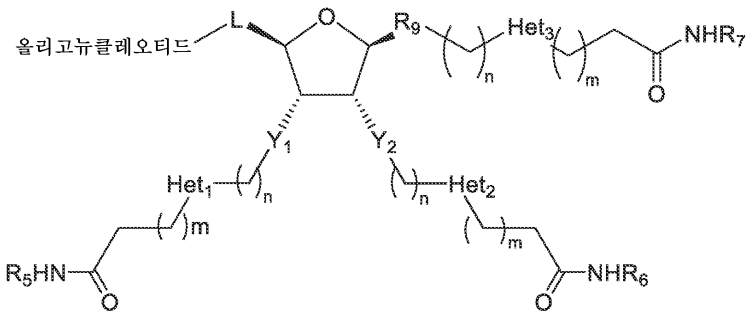
[1864] 165. 실시양태 153-164 중 어느 한 실시양태에 있어서, o가 각각의 R_5, R_6, 및 R_7에서 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1865] 166. 실시양태 153-164 중 어느 한 실시양태에 있어서, o가 각각의 R_5 및 R_6에서 동일한 것인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1866] 167. 실시양태 153-166 중 어느 한 실시양태에 있어서, siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오티드.

[1867] 168. 실시양태 119-167 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학 반응에서 시약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1868] 169. 화학식 (IV)의 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (IV)

[1869]

[1870] 여기서

[1871] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

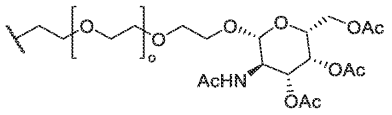
[1872] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1873] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1874] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1875] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1876] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1877] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로 

이고;

[1878] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1879] L은 결합, O, CH_2, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, 또는 티올-마이클 부가물이고;

[1880] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[1881] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[1882] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

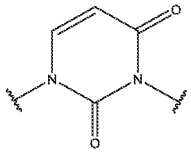
[1883] 170. 실시양태 169에 있어서, siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

[1884] 171. 실시양태 169에 있어서, R_9가 임의로 치환된 질소-함유 헤테로시클릴인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1885] 172. 실시양태 169에 있어서, R_9가 임의로 치환된 디히드로피리미디닐, 임의로 치환된 테트라히드로피리미디닐

또는 임의로 치환된 헥사히드로피리미디닐인 올리고뉴클레오티드, 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1886] 173. 실시양태 169에 있어서, R_9가 4H-1λ^2,3λ^2-피리미딘-2,4-디온인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

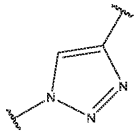


[1887] 174. 실시양태 169에 있어서, R_9가 인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1888] 175. 실시양태 169-174 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 질소-함유 헤테로아릴인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1889] 176. 실시양태 169-174 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 1,2,3-트리아졸릴인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1890] 177. 실시양태 169-174 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 임의로 치환된 1λ^2,2,3-트리아졸-4-일인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.



[1891] 178. 실시양태 169-174 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3이 독립적으로 인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1892] 179. 실시양태 169-178 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6, 및 R_7 중 2개가 각각 동일한 것인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1893] 180. 실시양태 169-178 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5 및 R_6이 각각 동일한 것인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1894] 181. 실시양태 169-178 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_5, R_6, 및 R_7 중 3개가 각각 동일한 것인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1895] 182. 실시양태 169-181 중 어느 한 실시양태에 있어서, o가 각각의 R_5, R_6, 및 R_7에서 동일한 것인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1896] 183. 실시양태 169-81 중 어느 한 실시양태에 있어서, o가 각각의 R_5 및 R_6에서 동일한 것인 올리고뉴클레오티드 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1897] 184. 실시예 1인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1898] 185. INT-1, INT-2, INT-3, INT-4, INT-5, INT-6 또는 INT-7 중 하나인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1899] 186. INT-5 또는 INT-6 중 하나인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1900] 187. INT-7인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

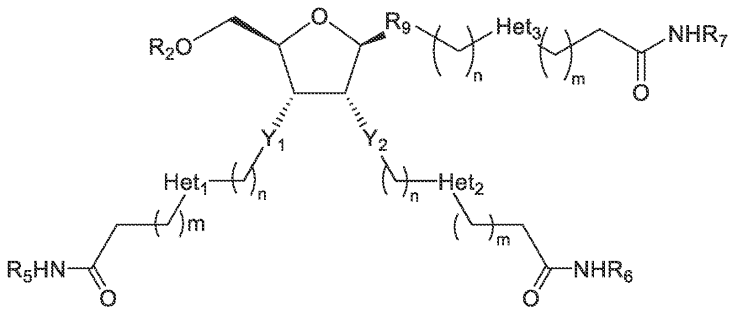
[1901] 188. 실시양태 119-187 중 어느 한 실시양태의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

[1902] 189. 대상체에게 실시양태 119-187 중 어느 한 실시양태의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법.

[1903] 190. 대상체에게 실시양태 119-187 중 어느 한 실시양태의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서

질환, 장애 또는 그의 증상을 치료 또는 호전시키는 방법.

[1904] 191. 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법으로서



화학식 (V)

[1905]

[1906] 여기서

[1907] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

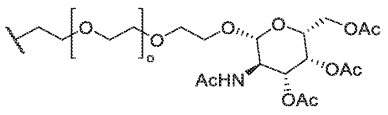
[1908] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[1909] 각각의 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

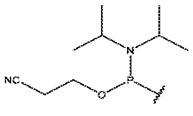
[1910] 각각의 Y_1은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1911] 각각의 Y_2는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, 치환된 N 기, NHC(=O), C(=O)NH, $P(=O)_2$-O-, P(=O)(=S)-O, $P(=S)_2$-O, -O-$P(=O)_2$-O-, -O-P(=O)(=S)-O-, -O-$P(=S)_2$-O-, -O-$P(=O)_2$-, -O-P(=O)(=S)-, -O-$P(=S)_2$-이고;

[1912] 각각의 Het_1, Het_2 및 Het_3은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1913] 각각의 R_5, R_6, 및 R_7은 독립적으로  이고;

[1914] R_9는 임의로 치환된 헤테로시클릴이고;

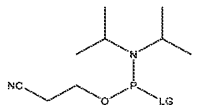
[1915] 여기서 R^2는  또는 간세포를 조정하거나 간 질환을 치료하기 위한 치료제이고;

[1916] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[1917] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c, 또는 SR^c이고;

[1918] 각각의 R^c는 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[1919] R_2가 H (나머지 가변기는 상기 기재된 바와 같음)인 화학식 (V)의 화합물을 하기 화학식



[1920]

[1921] 의 반응물과 반응시키는 것을 포함하며, 여기서 LG는 이탈기 (예를 들어, 할라이드, $-OS(O)_2R$, $-OS(O)_2OR$, $-OC(O)R$ 등; (여기서 R은 알킬, 아릴알킬, 아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있음))인

[1922] 방법.

[1923] 192. 실시양태 191에 있어서, 반응물이 3-((클로로 (디이소프로필아미노)포스파닐)옥시)프로판니트릴인 방법.

[1924] 193. 화학식 INT-6의 화합물을 INT-3의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 INT-7의 화합물을 제조하는 방법.

[1925] 194. 실시양태 193에 있어서, 구리 촉매를 추가로 포함하는 방법.

[1926] 195. 실시양태 193에 있어서, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$를 추가로 포함하는 방법.

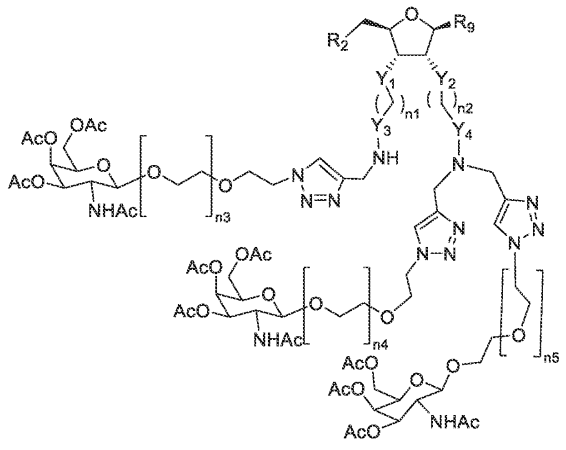
[1927] 196. 실시양태 195에 있어서, 아스코르브산나트륨을 추가로 포함하는 방법.

[1928] 197. 실시양태 119-133 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R_1이 독립적으로 알킬-O-포스폰아미다이트, 임의로 치환된 알케닐 포스폰아미다이트, 또는 임의로 치환된 알키닐 포스폰아미다이트인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1929] 198. 실시양태 119-133 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R_1이 독립적으로 OH, NH_2, NHR^a, N_3, C(=O)OH, C(=O)X, CN, SH, SSH, SO_2X, $C(=O)NHNH_2$, $NHNH_2$, $C(=S)NHNH_2$, $C(=S)NH_2$, NHOH, $C(=O)CH_2X$, 말로닐, 알킬, 알케닐, 디에닐, 알키닐, 헤테로알킬, -OP(=S)X, -C(=O)H, $-C(=O)R^a$, -N=C=O, $-N=C=NR^a$, -N=C=S, CHX, -OP(=O)OH, 포스판, 알콕시포스판, 또는 $-C(R^a)_2$이고, 여기서 X는 이탈기인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1930] 199. 실시양태 119-133 중 어느 한 실시양태에 있어서, 각각의 R_1이 독립적으로 마이클 수용자, 단백질, 또는 간세포를 조정하거나 간 질환을 치료하기 위한 치료제인 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1931] 200. 하기 화학식 (IX-a)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



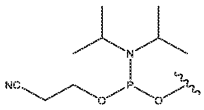
화학식 (IX-a)

[1932]

[1933] 여기서

[1934] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민,

시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[1935] R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

[1936] Y_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

[1937] Y_2는 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

[1938] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1939] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

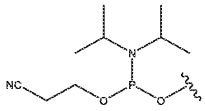
[1940] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1941] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[1942] 201. 실시양태 200에 있어서, R^9가 보호기를 포함하는 우라실인 화합물.

[1943] 202. 실시양태 200 또는 201에 있어서, R^9가 벤조일 보호기를 포함하는 우라실인 화합물.

[1944] 203. 실시양태 200-202 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2가 O-보호기 (PG)인 화합물.

[1945] 204. 실시양태 200-203 중 어느 한 실시양태에 있어서, R^2가  인 화합물.

[1946] 205. 실시양태 200-204 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_1이 O인 화합물.

[1947] 206. 실시양태 200-205 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_2가 O인 화합물.

[1948] 207. 실시양태 200-206 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_1 및 Y_2 둘 다가 O인 화합물.

[1949] 208. 실시양태 200-207 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_3이 CO인 화합물.

[1950] 209. 실시양태 200-208 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_4가 CO인 화합물.

[1951] 210. 실시양태 200-209 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_3 및 Y_4가 CO인 화합물.

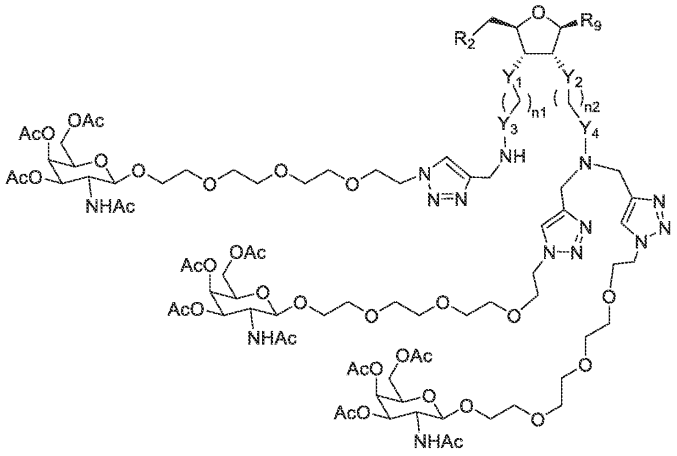
[1952] 211. 실시양태 200-210 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_1 및 Y_2가 O이고, Y_3 및 Y_4는 CO인 화합물.

[1953] 212. 실시양태 200-211 중 어느 한 실시양태에 있어서, n_3이 3인 화합물.

[1954] 213. 실시양태 200-212 중 어느 한 실시양태에 있어서, n_4가 3인 화합물.

[1955] 214. 실시양태 200-213 중 어느 한 실시양태에 있어서, n_5가 3인 화합물.

[1956] 215. 실시양태 200에 있어서, 하기 화학식 (IX-b)의 화합물:

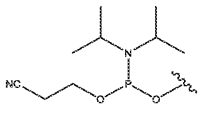


화학식 (IX-b)

[1957]

[1958] 여기서

[1959] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[1960] R^2는 H, OH, O-보호기 (PG),  , 링커, 아지드, 카르복실산 또는 아민이고;

[1961] Y_1은 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

[1962] Y_2는 O, 임의로 치환된 NH, CH_2 또는 CH_2O이고;

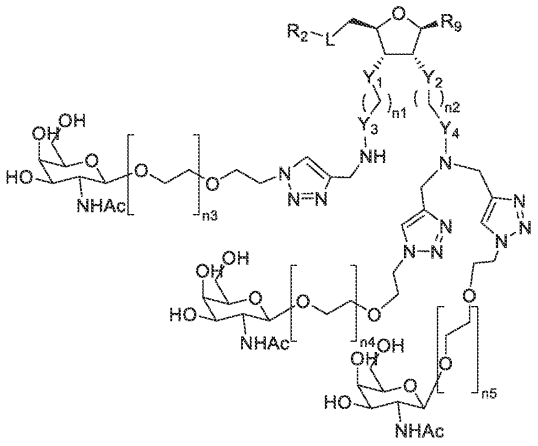
[1963] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1964] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1965] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1966] n_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[1967] 216. 하기 화학식 (XV-a)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물:



화학식 (XV-a)

[1968]

[1969] 여기서

[1970] R^9는 H, 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 또는 각각 보호기 (PG)를 포함하는 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 또는 우라실, 변형된 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 핵염기 동배체이고;

[1971] L은 결합, 포스포디에스테르 결합, 포스포로티오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미드, 역-아미드, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[1972] R^2는 올리고뉴클레오티드 서열이고;

[1973] Y_1은 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[1974] Y_2는 O, CH_2, CH_2O, 또는 임의로 치환된 NH이고;

[1975] Y_3은 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1976] Y_4는 CO, SO_2, P(O)O, CH_2-O-C(O), CH_2-NH-C(O), CH_2-NH-SO_2 또는 CH_2이고;

[1977] n_2는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[1978] 각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[1979] 217. 실시양태 216에 있어서, Y_1이 O인 화합물.

[1980] 218. 실시양태 216 또는 217에 있어서, Y_2가 O인 화합물.

[1981] 219. 실시양태 216-218 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_1 및 Y_2 둘 다가 O인 화합물.

[1982] 220. 실시양태 216-219 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_3이 CO인 화합물.

[1983] 221. 실시양태 216-220 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_4가 CO인 화합물.

[1984] 222. 실시양태 216-221 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_3 및 Y_4 둘 다가 CO인 화합물.

[1985] 223. 실시양태 216-222 중 어느 한 실시양태에 있어서, Y_1 및 Y_2가 O이고, Y_3 및 Y_4는 CO인 화합물.

[1986] 224. 실시양태 216-223 중 어느 한 실시양태에 있어서, n_3이 3인 화합물.

[1987] 225. 실시양태 216-224 중 어느 한 실시양태에 있어서, n_4가 3인 화합물.

[1988] 226. 실시양태 216-225 중 어느 한 실시양태에 있어서, n_5가 3인 화합물.

[1989] 227. 실시양태 216-226 중 어느 한 실시양태에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 siRNA, miRNA, ADAR 동원 분자, ADAR 표적화 분자, 가이드 RNA 또는 안티센스 핵산을 포함하는 것인 화합물.

[1990] 228. 실시양태 200-227 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화학 반응에서 시약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물.

[1991] 229. 실시양태 200-227 중 어느 한 실시양태의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

[1992] 230. 대상체에게 실시양태 200-227 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 실시양태 229의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 기능을 조정하는 방법.

[1993] 231. 대상체에게 실시양태 200-227 중 어느 한 실시양태의 화합물 또는 실시양태 229의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환, 장애 또는 그의 증상을 치료 또는 호전시키는 방법.

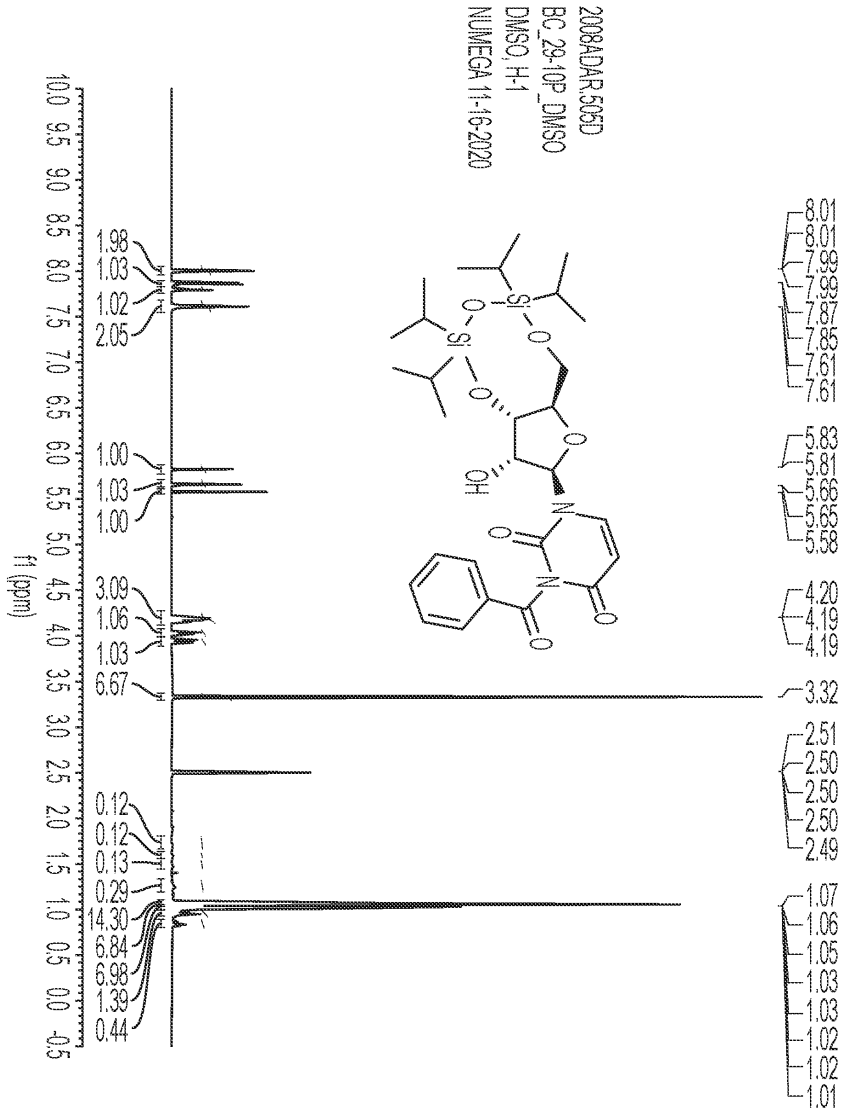
[1994] 232. 실시양태 231에 있어서, 질환, 장애 또는 그의 증상이 간 질환, 장애 또는 그의 증상인 방법.

[1995] 233. 실시예 1-23을 비롯한 본원에 기재된 1종 이상의 화합물 및 화학적 변환을 포함하는 실시양태 200-229 중

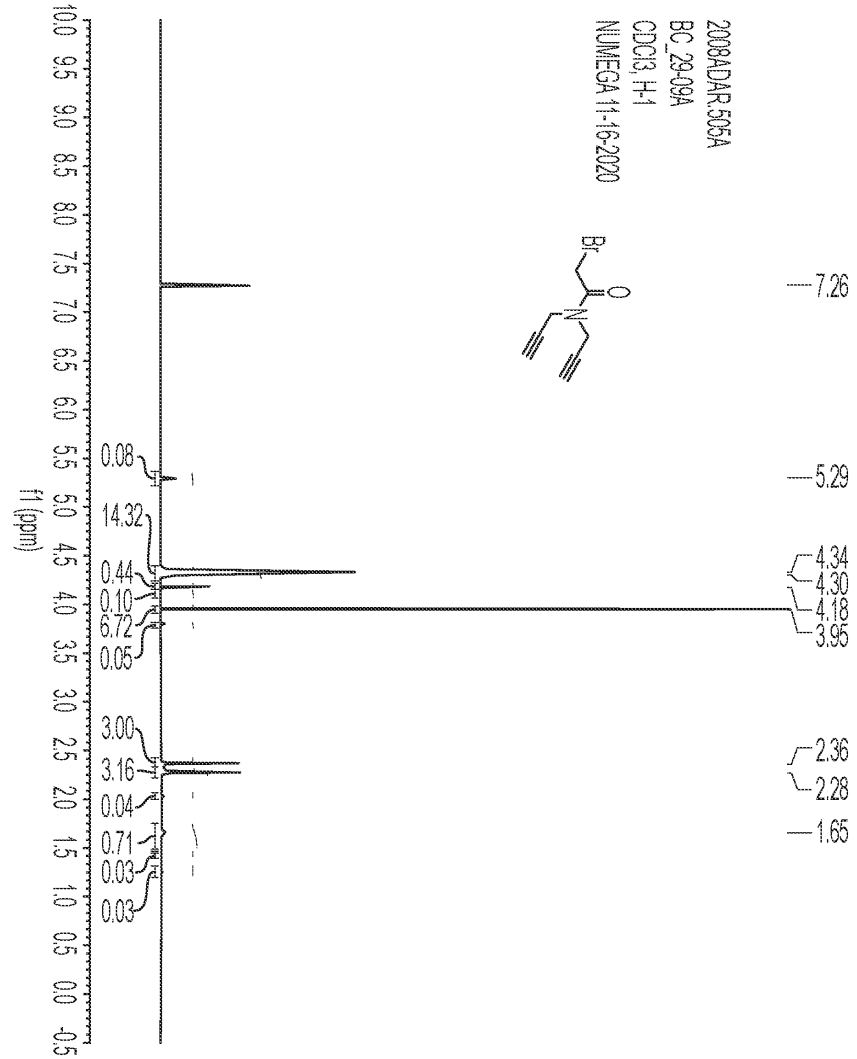
어느 한 실시양태의 화합물을 제조하는 방법.

도면

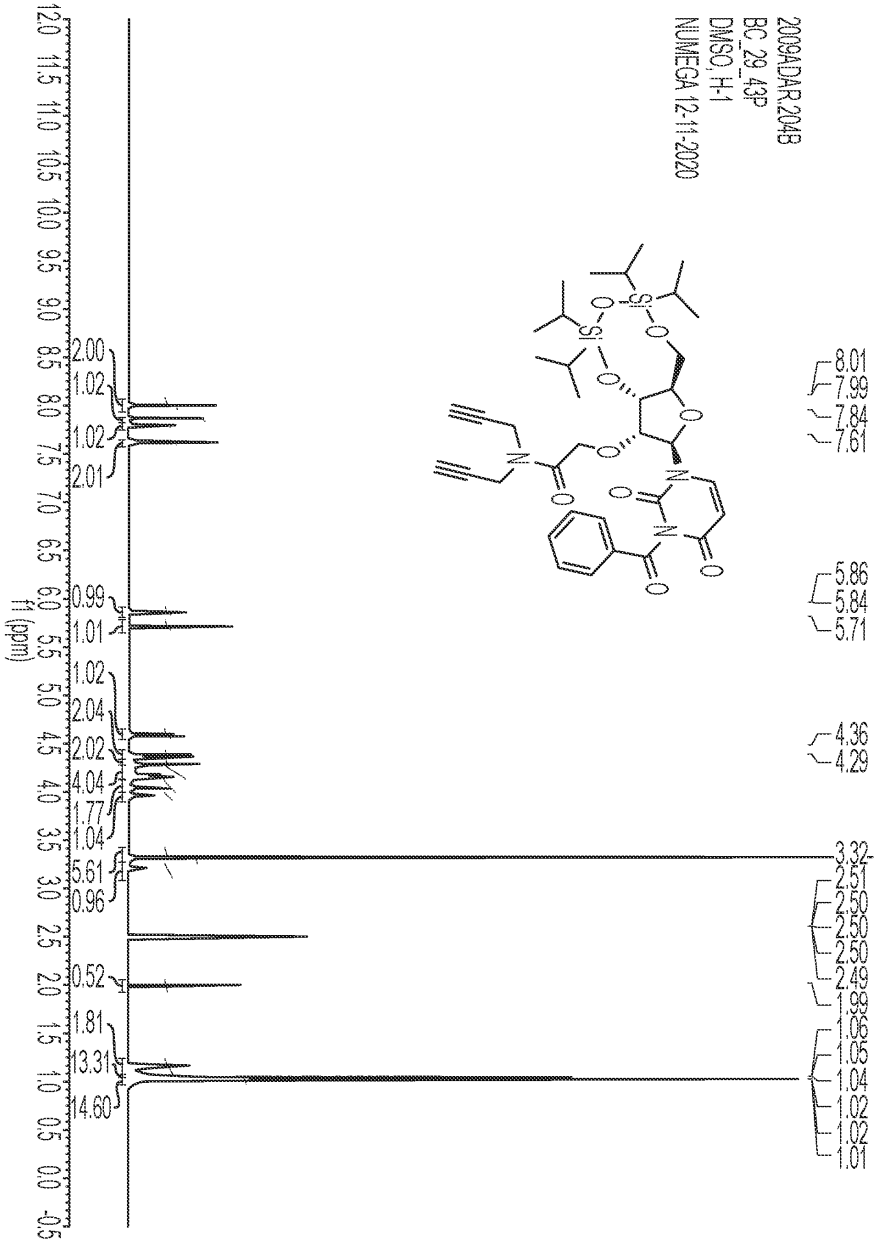
도면1



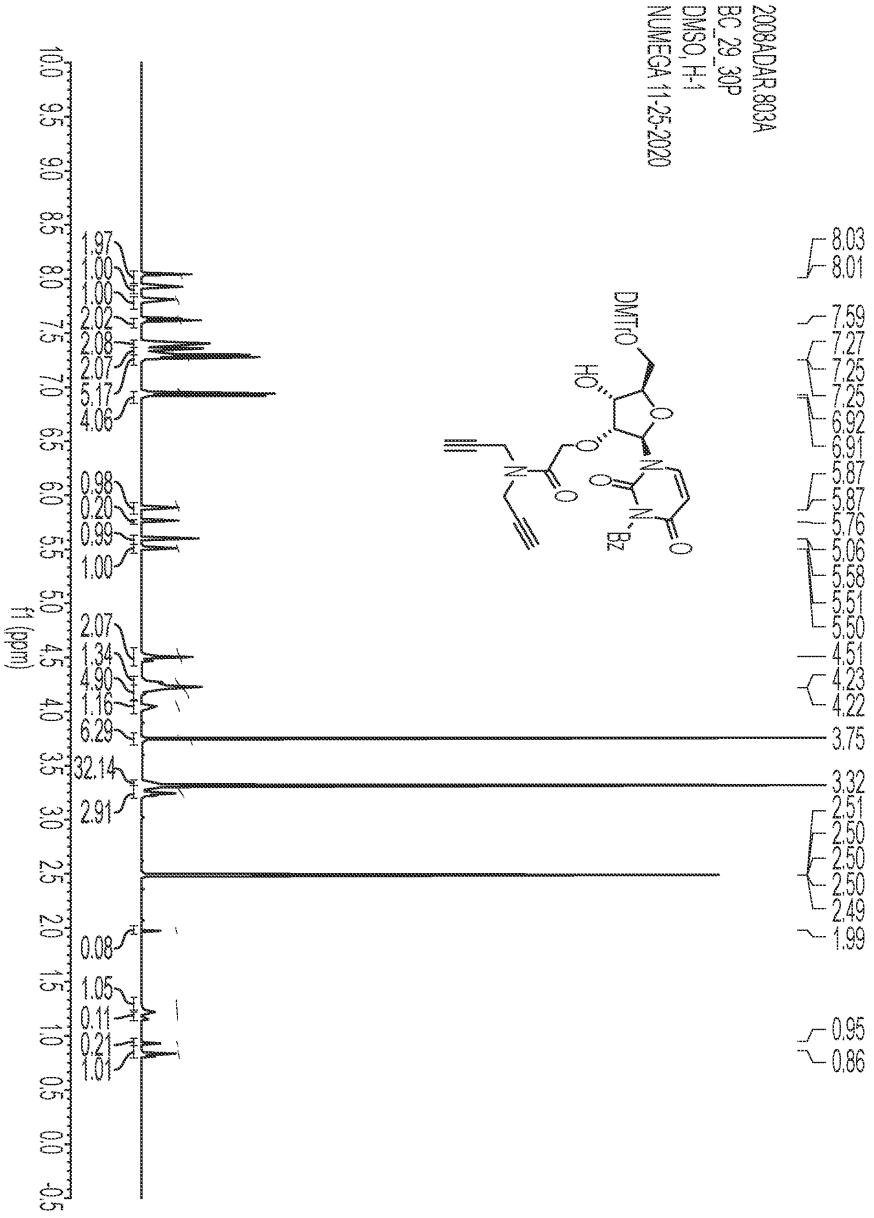
도면2


2008ADAR.505A
BC_29-09A
CDCl3, H-1
NUMEGA 11-16-2020
Br
O
N
7.26
5.29
4.34
4.30
4.18
3.95
2.36
2.28
1.65
0.08
14.32
0.44
0.10
6.72
0.05
3.00
3.16
0.04
0.71
0.03
0.03
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5

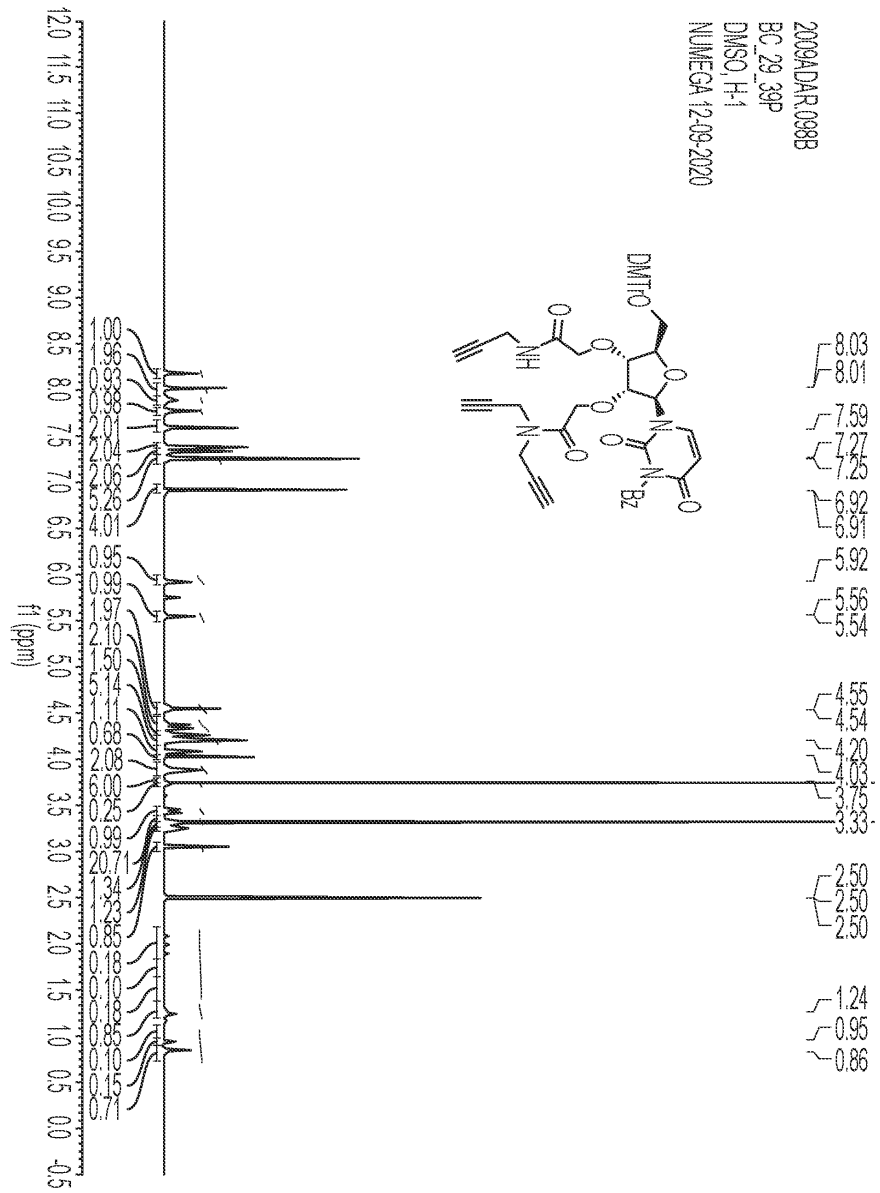
도면3


2009ADAR.204B
BC_29_43P
DMSO_H-1
NUMEGA 12-11-2020
f1 (ppm)
12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
2.00
1.02
1.02
2.01
0.99
1.01
1.02
2.04
2.02
4.04
1.77
1.04
5.61
0.96
0.52
1.81
13.31
14.60
8.01
7.99
7.84
7.61
5.86
5.84
5.71
4.36
4.29
3.32
2.51
2.50
2.50
2.50
2.49
1.99
1.06
1.05
1.04
1.02
1.02
1.01

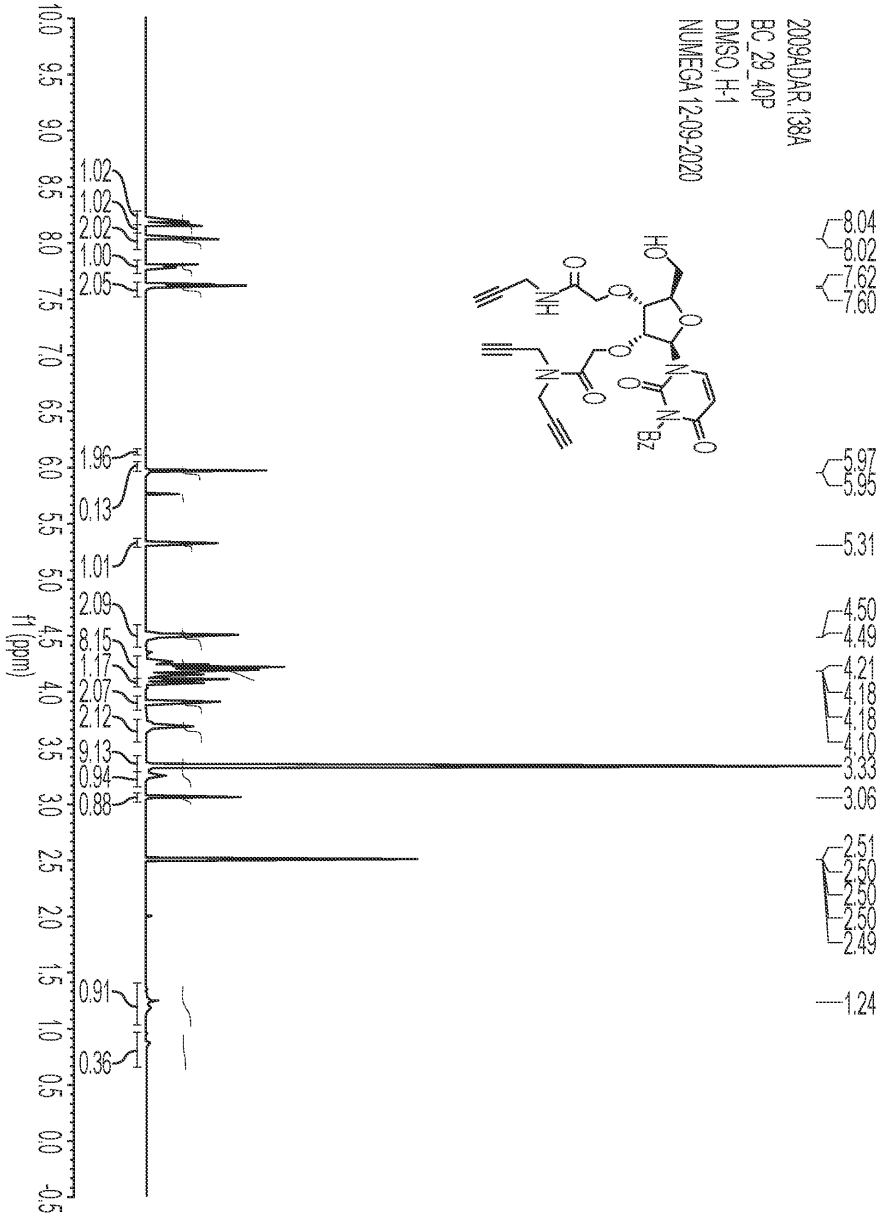
도면4


2008ADAR.803A
BC_29_30P
DMSO,H-1
NUMEGA 11-25-2020
DMTrO
HO
Bz
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
1.97
1.00
1.00
2.02
2.08
2.07
5.17
4.06
0.98
0.20
0.99
1.00
2.07
1.34
4.90
1.16
6.29
32.14
2.91
0.08
1.05
0.11
0.21
1.07
8.03
8.01
7.59
7.27
7.25
7.25
6.92
6.91
5.87
5.87
5.76
5.06
5.58
5.51
5.50
4.51
4.23
4.22
3.75
3.32
2.51
2.50
2.50
2.50
2.49
1.99
0.95
0.86

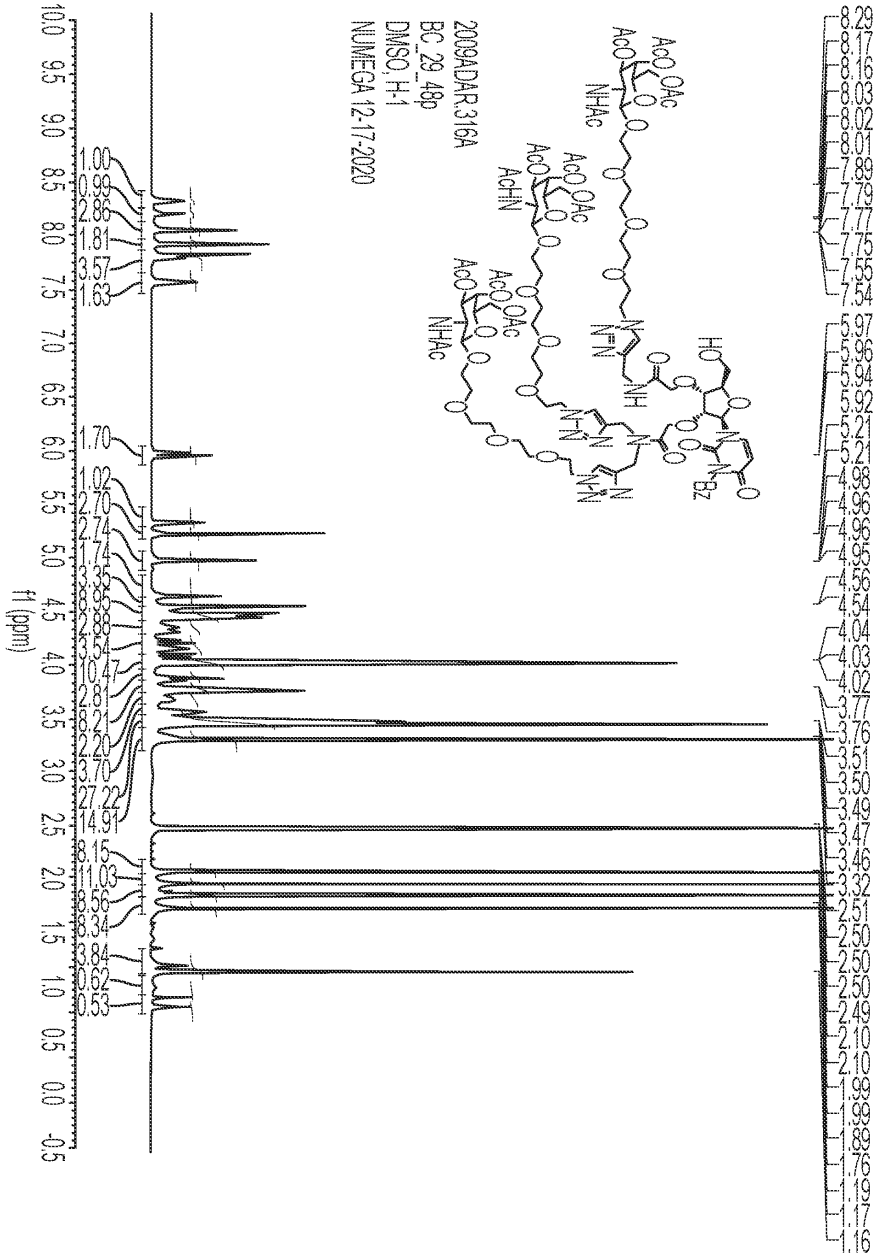
도면5


2009ADAR.098B
BC_29_39P
DMSO_H-1
NUMEGA 12-09-2020
DMTrO
NH
Bz
f1 (ppm)

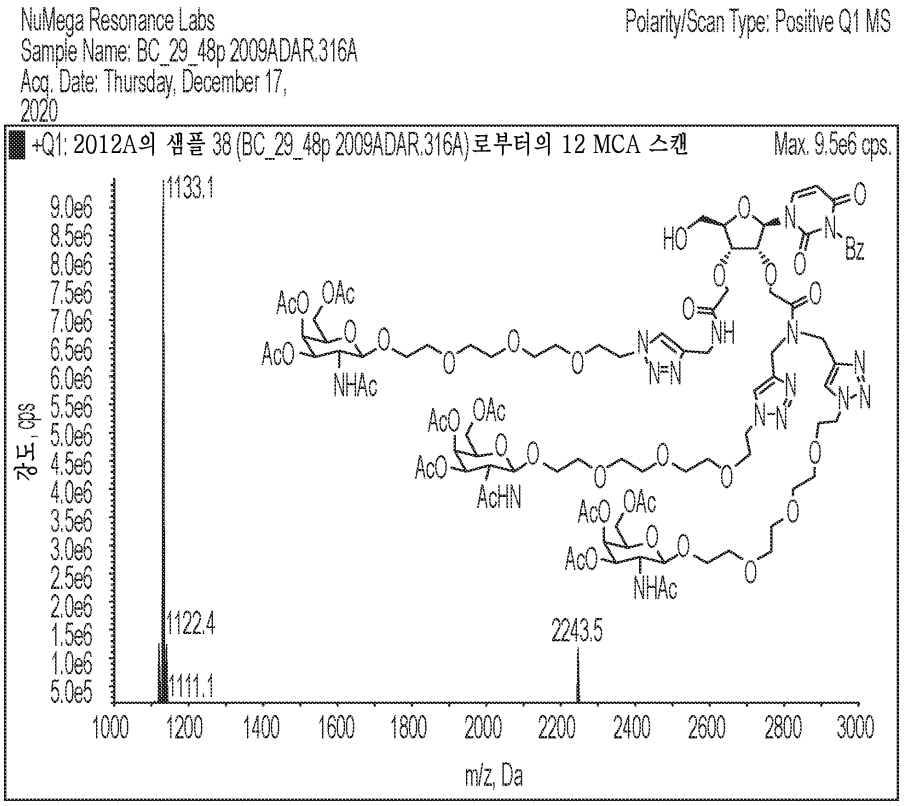
도면6


2009ADAR.138A
BC_29_40P
DMSO, H-1
NUMEGA 12-09-2020
f1 (ppm)
8.04
8.02
7.62
7.60
5.97
5.95
5.31
4.50
4.49
4.21
4.18
4.18
4.10
3.33
3.06
2.51
2.50
2.50
2.50
2.49
1.24
1.02
1.02
2.02
1.00
2.05
1.96
0.13
1.01
2.09
8.15
1.17
2.07
2.12
9.13
0.94
0.88
0.91
0.36

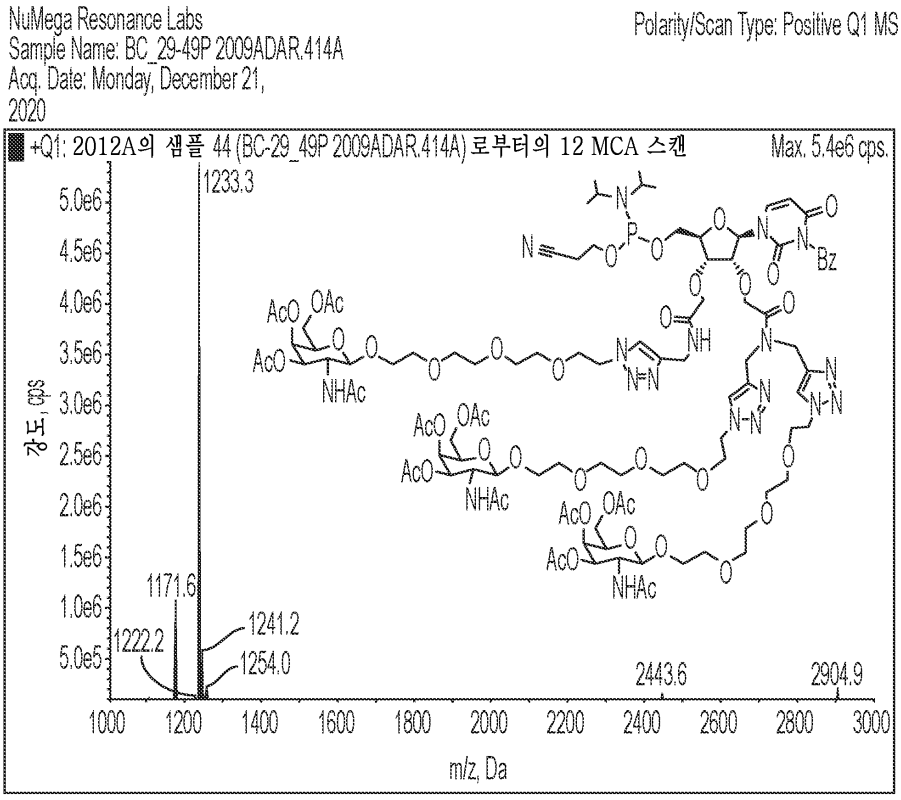
도면7



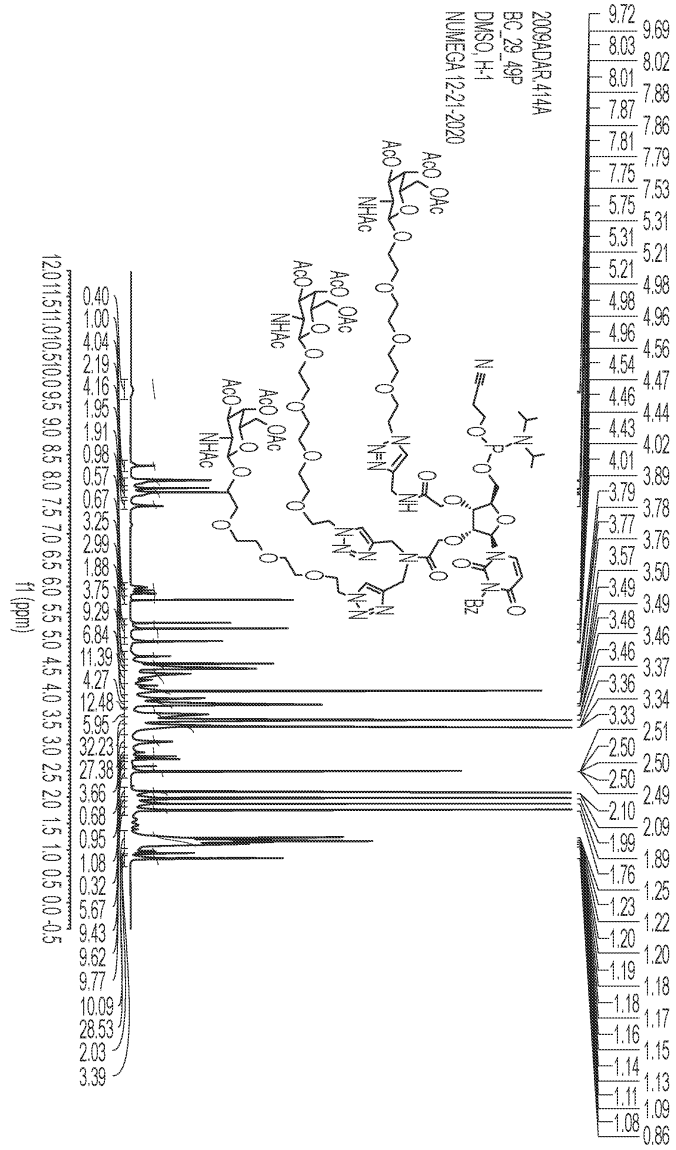
도면8


NuMega Resonance Labs
Sample Name: BC_29_48p 2009ADAR.316A
Acq. Date: Thursday, December 17, 2020
Polarity/Scan Type: Positive Q1 MS
+Q1: 2012A의 샘플 38 (BC_29_48p 2009ADAR.316A) 로부터의 12 MCA 스캔
Max. 9.5e6 cps.
강도, cps
m/z, Da
1133.1
1122.4
1111.1
2243.5
HO
Bz
AcO
OAc
NHAc
AcHN
NH
N=N
N-N

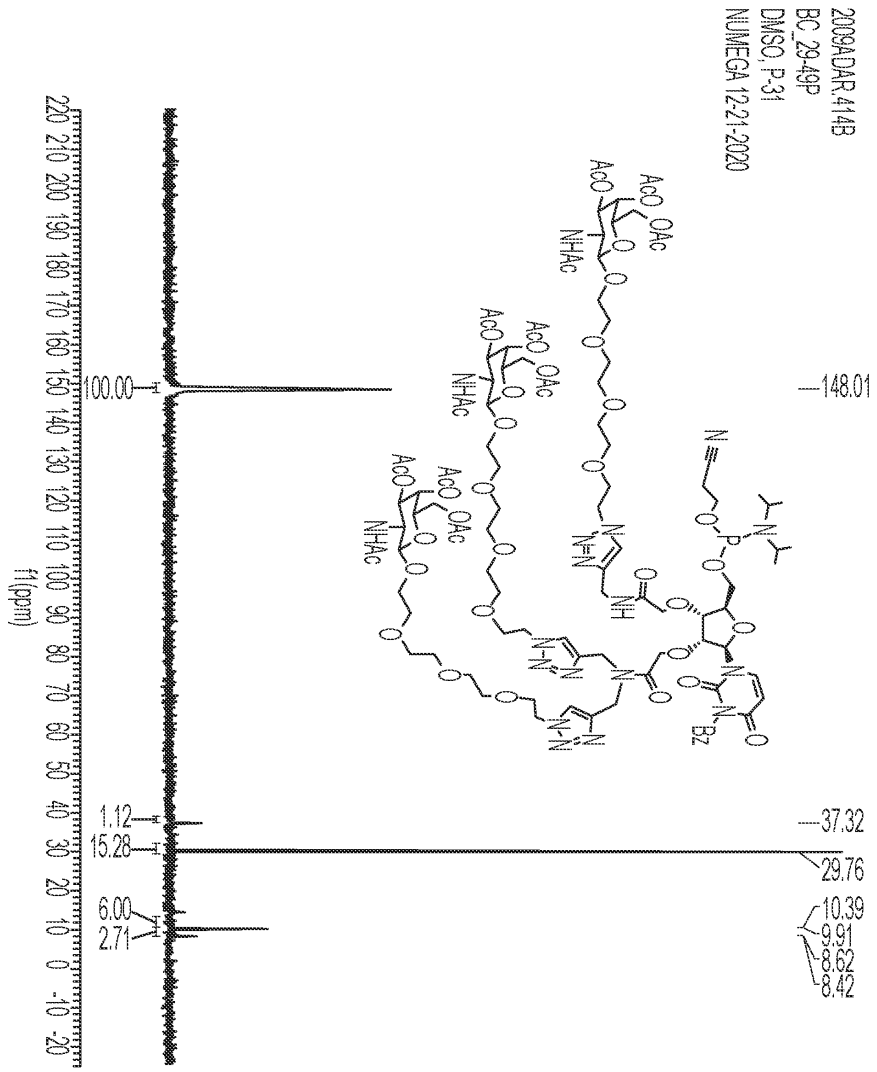
도면9


NuMega Resonance Labs
Sample Name: BC_29-49P 2009ADAR.414A
Acq. Date: Monday, December 21, 2020
Polarity/Scan Type: Positive Q1 MS
+Q1: 2012A의 샘플 44 (BC-29_49P 2009ADAR.414A) 로부터의 12 MCA 스캔
Max. 5.4e6 cps.
강도, cps
m/z, Da
1233.3
1171.6
1241.2
1222.2
1254.0
2443.6
2904.9
Bz
AcO
OAc
NHAc
NH
N=N
N-N

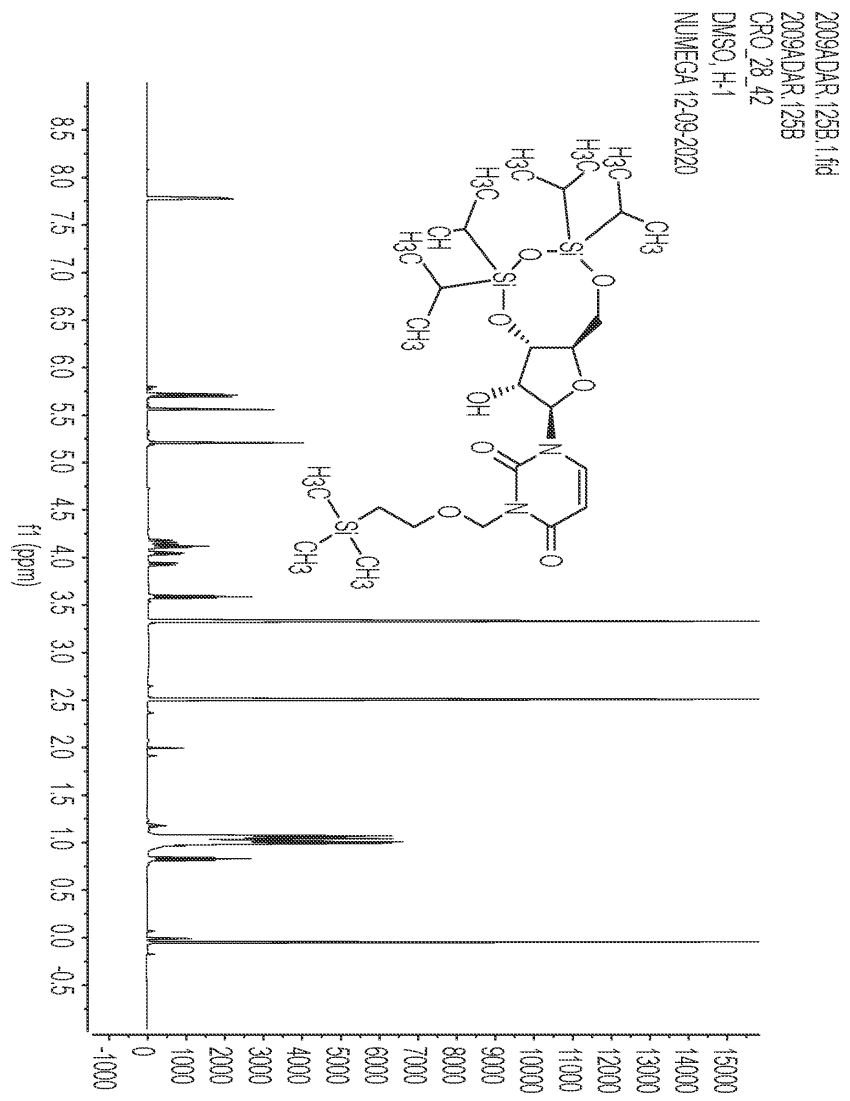
도면10



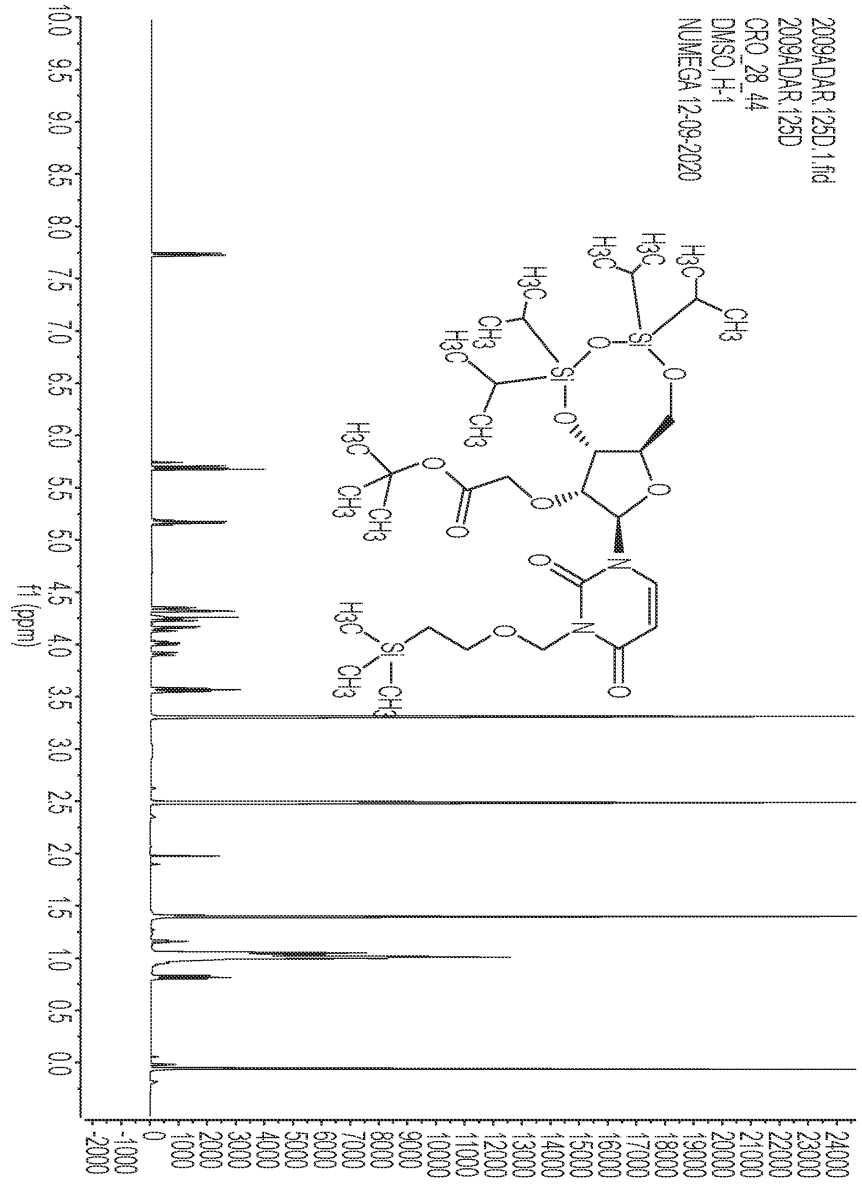
도면11


2009ADAR.414B
BC_29-49P
DMSO, P-31
NUMEGA 12-21-2020
100.00
1.12
15.28
6.00
2.71
148.01
37.32
29.76
10.39
9.91
8.62
8.42
f1(ppm)

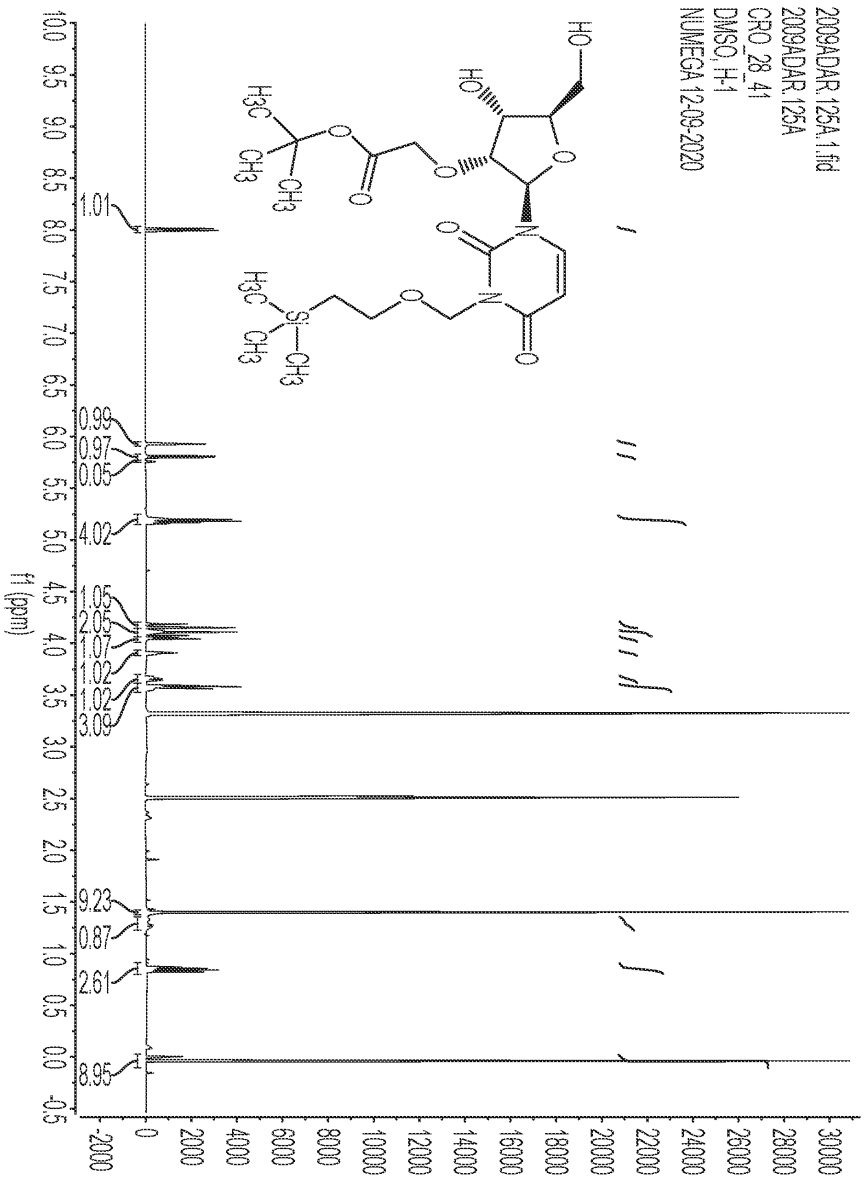
도면12


2009ADAR.125B.1.fid
2009ADAR.125B
CRO_28_42
DMSO, H-1
NUMEGA 12-09-2020
f1 (ppm)

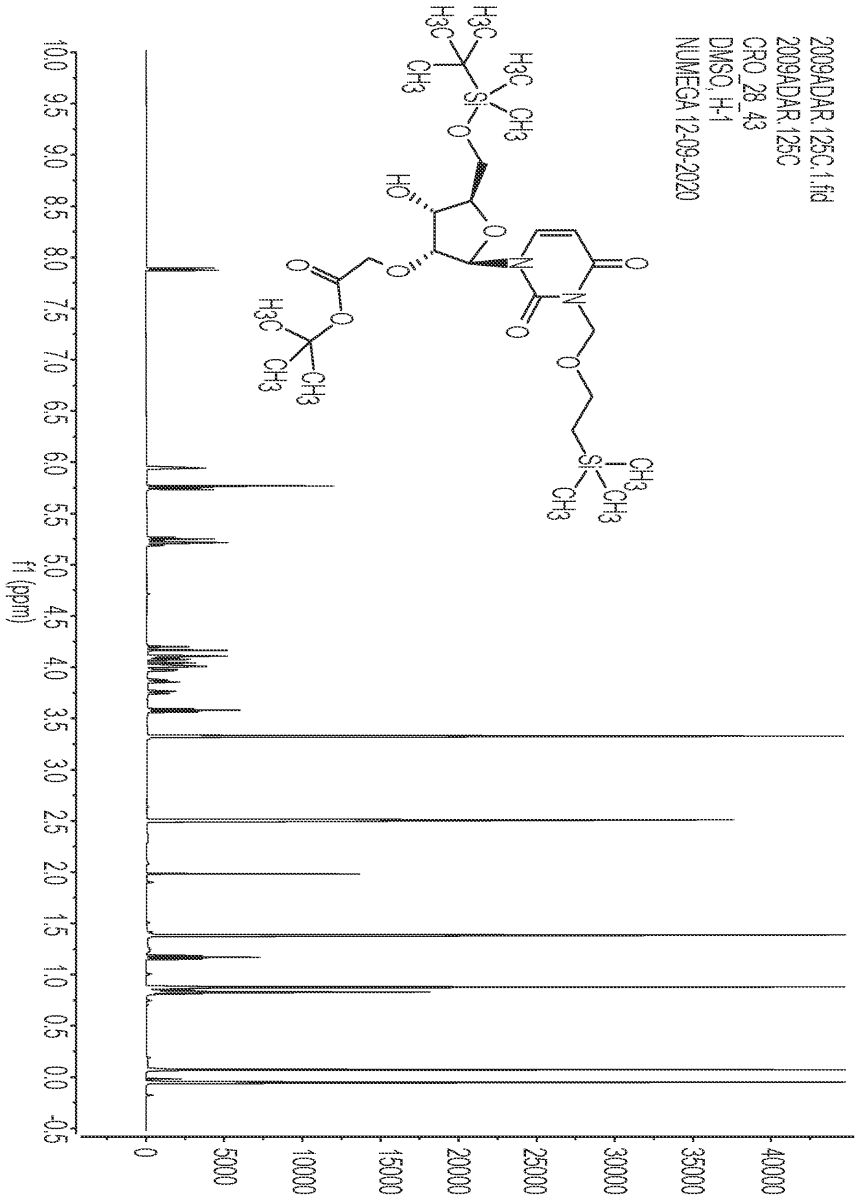
도면13


2009ADAR.125D.1.fid
2009ADAR.125D
CRO_28_44
DMSO_H-1
NUMEGA 12-09-2020
f1 (ppm)

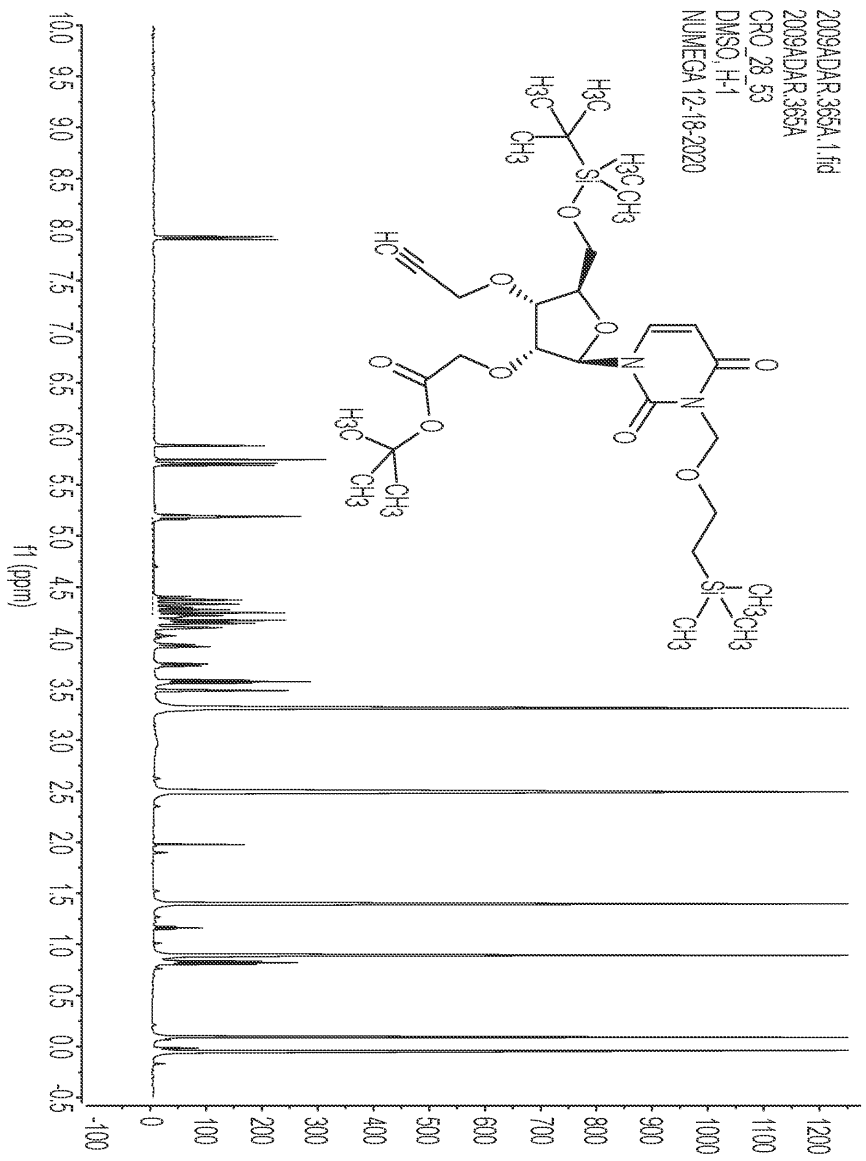
도면14


2009ADAR.125A.1.fid
2009ADAR.125A
CRO_28.41
DMSO_H-1
NUMEGA 12-09-2020
f1 (ppm)
1.01
0.98
0.97
0.05
4.02
1.05
2.05
1.07
1.02
1.02
3.09
9.23
0.87
2.61
8.95

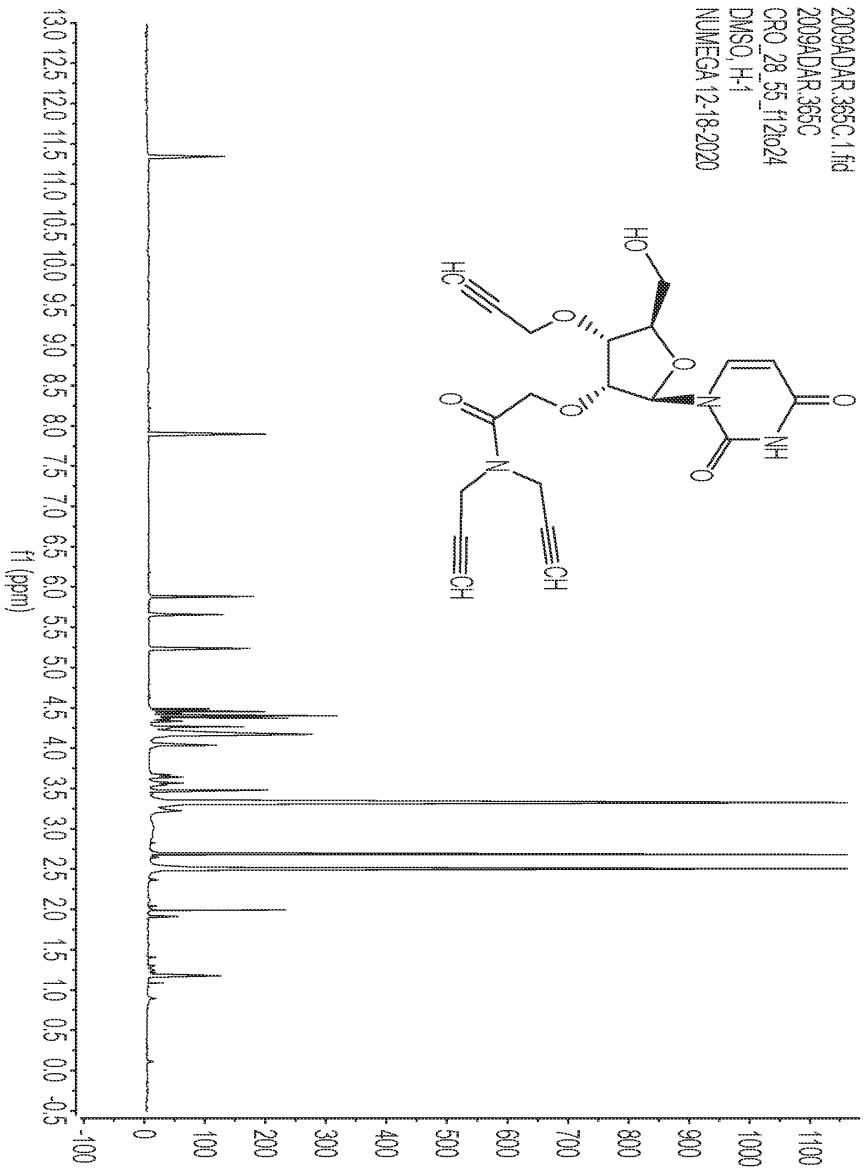
도면15


2009ADAR.125C.1.fid
2009ADAR.125C
CRO_28_43
DMSO_H-1
NUMEGA 12-09-2020
f1 (ppm)

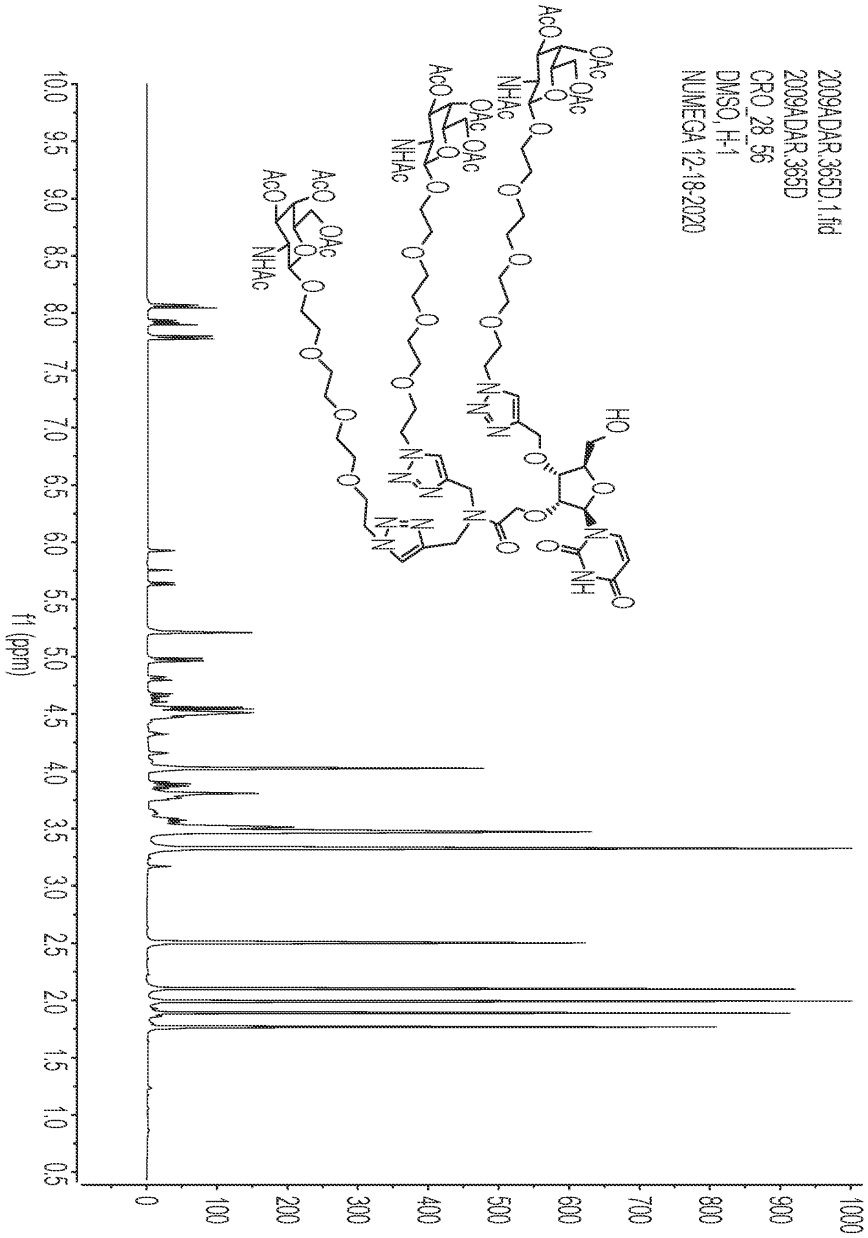
도면16


2009ADAR.365A.1.fid
2009ADAR.365A
CRO_28_53
DMSO, H-1
NUMEGA 12-18-2020
f1 (ppm)

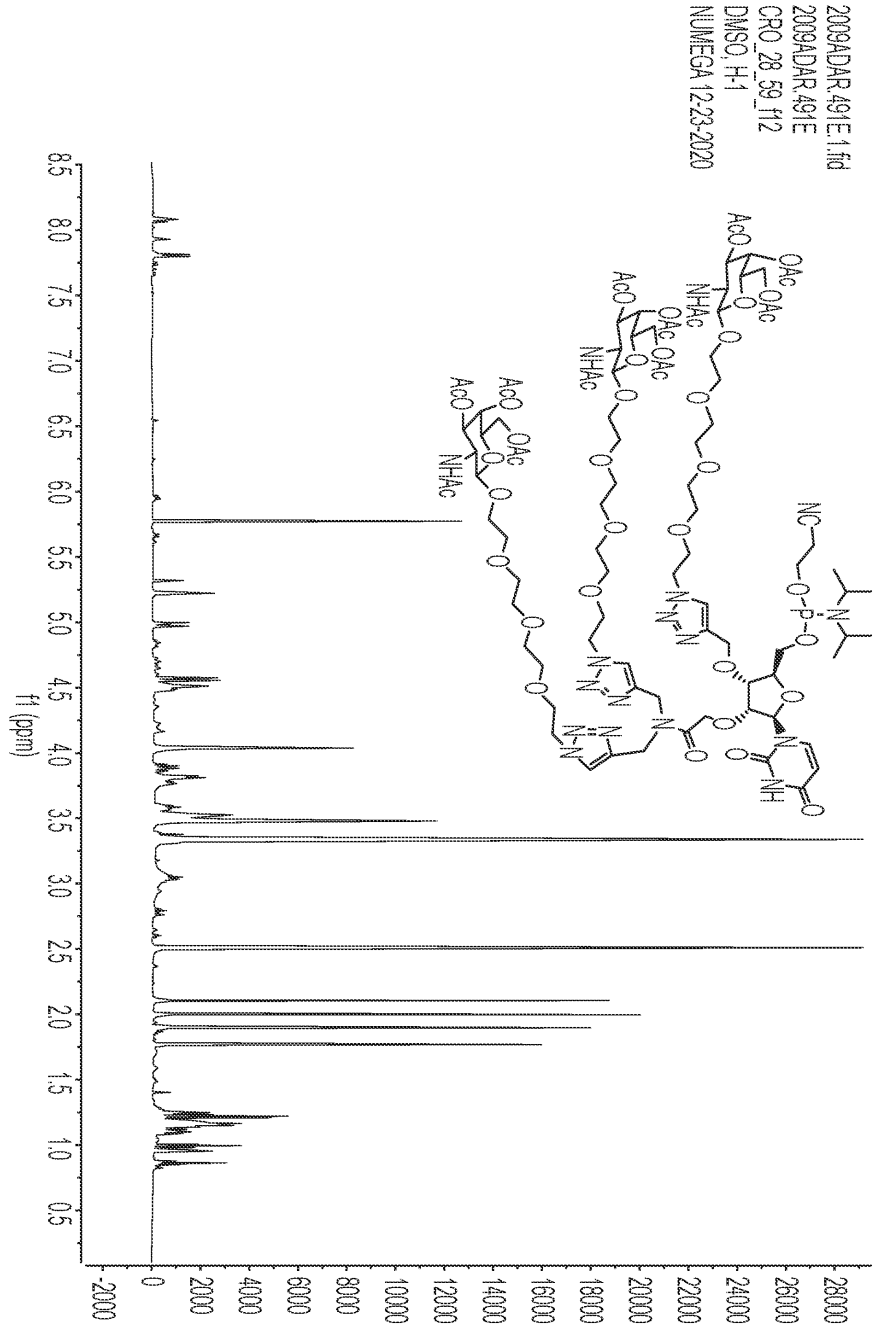
도면17


2009ADAR.365C.1.fid
2009ADAR.365C
CRO_28_55_f12to24
DMSO, H-1
NUMEGA 12-18-2020
f1 (ppm)

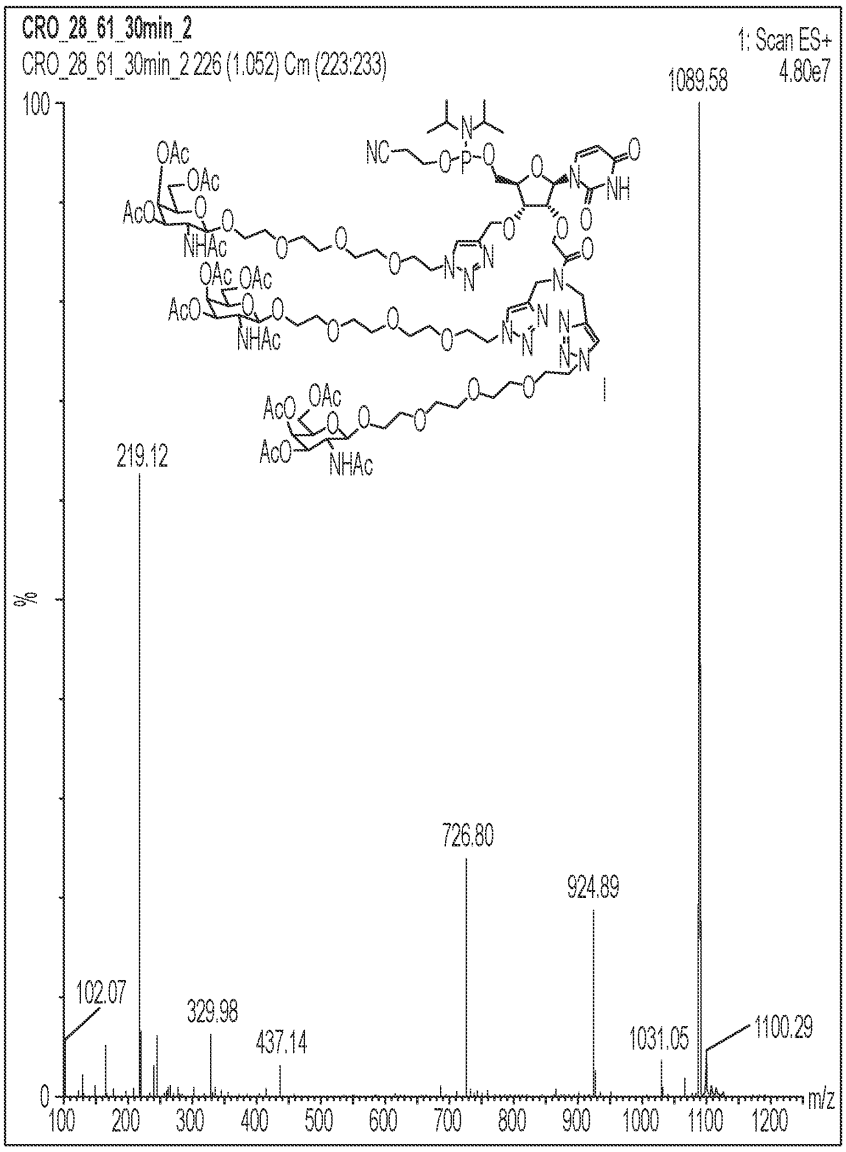
도면18


2009ADAR.365D.1.fid
2009ADAR.365D
CRO_28_56
DMSO_H-1
NUMEGA 12-19-2020
f1 (ppm)

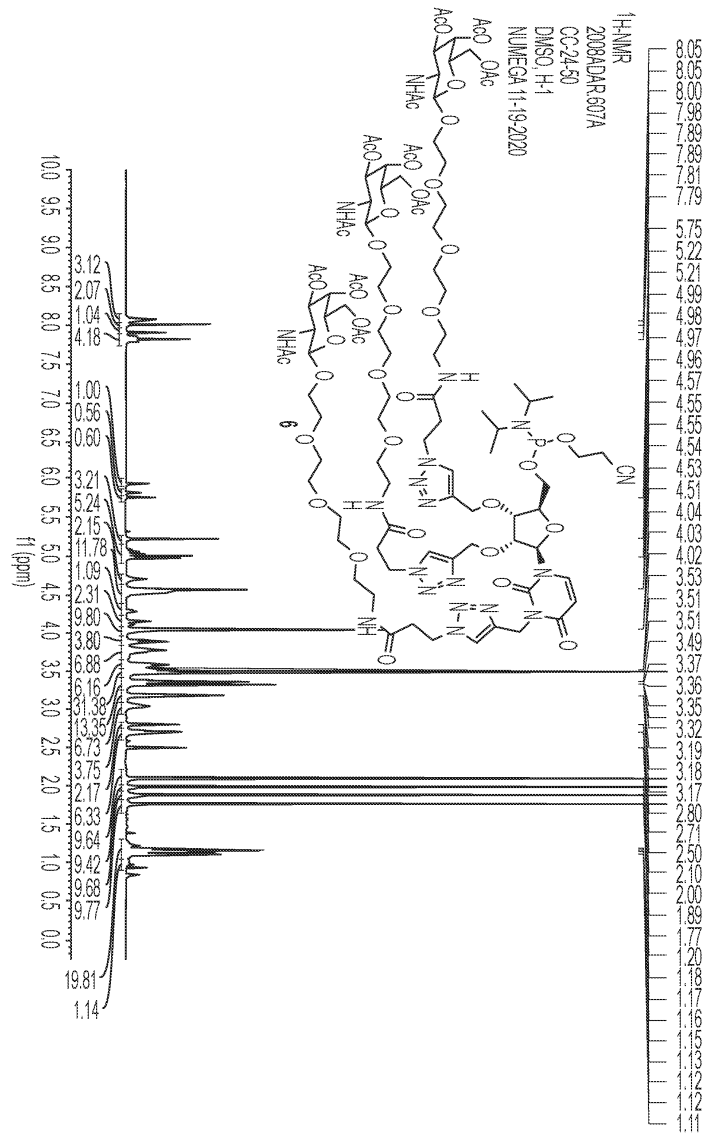
도면19


2009ADAR.491E.1.fid
2009ADAR.491E
CRO_28_59_f12
DMSO_H-1
NUMEGA 12-23-2020
f1 (ppm)

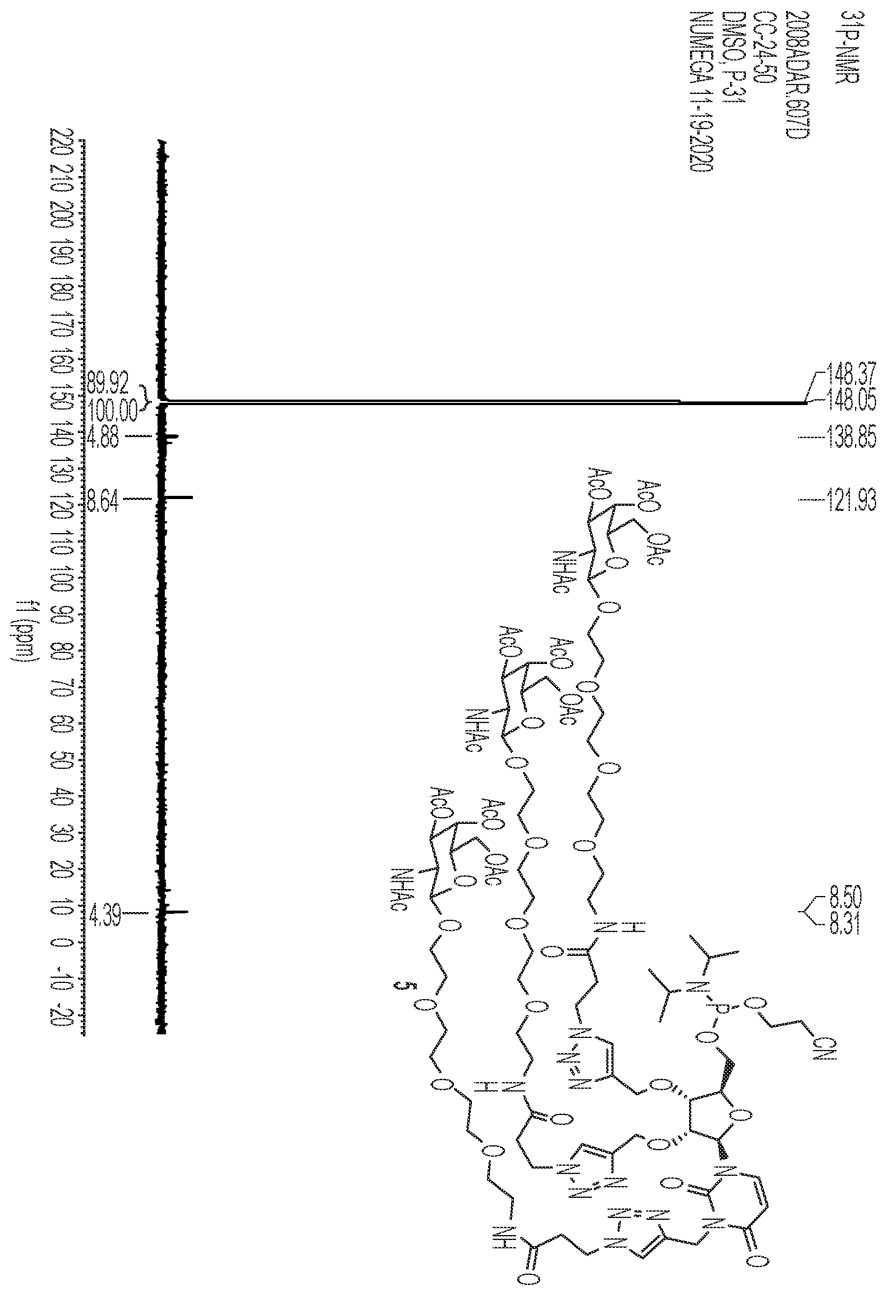
도면20


CRO_28_61_30min_2
CRO_28_61_30min_2 226 (1.052) Cm (223:233)
1: Scan ES+
4.80e7
100
%
0
1089.58
219.12
726.80
924.89
102.07
329.98
437.14
1031.05
1100.29
m/z
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200

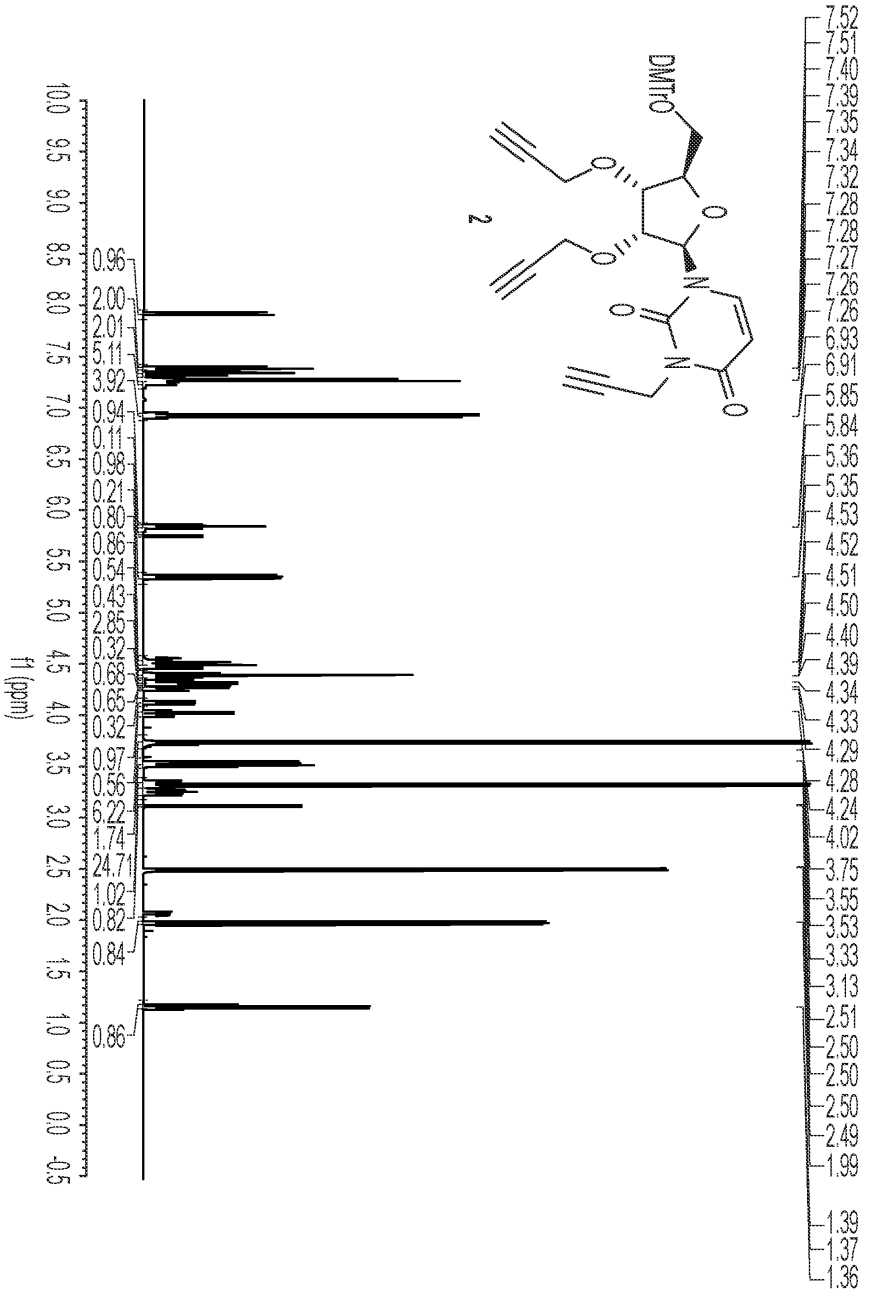
도면21



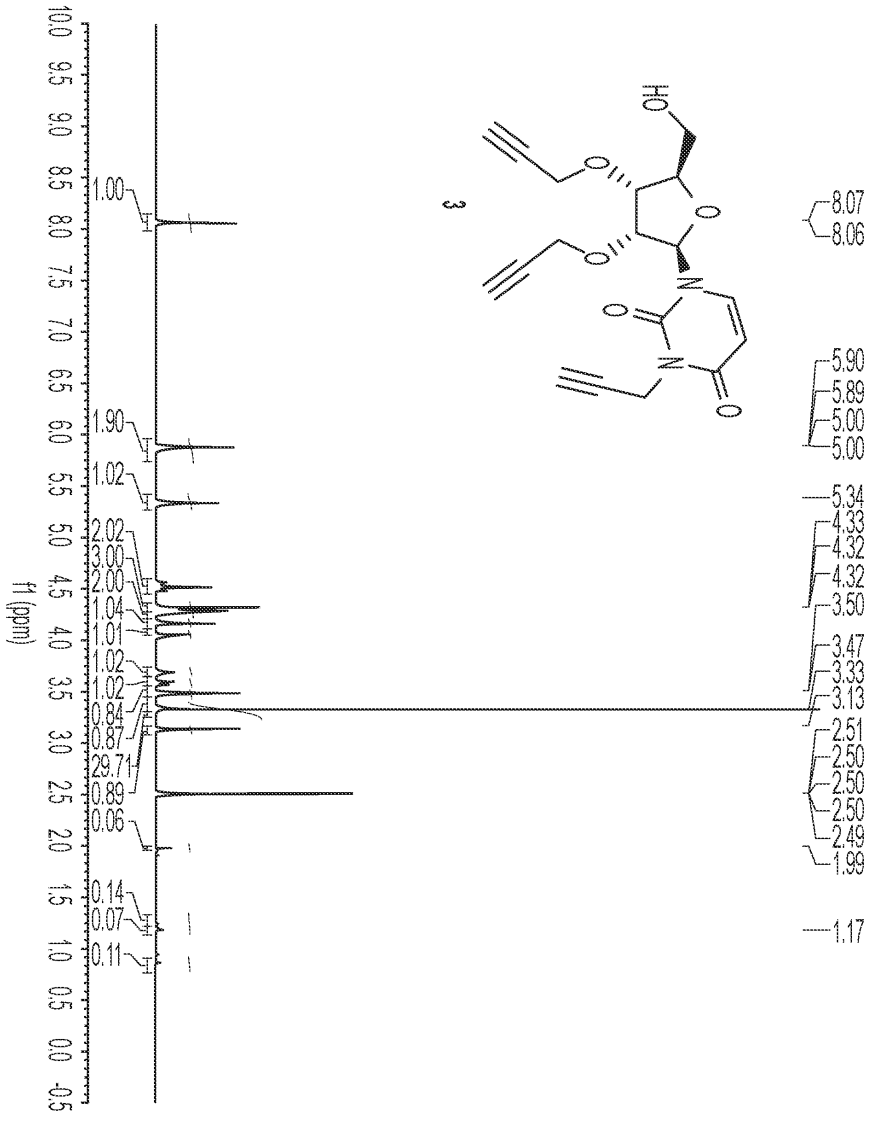
도면22


31P-NMR
2008ADAR.607D
CC-24-50
DMSO, P-31
NUMEGA 11-19-2020
148.37
148.05
138.85
121.93
8.50
8.31
89.92
100.00
4.88
3.64
4.39
f1 (ppm)
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
AcO
OAc
NHAc
CN
NH
5

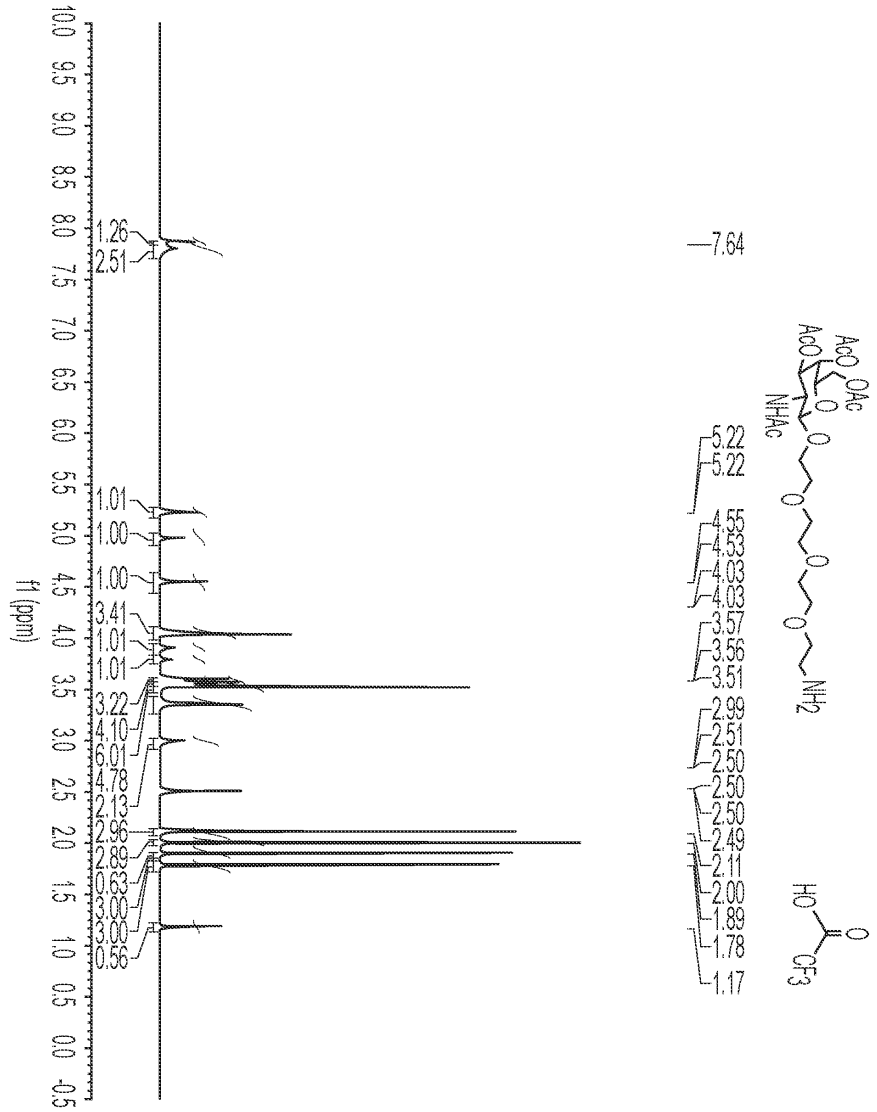
도면23


DMTrO
2
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
0.96
2.00
2.01
5.11
3.92
0.94
0.11
0.98
0.21
0.80
0.86
0.54
0.43
2.85
0.32
0.68
0.65
0.32
0.97
0.56
6.22
1.74
24.71
1.02
0.82
0.84
0.86
7.52
7.51
7.40
7.39
7.35
7.34
7.32
7.28
7.28
7.27
7.26
7.26
6.93
6.91
5.85
5.84
5.36
5.35
4.53
4.52
4.51
4.50
4.40
4.39
4.34
4.33
4.29
4.28
4.24
4.02
3.75
3.55
3.53
3.33
3.13
2.51
2.50
2.50
2.50
2.49
1.99
1.39
1.37
1.36

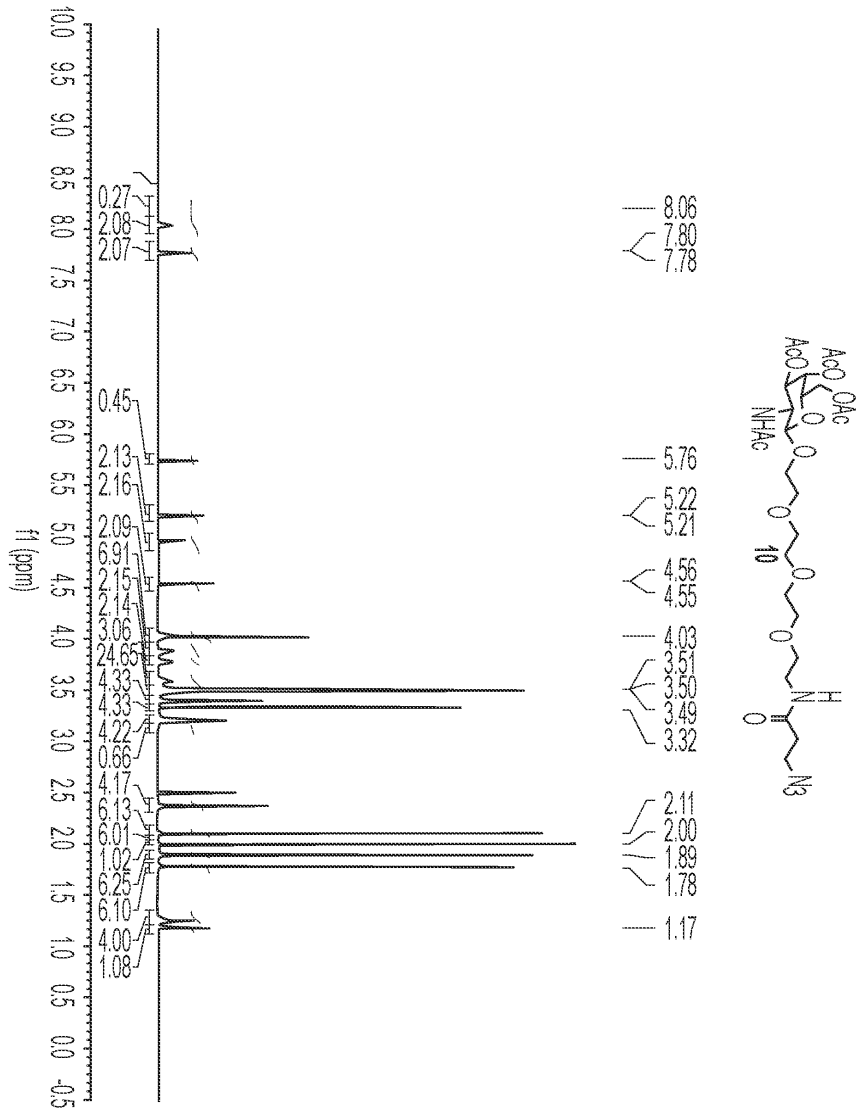
도면24


f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
1.00
1.90
1.02
2.02
3.00
2.00
1.04
1.01
1.02
1.02
0.84
0.87
29.71
0.89
0.06
0.14
0.07
0.11
HO
O
O
O
N
N
O
O
3
8.07
8.06
5.90
5.89
5.00
5.00
5.34
4.33
4.32
4.32
3.50
3.47
3.33
3.13
2.51
2.50
2.50
2.50
2.49
1.99
1.17

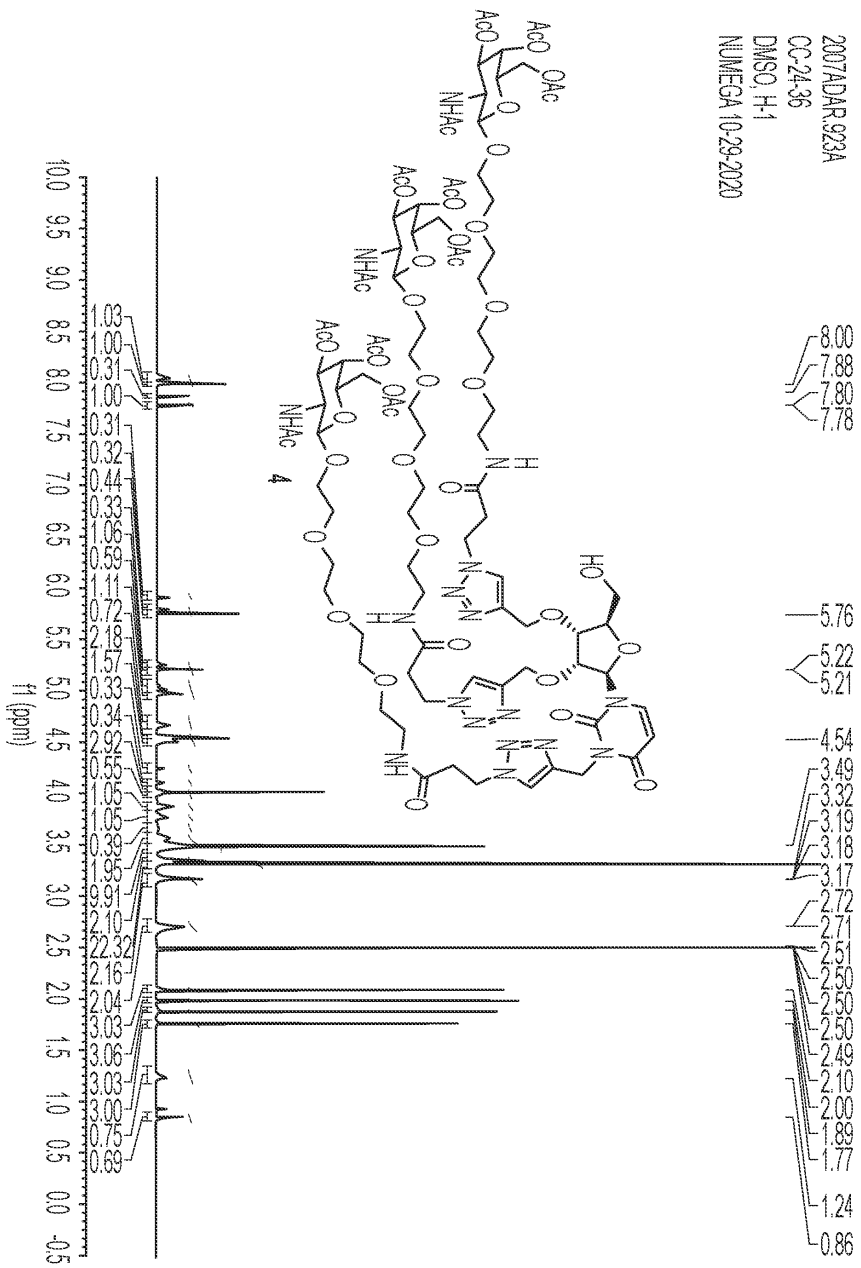
도면25


f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
1.26
2.51
1.01
1.00
1.00
3.41
1.01
1.01
3.22
4.10
6.01
4.78
2.13
2.96
2.89
0.63
3.00
3.00
0.56
7.64
5.22
5.22
4.55
4.53
4.03
4.03
3.57
3.56
3.51
2.99
2.51
2.50
2.50
2.50
2.49
2.11
2.00
1.89
1.78
1.17
AcO
OAc
NHAc
NH2
HO
CF3

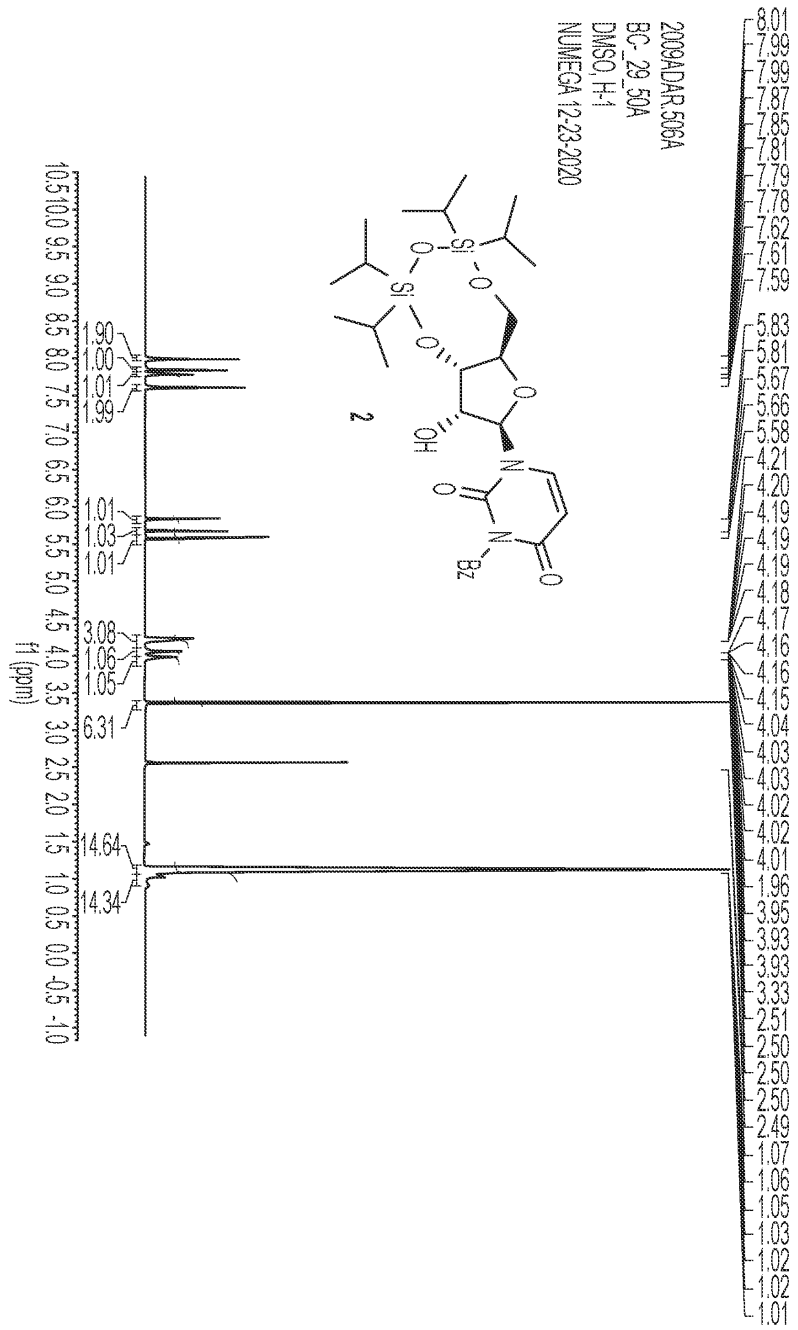
도면26


f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
0.27
2.08
2.07
0.45
2.13
2.16
2.09
6.91
2.15
2.14
3.06
24.65
4.33
4.33
4.22
0.66
4.17
6.13
6.01
1.02
6.25
6.10
4.00
1.08
8.06
7.80
7.78
5.76
5.22
5.21
4.56
4.55
4.03
3.51
3.50
3.49
3.32
2.11
2.00
1.89
1.78
1.17
AcO
OAc
AcO
NHAc
O
10
O
N
H
O
N3

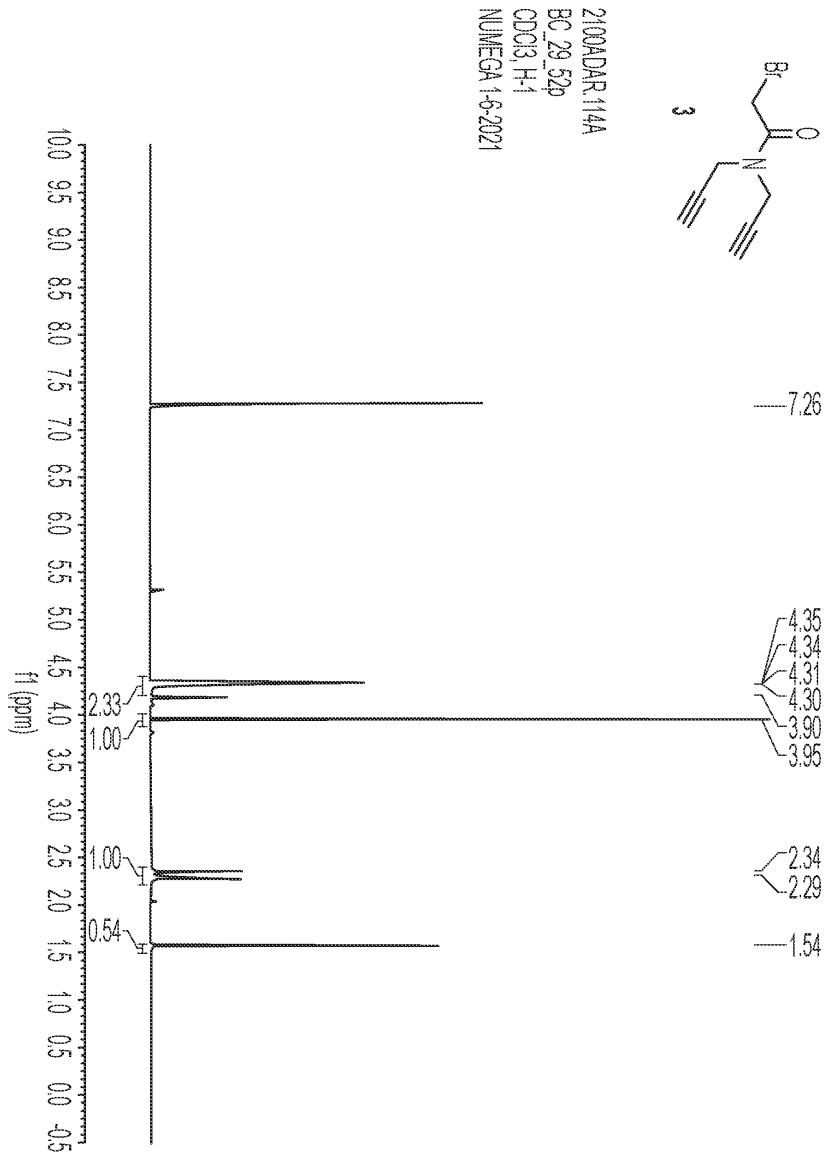
도면27



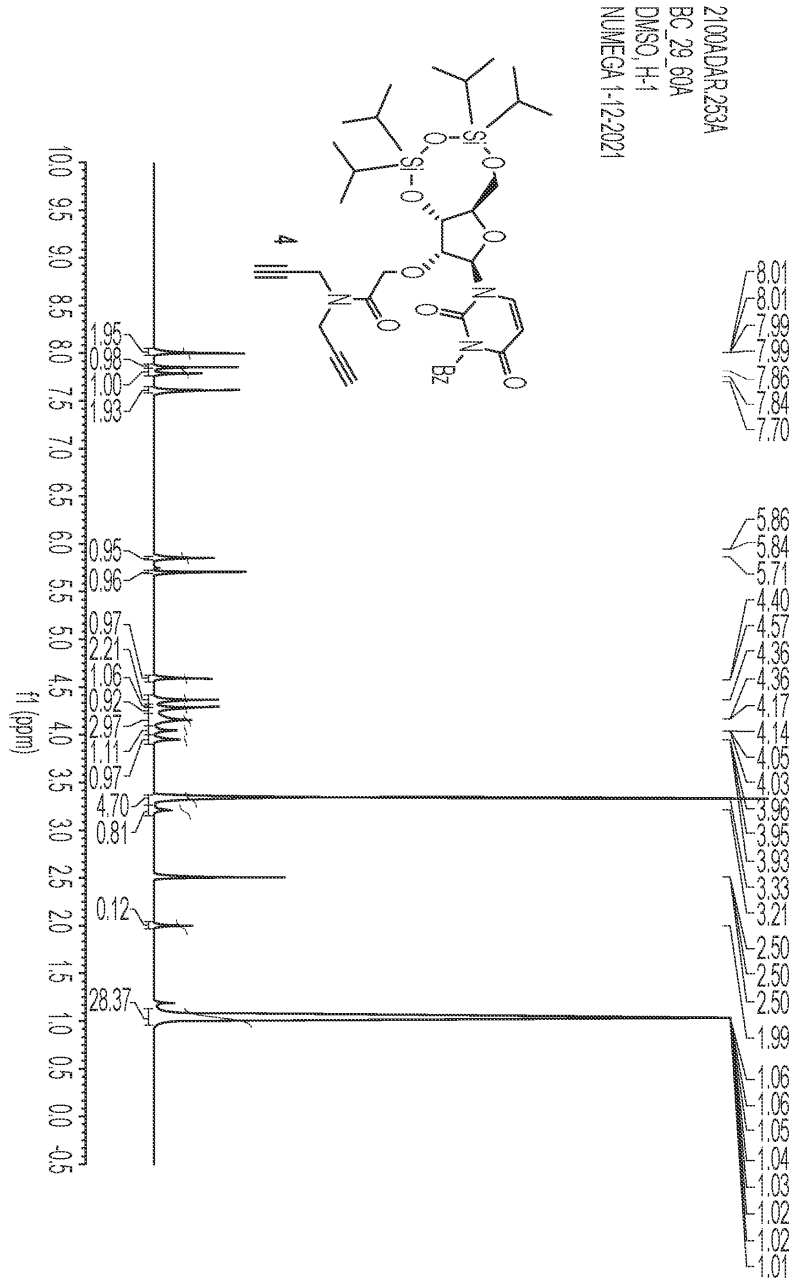
도면28



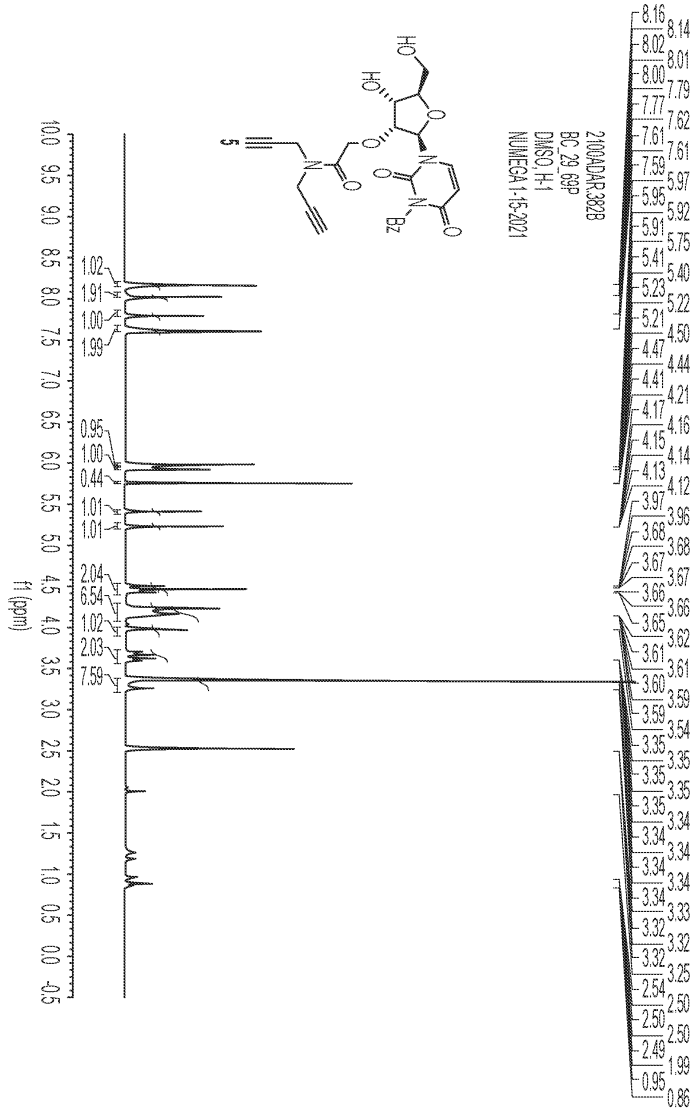
도면29


210ADAR.114A
BC_29_52p
CDCl3, H-1
NUMEGA 1-6-2021
Br
O
N
3
7.26
4.35
4.34
4.31
4.30
3.90
3.95
2.34
2.29
1.54
2.33
1.00
1.00
0.54
f1 (ppm)

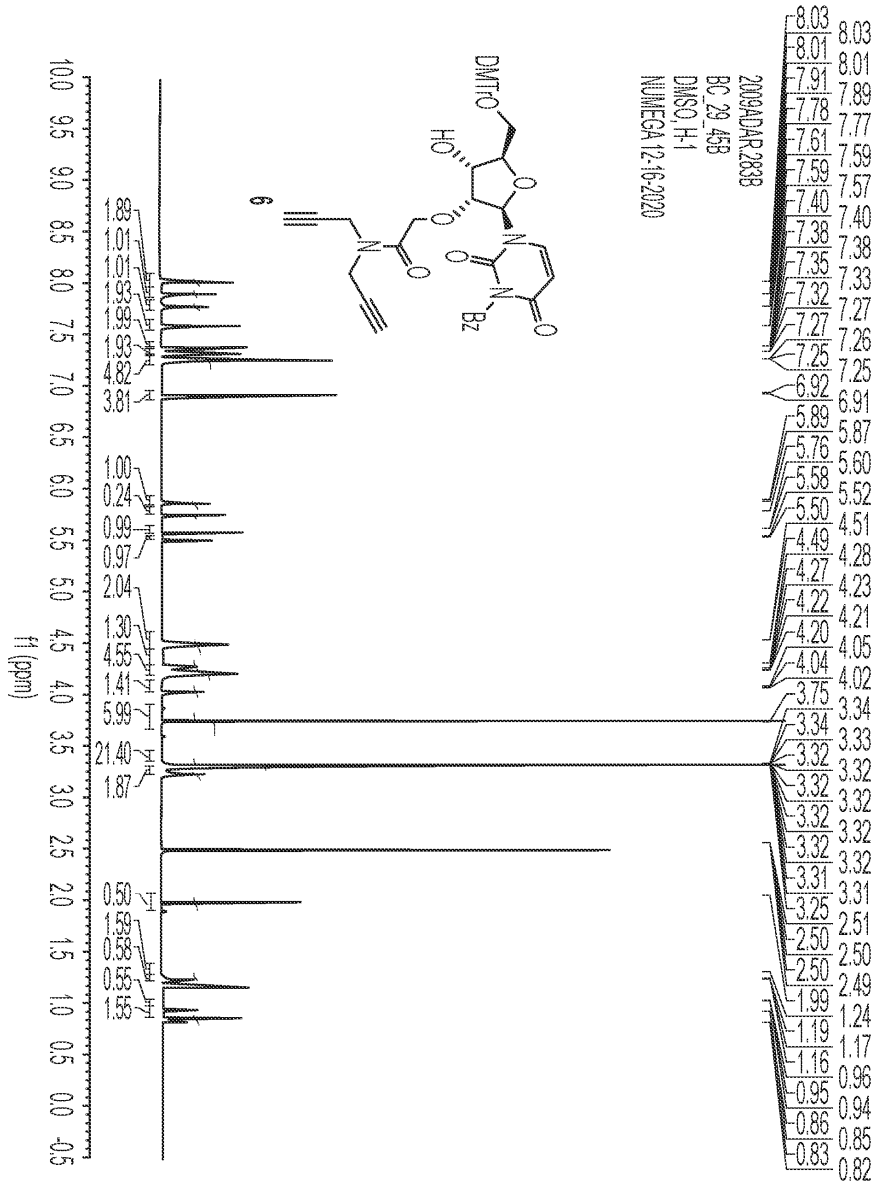
도면30


2100ADAR.253A
BC_29_60A
DMSO, H-1
NUMEGA 1-12-2021
f1 (ppm)
8.01
8.01
7.99
7.99
7.86
7.84
7.70
5.86
5.84
5.71
4.40
4.57
4.36
4.36
4.17
4.14
4.05
4.03
3.96
3.95
3.93
3.33
3.21
2.50
2.50
2.50
1.99
1.06
1.06
1.05
1.04
1.03
1.02
1.02
1.01
1.95
0.98
1.00
1.93
0.95
0.96
0.97
2.21
1.06
0.92
2.97
1.11
0.97
4.70
0.81
0.12
28.37

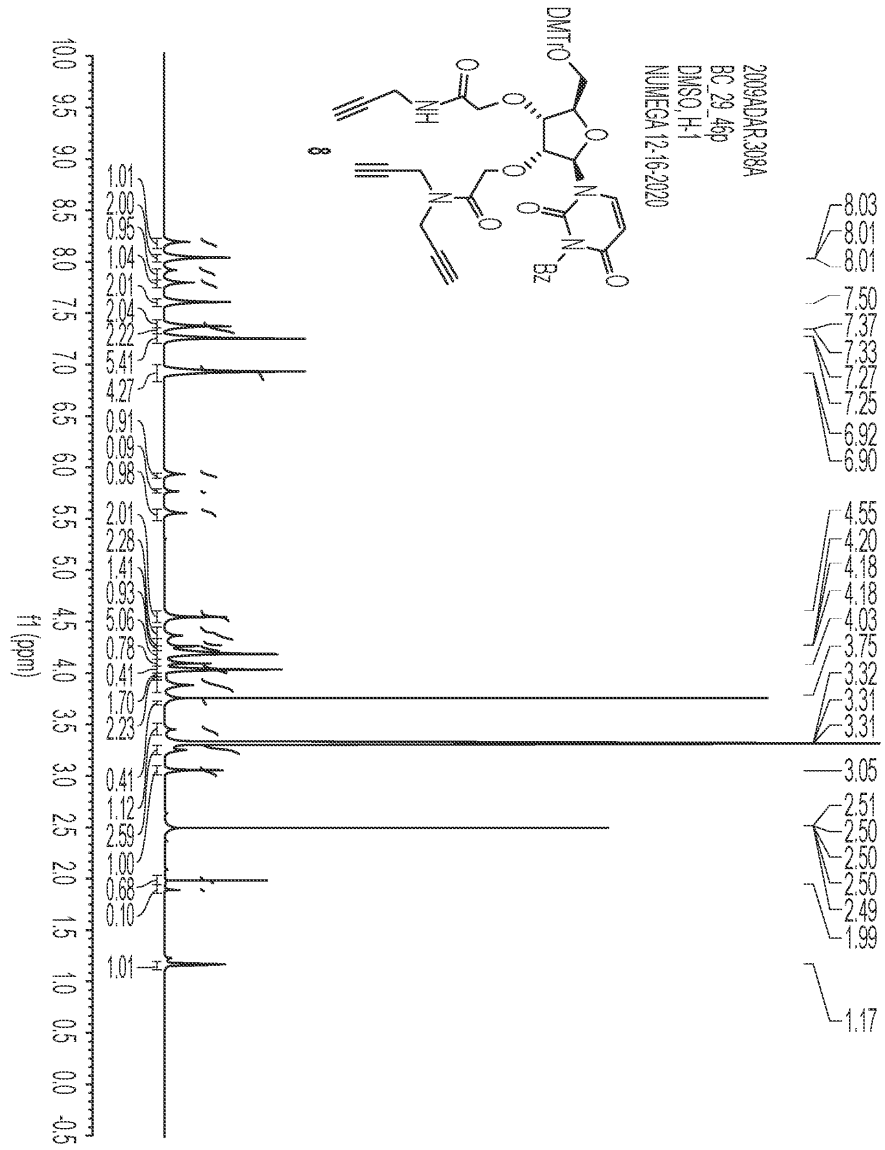
도면31



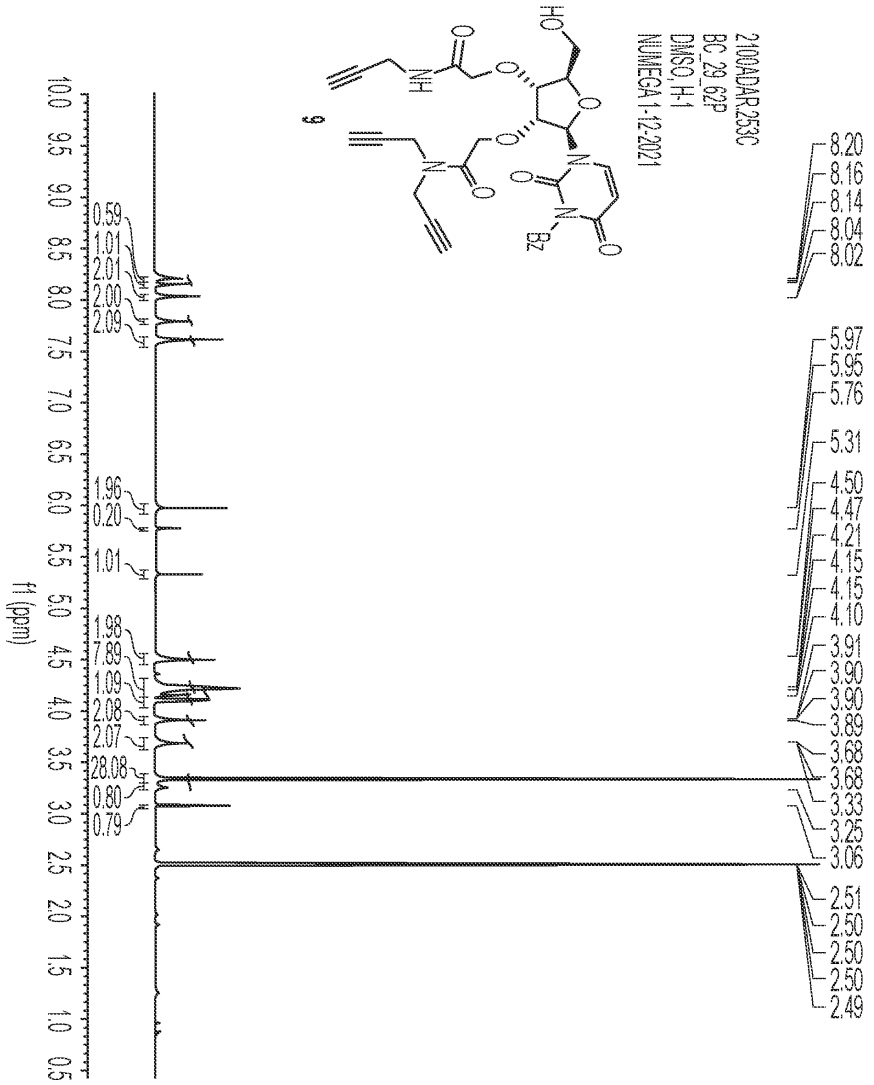
도면32


NUMEGA 12-16-2020
DMSO, H-1
BC_29_45B
2009ADAR.283B
6
DMTrO
HO
Bz
f1 (ppm)

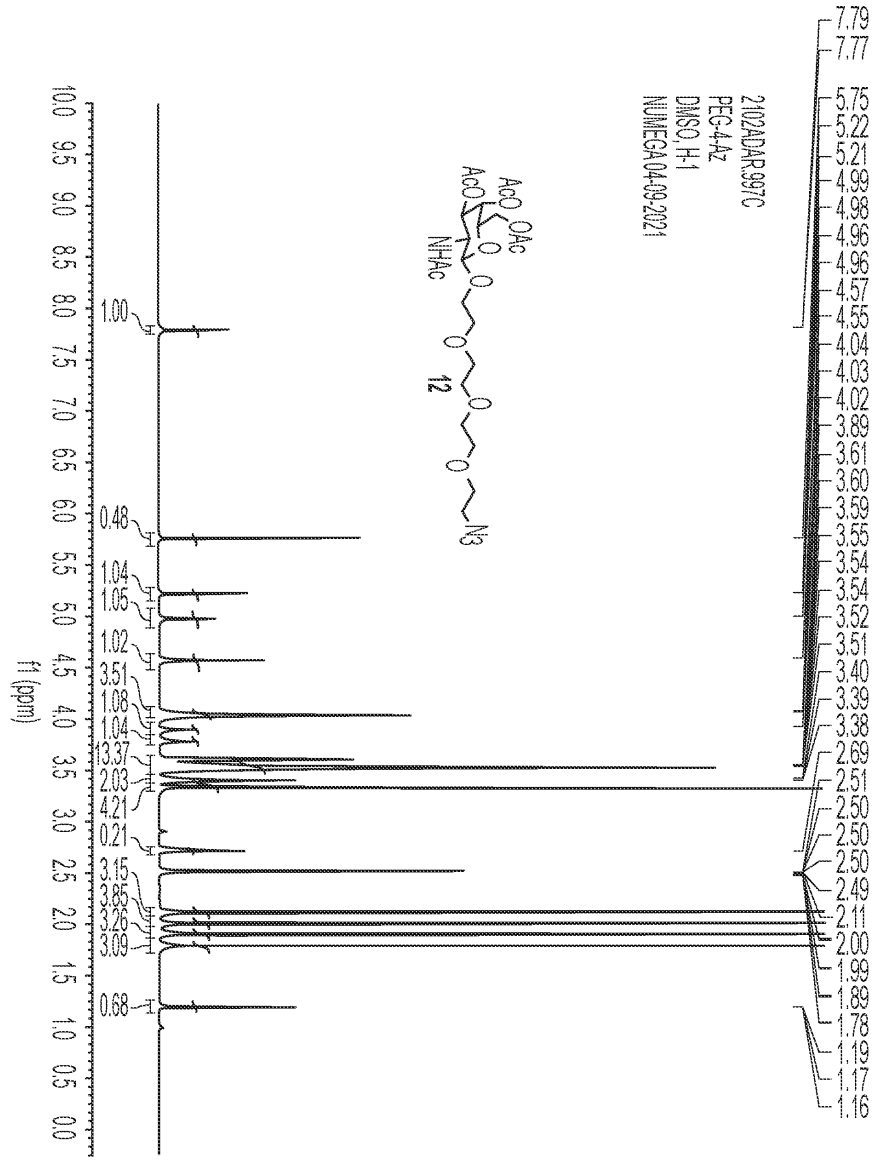
도면33


2009ADAR308A
BC_29_46p
DMSO_H-1
NUMEGA 12-16-2020
8
DMTrO
NH
O
N
Bz
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
1.01
2.08
0.95
1.04
2.01
2.04
2.22
5.41
4.27
0.91
0.09
0.98
2.01
2.28
1.41
0.93
5.06
0.78
0.41
1.70
2.23
0.41
1.12
2.59
1.00
0.68
0.10
1.01
8.03
8.01
8.01
7.50
7.37
7.33
7.27
7.25
6.92
6.90
4.55
4.20
4.18
4.18
4.03
3.75
3.32
3.31
3.31
3.05
2.51
2.50
2.50
2.50
2.49
1.99
1.17

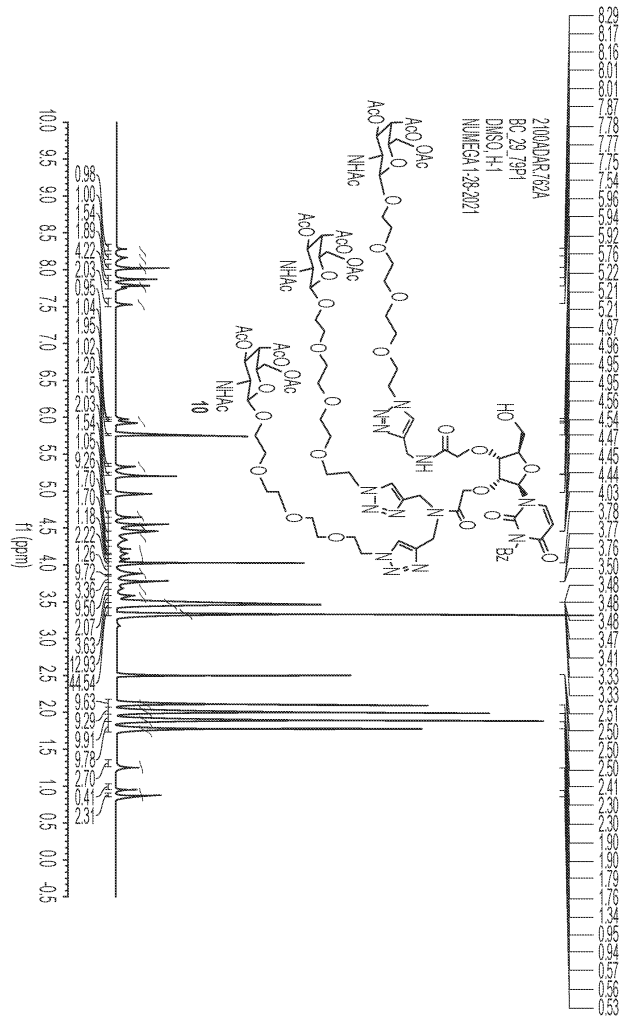
도면34



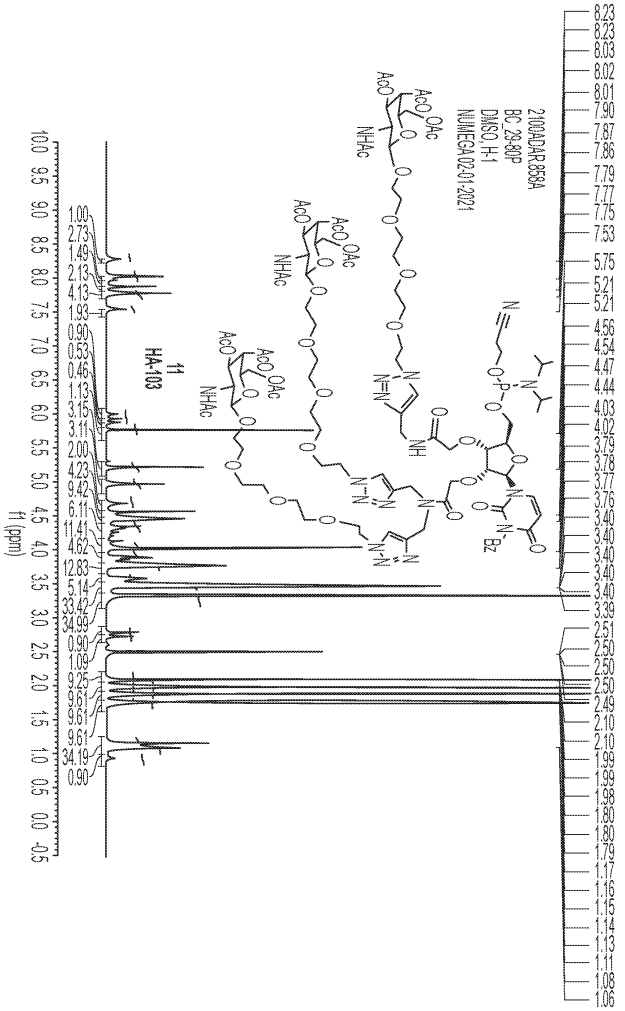
도면35


2102ADAR997C
PEG-4Az
DMSO,H-1
NUMEGA04-09-2021
AcO
AcO
OAc
NHAc
12
N3
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
1.00
0.48
1.04
1.05
1.02
3.51
1.08
1.04
13.37
2.03
4.21
0.21
3.15
3.85
3.26
3.09
0.68
7.79
7.77
5.75
5.22
5.21
4.99
4.98
4.96
4.96
4.57
4.55
4.04
4.03
4.02
3.89
3.61
3.60
3.59
3.55
3.54
3.54
3.52
3.51
3.40
3.39
3.38
2.69
2.51
2.50
2.50
2.50
2.49
2.11
2.00
1.99
1.89
1.78
1.19
1.17
1.16

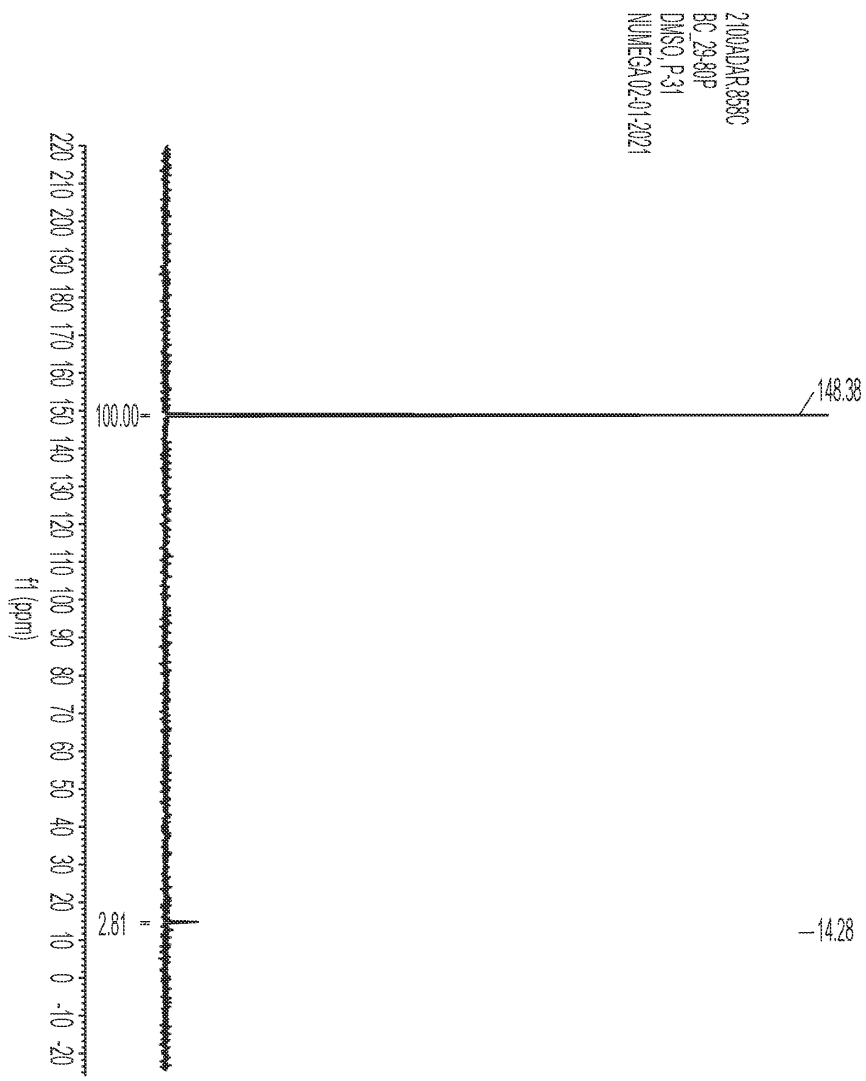
도면36



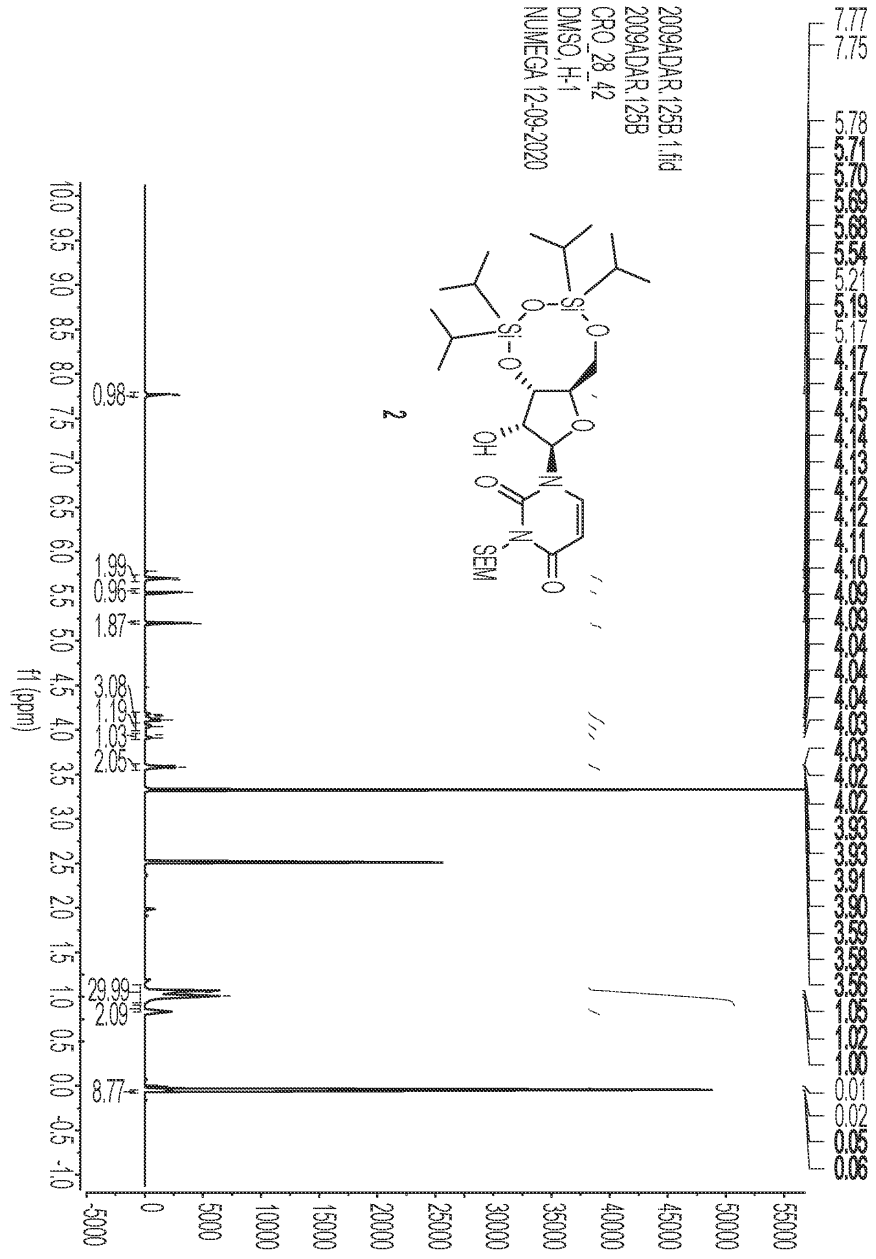
도면37


2100ADAR.658A
BC 29-80P
DMSO_H-1
NUMEGA02-01-2021
11
HA-103
f1 (ppm)

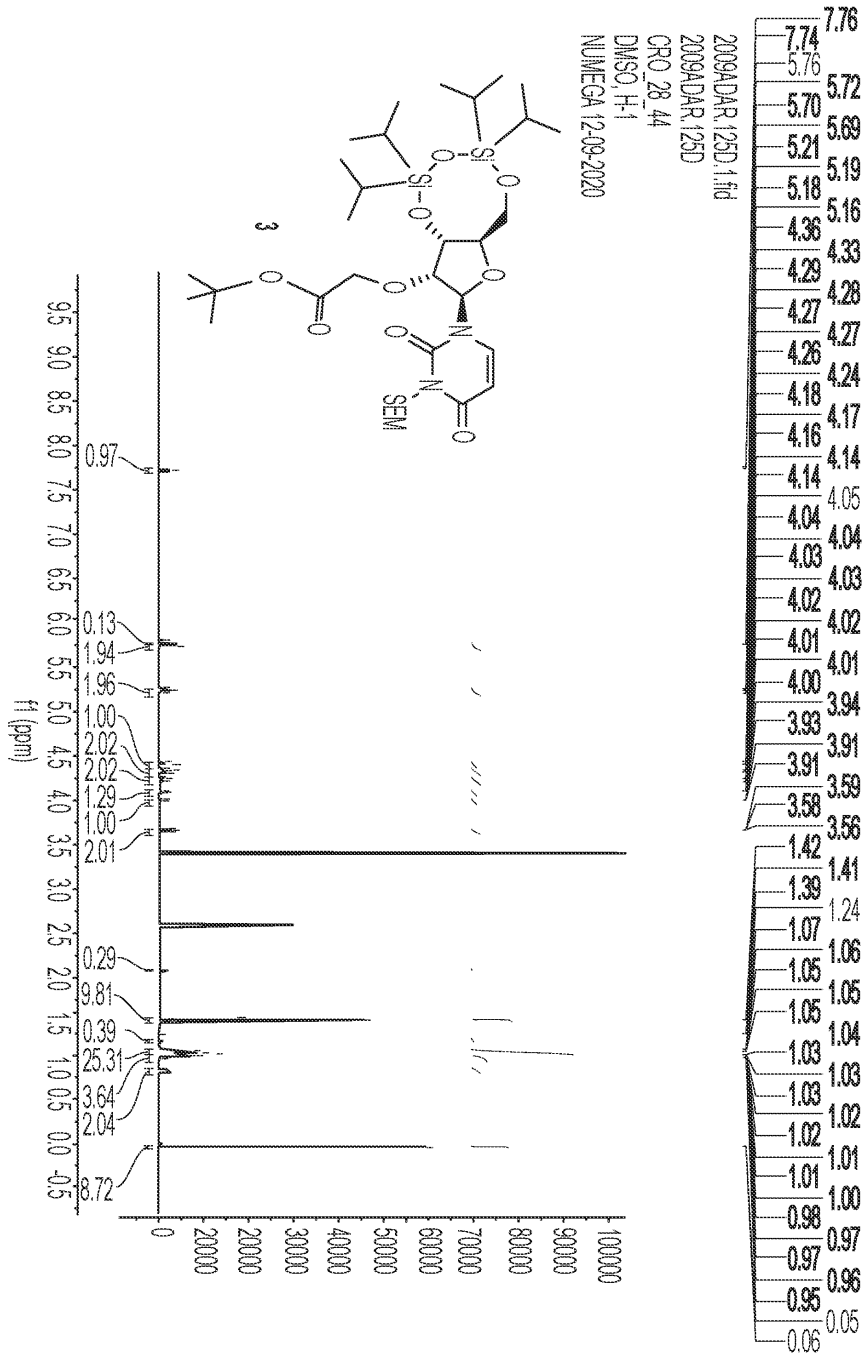
도면38


2100ADAR.858C
BC 29-80P
DMSO P-31
NUMEGA02-01-2021
148.38
100.00
2.81
14.28
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
f1 (ppm)

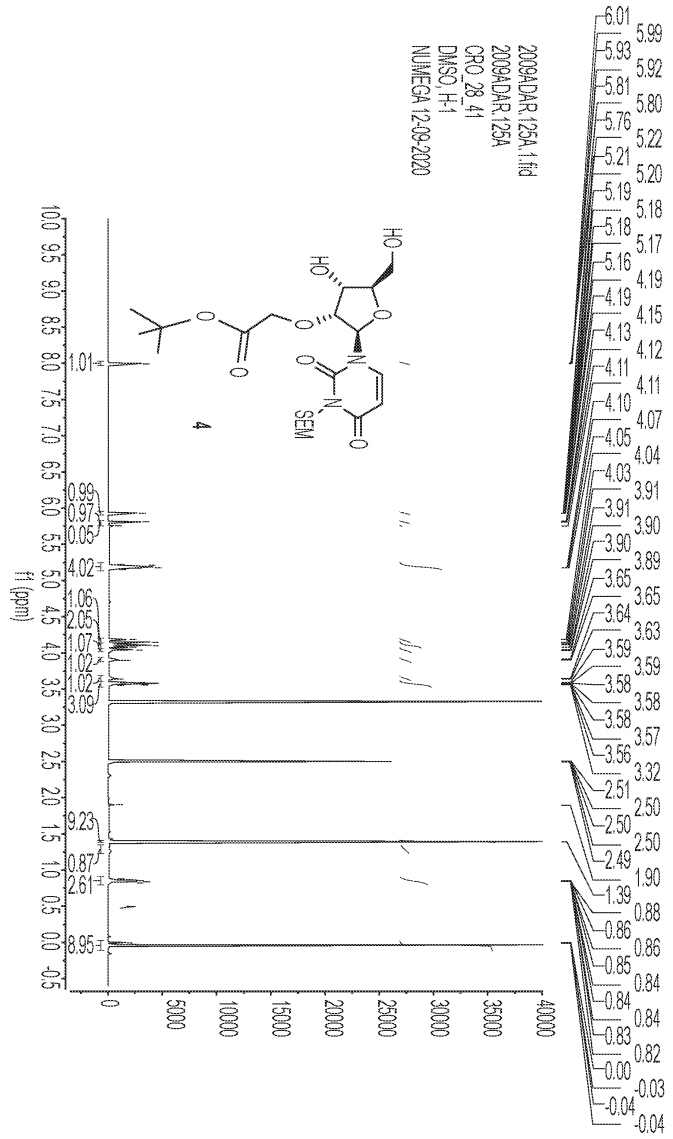
도면39


2009ADAR.125B.1.fid
2009ADAR.125B
CRO_28_42
DMSO_H-1
NUMEGA 12-09-2020
SEM
OH
f1 (ppm)

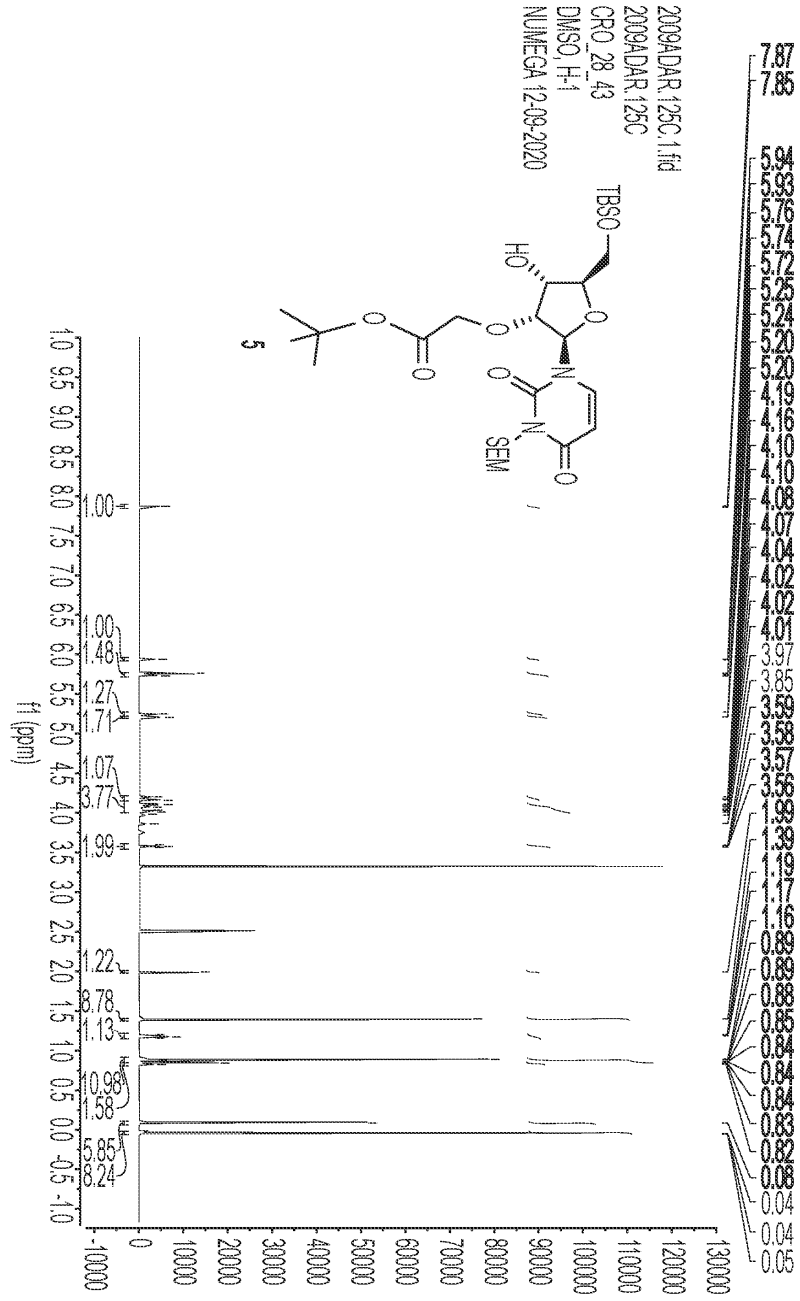
도면40


2009ADAR.125D.1.fid
2009ADAR.125D
CRO_28_44
DMSO, H-1
NUMEGA 12-09-2020
SEM
3
f1 (ppm)

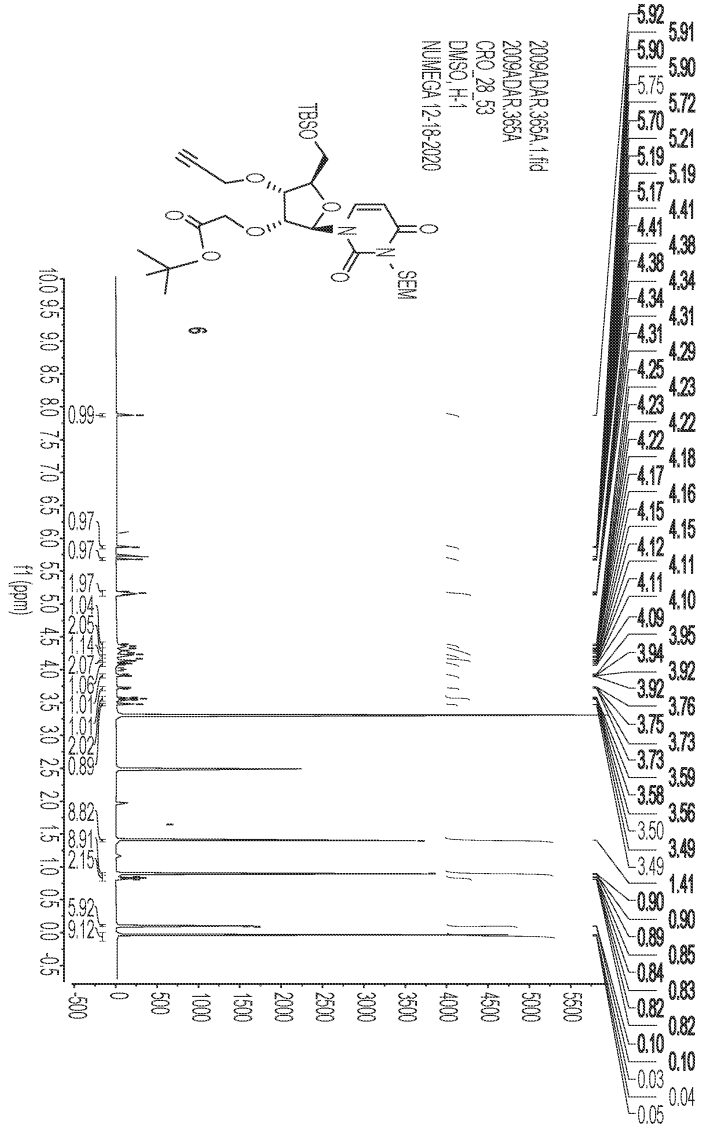
도면41


2009ADAR125A.1.fid
2009ADAR125A
CRO_28_41
DMSO_H-1
NUMEGA 12-09-2020
f1 (ppm)
SEM
4

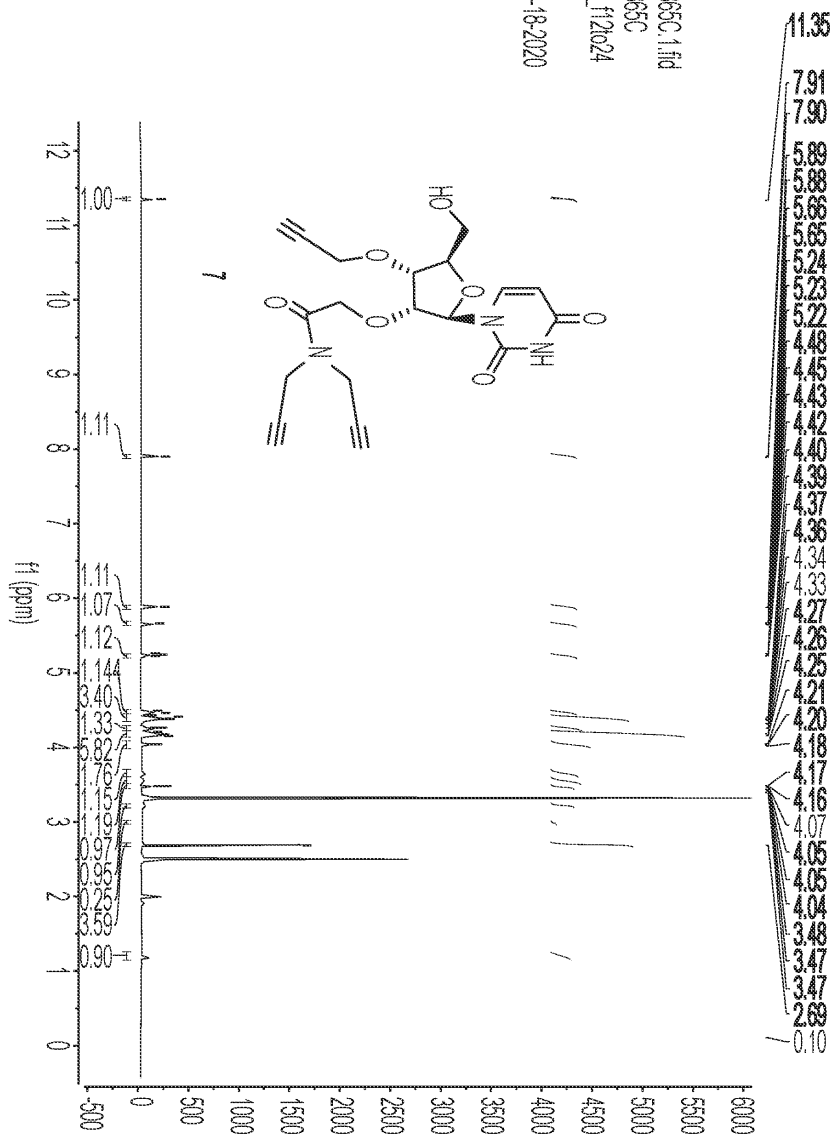
도면42


2009ADAR.125C.1.fid
2009ADAR.125C
CRO_28_43
DMSO_H-1
NUMEGA 12-09-2020
TBSO
HO
SEM
5
f1 (ppm)

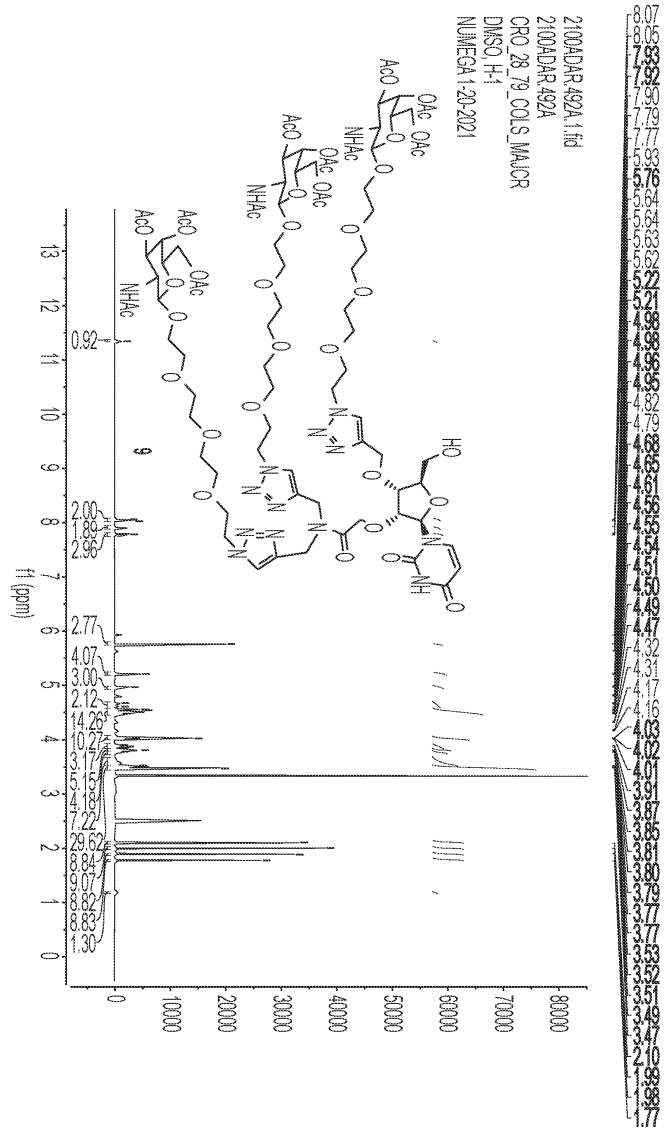
도면43


2009ADAR.365A.1.fid
2009ADAR.365A
CRO_28_53
DMSO_H-1
NUMEGA 12-18-2020
TBSO
SEM
6
f1 (ppm)

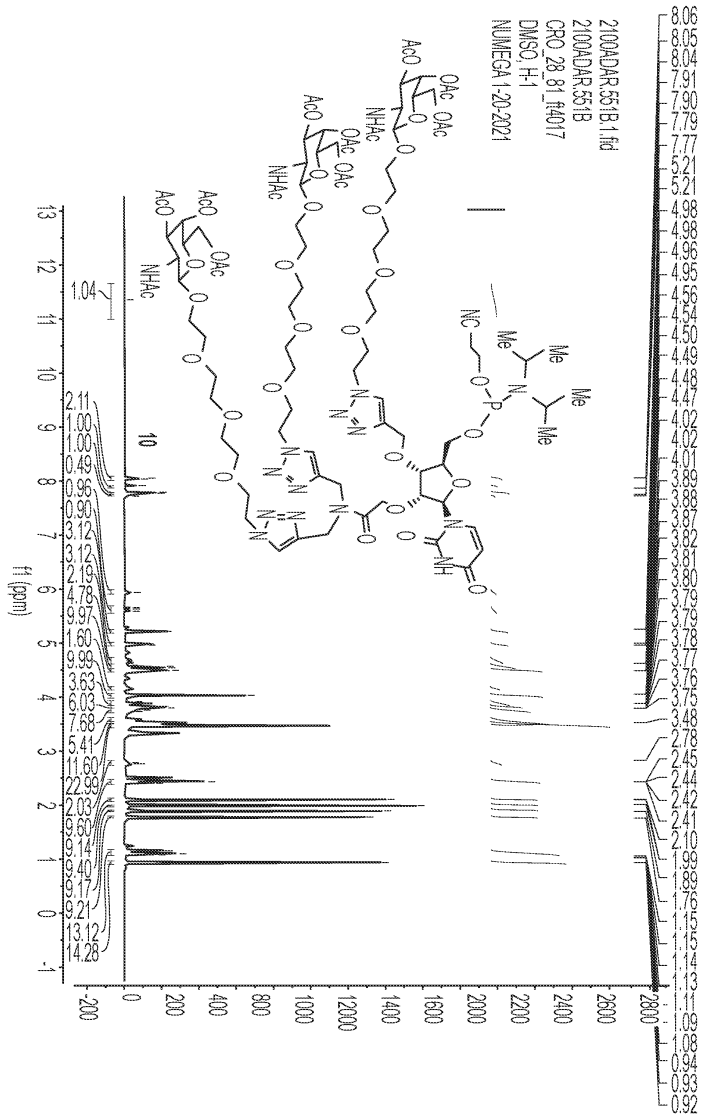
도면44


2009ADAR.365C.1.fid
2009ADAR.365C
CRO_28_55_f12o24
DMSO_H-1
NUMEGA 12-18-2020
7
HO
O
N
NH
f1 (ppm)
11.35
7.91
7.90
5.89
5.88
5.66
5.65
5.24
5.23
5.22
4.48
4.45
4.43
4.42
4.40
4.39
4.37
4.36
4.34
4.33
4.27
4.26
4.25
4.21
4.20
4.18
4.17
4.16
4.07
4.05
4.05
4.04
3.48
3.47
3.47
2.89
0.10
1.00
1.11
1.11
1.07
1.12
1.144
3.40
1.33
5.82
1.76
1.15
1.19
0.97
0.95
0.25
3.59
0.90

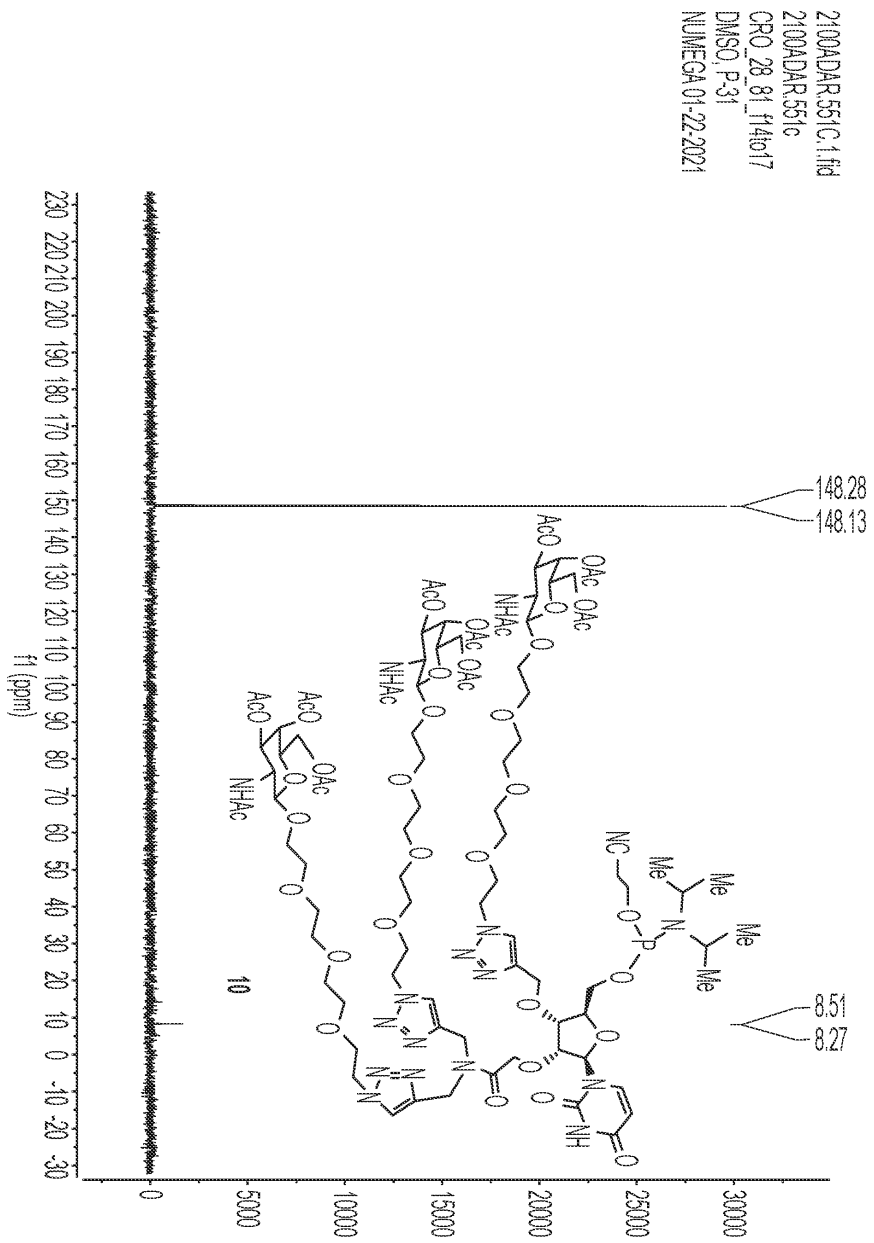
도면45


210ADAR.492A.1.fid
210ADAR.492A
CRO_28_79_COLS_MAJOR
DMSO,H-1
NUMEGA 1-20-2021
f1 (ppm)

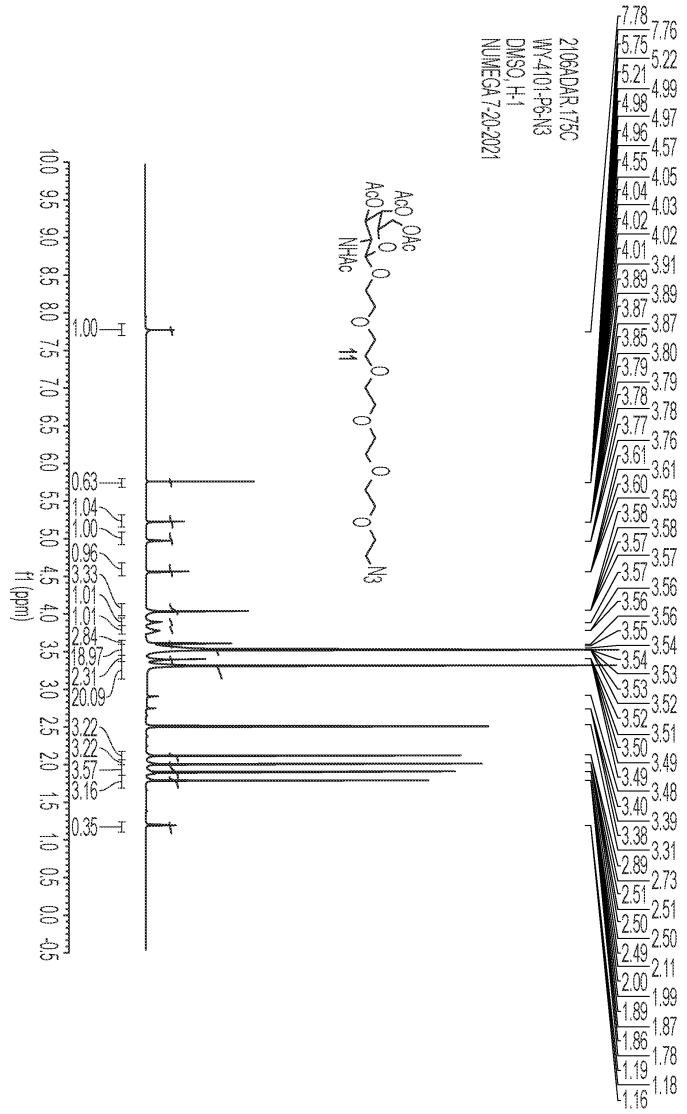
도면46


2100ADAR.551B1.fid
2100ADAR.551B
CRO_28_81_ff4017
DMSO_H-1
NUMEGA 1-20-2021
f1 (ppm)

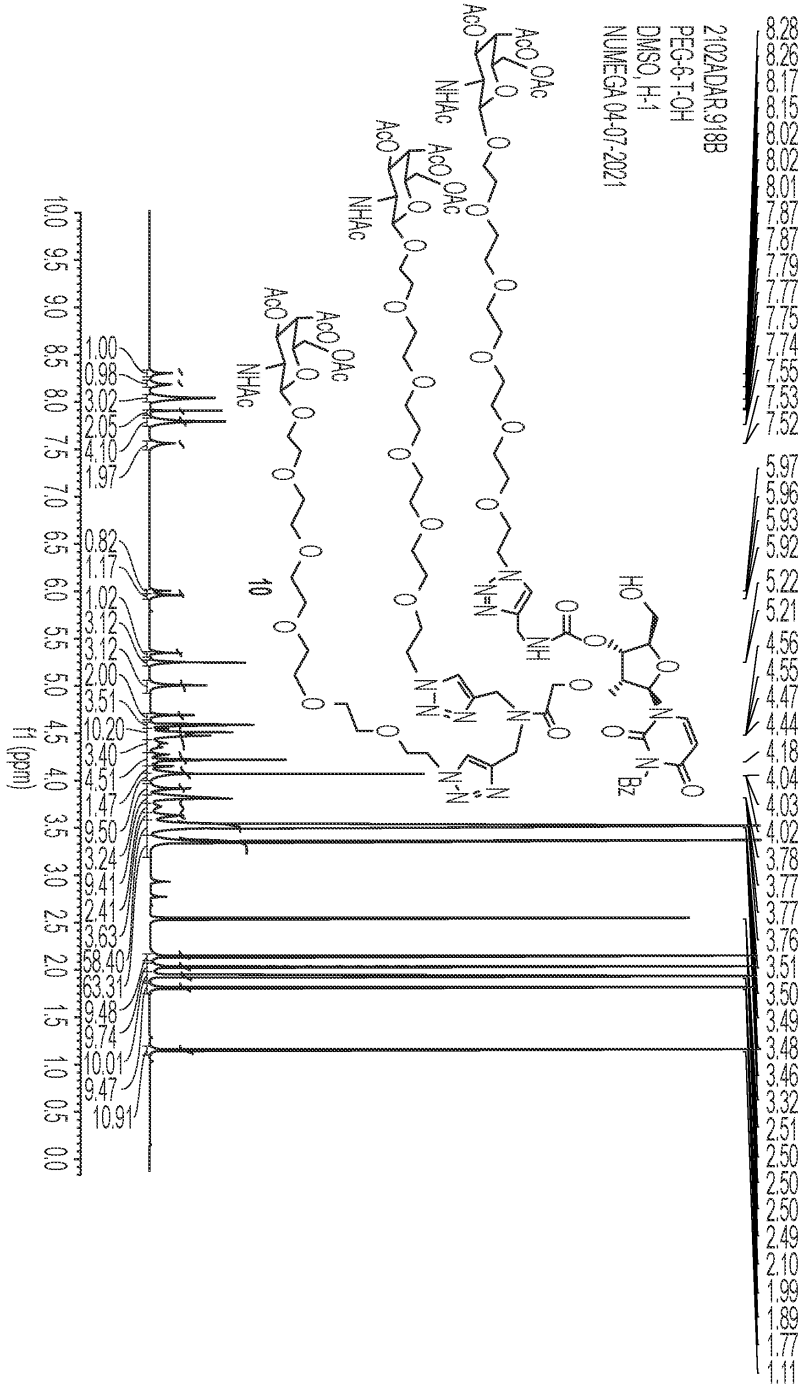
도면47


2100ADAR.551C.1.fid
2100ADAR.551c
CRO_28_81_f14o17
DMSO, P-31
NUMEGA 01-22-2021
148.28
148.13
8.51
8.27
10
f1 (ppm)

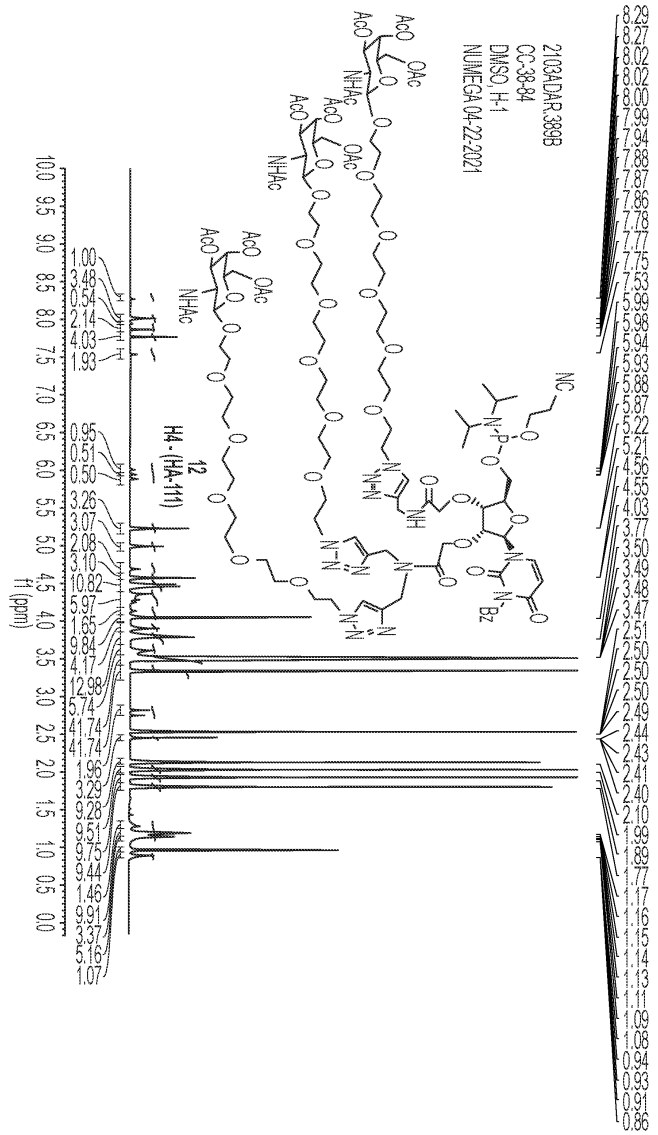
도면48


2106ADAR,175C
WY-4101-P6-N3
DMSO, H-1
NUMEGA 7-20-2021
AcO
OAc
AcO
NHAc
11
N3
f1 (ppm)

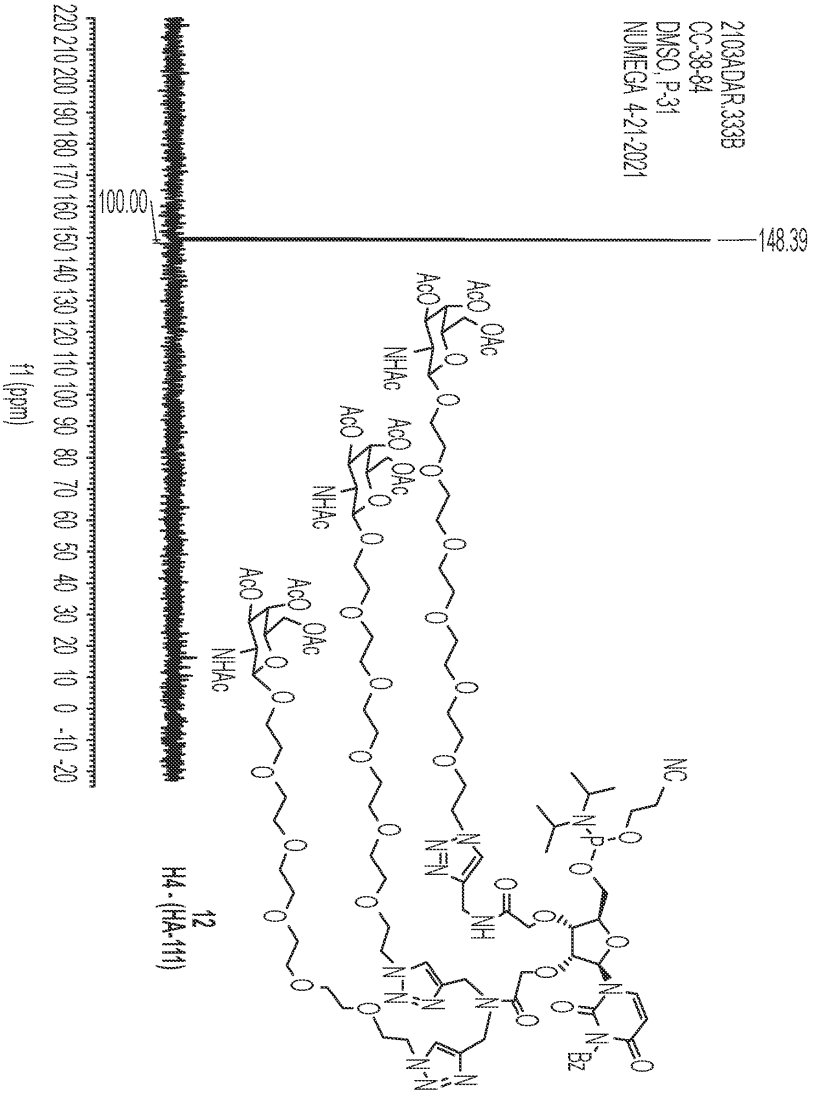
도면49



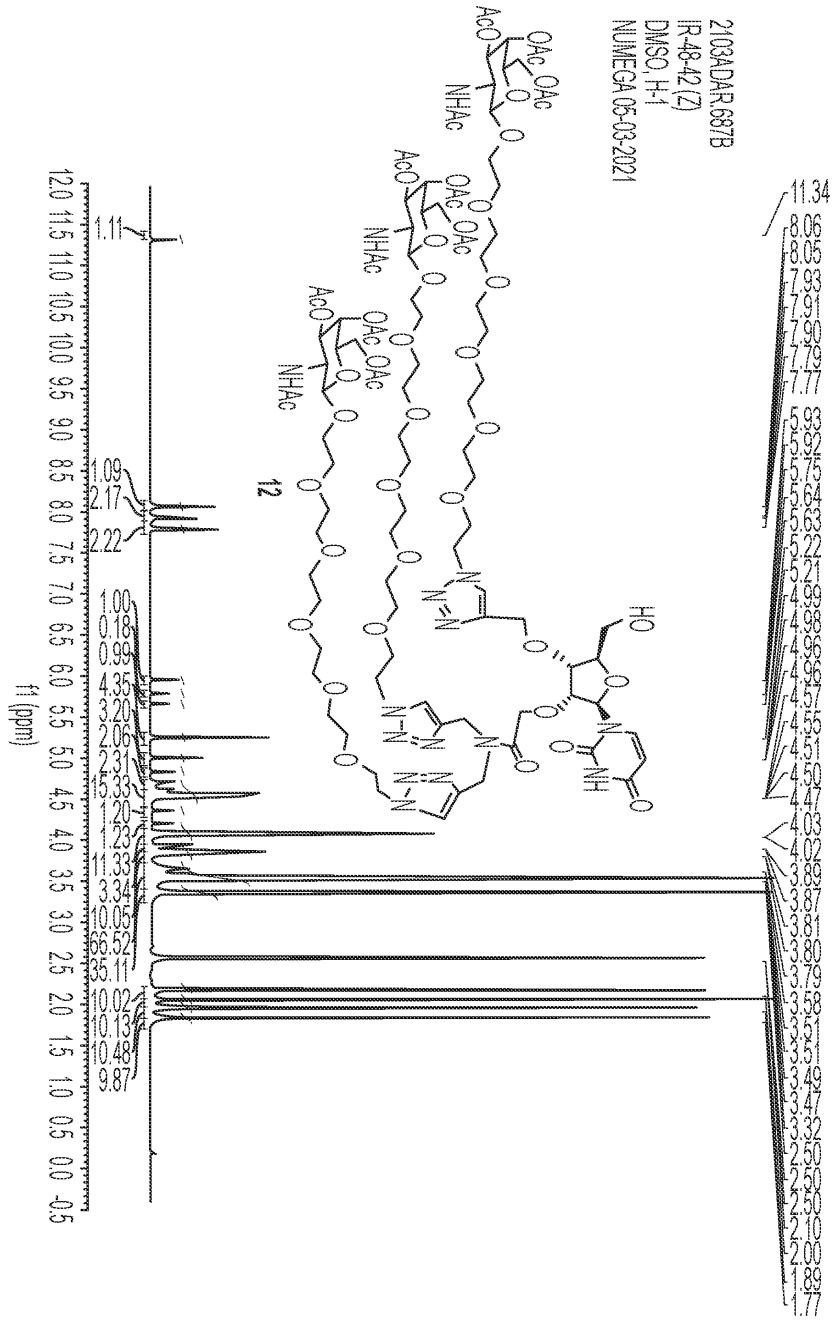
도면50


2103ADAR.389B
CC-38-84
DMSO, H-1
NUMEGA 04-22-2021
H4 - (HA-111)
12
f1 (ppm)

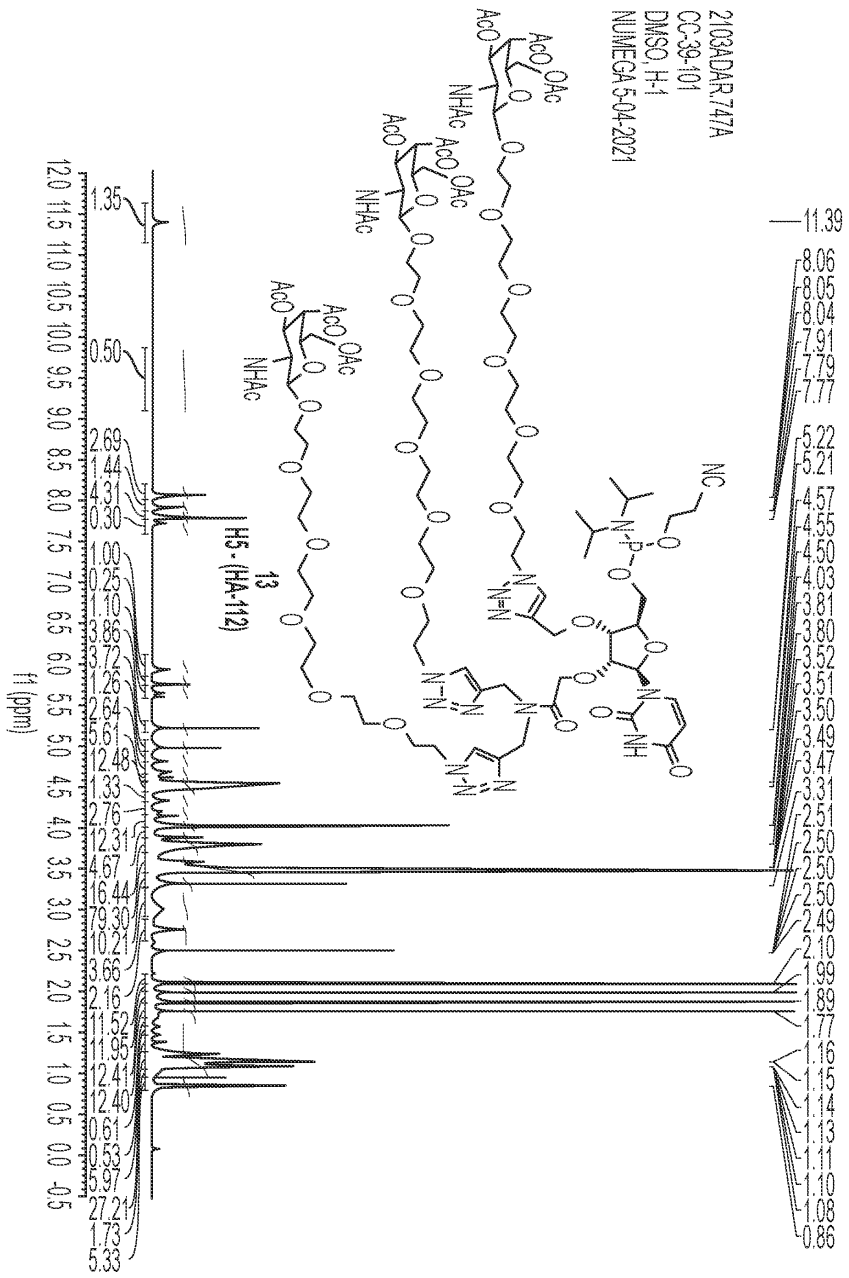
도면51


2103ADAR.333B
CC-38-84
DMSO, P-31
NUMEGA 4-21-2021
100.00
148.39
f1 (ppm)
12
H4-(HA-111)

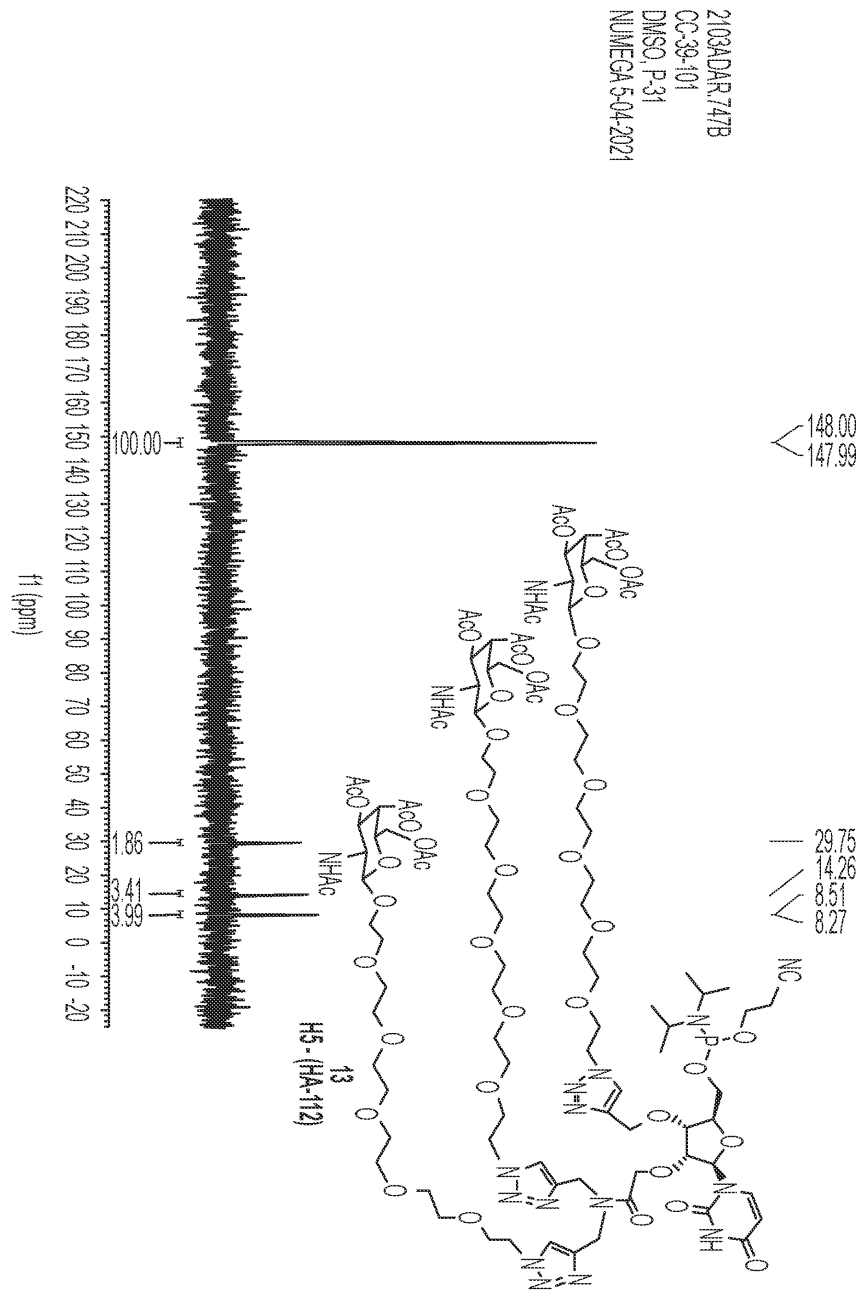
도면52



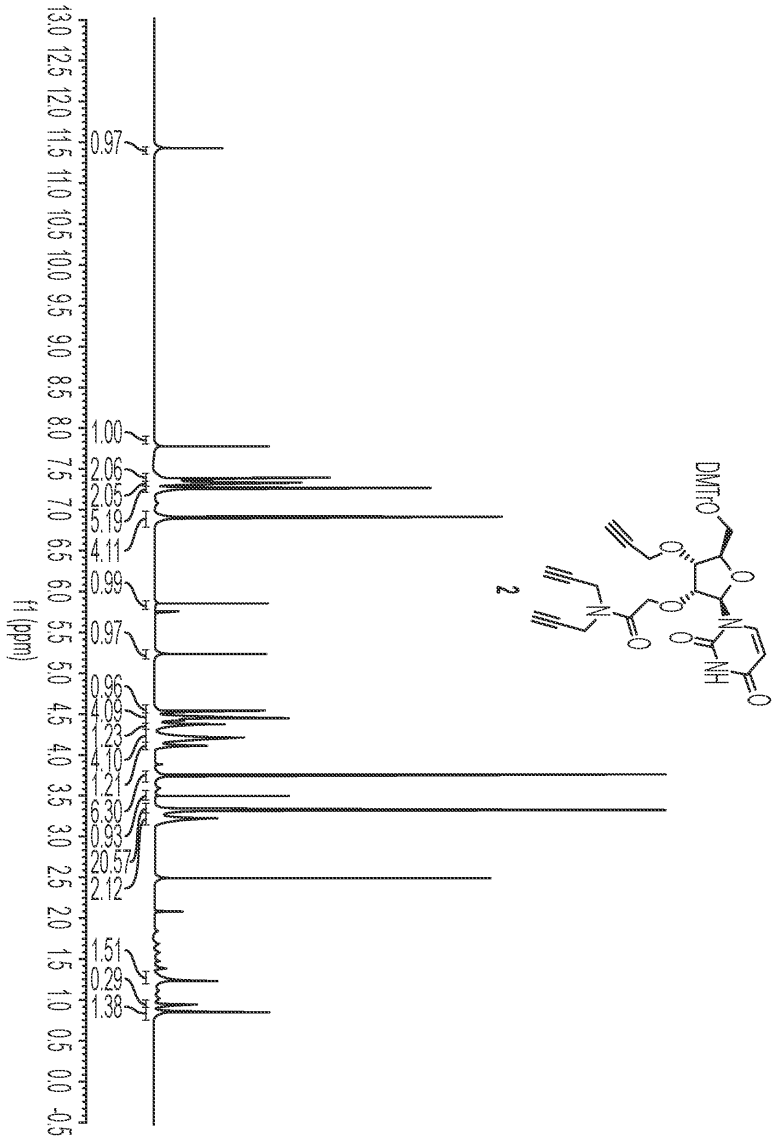
도면53


2103ADAR,747A
CC-39-101
DMSO, H-1
NUMEGA 5-04-2021
13
H5 - (HA-112)
f1 (ppm)

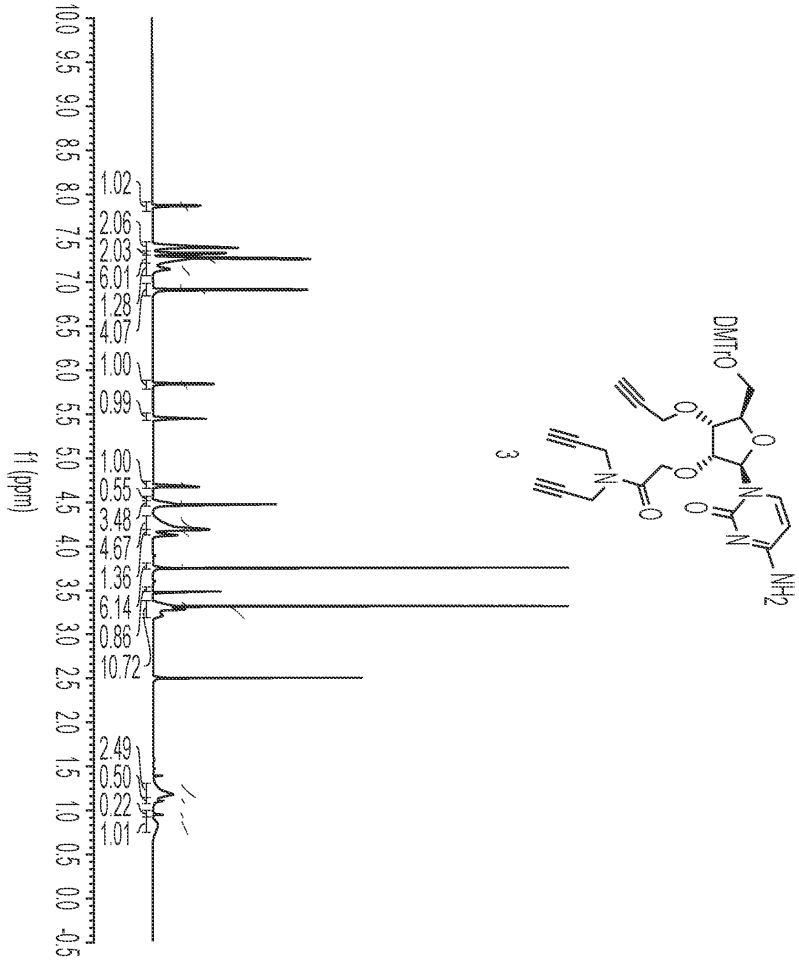
도면54


2103ADAR.747B
CC-39-101
DMSO, P-31
NUMEGA 5-04-2021
148.00
147.99
29.75
14.26
8.51
8.27
100.00
1.86
3.41
3.99
f1 (ppm)
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
13
H5 - (HA-112)

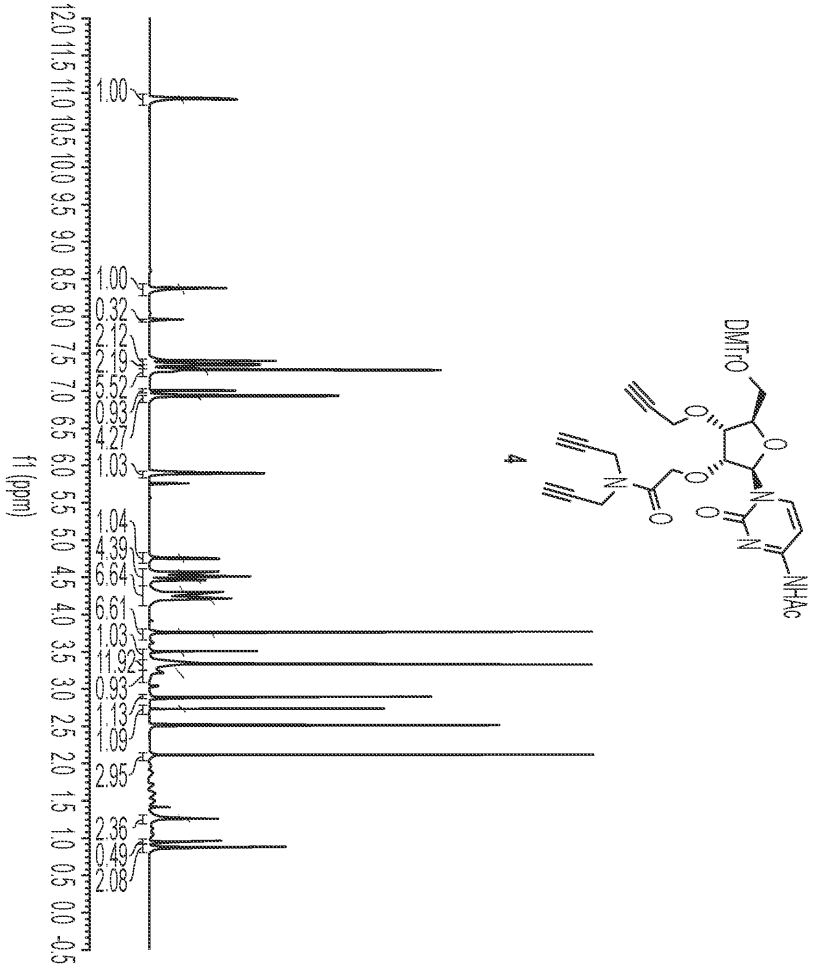
도면55


13.0 12.5 12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
f1 (ppm)
0.97
1.00
2.06
2.05
5.19
4.11
0.99
0.97
0.96
1.09
1.23
4.10
1.21
6.30
0.93
20.57
2.12
1.51
0.29
1.38
DMTrO
NH
O
2

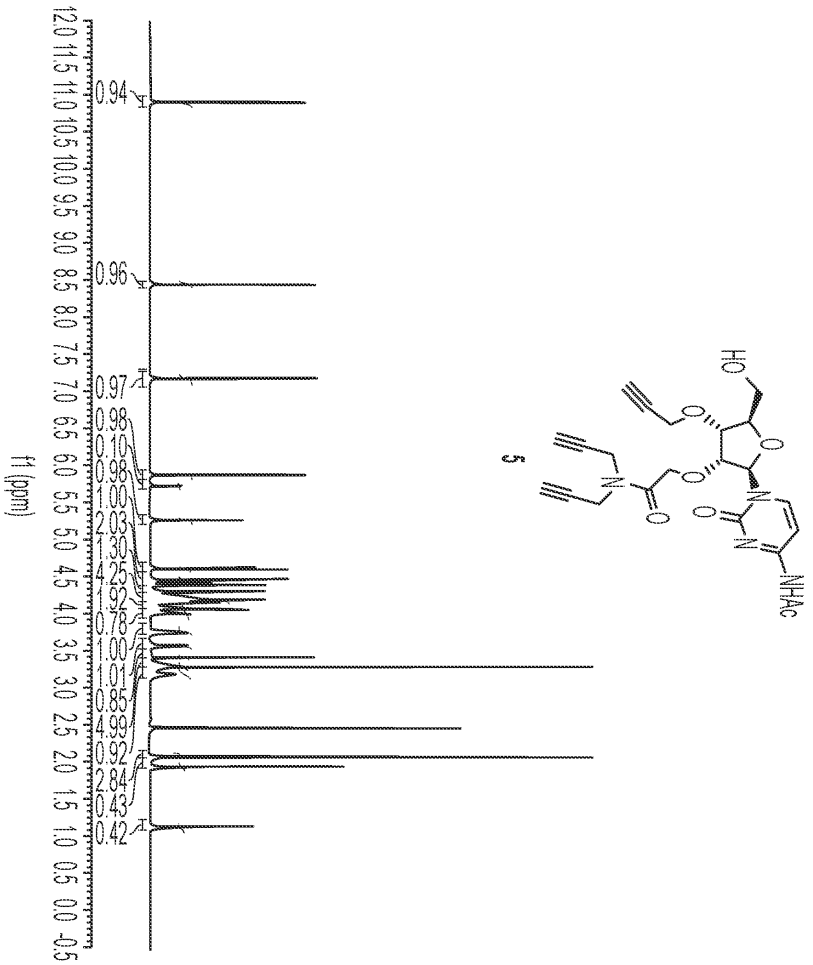
도면56


f1 (ppm)
1.02
2.06
2.03
6.01
1.28
4.07
1.00
0.99
1.00
0.55
3.48
4.67
1.36
6.14
0.86
10.72
2.49
0.50
0.22
1.01
DMTrO
NH2
3

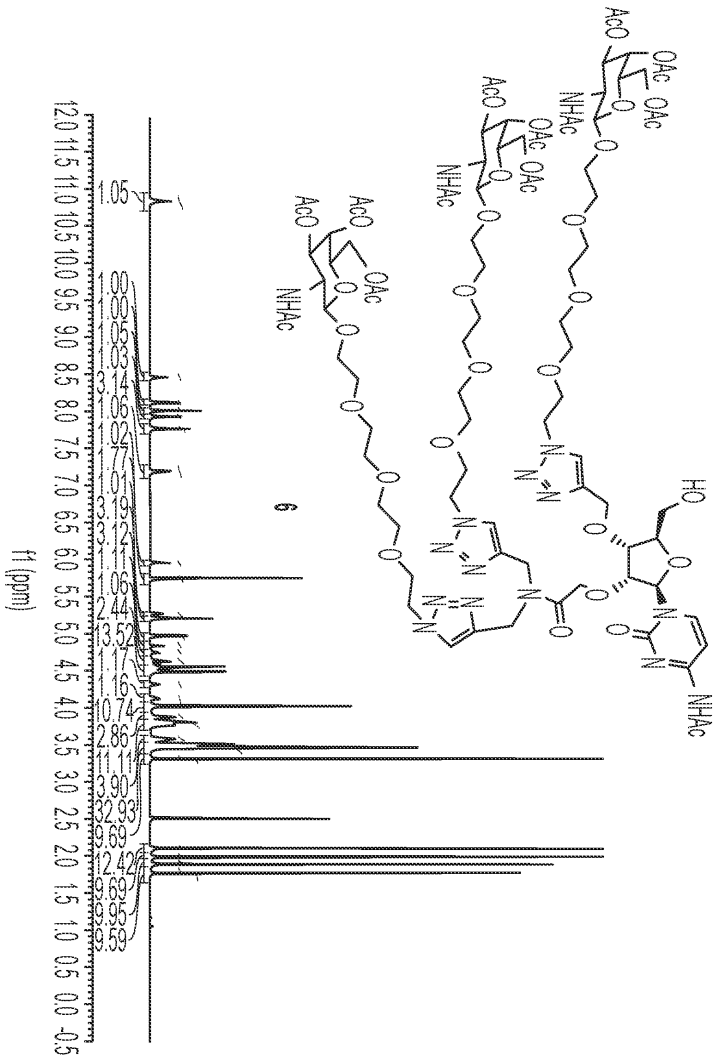
도면57


f1 (ppm)
1.00
1.00
0.32
2.12
2.19
5.52
0.93
4.27
1.03
1.04
4.39
6.64
6.61
1.03
11.92
0.93
1.13
1.09
2.95
2.36
0.49
2.08
DMTrO
NHAc
4

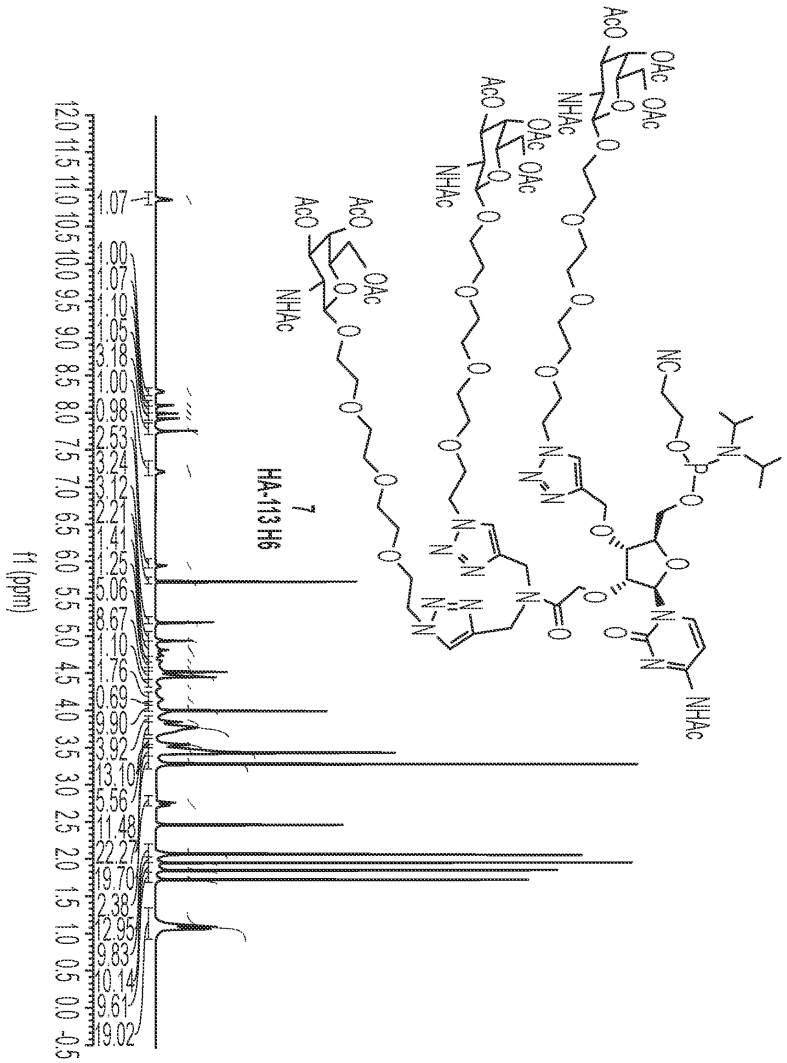
도면58


f1 (ppm)
12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
0.94
0.96
0.97
0.98
0.10
0.98
1.00
2.03
1.30
4.25
1.92
7.78
1.00
1.01
5.85
4.99
0.92
2.84
0.43
0.42
5
HO
O
O
O
N
O
N
N
NHAc

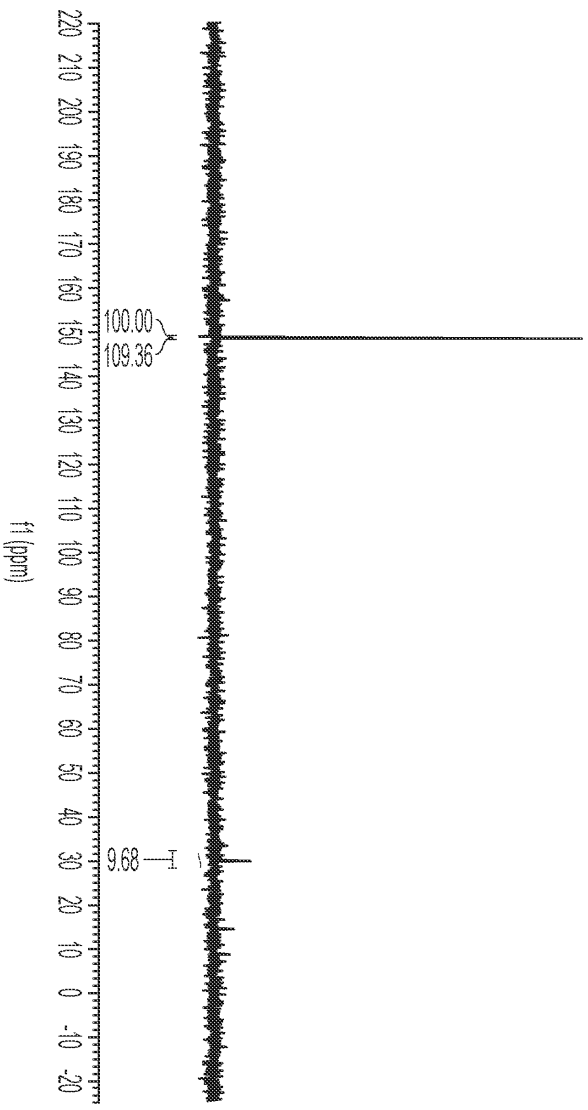
도면59



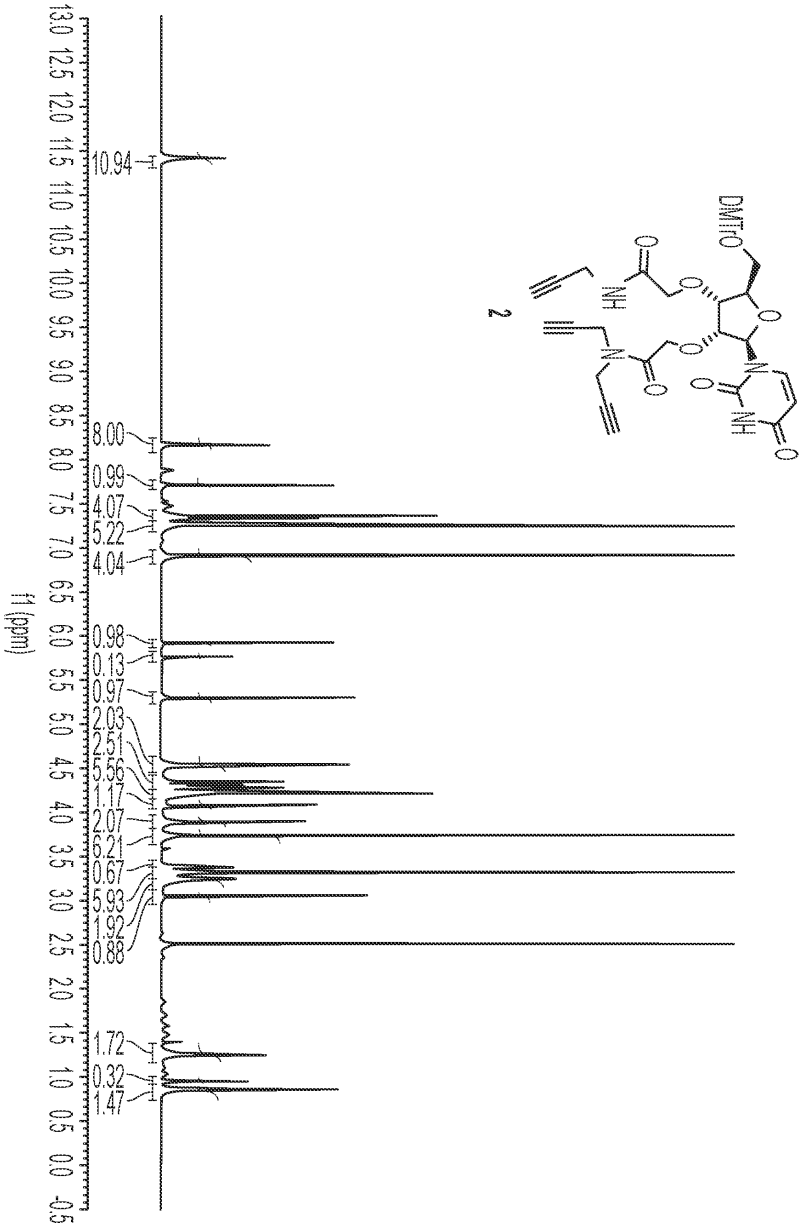
도면60



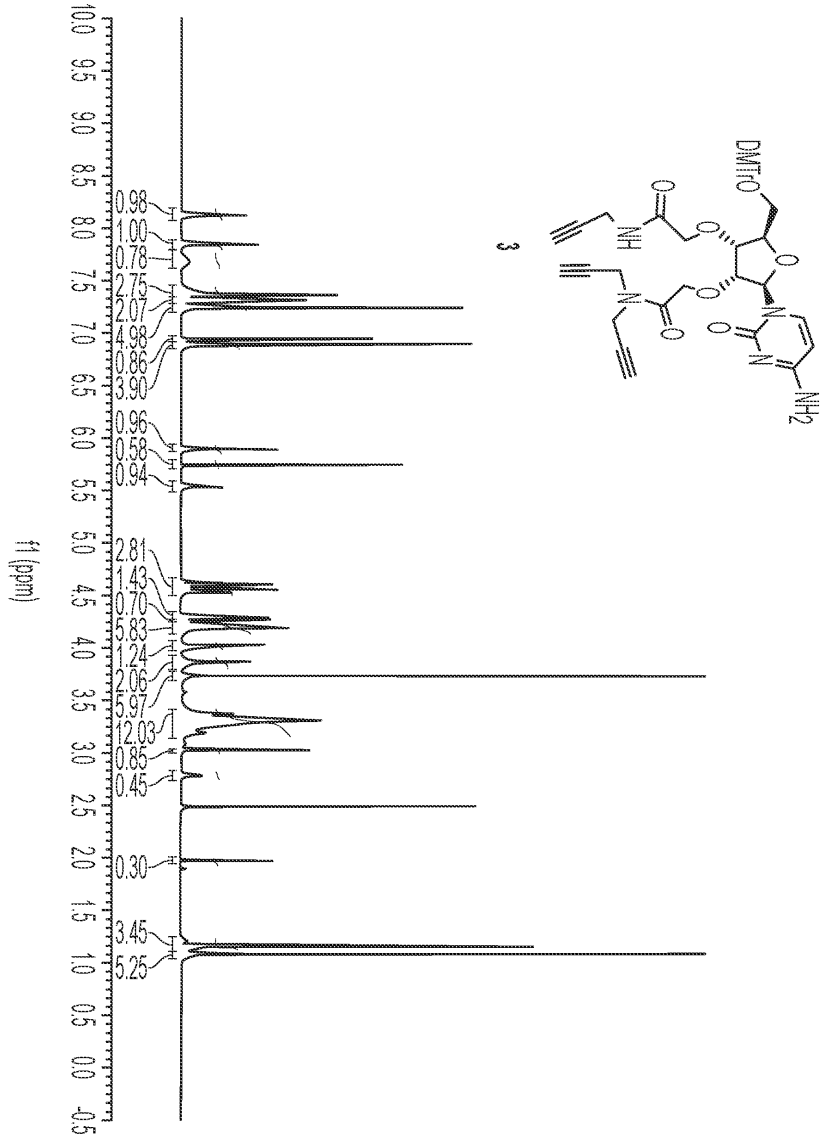
도면61


220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
f1 (ppm)
100.00
109.36
9.68

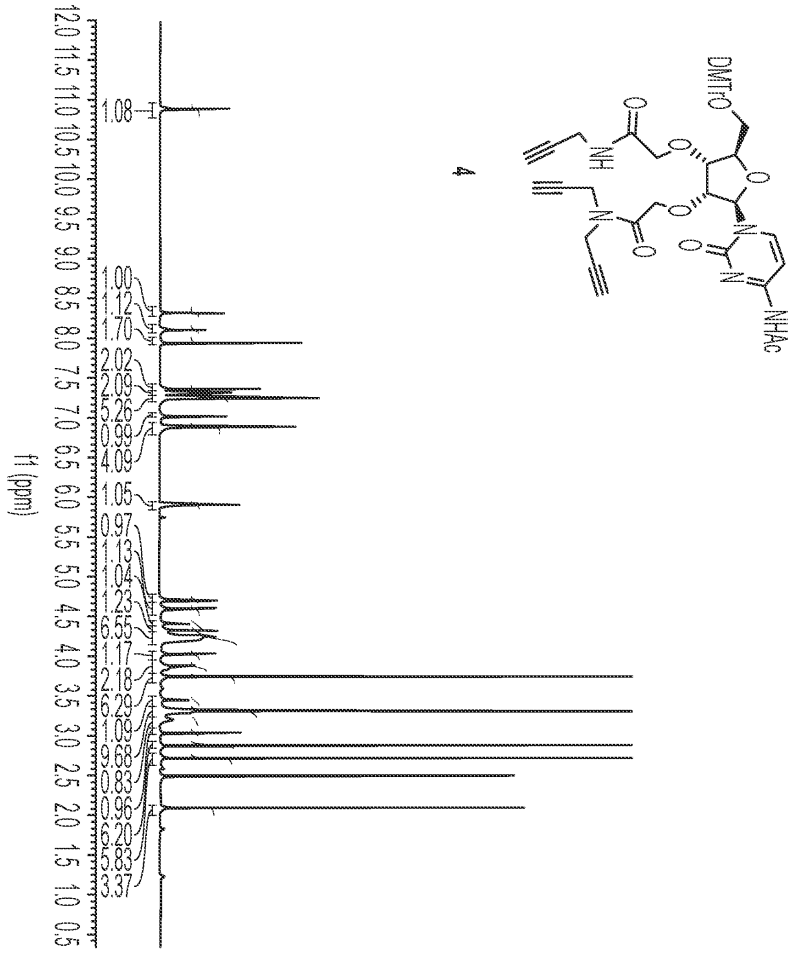
도면62


13.0 12.5 12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
f1 (ppm)
10.94
8.00
0.99
4.07
5.22
4.04
0.98
0.13
0.97
2.03
2.51
5.56
1.17
2.07
6.21
0.67
5.93
1.92
0.88
1.72
0.32
1.47
DMTrO
NH
N
O
NH
O
2

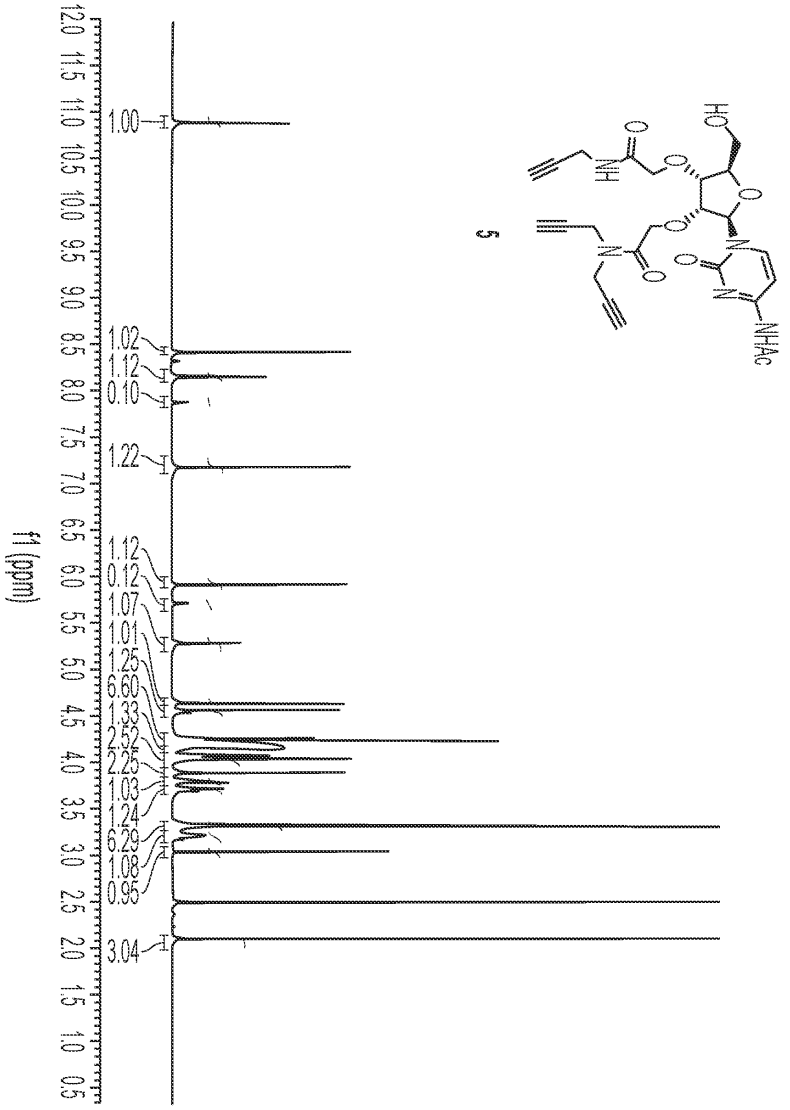
도면63


f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
0.98
1.00
0.78
2.75
2.07
4.98
0.86
3.90
0.96
0.58
0.94
2.81
1.43
0.70
5.83
1.24
2.06
5.97
12.03
0.85
0.45
0.30
3.45
5.25
3
DMTrO
NH
N
O
NH2

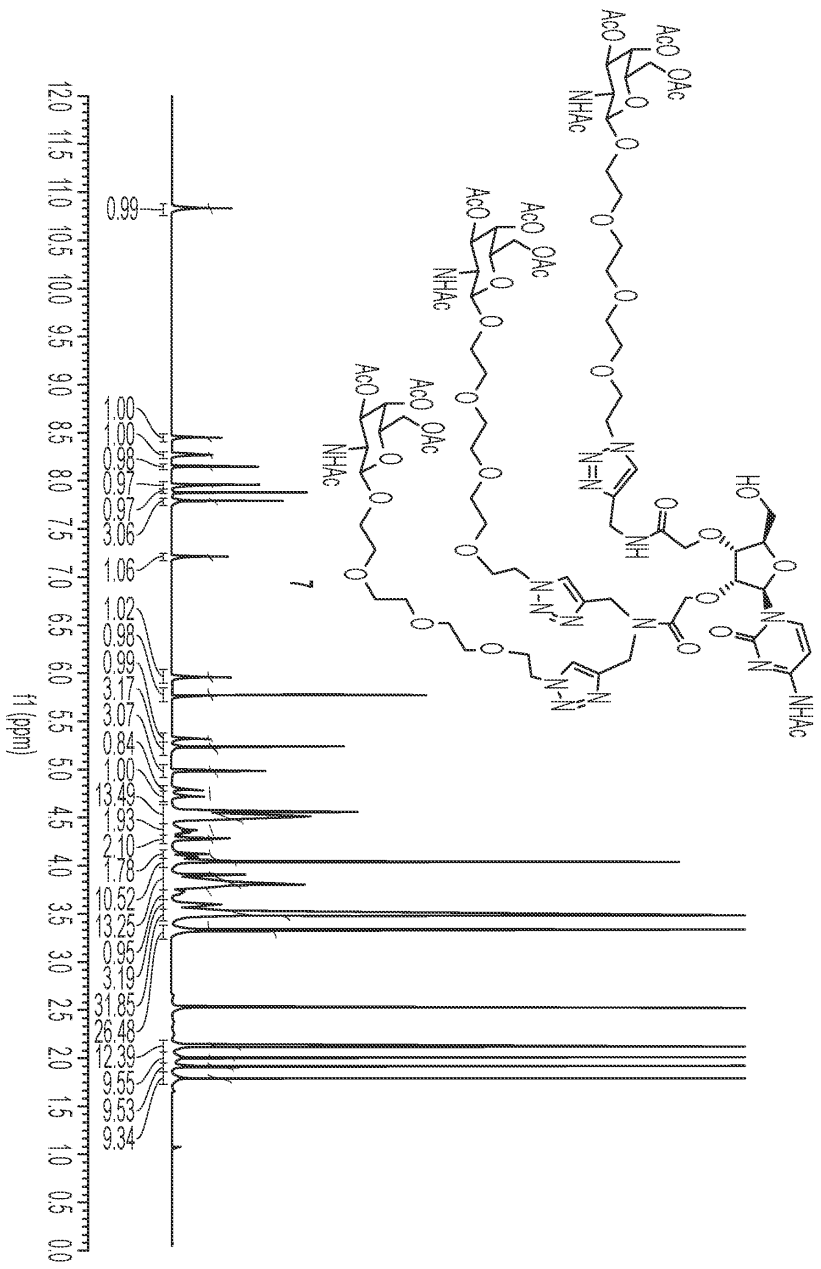
도면64


4
DMTrO
NH
NHAc
f1 (ppm)
12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5
1.08
1.00
1.12
1.70
2.02
2.09
5.26
0.99
4.09
1.05
0.97
1.13
1.04
1.23
6.55
1.17
2.18
6.29
1.09
3.68
0.83
0.96
6.20
5.83
3.37

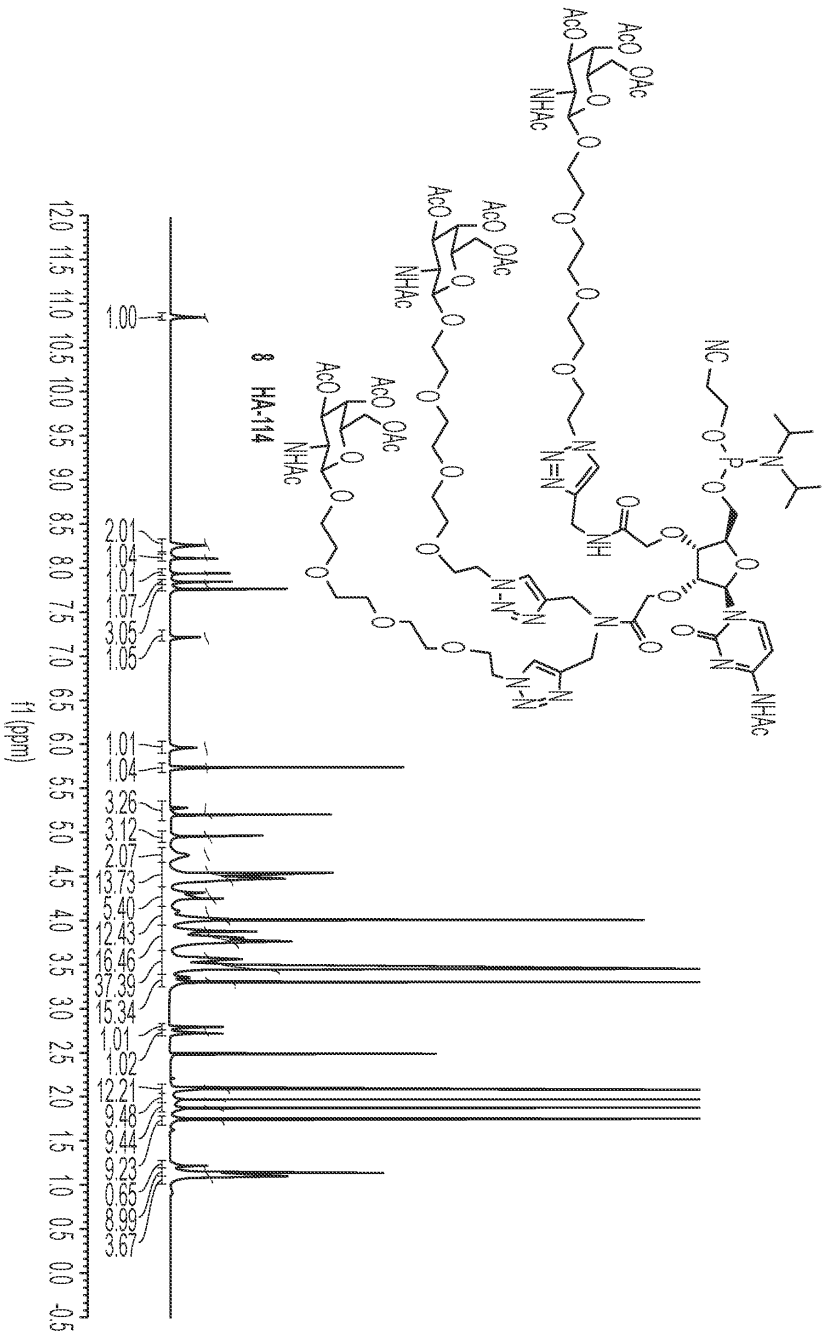
도면65


f1 (ppm)
1.00
1.02
1.12
0.10
1.22
1.12
0.12
1.07
1.01
1.25
6.60
1.33
2.52
2.25
1.03
1.24
6.29
1.08
0.95
3.04
5

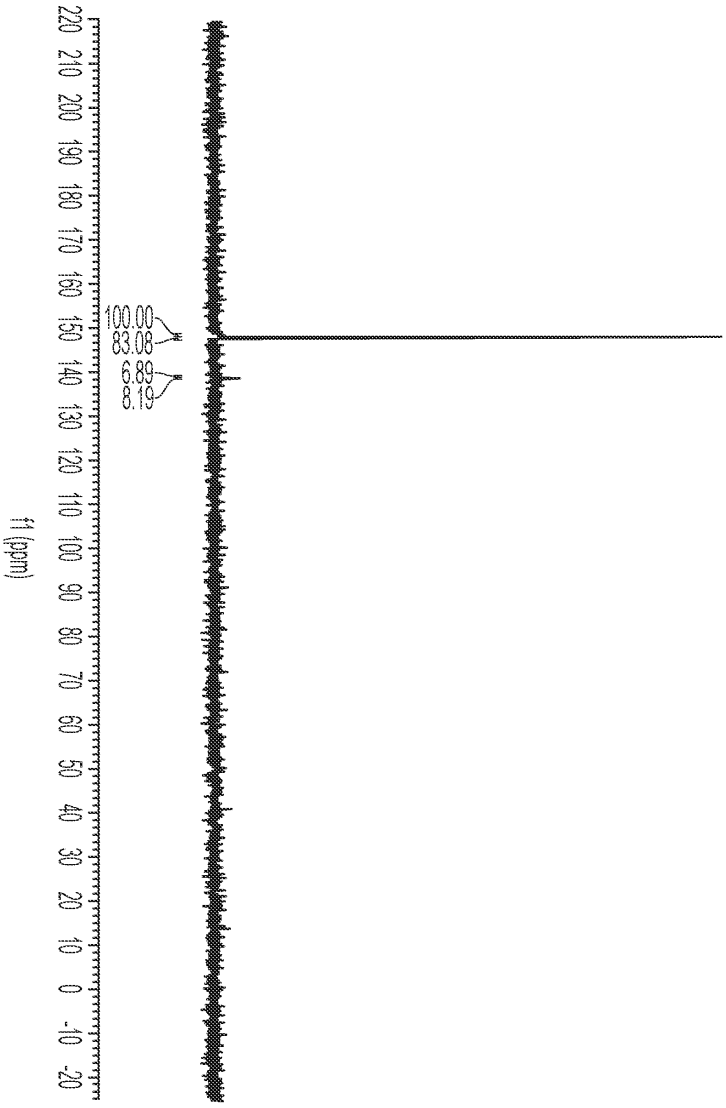
도면66


f1 (ppm)
12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
0.99
1.00
1.00
0.98
0.97
0.97
3.06
1.06
1.02
0.98
0.99
3.17
3.07
0.84
1.00
13.49
1.93
2.10
1.78
10.52
13.25
0.95
3.19
31.85
26.48
12.39
9.55
9.53
9.34
7
AcO
OAc
NHAc
N=N
N-N
NH
HO
O
N
NHAc

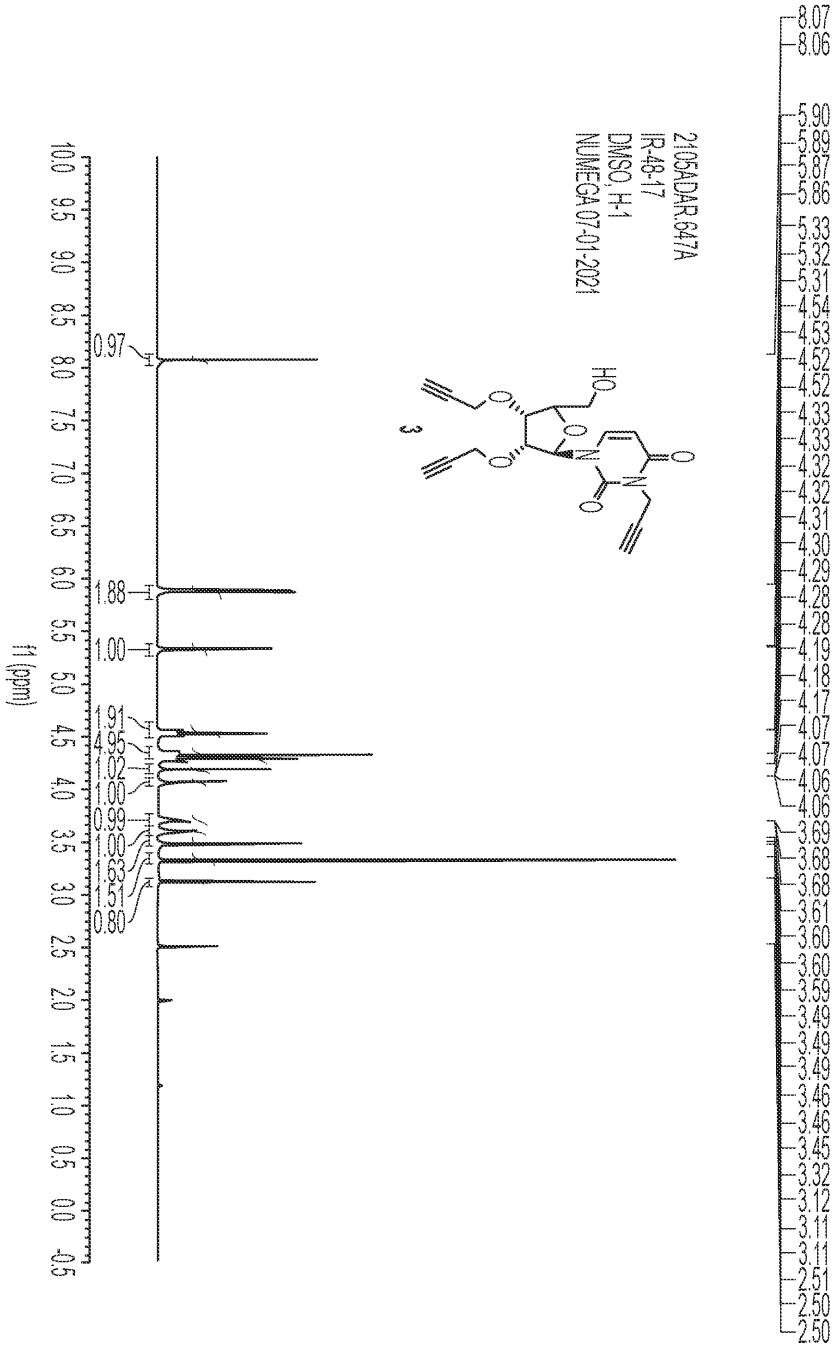
도면67


8 HA-114
f1 (ppm)
1.00
2.01
1.04
1.01
1.07
3.05
1.05
1.01
1.04
3.26
3.12
2.07
13.73
5.40
12.43
16.46
37.39
15.34
1.01
1.02
12.21
9.48
9.44
9.23
0.65
8.99
3.67

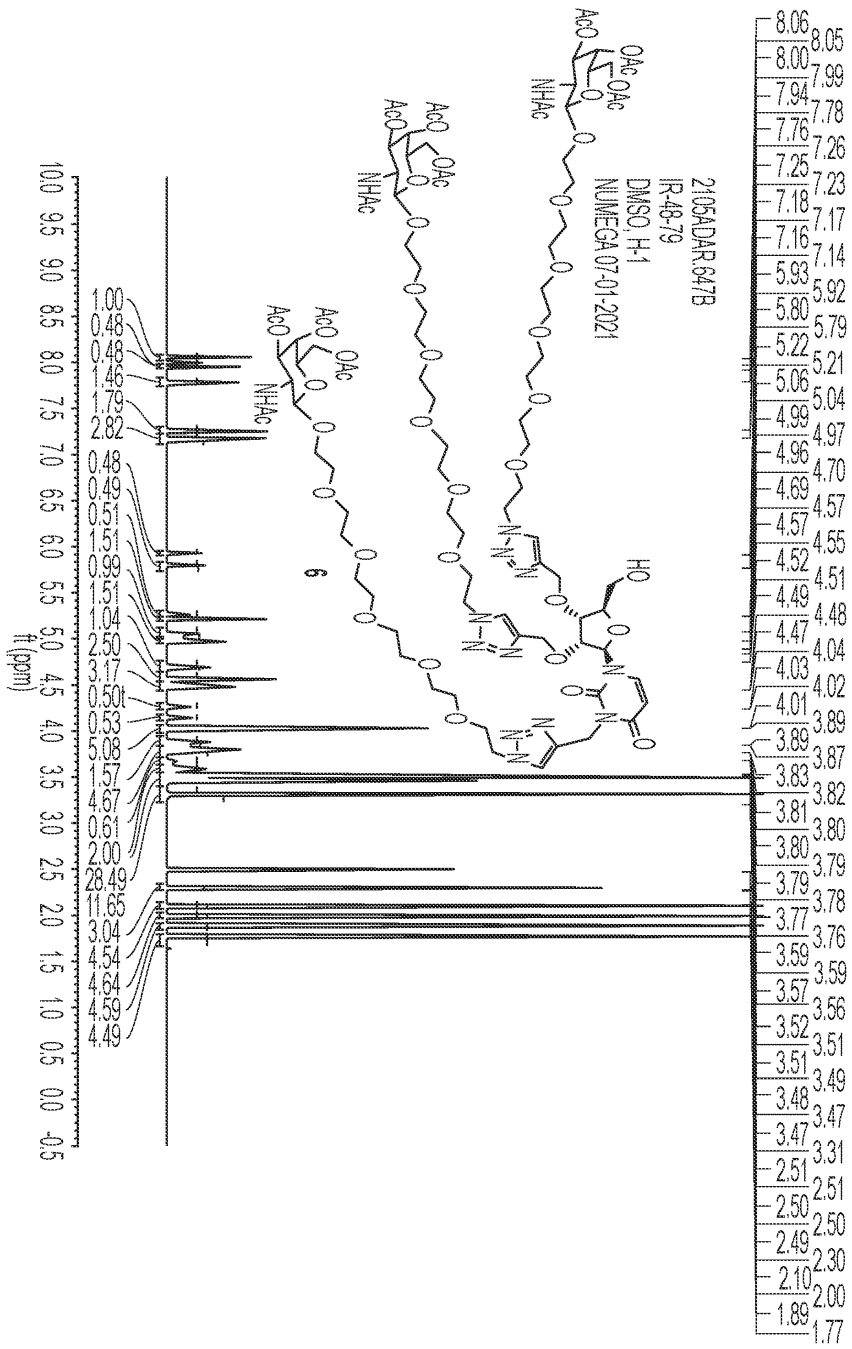
도면68



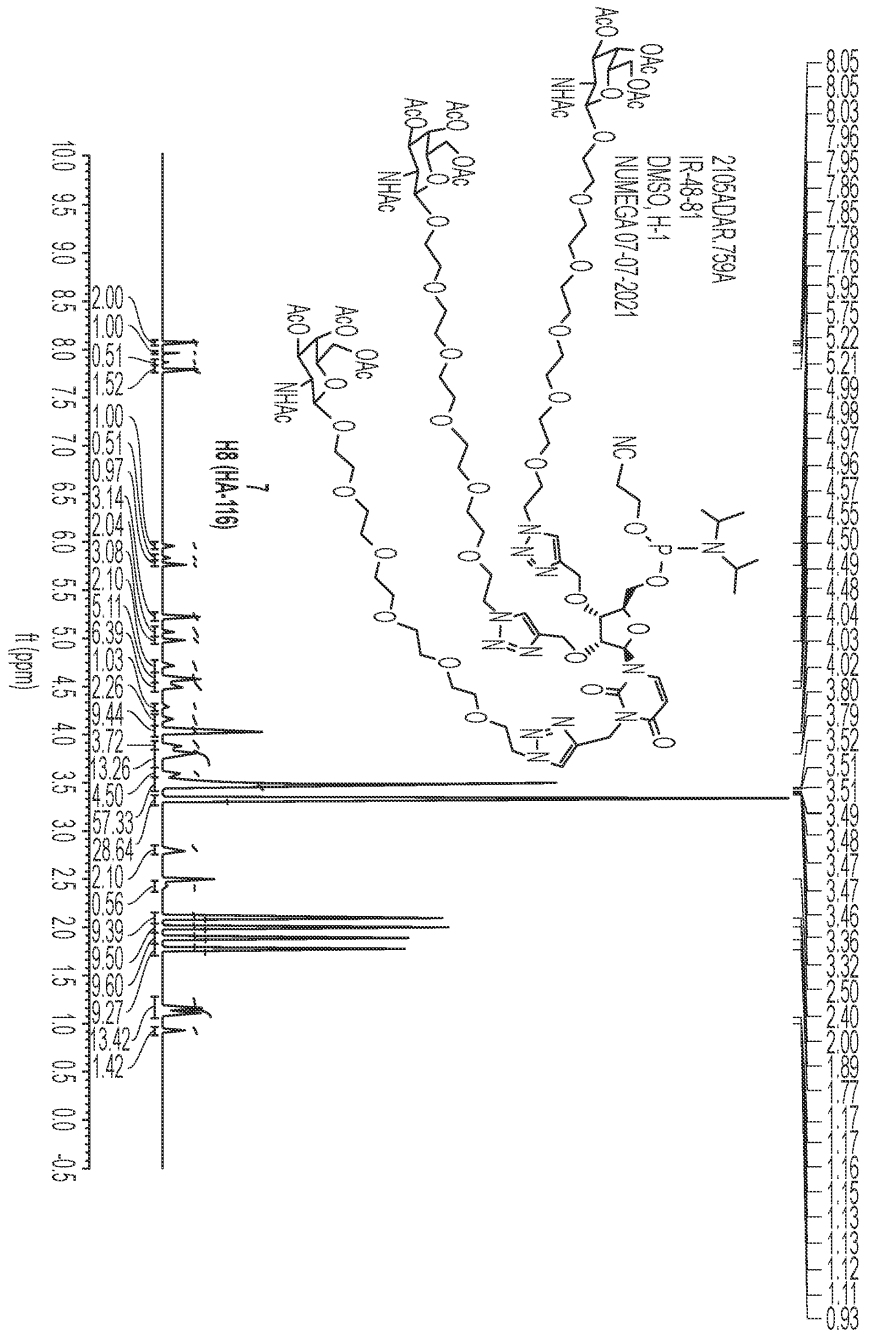
도면69


2105ADAR.647A
IR-48-17
DMSO, H-1
NUMEGA 07-01-2021
f1 (ppm)
0.97
1.88
1.00
1.91
4.95
1.02
1.00
0.99
1.00
1.63
1.51
0.80
3

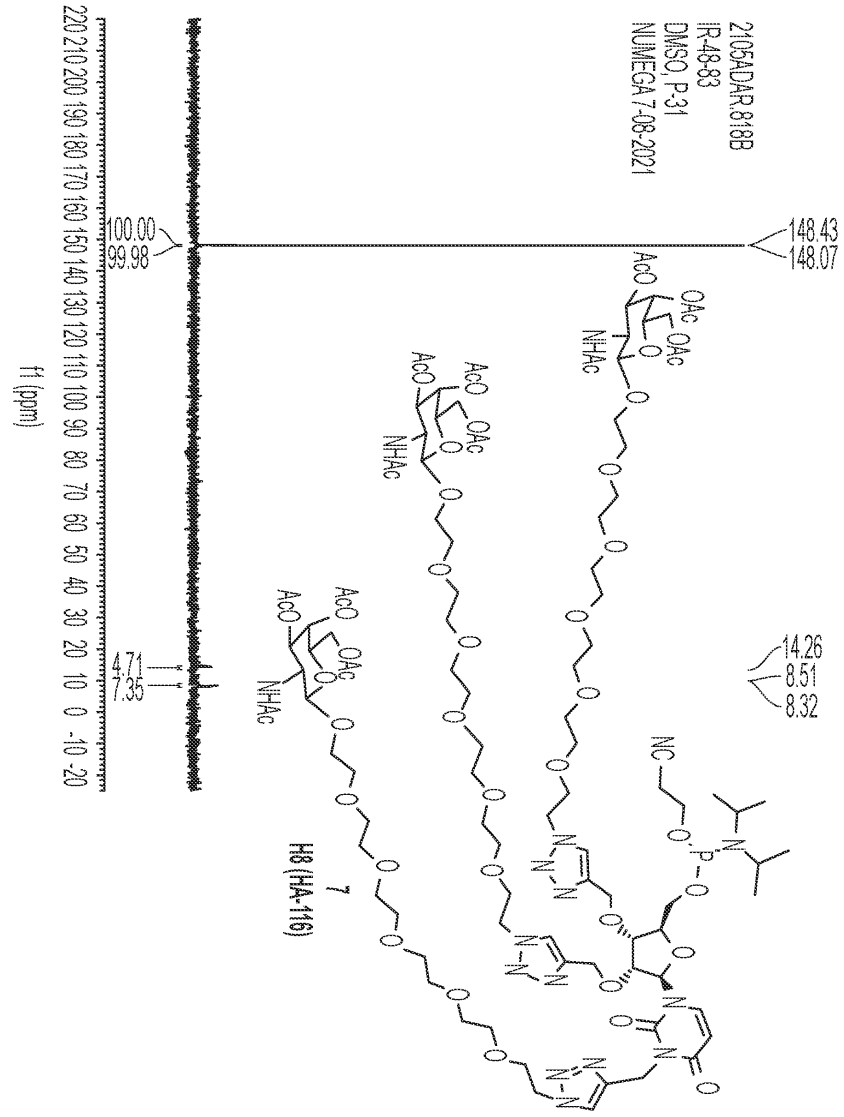
도면70



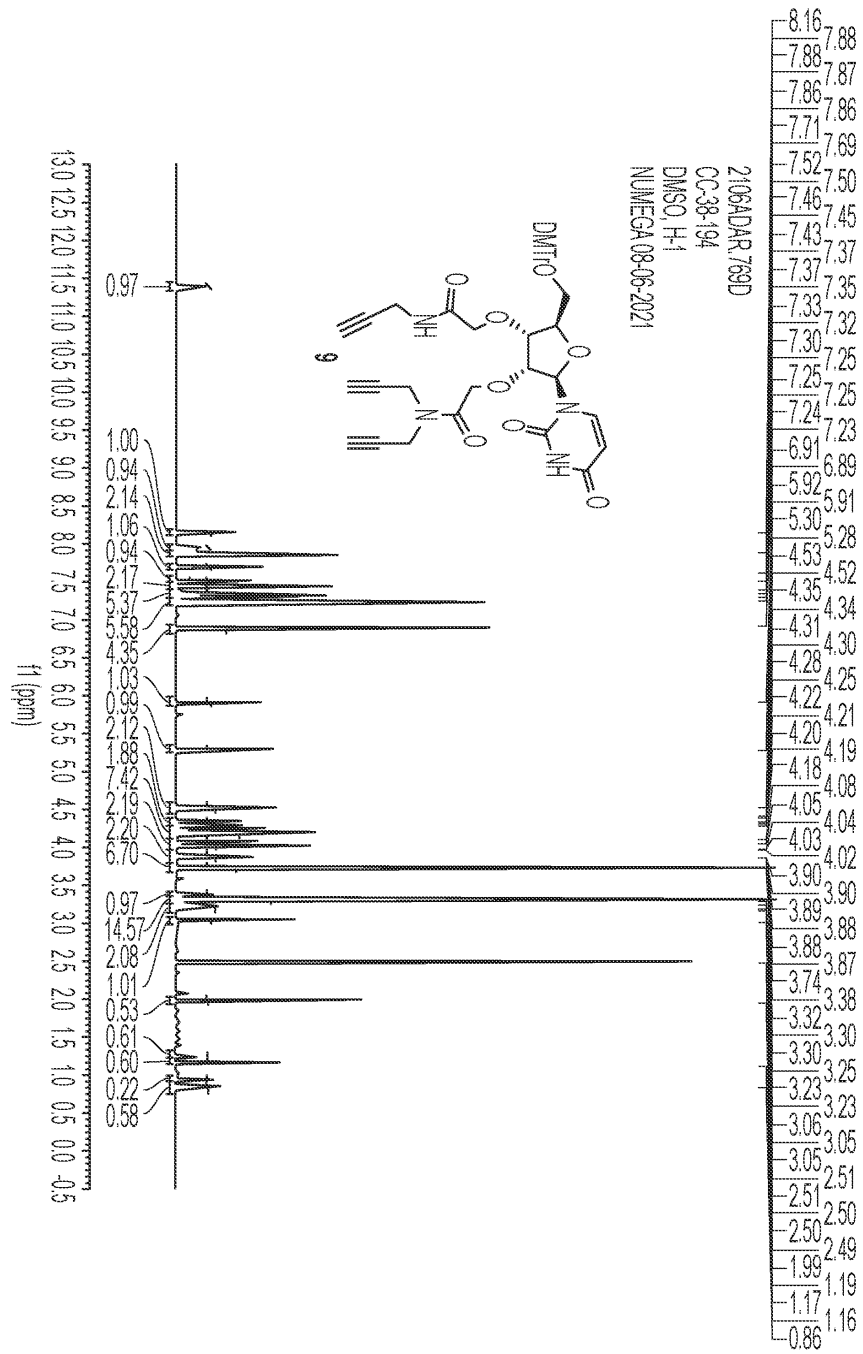
도면71


HB (HA-116)
2105ADAR.759A
IR-48-81
DMSO, H-1
NUMEGA 07-07-2021
f1 (ppm)

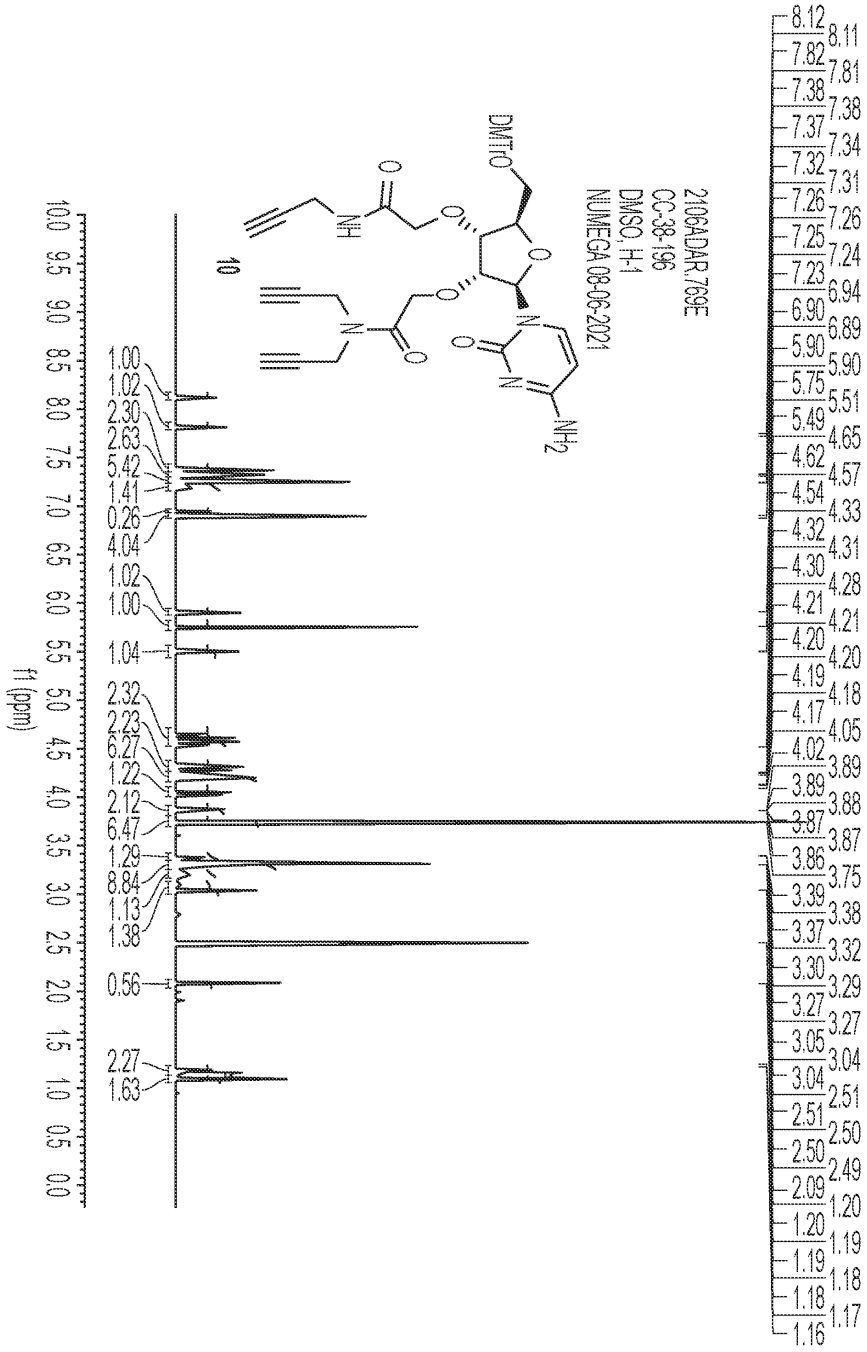
도면72


2105ADAR.818B
IR-48-83
DMSO, P-31
NUMEGA 7-08-2021
148.43
148.07
100.00
99.98
14.26
8.51
8.32
4.71
7.35
f1 (ppm)
H8 (HA-116)
7

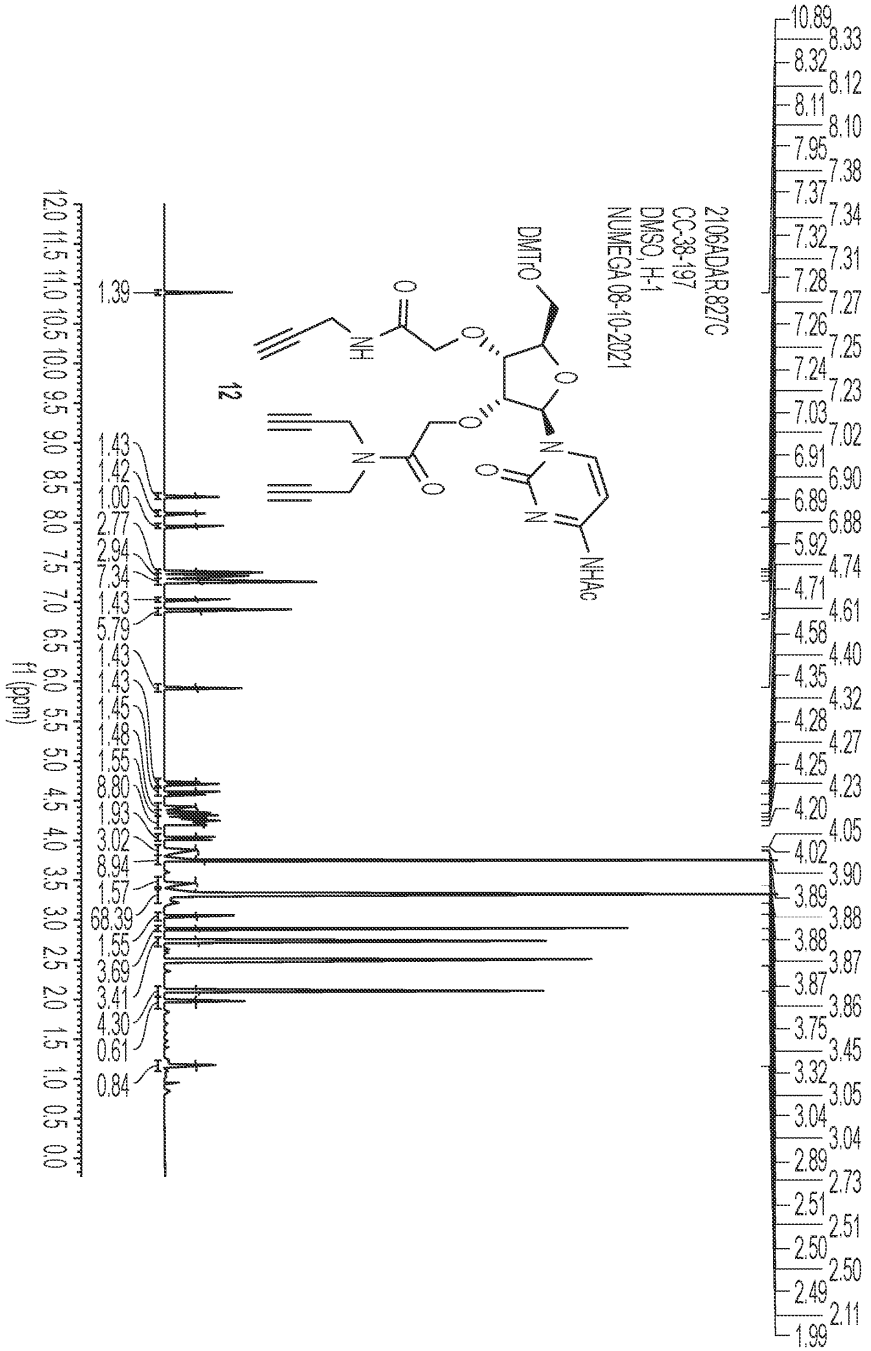
도면73


2106ADAR.769D
CC-38-194
DMSO, H-1
NUMEGA 08-06-2021
DMTrO
NH
NH
9
f1 (ppm)

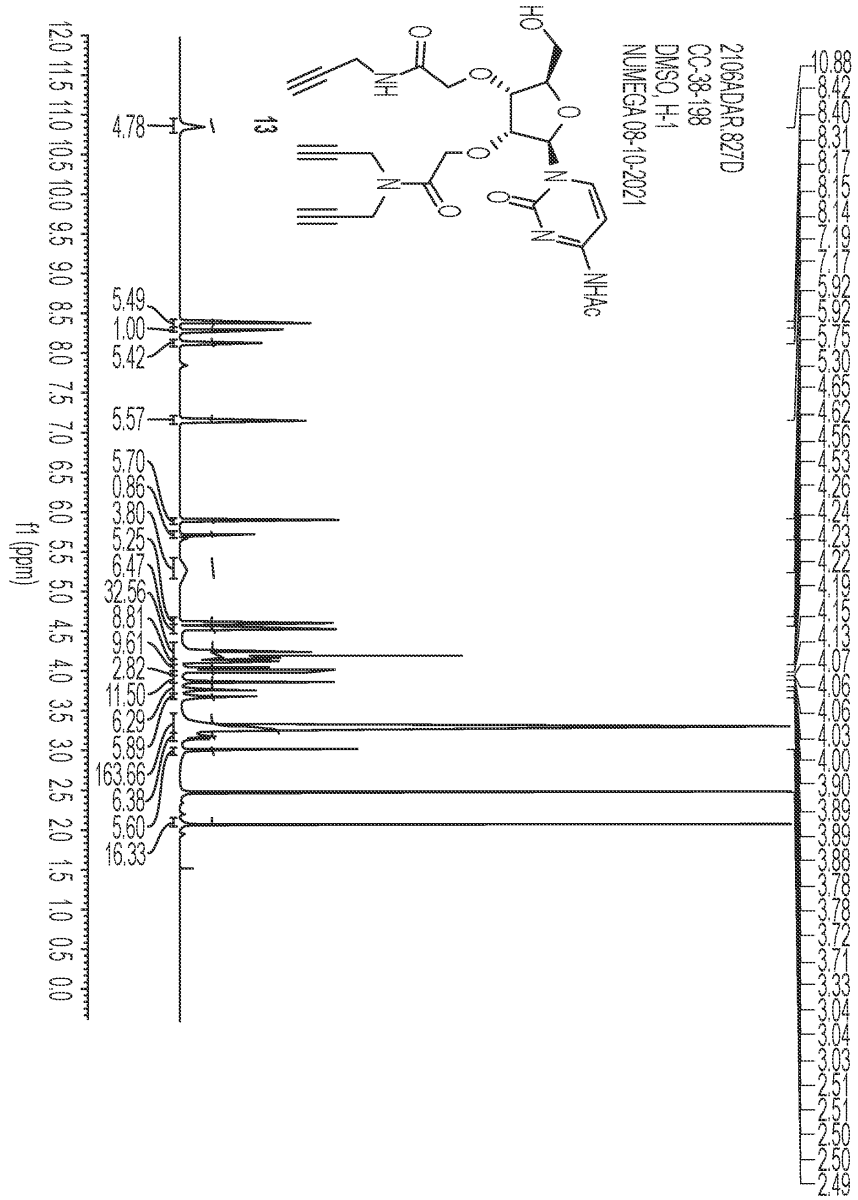
도면74


2106ADAR.769E
CC-38-196
DMSO, H-1
NUMEGA 08-06-2021
10
DMTrO
NH
N
O
NH2
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
1.00
1.02
2.30
2.63
5.42
1.41
0.26
4.04
1.02
1.00
1.04
2.32
2.23
6.27
1.22
2.12
6.47
1.29
8.84
1.13
1.38
0.56
2.27
1.63
8.12
7.82
7.38
7.37
7.32
7.26
7.25
7.23
6.90
5.90
5.75
5.49
4.62
4.54
4.32
4.30
4.21
4.20
4.19
4.17
4.02
3.89
3.87
3.86
3.39
3.37
3.30
3.27
3.05
3.04
2.51
2.50
2.09
1.20
1.19
1.18
1.16
8.11
7.81
7.38
7.34
7.31
7.26
7.24
6.94
6.89
5.90
5.51
4.65
4.57
4.33
4.31
4.28
4.21
4.20
4.18
4.05
3.89
3.88
3.87
3.75
3.38
3.32
3.29
3.27
3.04
2.51
2.50
2.49
1.20
1.19
1.18
1.17

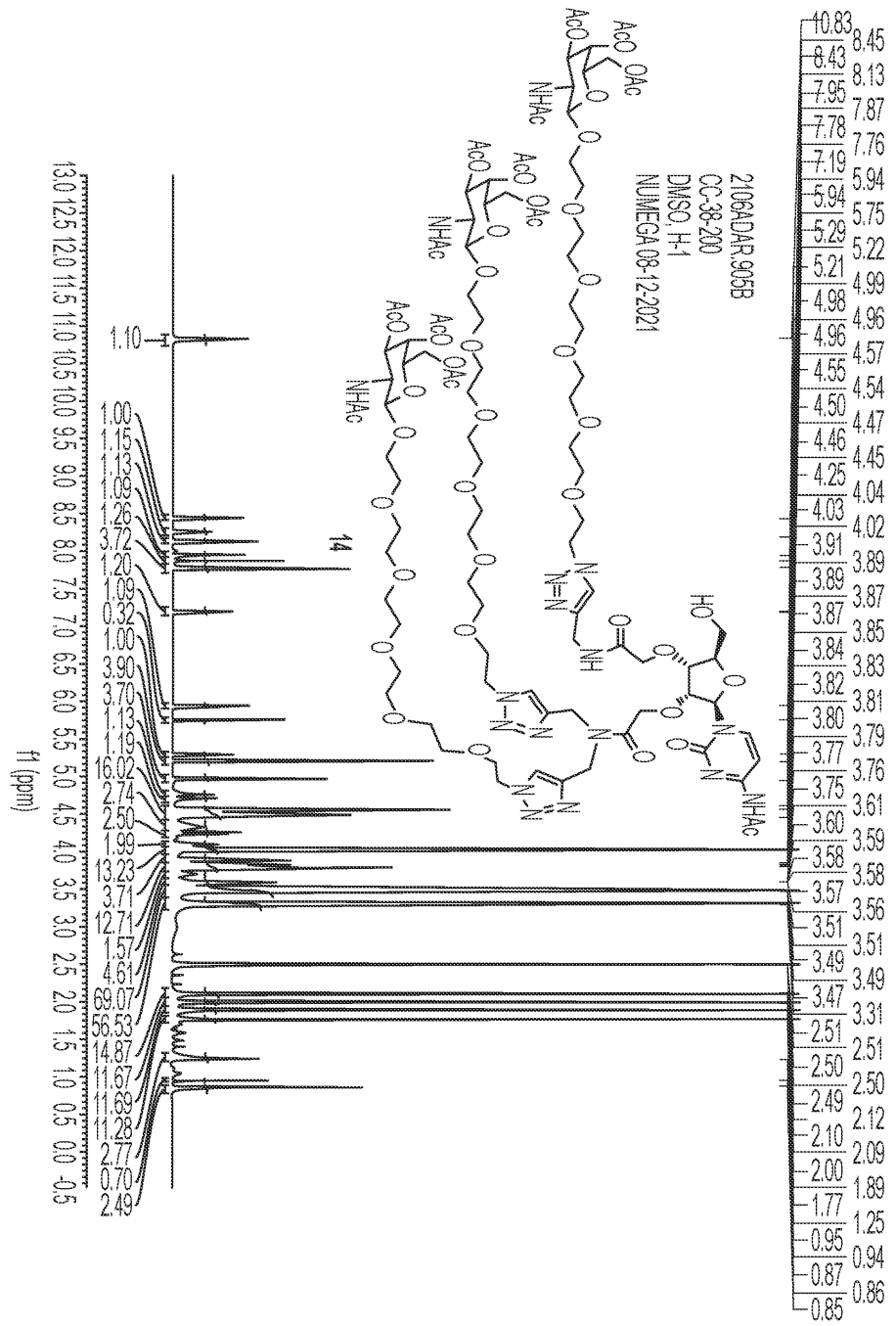
도면75


210ADAR.827C
CC-38-197
DMSO,H-1
NUMEGA 08-10-2021
DMTrO
NH
NHAc
12
f1 (ppm)

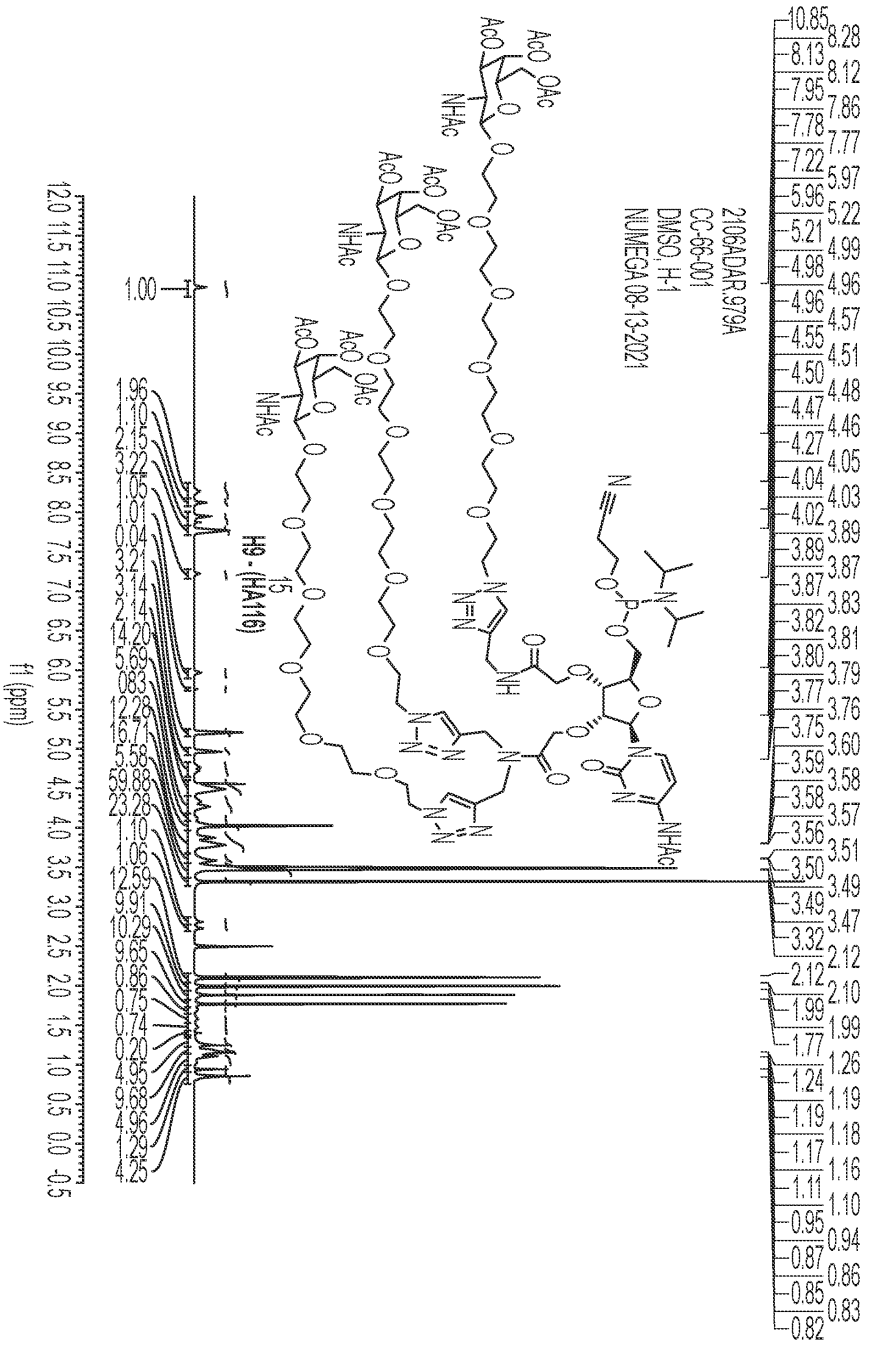
도면76


2106ADAR.827D
CC-38-198
DMSO, H-1
NUMEGA 08-10-2021
13
HO
NH
NHAc
f1 (ppm)

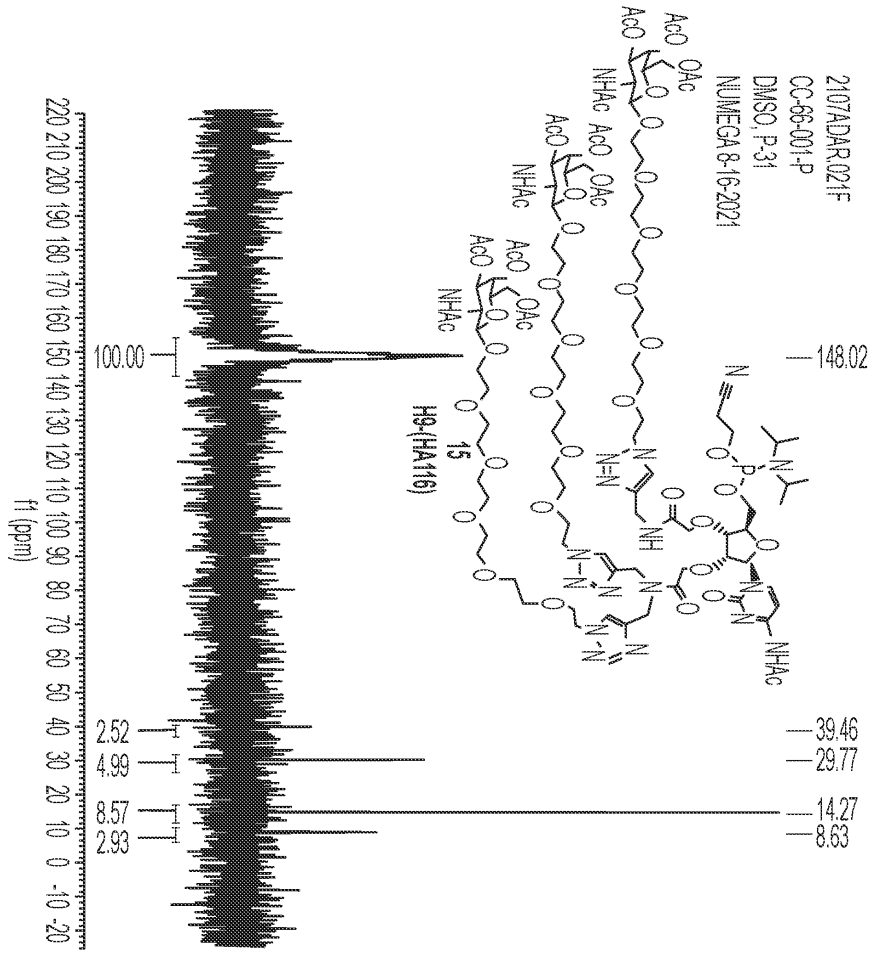
도면77



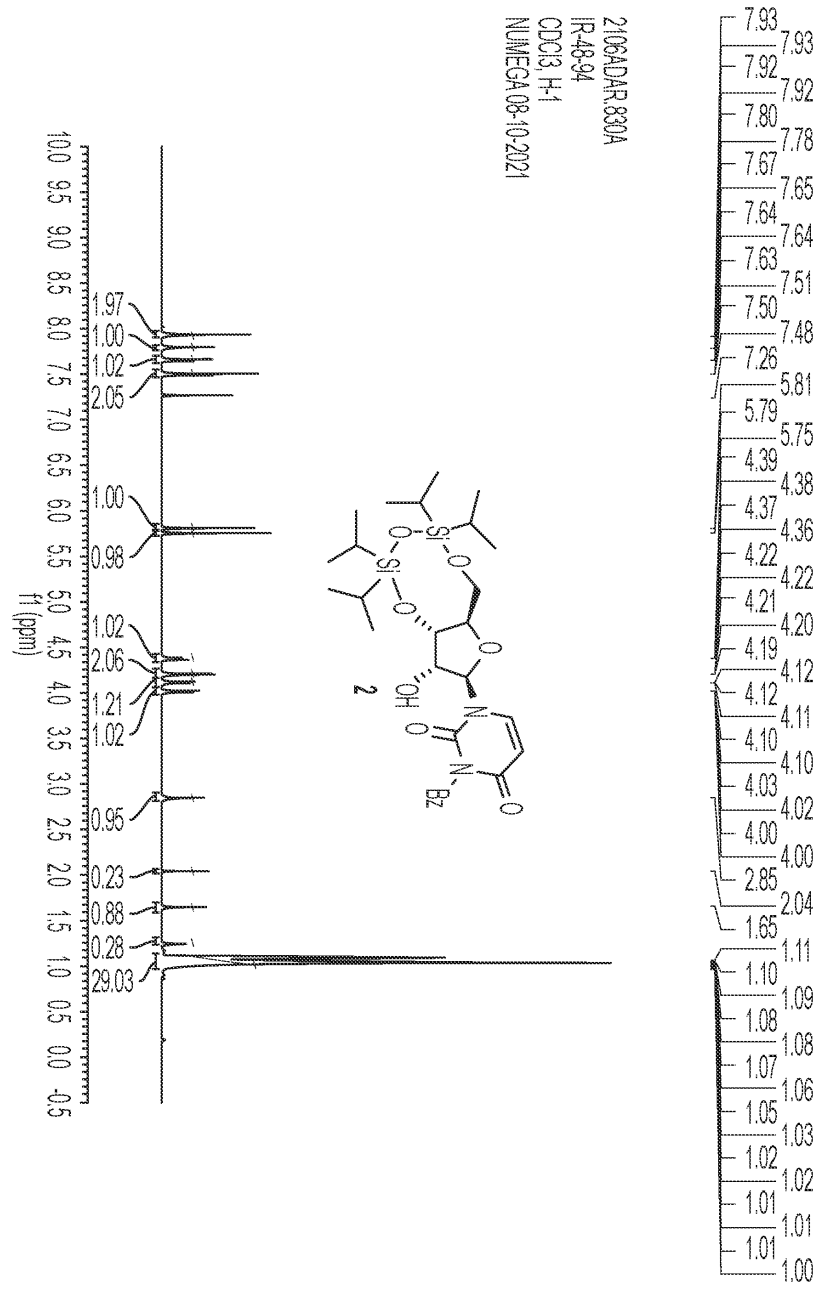
도면78


2106ADAR.979A
CC-66-001
DMSO, H-1
NUMEGA 08-13-2021
H9-(HA116)
f1 (ppm)

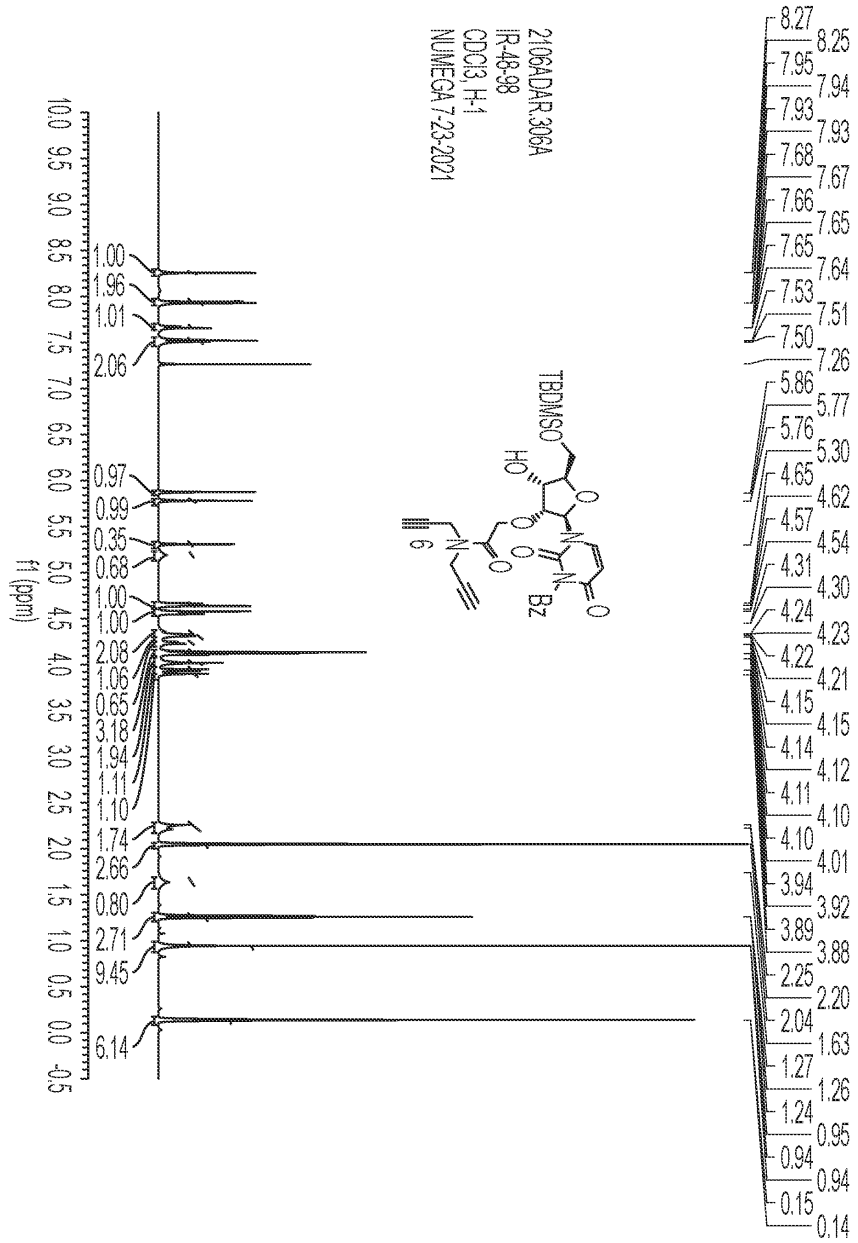
도면79


2107ADAR.021F
CC-66-001-P
DMSO, P-31
NUMEGA 8-16-2021
H9-(HA116)
15
148.02
39.46
29.77
14.27
8.63
100.00
2.52
4.99
8.57
2.93
f1 (ppm)

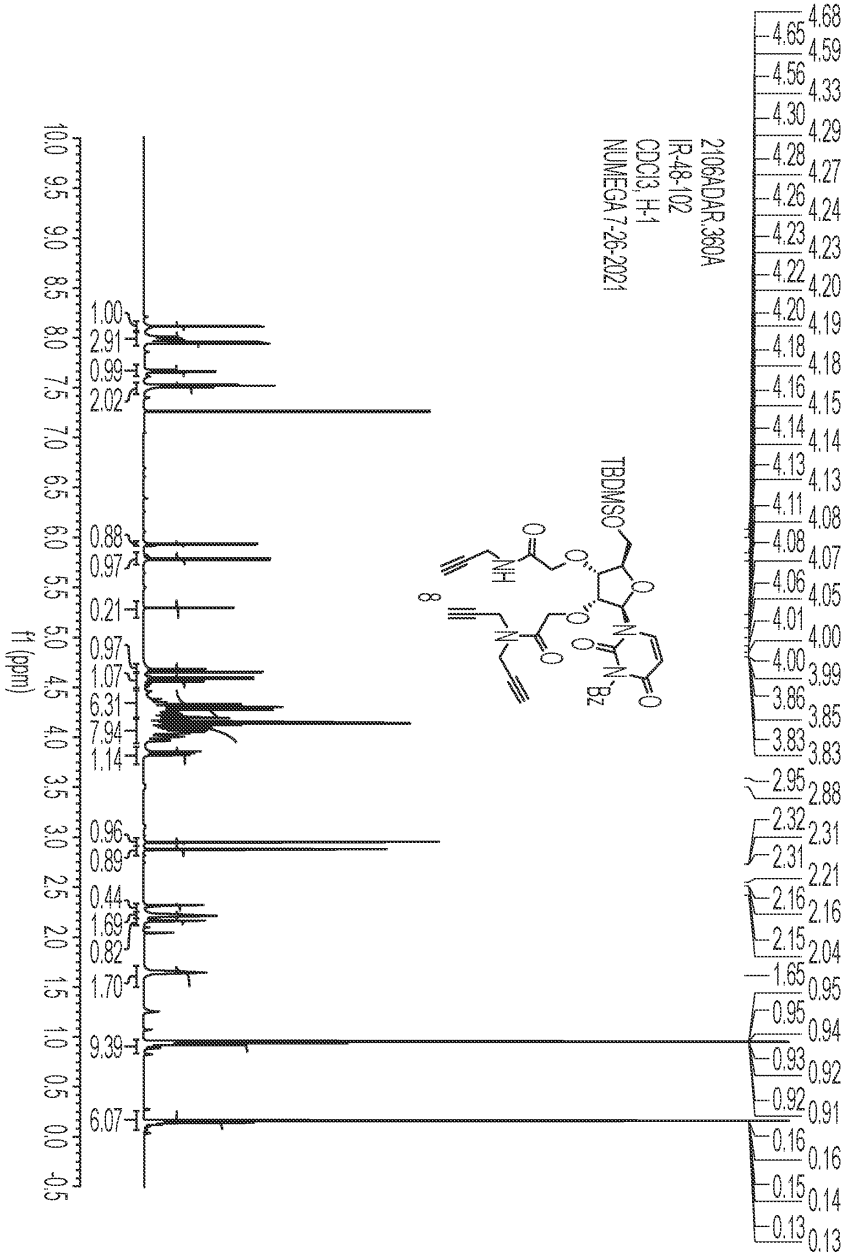
도면80


2106ADAR.830A
IR-48-94
CDCl3, H-1
NUMEGA 08-10-2021
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
1.97
1.00
1.02
2.05
1.00
0.98
1.02
2.06
1.21
1.02
0.95
0.23
0.88
0.28
29.03
Si
Si
O
O
O
OH
N
O
N
Bz
O
2
7.93
7.92
7.80
7.67
7.64
7.63
7.50
7.26
5.79
4.39
4.37
4.22
4.21
4.19
4.12
4.10
4.03
4.00
2.85
1.65
1.10
1.08
1.07
1.05
1.02
1.01
1.01
7.93
7.92
7.78
7.65
7.64
7.51
7.48
5.81
5.75
4.38
4.36
4.22
4.20
4.12
4.11
4.10
4.02
4.00
2.04
1.11
1.09
1.08
1.06
1.03
1.02
1.01
1.00

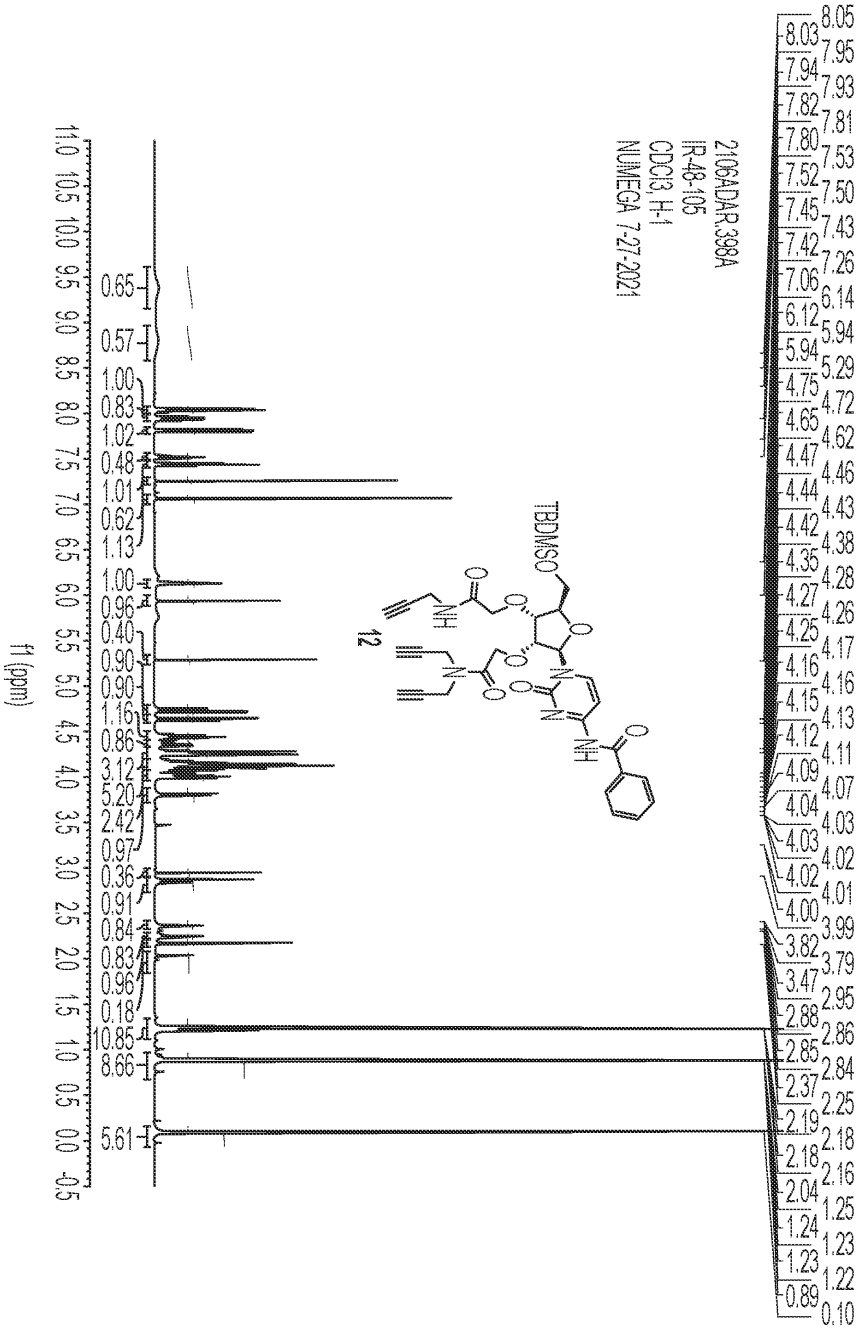
도면81


2106ADAR.306A
IR-48-98
CDCl3 H-1
NUMEGA 7-23-2021
TBDMSO
HO
Bz
f1 (ppm)

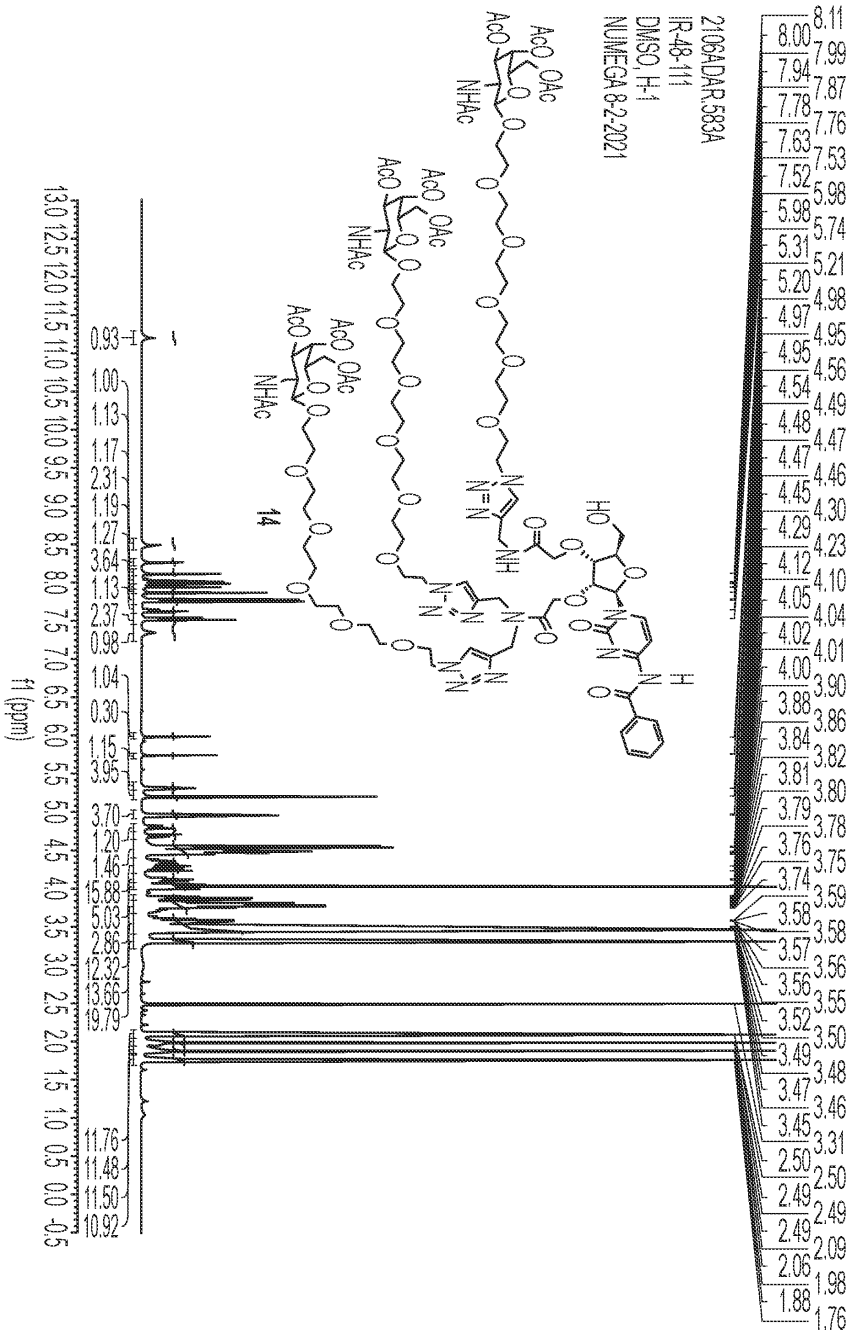
도면82


2106ADAR,360A
IR-48-102
CDCl3, H-1
NUMEGA 7-26-2021
TBDMSO
8
Bz
f1 (ppm)

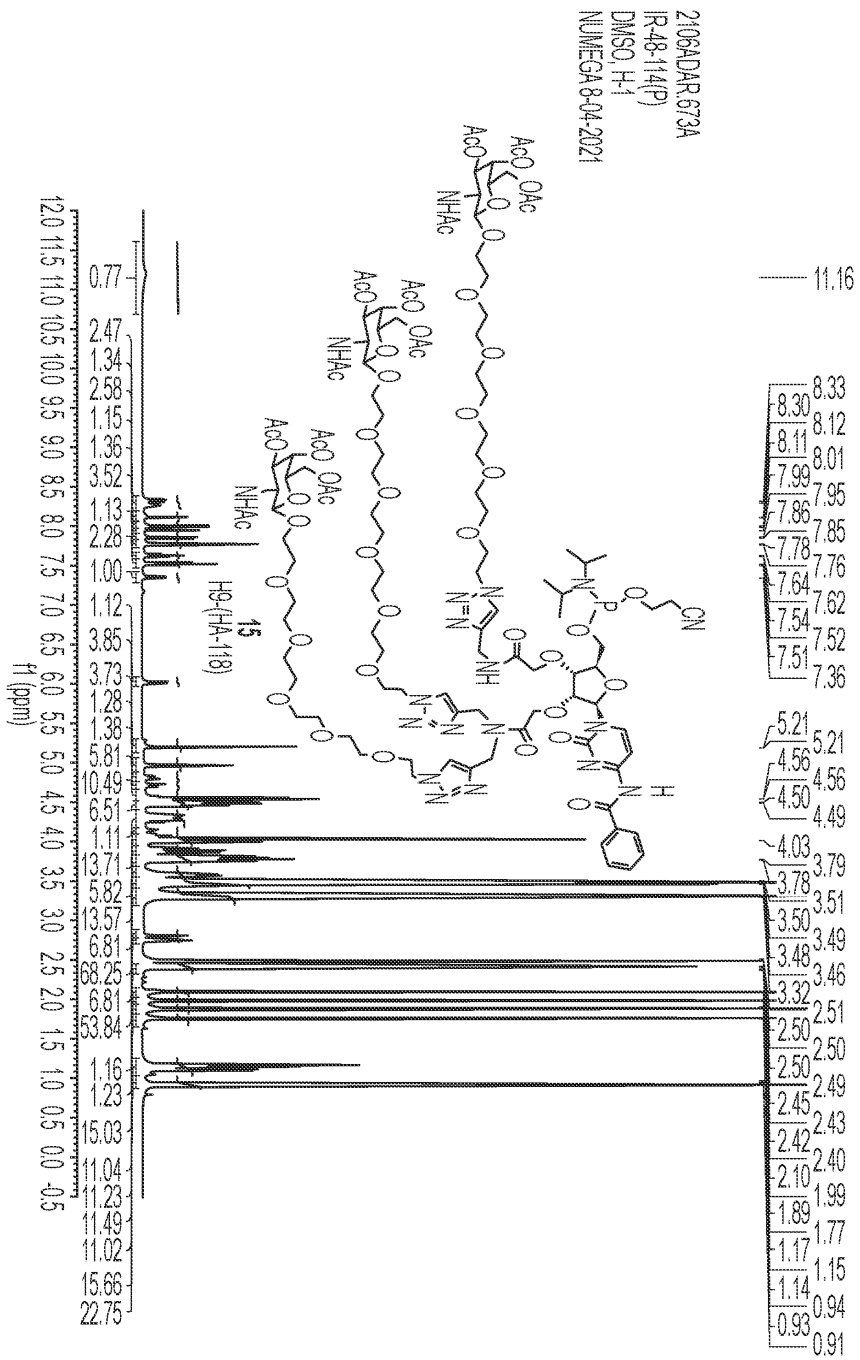
도면83


2106ADAR.398A
IR-46-105
CDCl3, H-1
NUMEGA 7-27-2021
TBDMSO
12
f1 (ppm)

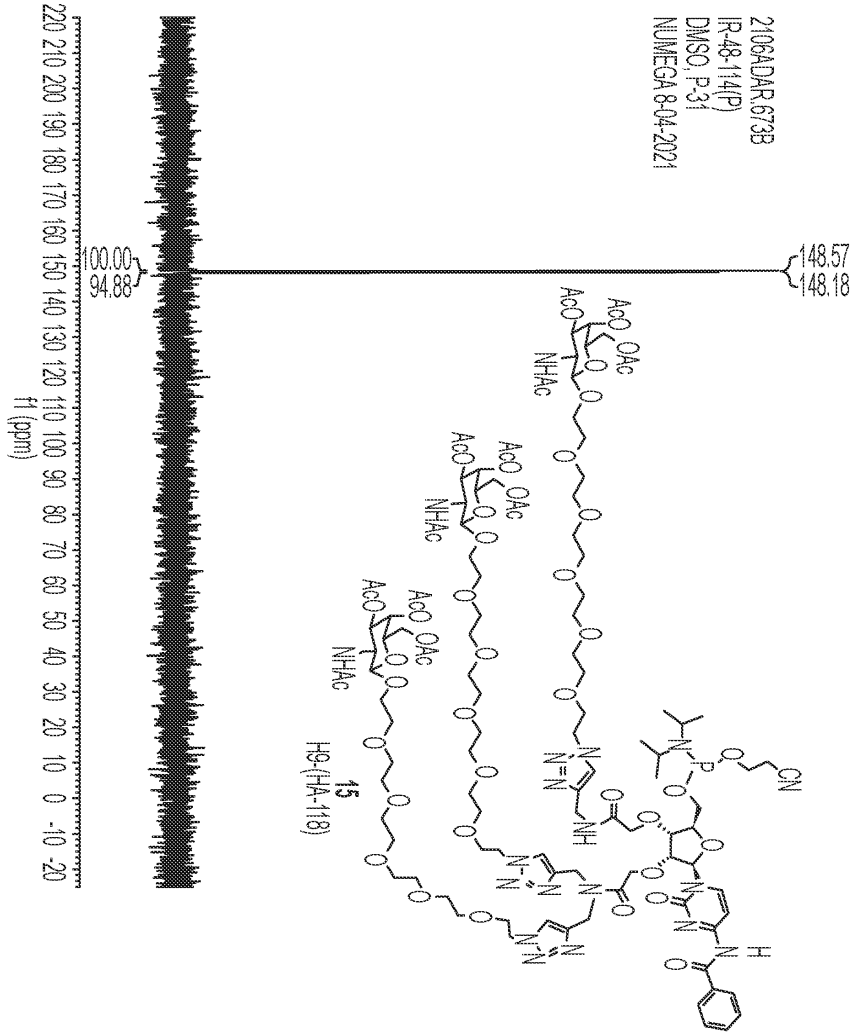
도면84



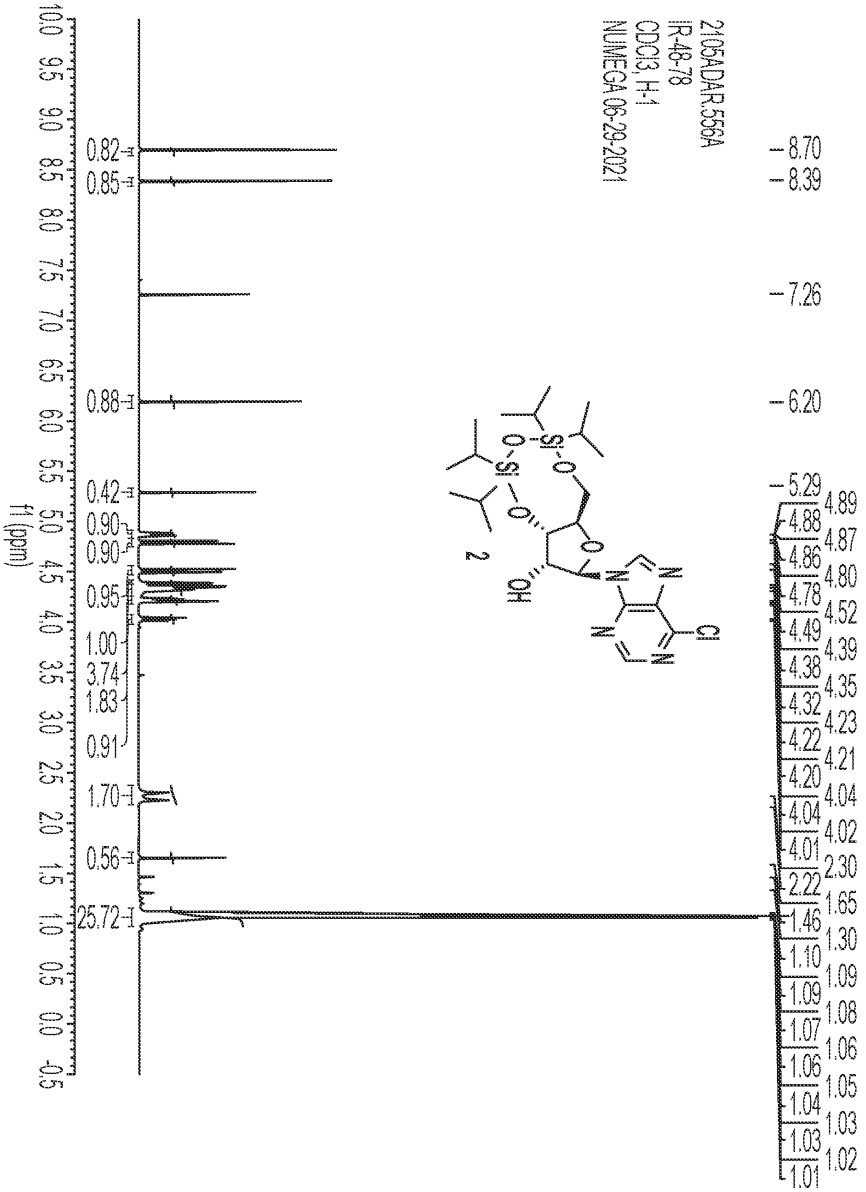
도면85


2106ADAR.673A
IR-48-114(P)
DMSO, H-1
NUMEGA 8-04-2021
H9-(HA-118)
15
f1 (ppm)

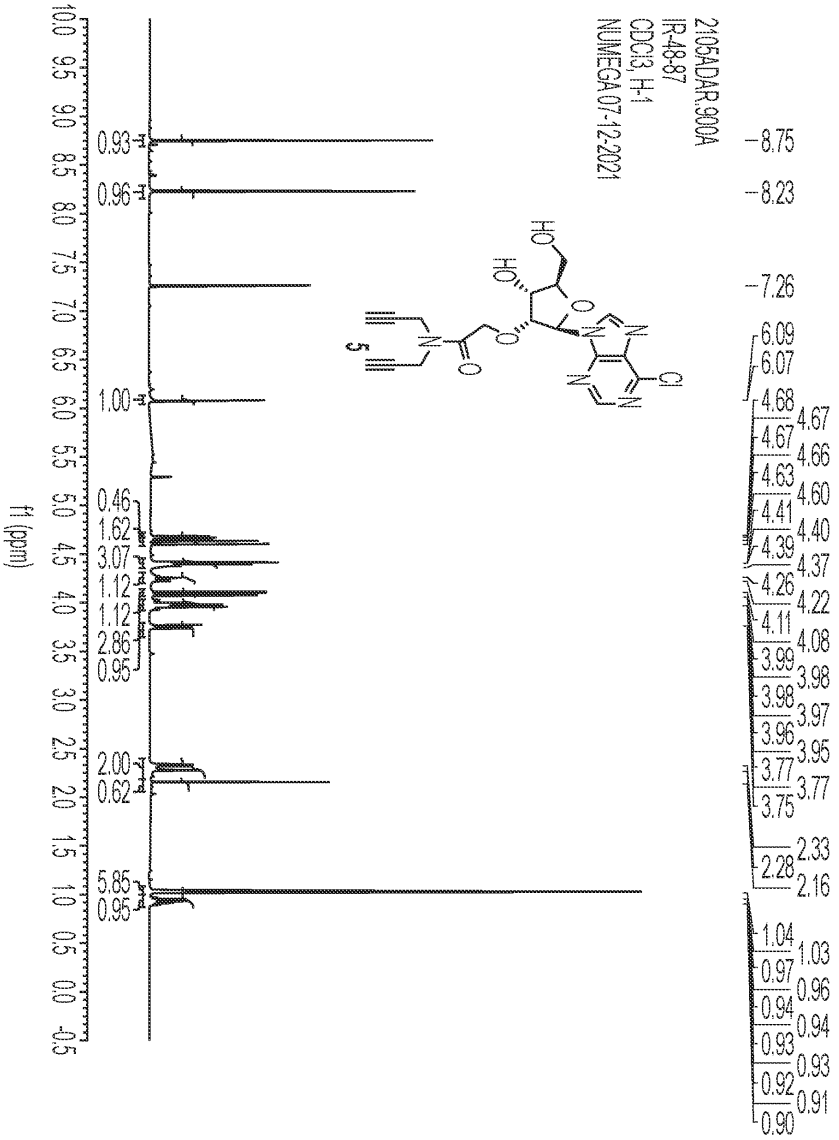
도면86


2106ADAR.673B
IR-48-114(P)
DMSO, P-31
NUMEGA 8-04-2021
148.57
148.18
100.00
94.88
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
f1 (ppm)
15
H9-(HA-118)

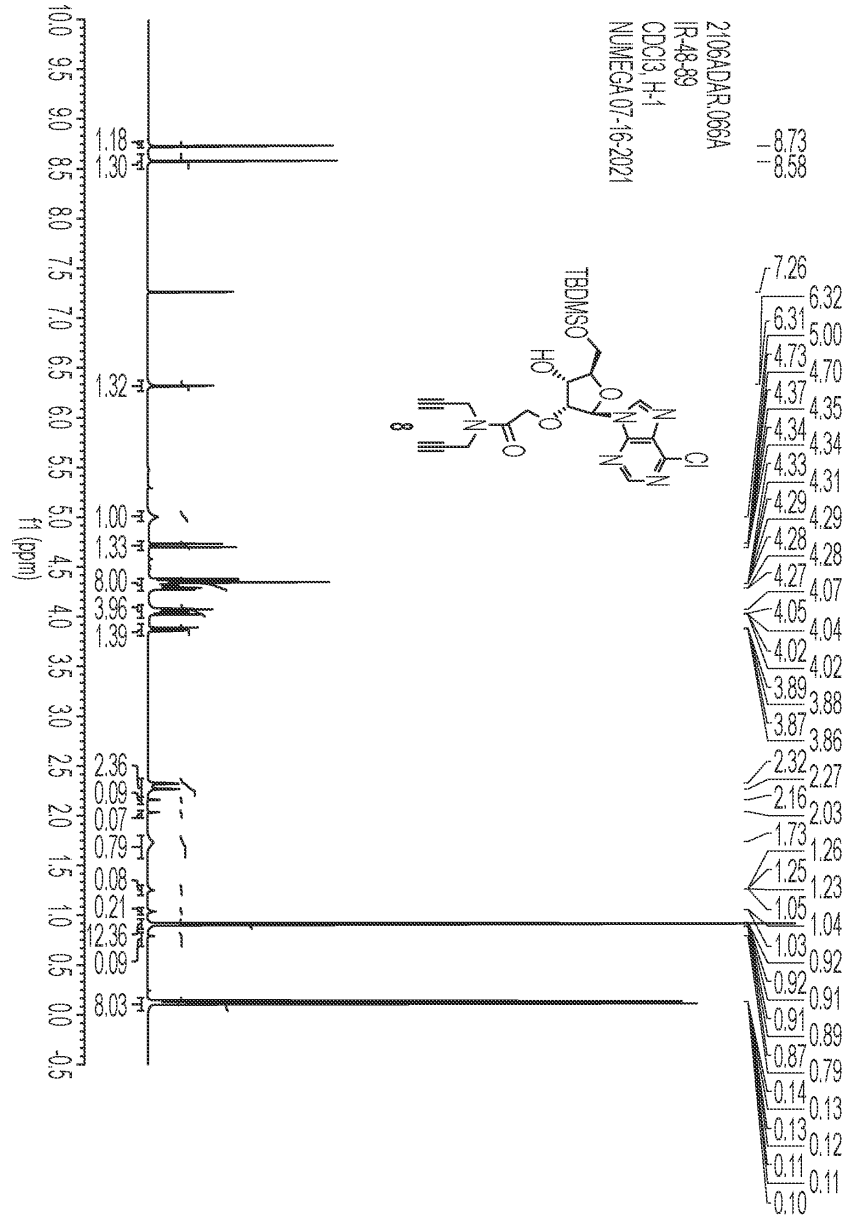
도면87


2105ADAR.556A
IR-48-78
CDCl3,H-1
NUMEGA 06-29-2021
f1 (ppm)
0.82
0.85
0.88
0.42
0.90
0.90
0.95
1.00
3.74
1.83
0.91
1.70
0.56
25.72
8.70
8.39
7.26
6.20
5.29
4.89
4.88
4.87
4.86
4.80
4.78
4.52
4.49
4.39
4.38
4.35
4.32
4.23
4.22
4.21
4.20
4.04
4.04
4.02
4.01
2.30
2.22
1.65
1.46
1.30
1.10
1.09
1.09
1.08
1.07
1.06
1.06
1.05
1.04
1.03
1.03
1.01
1.02
Cl
OH
2

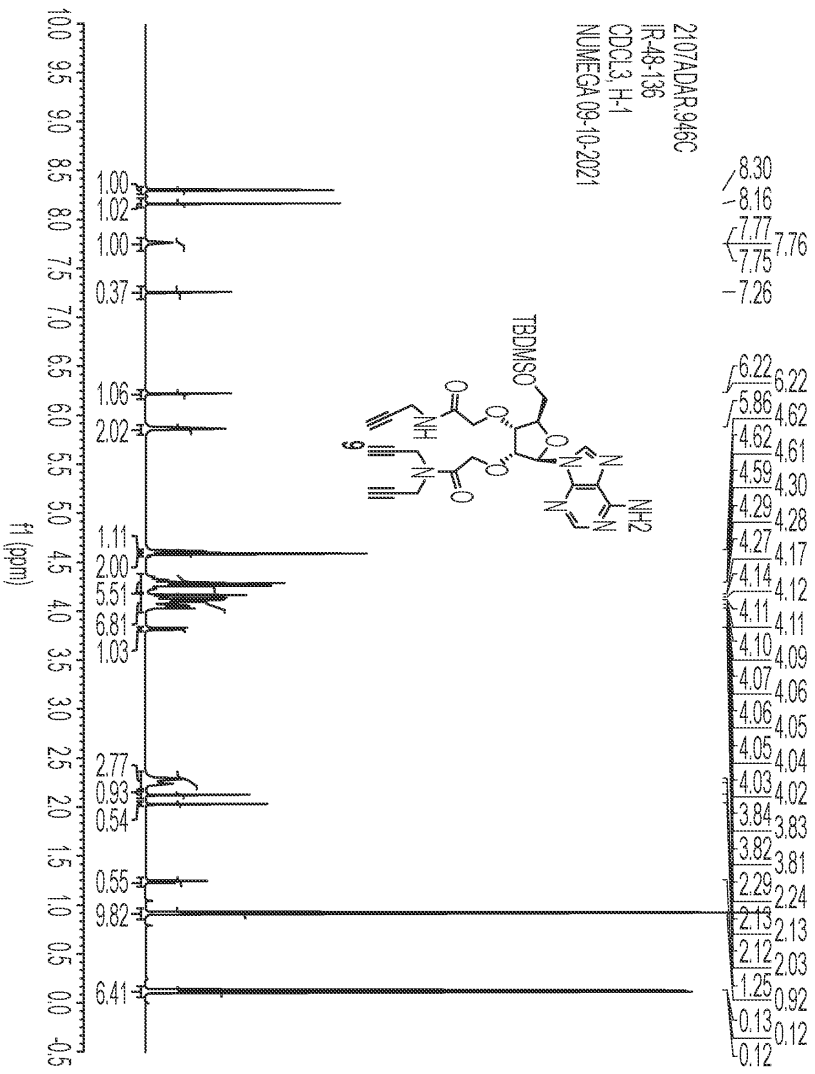
도면88


2105ADAR.900A
IR-48-87
CDCl3, H-1
NUMEGA 07-12-2021
f1 (ppm)
10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5
0.93
0.96
1.00
0.46
1.62
3.07
1.12
1.12
2.86
0.95
2.00
0.62
5.85
0.95
8.75
8.23
7.26
6.09
6.07
4.68
4.67
4.67
4.66
4.63
4.60
4.41
4.40
4.39
4.37
4.26
4.22
4.11
4.08
3.99
3.98
3.98
3.97
3.96
3.95
3.77
3.77
3.75
2.33
2.28
2.16
1.04
1.03
0.97
0.96
0.94
0.94
0.93
0.93
0.92
0.91
0.90
HO
HO
O
N
N
N
N
Cl
O
O
N
5

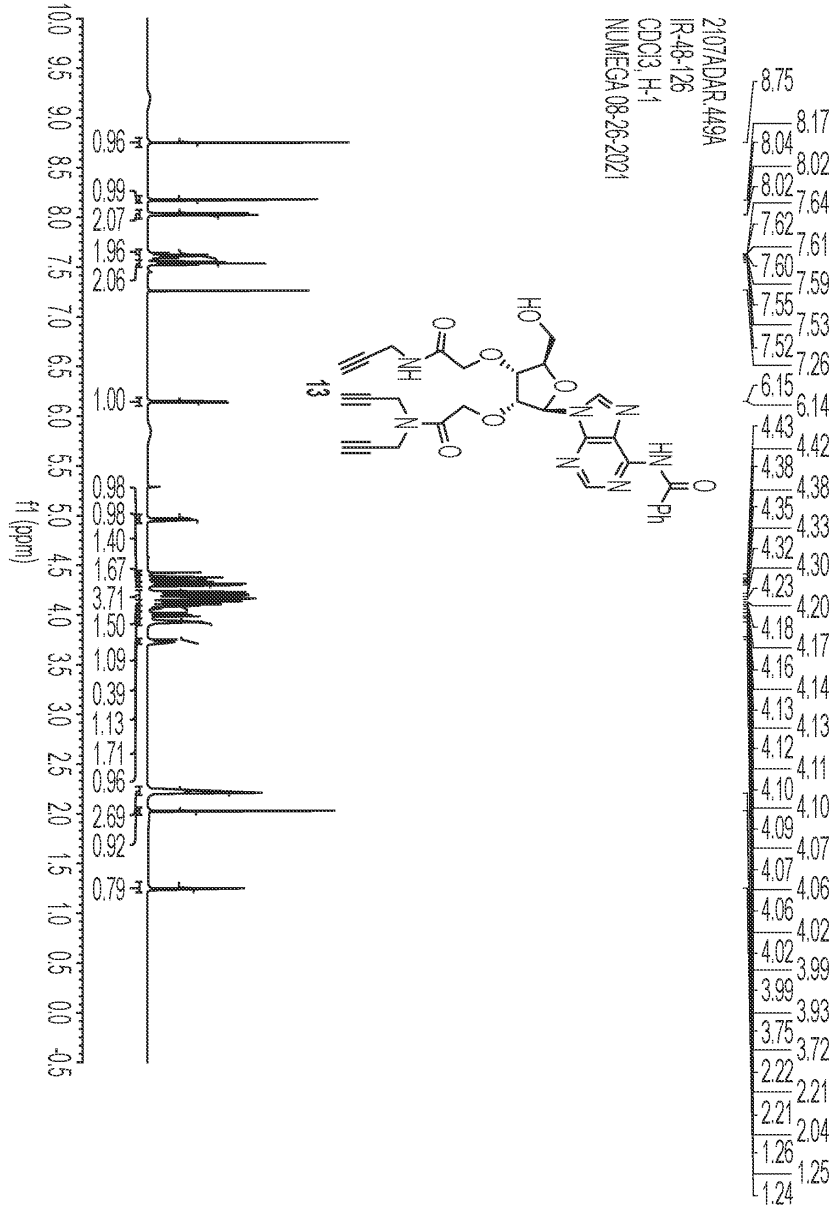
도면89


2106ADAR.066A
IR-48-89
CDCl3 H-1
NUMEGA 07-16-2021
TBDMSO
HO
Cl
f1 (ppm)

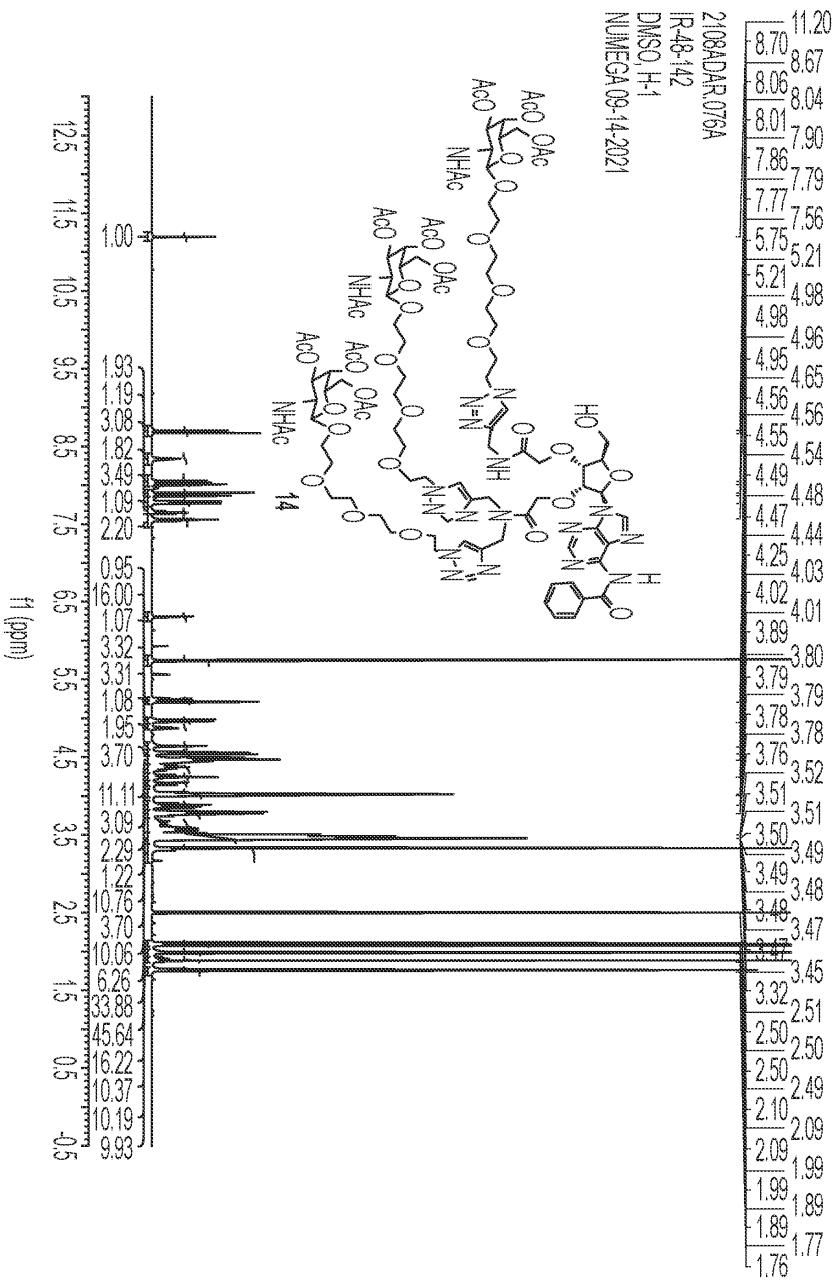
도면90


2107ADAR.946C
IR-48-136
CDCL3, H-1
NUMEGA 09-10-2021
TBDMSO
NH
NH2
f1 (ppm)

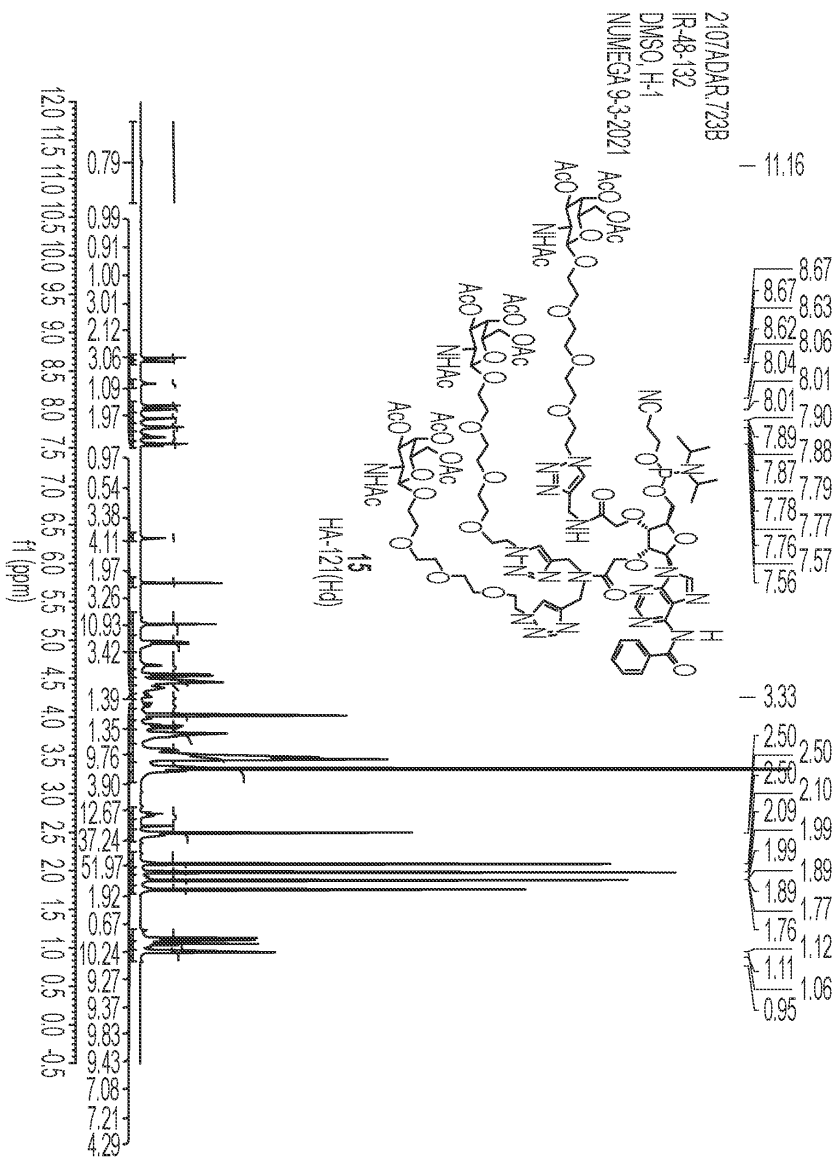
도면91



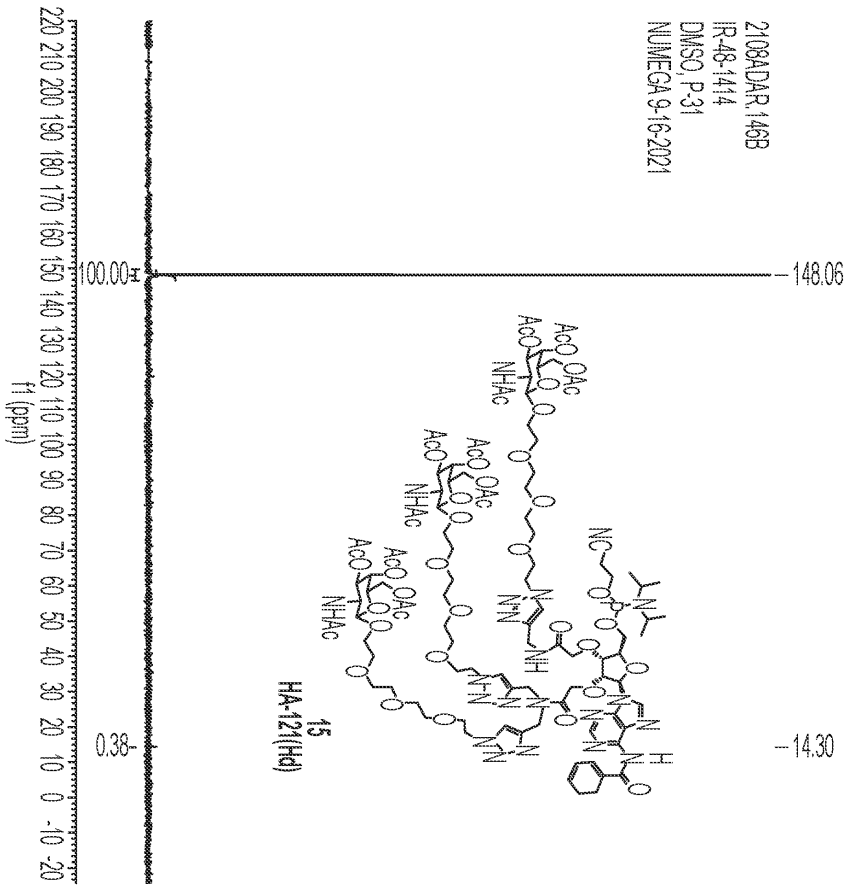
도면92



도면93


2107ADAR.723B
IR-48-132
DMSO,H-1
NUMEGA 9-3-2021
HA-121(HCl)
15
f1 (ppm)

도면94


2108ADAR.146B
IR-48-1414
DMSO, P-31
NUMEGA 9-16-2021
100.00
0.38
148.06
14.30
f1 (ppm)
220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10 -20
15
HA-121(Hd)