



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 115348883 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 15

(21) 申请号 202080093533.2

F · C · 图奇

(22) 申请日 2020.11.25

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115348883 A

专利代理师 杨春刚 黄革生

(43) 申请公布日 2022.11.15

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/712 (2006.01)

62/941,549 2019.11.27 US

A61P 21/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07H 21/00 (2006.01)

2022.07.18

C07H 21/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07H 21/02 (2006.01)

PCT/US2020/062333 2020.11.25

A61K 31/7125 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02021/108640 EN 2021.06.03

CN 109462995 A, 2019.03.12

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

W0 2018193428 A1, 2018.10.25

地址 瑞士巴塞尔

审查员 刘雁南

(72) 发明人 A · T · 苏科 C · 阿勒森

权利要求书13页 说明书137页

序列表51页

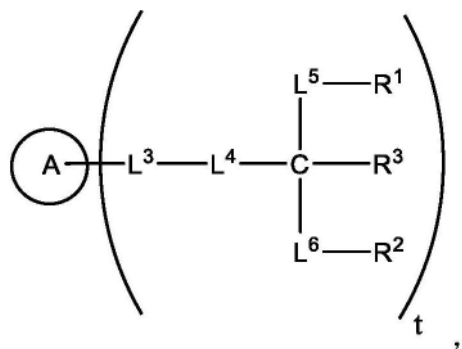
(54) 发明名称

用于治疗杜兴氏肌营养不良症的化合物和方法

(57) 摘要

本文公开了包括具有与肌营养不良蛋白前mRNA的一部分互补的核碱基序列的单链寡核苷酸(A)的化合物、其制备及其用于治疗杜兴氏肌营养不良症的用途。

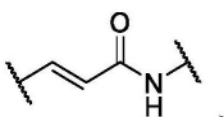
1. 一种具有以下结构的化合物:



其中

A是具有与肌营养不良蛋白前mRNA的一部分互补的核碱基序列的单链寡核苷酸,其中所述单链寡核苷酸长度为8至30个核苷酸;

t是1至5的整数;

L^3 独立地是键、-OP₂-O-、-OP(O)(S)-O-、-O-、-C(O)-或-O-P(O)(N

(CH₃)₂)-N-;

L^4 独立地是羟基取代的或未取代的C₁-C₂₃亚烷基、或者取代基取代的或未取代的2至23元亚杂烷基,所述取代基选自羟基和氧代;

L^5 是未取代的2元到20元亚杂烷基、或者-L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-;

其中 L^{5A} 独立地是键或未取代的C₁-C₈亚烷基; L^{5B} 独立地是键、-NHC(O)-、或未取代的亚苯基; L^{5C} 独立地是键、未取代的C₂-C₈亚炔基、或未取代的亚苯基; L^{5D} 独立地是键或未取代的C₁-C₈亚烷基;以及 L^{5E} 独立地是键或-NHC(O)-;

L^6 是未取代的2元到20元亚杂烷基、或者-L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-;

其中 L^{6A} 独立地是键或未取代的C₁-C₈亚烷基; L^{6B} 独立地是键、-NHC(O)-、或未取代的亚苯基; L^{6C} 独立地是键、未取代的C₂-C₈亚炔基、或未取代的亚苯基; L^{6D} 独立地是键或未取代的C₁-C₈亚烷基;以及 L^{6E} 独立地是键或-NHC(O)-;

R^1 和 R^2 独立地是未取代的C₁-C₂₅烷基,其中 R^1 和 R^2 中的至少一个是未取代的C₉-C₁₉烷基;以及

R^3 是氢、-NH₂、-OH、-SH、-C(O)H、-C(O)NH₂、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHC(O)NH₂、-C(O)OH、-OC(O)H、-N₃、未取代的C₁-C₂₀烷基、未取代的2至20元杂烷基、未取代的C₃-C₁₀环烷基、未取代的3至10元杂环烷基、未取代的C₆-C₁₂芳基或者未取代的5至12元杂芳基,

其中所述亚杂烷基、杂烷基和杂环烷基中的杂原子选自氧、氮、硫、磷和硅,所述杂芳基中的杂原子选自氧、氮和硫。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中t是1。

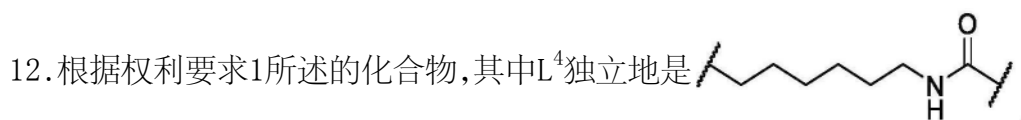
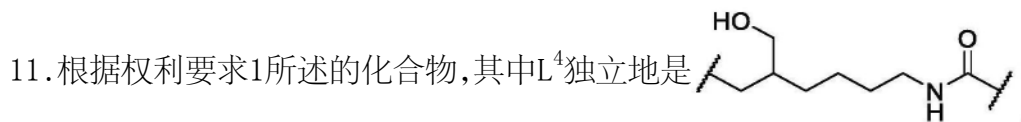
3. 根据权利要求1所述的化合物,其中t是2。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中t是3。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的3'碳。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的3'氮。

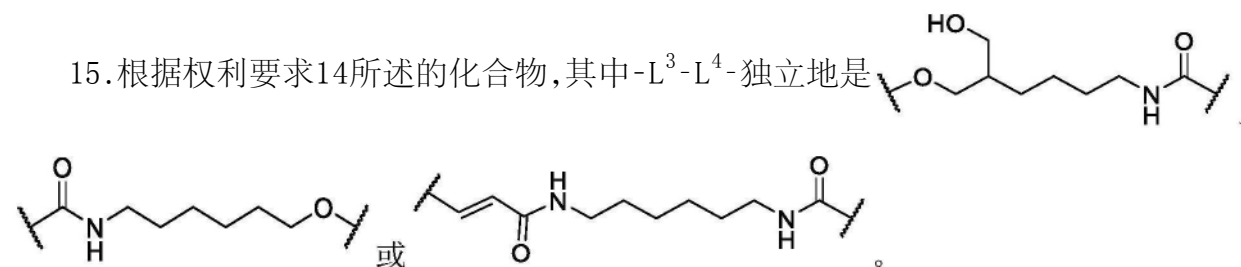
7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的5'碳。
 8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的6'碳。
 9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的核碱基。
 10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$, 其中 L^7 是羟基取代的或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。



13. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-O-L^7-C(O)-NH-$, 其中 L^7 独立地是羟基取代的或未取代的 C_1-C_8 亚烷基、羟基取代或未取代的2-10元亚杂烷基, 或者羟基取代或未取代的2-10元亚杂烯基;

其中所述2-10元亚杂烯基中的杂原子选自氧、氮、硫、磷和硅。

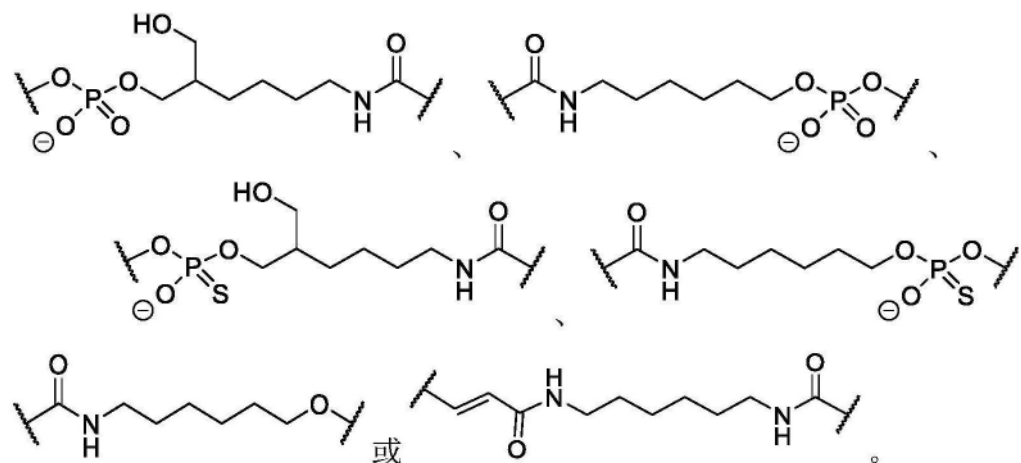
14. 根据权利要求13所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$, 其中 L^7 独立地是羟基取代的或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。



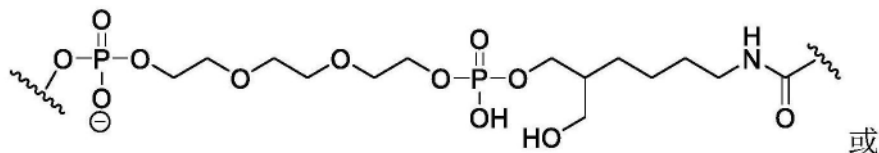
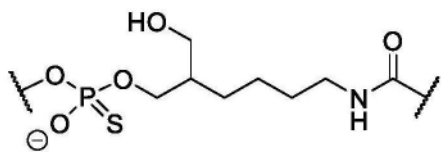
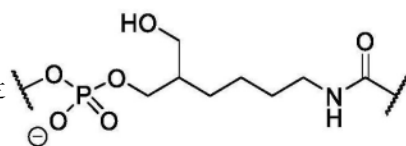
16. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 、 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 、 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 或 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$, 其中 L^7 独立地是羟基取代的或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。

17. 根据权利要求16所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, 其中 L^7 独立地是羟基取代的或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。

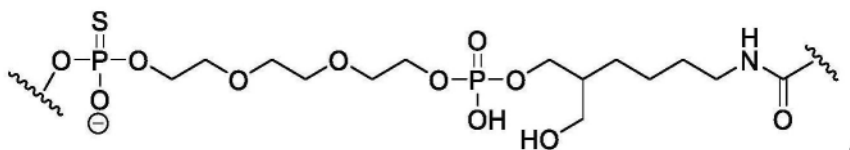
18. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是



19. 根据权利要求1所述的化合物,其中-L³-L⁴-独立地是



或

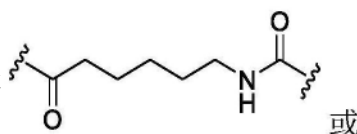


并且附接至寡核苷酸的

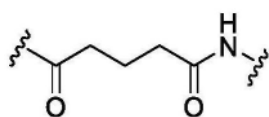
3'

碳。

20. 根据权利要求1所述的化合物,其中-L³-L⁴-独立地是

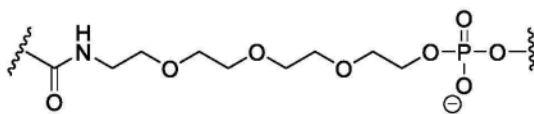
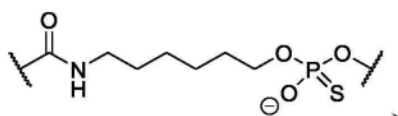
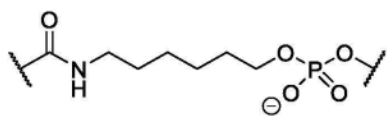


或

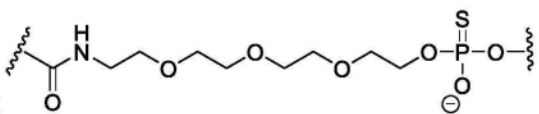


并且附接至所述寡核苷酸的3'氮。

21. 根据权利要求1所述的化合物,其中-L³-L⁴-独立地是

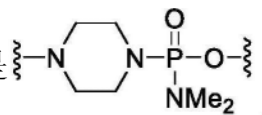


或



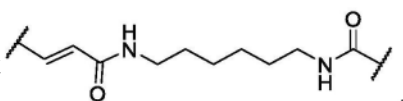
并且附接至所述寡核苷酸的5'碳。

22. 根据权利要求1所述的化合物,其中-L³-L⁴-独立地是



所述寡核苷酸的6'碳。

23. 根据权利要求18所述的化合物,其中-L³-L⁴-独立地是

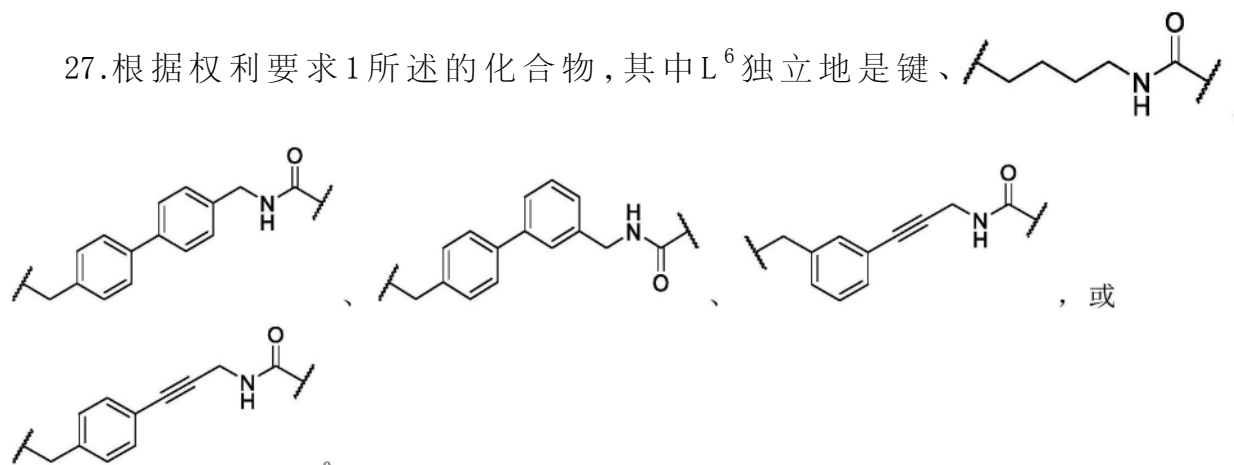


并且附接至所述寡核苷酸的核碱基。

24. 根据权利要求1所述的化合物,其中R³独立地是氢。

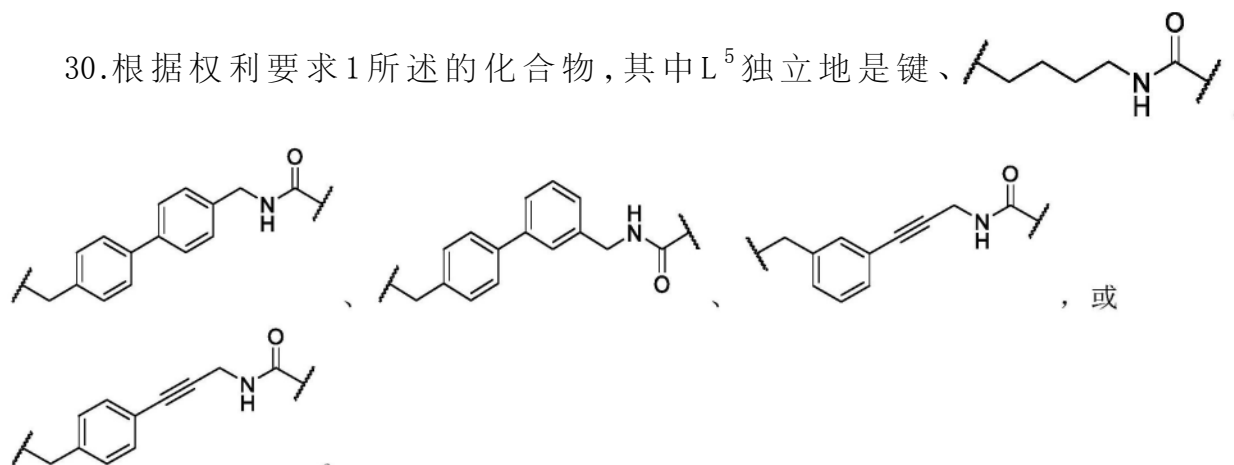
25. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^6 独立地是 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基、或者未取代的2至20元亚杂烷基。

26. 根据权利要求25所述的化合物, 其中 L^6 独立地是 $-NHC(O)-$ 。



28. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^5 独立地是 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基, 或者未取代的2至20元亚杂烷基。

29. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L^5 独立地是 $-NHC(O)-$ 。



31. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的 C_1-C_{17} 烷基。

32. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的 $C_{11}-C_{17}$ 烷基。

33. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的 $C_{13}-C_{17}$ 烷基。

34. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的 $C_{14}-C_{15}$ 烷基。

35. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链 C_1-C_{17} 烷基。

36. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链 $C_{11}-C_{17}$ 烷基。

37. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链 $C_{13}-C_{17}$ 烷基。

38. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链 $C_{14}-C_{15}$ 烷基。

39. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_{17} 烷基。

40. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链饱和 $C_{11}-C_{17}$ 烷基。

41. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链饱和 $C_{13}-C_{17}$ 烷基。

42. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链饱和 $C_{14}-C_{15}$ 烷基。

43. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^2 是未取代的 C_1-C_{17} 烷基。

44. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的C₁₁-C₁₇烷基。
45. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的C₁₃-C₁₇烷基。
46. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的C₁₄-C₁₅烷基。
47. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的无支链C₁-C₁₇烷基。
48. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的无支链C₁₁-C₁₇烷基。
49. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的无支链C₁₃-C₁₇烷基。
50. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的无支链C₁₄-C₁₅烷基。
51. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的无支链饱和C₁-C₁₇烷基。
52. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的无支链饱和C₁₁-C₁₇烷基。
53. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的无支链饱和C₁₃-C₁₇烷基。
54. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是未取代的无支链饱和C₁₄-C₁₅烷基。
55. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸诱导所述肌营养不良蛋白前mRNA的外显子跳跃。
56. 根据权利要求55所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列与所述肌营养不良蛋白前mRNA的剪接供体位点、剪接受体位点、外显子剪接增强子(ESE)、剪接分支点、外显子识别序列或剪接增强子互补。
57. 根据权利要求55所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列与选自以下的退火位点互补:

H51A(+66+95)
H53A(+36+60)
H45A(-03+19)
H51A(+68+87)
H53A(+36+56)
H45A(-10+8)
H10A(+130+149)
H10A(+98+119)
H10A(-33-14)
H11A(+118+140)
H11A(+75+97)
H11D(+11-09)
H11D(+26+49)
H12A(+11+30)
H12A(+52+75)
H12A(-10+10)

H13A(+55+75)
H13A(+77+100)
H13D(+06-19)
H14A(+14+35)
H14A(+37+64)
H14A(+51+73)
H14A(+61+80)
H14A(-12+12)
H14D(+14-10)
H14D(-02+18)
H15A(+08+28)
H15A(+48+71)
H15A(-12+19)
H15D(+17-08)
H16A(+105+126)
H16A(+12+37)
H16A(+45+67)
H16A(+87+109)
H16A(+92+116)
H16A(-06+19)
H16A(-06+25)
H16A(-07+13)
H16A(-07+19)
H16A(-12+19)
H16D(+05-20)
H16D(+12-11)
H19A(+35+53)
H19A(+35+65)
H20A(+149+168)
H20A(+149+170)
H20A(+185+203)
H20A(+30+53)
H20A(+44+63)
H20A(+44+71)
H20A(-08+17)
H20A(-11+17)
H20D(+08-20)
H21A(+08+31)
H21A(+85+106)
H21A(+85+108)
H21A(-06+16)
H21D(+18-07)
H22A(+125+106)
H22A(+22+45)

H22A(+47+69)
H22A(+80+101)
H22D(+13-11)
H23A(+18+39)
H23A(+34+59)
H23A(+72+90)
H24A(+48+70)
H24A(+9+36)
H24A(-02+22)
H25A(+131+156)
H25D(+16-08)
H26A(+132+156)
H26A(+68+92)
H26A(-07+19)
H27A(+82+106)
H27A(-4+19)
H27D(+19-03)
H28A(+99+124)
H28A(-05+19)
H28D(+16-05)
H29A(+18+42)
H29A(+57+81)
H29D(+17-05)
H30A(+122+147)
H30A(+25+50)
H30D(+19-04)
H31A(+05+25)
H31D(+03-22)
H31D(+04-20)
H31D(+06-18)
H32A(+10+32)
H32A(+151+170)
H32A(+49+73)
H32D(+04-16)
H33A(+30+56)
H33A(+53+76)
H33A(+64+88)
H33D(+09-11)
H34A(+143+165)
H34A(+46+70)
H34A(+72+96)
H34A(+83+104)
H34A(+95+120)
H34A(-20+10)

H34D(+10-20)
H35A(+116+135)
H35A(+141+161)
H35A(+24+43)
H36A(+26+50)
H36A(-02+18)
H37A(+134+157)
H37A(+26+50)
H37A(+82+105)
H38A(+59+83)
H38A(+88+112)
H38A(-01+19)
H39A(+102+121)
H39A(+39+58)
H39A(+62+85)
H39D(+10-10)
H3A(+30+50)
H3A(+30+54)
H3A(+30+60)
H3A(+35+65)
H3A(+37+61)
H3A(-06+20)
H3D(+19-03)
H3D(+46-21)
H40A(+129+153)
H40A(-05+17)
H42A(+86+109)
H42A(-04+23)
H42D(+19-02)
H43A(+101+120)
H43A(+78+100)
H43D(+10-15)
H44A(+85+104)
H44A(-06+14)
H44D(+10-10)
H45A(+125+151)
H45A(+71+90)
H45A(+91+110)
H45A(-06+20)
H45D(+16-04)
H46A(+107+137)
H46A(+50+77)
H46A(+86+115)
H46A(+90+109)

H46A(-10+20)
H46D(+16-04)
H47A(+76+100)
H47A(-9+12)
H47D(+25-02)
H4A(+11+40)
H4A(+13+32)
H4D(+04-16)
H4D(-24-44)
H50A(+02+30)
H50A(+07+33)
H50D(+07-18)
H51A(+111+134)
H51A(+175+195)
H51A(+199+220)
H51A(+61+90)
H51A(+66+90)
H51A(+66+95)
H51A(-01+25)
H51A/D(+08-17)&(-15+)
H51D(+08-17)
H51D(+16-07)
H52A(+12+41)
H52A(+17+37)
H52A(+93+112)
H52A(-07+14)
H52D(+05-15)
H53A(+07+26)
H53A(+124+145)
H53A(+150+176)
H53A(+23+47)
H53A(+39+62)
H53A(+39+69)
H53A(+45+69)
H53A(-07+18)
H53A(-12+10)
H53D(+09-18)
H53D(+14-07)
H53D(+20-05)
H5A(+05+35)
H5A(+10+34)
H5A(+15+45)
H5A(+20+50)
H5A(-07+20)

H5D(+10-15)
H5D(+16-02)
H5D(+18-12)
H5D(+25-05)
H5D(-04-21)
H6D(+04-21)
H6D(+18-04)
H7A(+02+26)
H7A(+45+67)
H7A(-18+03)
H7D(+15-10)
H8A(-03+18)
H8A(-06+14)
H8A(-06+18)
H8A(-07+18)
H8A(-10+10)
H10A(-05+16)
H10A(-05+24)

58. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的长度为15至30个核苷酸。

59. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的长度为20至30个核苷酸。

60. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的长度为25至30个核苷酸。

61. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列选自 SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:210的核碱基序列。

62. 根据权利要求61所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG-3' (SEQ ID NO:1)。

63. 根据权利要求61所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3' (SEQ ID NO:2)。

64. 根据权利要求61所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3' (SEQ ID NO:3)。

65. 根据权利要求61所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3' (SEQ ID NO:4)。

66. 根据权利要求61所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-CGCTGCCCAATGCCAUCC-3' (SEQ ID NO:5)。

67. 根据权利要求61所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTTC-3' (SEQ ID NO:6)。

68. 根据权利要求1至67中任一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分。

69. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含修饰的糖部分。

70. 根据权利要求69所述的化合物,其中所述修饰的糖部分包含2'修饰。

71. 根据权利要求70所述的化合物,其中所述2'-修饰选自2'-氟代修饰、2'-O-甲基修

饰、2'-O-甲氧基乙基修饰和双环糖修饰。

72. 根据权利要求71所述的化合物,其中所述双环糖修饰选自4'-CH(CH₃)-O-2'键、4'-(CH₂)₂-O-2'键、4'-CH(CH₃)-O-2'键、4'-CH(CH₂-OMe)-O-2'键、4'-CH(CH₂)-N(H)-O-2'键、或5'-CH(CH₂)-N(CH₃)-O-2'。

73. 根据权利要求68所述的化合物,其中所述修饰的糖部分是未锁定的糖修饰。

74. 根据权利要求68所述的化合物,其中所述修饰的糖部分是吗啉代部分。

75. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷酸间键。

76. 根据权利要求75所述的化合物,其中所述修饰的核苷酸间键选自硫代磷酸酯键和二氨基磷酸酯键。

77. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸间键是手性控制的核苷酸间键。

78. 根据权利要求77所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸包含Sp构象的多个核苷酸间键。

79. 根据权利要求77所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸包含Rp构象的多个核苷酸间键。

80. 根据权利要求62所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含吗啉代部分,并且其中每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。

81. 根据权利要求62所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

82. 根据权利要求62所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

83. 根据权利要求63所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

84. 根据权利要求63所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

85. 根据权利要求64所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

86. 根据权利要求64所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

87. 根据权利要求65所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

88. 根据权利要求65所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

89. 根据权利要求65所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含吗啉代部分,并且其中每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。

90. 根据权利要求65所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-修饰,其中所述2'修饰是2'-O-甲基修饰或2'-氟代修饰,并且其中每个核苷酸间键选自Sp构象的硫代磷酸酯键、和磷酸二酯键。

91. 根据权利要求66所述的化合物, 其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2' 修饰, 其中所述2' 修饰是2'-O-甲基修饰或具有4'-(CH₂)₂-O-2' 键的双环糖修饰, 并且其中每个键是磷酸二酯键。

92. 根据权利要求67所述的化合物, 其中每个核苷酸包含吗啉代部分, 并且其中每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。

93. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述单链寡核苷酸是选自下面的结构:

化合物编号	Nsl 符号	SEQ ID NO:
DT-000089	[5'-HO][mCes][Tes][mCes][mCes][Aes][Aes][mCes][Aes][Tes][mCes][Aes][Aes][Ges][Ges][Aes][Aes][Ges][Aes][Tes][Ges][Ges][mCes][Aes][Tes][Tes][Tes][mCes][Tes][Aes][Ge][OH-3']	211
DT-000090	[5'-HO][Ums][Cms][Ams][Ams][Gms][Gms][Ams][Ams][Gms][Ams][Ums][Gms][Gms][Cms][Ams][Ums][Ums][Ums][Cms][Um][OH-3']	212
DT-000091	[5'-HO][Tes][mCes][Aes][Aes][Ges][Ges][Aes][Aes][Ges][Aes][Tes][Ges][Ges][mCes][Aes][Tes][Tes][Tes][mCes][Te][OH-3']	213
DT-000094	[5'-SARC][Gop][Top][Top][Gop][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Co][H-3']	214
DT-000095	[5'-HO][Gms][Ums][Ums][Gms][Cms][Cms][Ums][Cms][Cms][Gms][Gms][Ums][Ums][Cms][Ums][Gms][Ams][Ams][Gms][Gms][Ums][Gms][Ums][Ums][Cm][OH-3']	215
DT-000096	[5'-HO][Ges][Tes][Tes][Ges][Ces][mCes][Tes][mCes][mCes][Ges][Ges][Tes][Tes][mCes][Tes][Ges][Aes][Aes][Ges][Ges][Tes][Ges][Tes][Tes][mCe][OH-3']	214
DT-000097	[5'-SARC][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][To][H-3']	213
DT-000098	[5'-SARC][Cop][Top][Cop][Cop][Aop][Aop][Cop][Aop][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][Top][Aop][Go][H-3']	211
DT-000340	[5'-SARC][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Co][H-3']	216
DT-000341	[5'-SARC][Cop][Aop][Aop][Top][Gop][Cop][Cop][Aop][Top][Cop][Cop][Top][Gop][Gop][Aop][Gop][Top][Top][Cop][Cop][Top][Go][H-3']	217
DT-000348	[5'-HO][Ufs][Cfs][Afs][Afs][Gfs][Gfs][Amo][Afs][Gmo][Ams][Ufs][Gmo][Gmo][Cfs][Afs][Ufs][Ufs][Ufs][Cfs][Uf][OH-3']	212
DT-000348.	[5'-HO][Uf*s][Cf*s][Af*s][Af*s][Gf*s][Gf*s][Amo][Af*s][Gmo][Ams]	212
1	[Uf*s][Gmo][Gmo][Cf*s][Af*s][Uf*s][Uf*s][Uf*s][Cf*s][Uf][OH-3']	
DT-000349	[5'-HO][Cys][Gms][Cys][Tys][Gms][Cms][Cys][Cys][Ams][Ams][Tys][Gms][Cys][Cys][Ams][Ums][Cys][Cy][OH-3']	218

94. 一种方法, 其包含在体外使细胞与根据权利要求1至93中的一项所述的化合物接触。

95. 一种诱导细胞中肌营养不良蛋白前mRNA外显子跳跃的方法, 其包含在体外使所述细胞与根据权利要求1至93中的一项所述的化合物接触。

96. 根据权利要求1所述的化合物在制备用于治疗杜兴氏肌营养不良症的药物中的用途。

97. 根据权利要求96所述的用途, 其包含向对其有需要的受试者施用根据权利要求1所述的化合物, 其中所述受试者被确定在肌营养不良蛋白基因中具有适于外显子跳跃的突变。

98. 根据权利要求96或97所述的用途, 其中相对于不存在所述化合物, 以增加的水平跳跃肌营养不良蛋白的前mRNA的一个或多个外显子。

99. 一种药物组合物, 其包含药学上可接受的赋形剂和根据权利要求1所述的化合物。

用于治疗杜兴氏肌营养不良症的化合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年11月27日提交的美国临时专利申请号62/941,549的权益,该临时专利申请的全部内容出于所有目的被并入本文。

[0003] 对“序列表”、表格或作为ASCII文件提交的计算机

[0004] 程序列表附录的引用

[0005] 以文件DTX-004-01W0_ST25.TXT编写的序列表,创建于2020年11月20日,大小为46,377字节,机器格式为IBM-PC,MSWindows操作系统,通过引用并入本文。

[0006] 背景

技术领域

[0007] 本公开涉及包括单链寡核苷酸的生物活性化合物领域。更具体地,本公开涉及靶向肌营养不良蛋白基因的包括单链寡核苷酸的化合物,以及其用于治疗杜兴氏肌营养不良症的用途。

背景技术

[0008] 杜兴氏肌营养不良症(DMD)是影响大约5,000分之一新生男孩的X连锁的致命性肌肉疾病(Fairclough等人,2013,《遗传学自然评论(NatRevGenet.)》,14:373-378),并且是由肌营养不良蛋白基因中的突变引起的(Hoffman等人,1987,《细胞(Cell)》,51:919-928)。功能性肌营养不良蛋白的丧失主要由基因中的移码突变引起。肌营养不良蛋白是肌营养不良蛋白相关糖蛋白复合物(DGC)的关键组分,其将肌膜和细胞外基质连接至肌动蛋白细胞骨架,从而在收缩期间保持肌细胞膜完整性。在没有功能性肌营养不良蛋白的情况下,DMD患者在幼儿期开始表现出骨骼肌无力。随着患者年龄增长,他们发生肌肉质量的进行性丧失、脊柱弯曲(脊柱后凸)、麻痹并且通常不能存活超过30岁,死于严重肌肉无力的心脏和呼吸系统并发症(Matsumura等人,2011,《临床神经病学(RinshoShinkeigaku)》,51:743-750)。尽管数十年来知道遗传原因,但目前还没有治愈DMD的方法,并且批准的疗法具有有限的功效(Landfeldt等人,2014,《神经学(Neurology)》,83:529-536)。

[0009] 相当感兴趣的治疗策略是采用一种类型的剪接转换寡核苷酸,即外显子跳跃寡核苷酸,以恢复肌营养不良蛋白的至少部分水平。外显子跳跃反义寡核苷酸被设计成与所选外显子杂交并且掩蔽所选外显子的剪接信号,防止其包括在最终mRNA中(即,诱导外显子的“跳跃”)并且导致产生在框内尽管较短但具有功能性的蛋白质。基于突变的性质和产生的翻译产物,例如导致过早终止密码子翻译的突变,选择靶标外显子。在肌营养不良蛋白的情况下,靶向肌营养不良蛋白前mRNA的所选剪接信号的外显子跳跃寡核苷酸导致外显子跳跃和较短但至少部分功能性肌营养不良蛋白蛋白质的翻译。

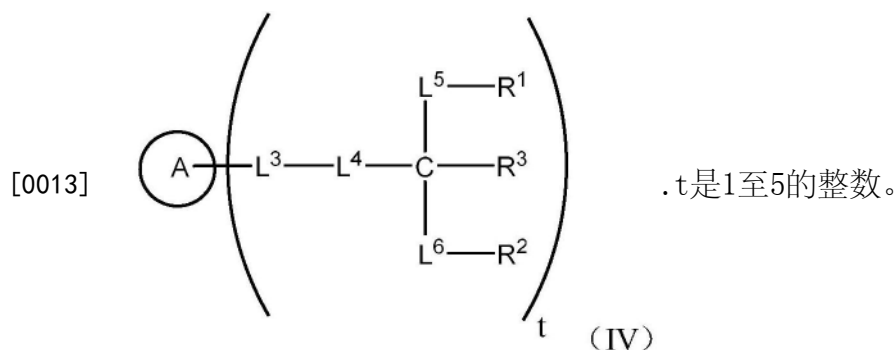
[0010] 剪接改变策略似乎适用于大部分DMD患者(~83%)(Aartsma等人,2009,《人类突变(HumMut.)》,2009,30(3):293-299),以及评价针对肌营养不良蛋白基因的不同突变的外显子跳跃寡核苷酸的若干临床开发方案。萨雷普塔治疗公司(SareptaTherapeutics)的一

个此类方案导致第一个外显子跳跃寡核苷酸被批准用于治疗DMD, EXONDYS51TM, 用于其肌营养不良蛋白基因含有适于外显子51跳跃的突变的DMD患者。EXONDYS51TM与肌营养不良蛋白前mRNA的外显子51杂交, 导致在mRNA加工和内部截短的肌营养不良蛋白蛋白质的翻译期间排除外显子51。尽管已发现EXONDYS51TM增加DMD患者肌肉中的肌营养不良蛋白水平, 但临床益处仍有待充分证实。基于外显子跳跃寡核苷酸的其它临床方案正在进行中。尽管在该治疗领域很活跃, 但迄今为止没有外显子跳跃寡核苷酸显示临床益处的证据。另外, EXONDYS51TM和其它外显子跳跃寡核苷酸受到细胞摄取和生物分布挑战的限制。因此, 仍然需要靶向肌营养不良蛋白的外显子跳跃寡核苷酸, 其对DMD患者的疾病进展具有有意的影响。

发明内容

[0011] 本文提供的是, 除其它外, 化合物或包括共价连接至摄取基序的单链寡核苷酸(A)的化合物, 其中该单链寡核苷酸靶向肌营养不良蛋白前mRNA。

[0012] 在实施例中, 摄取基序具有以下结构:



[0014] A是具有与肌营养不良蛋白前mRNA互补的核碱基序列的单链寡核苷酸。 L^3 和 L^4 独立地是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、-OP(O)₂-O-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基。 L^5 是- L^{5A} - L^{5B} - L^{5C} - L^{5D} - L^{5E} -。 L^6 是- L^{6A} - L^{6B} - L^{6C} - L^{6D} - L^{6E} -。

[0015] L^{5A} 、 L^{5B} 、 L^{5C} 、 L^{5D} 、 L^{5E} 、 L^{6A} 、 L^{6B} 、 L^{6C} 、 L^{6D} 和 L^{6E} 独立地是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基。

[0016] R^1 和 R^2 独立地是未取代的 C_1 - C_{25} 烷基, 其中 R^1 和 R^2 中的至少一个是未取代的 C_9 - C_{19} 烷基。 R^3 是氢、-NH₂、-OH、-SH、-C(O)H、-C(O)NH₂、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHC(O)NH₂、-C(O)OH、-OC(O)H、-N₃、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0017] 在一方面, 提供了包括使细胞与如本文所描述的化合物或包括单链寡核苷酸(A)的化合物接触的方法。

[0018] 在一方面, 提供了诱导细胞中肌营养不良蛋白前mRNA的外显子跳跃的方法, 其包括使细胞与如本文所描述的化合物或包括(A)的化合物接触。

[0019] 在一方面,提供了包括向受试者施用如本文所描述的化合物或包括单链寡核苷酸(A)的化合物的方法。

[0020] 在一方面,提供了包括向受试者施用如本文所描述的化合物或包括单链寡核苷酸(A)的化合物的方法。该方法包括向在肌营养不良蛋白基因中具有适于外显子跳跃的突变的受试者施用。

[0021] 在一方面,提供了用于治疗的如本文所描述的化合物或包括单链寡核苷酸(A)的化合物。

[0022] 在一方面,提供了一种将单链寡核苷酸引入受试者内的细胞的方法。该方法包括向所述受试者施用如本文所描述的包括单链寡核苷酸(A)的化合物。

[0023] 在一方面,提供了药物组合物,其包括药学上可接受的赋形剂和如本文所描述的包括单链寡核苷酸(A)的化合物。

[0024] 其它方面在下文中公开。

具体实施方式

[0025] 定义

[0026] 除非另有定义,本文中使用的所有技术术语、科学术语、缩写、化学结构和化学式具有与本领域普通技术人员中的一个通常理解的相同含义。本文所述的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建的。除非另有说明,本文中引用的所有专利、申请、公开的申请和其它出版物以全文引用的方式并入。除非另有指示,采用质谱学、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。此外,术语“包括(including)”以及诸如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括(included)”的其它形式的使用不是限制性的。如在本说明书中所使用的,无论是在过渡性短语中还是在权利要求的主体中,术语“包含(comprise(s))”和“包含(comprising)”应被解释为具有开放式含义。即,该术语应被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当在过程的上下文中使用时,术语“包含”意指该过程至少包括所列举的步骤,但可以包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的上下文中使用时,术语“包含”意指该化合物、组合物或装置至少包括所列举的特征或组分,但也可以包括另外的特征或组分。

[0027] 当取代基由从左至右书写的它们的常规化学式指定时,它们同样涵盖从右至左书写结构产生的化学上相同的取代基,例如-CH₂O-等同于-OCH₂-。

[0028] 除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指直链(即,无支链)或支链碳链(或碳)或其组合,其可以是完全饱和的、单不饱和的或多不饱和的,并且可以包括单价、二价和多价自由基。烷基可以包含指定数量的碳(例如,C₁-C₁₀意指一个碳到十个碳)。烷基是未环化的链。饱和烷基的实例包含但不限于如以下的基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、甲基、例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同源物和异构体。不饱和烷基为具有一个或多个双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包含但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及更高的同源物和异构体。烷氧基是通过氧连接体(-O-)附接到分子其余部分的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以是完全饱和的。烯基可以包含多于一个双键和/或除一个或多个

双键外的一个或多个三键。炔基可以包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。

[0029] 在实施例中,术语“环烷基”意指单环、双环或多环的环烷基环系。在实施例中,单环环系是含有3至8个碳原子的环状烃基团,其中此类基团可以是饱和的或不饱和的,但不是芳香族的。在实施例中,环烷基基团是完全饱和的。单环环烷基的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。双环环烷基环系是桥接的单环或稠合的双环。在实施例中,桥接的单环含有单环环烷基环,其中单环的两个非相邻碳原子通过一个与三个另外的碳原子之间的亚烷基桥接(即, $(\text{CH}_2)_w$ 形式的桥接基团,其中w为1、2或3)。双环环系的代表性示例包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。在实施例中,稠合的双环环烷基环系含有与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基稠合的单环环烷基环。在实施例中,桥接或稠合的双环环烷基通过单环环烷基环内含有的任何碳原子附接到母体分子部分。在实施例中,环烷基基团任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中,稠合的双环环烷基是与苯环、5或6元单环环烷基、5或6元单环杂烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基稠合的5或6元单环环烷基环,其中稠合的双环环烷基任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中,多环环烷基环系为与以下中的任一种稠合的单环环烷基环(基础环): (i) 选自由以下组成的基团的一个环系: 双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基; 或(ii) 独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系: 苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。在实施例中,多环环烷基通过基环内含有的任何碳原子附接到母体分子部分。在实施例中,多环环烷基环系为与以下中的任一种稠合的单环环烷基环(基础环): (i) 选自由以下组成的基团的一个环系: 双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基; 或(ii) 独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系: 苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。多环环烷基基团的示例包括但不限于十四氢菲基、全氢吩噻嗪-1-基和全氢吩噁嗪-1-基。

[0030] 在实施例中,环烷基是环烯基。术语“环烯基”根据其普通一般含义使用。在实施例中,环烯基是单环、双环或多环环烯基环系。在实施例中,单环环烯基环系是含有3至8个碳原子的环状烃基团,其中此类基团是不饱和的(即,含有至少一个环形碳碳双键),但不是芳香族的。单环环烯基环系的示例包括环戊烯基和环己烯基。在实施例中,双环环烯基环系是桥接的单环或稠合的双环。在实施例中,桥接的单环含有单环环烯基环,其中单环的两个非相邻碳原子通过一个碳原子与三个另外的碳原子之间的亚烷基桥连接(即,形式 $(\text{CH}_2)_w$ 的桥接基团,其中w为1、2或3)。双环环烯基的代表性示例包括但不限于降冰片烯基和双环[2.2.2]辛2烯基。在实施例中,稠合的双环环烯基环系含有与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基中的任一种稠合的单环环烯基环。在实施例中,桥接或稠合的双环环烯基通过单环环烯基环内含有的任何碳原子附接到母体分子部分。在实施例中,环烯基基团任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在实施例中,多环环烯基环系含有与以下中的任一种稠合的单环环烯基环(基础环): (i) 选自由以下组成的基团的一个环系: 双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基; 或(ii) 独立地选自由以下组成的基团基团的两个环系: 苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷

基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。在实施例中,多环环烯基通过基环内含有的任何碳原子附接到母体分子部分。在实施例中,多环环烯基环系含有与以下中的任一种耦合的单环环烯基环(基础环):(i)选自由以下组成的基团的一个环系:双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基;或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个环系:苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。

[0031] 在实施例中,杂环烷基是杂环基。如本文所用,术语“杂环基”意指单环、双环或多环杂环。杂环基单环杂环是含有独立地选自由O、N和S组成的组的至少一个杂原子的3元、4元、5元、6元或7元环,其中环是饱和的或不饱和的,但不是芳香族的。3元或4元环含有选自由O、N和S组成的基团的1个杂原子。5元环可以含有零个或一个双键以及选自由O、N和S组成的基团的一个、两个或三个杂原子。6元或7元环含有零个、一个或两个双键以及选自由O、N和S组成的基团的一个、两个或三个杂原子。杂环基单环杂环通过杂环基单环杂环内含有的任何碳原子或任何氮源自连接到母体分子部分。杂环基单环杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二烷基、1,3-二氧戊烷基、1,3-二硫戊烷基、1,3-二硫杂环己烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异唑啉基、异唑烷基、吗啉基、二唑啉基、二唑烷基、唑啉基、恶唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫吗啉基(硫代吗啉砜)、硫代吡喃基和三噻烷基。杂环基双环杂环是与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环或单环杂芳基中的任一种耦合的单环杂环。杂环基双环杂环通过双环环系的单环杂环部分内含有的任何碳原子或任何氮原子连接到母体分子部分。双环杂环基的代表性实例包括但不限于2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、二氢吡啶-1-基、二氢吡啶-2-基、二氢吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢-1H-吡啶基和八氢苯并呋喃基。在实施例中,杂环基基团任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。在某些实施例中,双环杂环基是与苯环、5或6元单环烷基、5或6元单环杂烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基耦合的5或6元单环杂环基环,其中双环杂环基任选地被独立地为氧代或硫代的一个或两个基团取代。多环杂环基环系为与以下中的任一种耦合的单环杂环基环(基础环):(i)选自由以下组成的基团的一个环系:双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基;或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系:苯基、双环芳香基、单环或双环杂芳基、单环或双环环烷基、单环或双环环烯基以及单环或双环杂环基。多环杂环基通过基环内含有的任何碳原子或氮原子附接到母体分子部分。在实施例中,多环杂环基环系为与以下中的任一种耦合的单环杂环基环(基础环):(i)选自由以下组成的基团的一个环系:双环芳香基、双环杂芳基、双环环烷基、双环环烯基和双环杂环基;或(ii)独立地选自由以下组成的基团的两个其它环系:苯基、单环杂芳基、单环环烷基、单环环烯基以及单环杂环基。多环杂环基的实例包含但不限于10H-吩噻嗪-10-基、9,10-二氢吡啶-9-基、9,10-二氢吡啶-10-基、10H-吩噻嗪-10-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂卓-5-基、1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-g]异喹啉-2-基、12H-苯并[b]吩噻嗪-12-基和十二氢-1H-咪唑-9-基。

[0032] 除非另有说明,否则术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烷基的二价自由基,作为例示但不限于 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。通常,烷基(或亚烷基)将具有1到24个

碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本文中是优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是通常具有八个或更少碳原子的短链烷基或亚烷基。除非另外说明,否则术语“亚烯基”本身或作为另一取代基的一部分,意指衍生自烯烃的二价基团。

[0033] 除非另有说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合意指稳定的直链或支链或其组合,其包括至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如O、N、S、Si或P),并且其中氮和硫原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子(例如,O、N、S、Si或P)可被放置在杂烷基基团的任何内部位置处或烷基基团附接到分子的其余部分的位置处。杂烷基是未环化的链。实例包括但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CN}$ 。至多两个或三个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。杂烷基部分可以包含一个杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含两个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含三个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含四个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含五个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包含多达8个任选地不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。除非另外说明,否则术语“杂烯基”本身或与另一术语组合意指包含至少一个双键的杂烷基。杂烯基可以任选地包含多于一个双键和/或除一个或多个双键外的一个或多个三键。除非另外说明,否则术语“杂炔基”本身或与另一术语的组合意指包含至少一个三键的杂烷基。杂炔基可以任选地包含多于一个三键和/或除一个或多个三键外的一个或多个双键。

[0034] 类似地,除非另有说明,否则术语“亚杂烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价自由基,作为例示但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于亚杂烷基,杂原子还可以占据链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)中的任一个或两个。仍进一步地,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,连接基团的式书写的方向并不暗示连接基团的朝向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$ 两者。如上所述,如本文所用的杂烷基包括通过杂原子与分子的其余部分连接的那些基团,如 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 和/或 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 。应当理解,在叙述如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等特定杂烷基之后叙述“杂烷基”的情况下,术语杂烷基和 $-\text{NR}'\text{R}''$ 不是冗余的或相互排斥的。相反,叙述特定杂烷基以增加清晰度。因此,术语“杂烷基”在本文中不应被解释为排除如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等特定杂烷基。

[0035] 除非另有说明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其它术语组合分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂环烷基不是芳香族的。另外地,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子连接的其余部分的位置。环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包含但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一个取代基的一部分意指分别衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。

[0036] 除非另有说明,否则术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分意指

氟、氯、溴或碘原子。另外地,如“卤代烷基”等术语意指包含单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤(C_1-C_4)烷基”包含但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0037] 除非另有说明,否则术语“酰基”意指 $-C(O)R$,其中R是取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

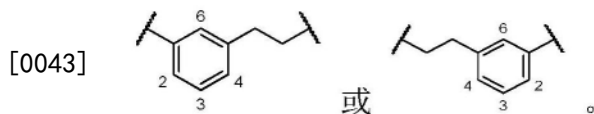
[0038] 除非另有说明,否则术语“芳基”意指多不饱和的芳族烃基取代基,其可以是单环或稠合在一起(即稠环芳基)或共价连接的多环(优选1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是芳基环。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子(如N、O或S)的芳基(或环),其中氮原子和硫原子任选地被氧化,并且一个或多个氮原子任选地被季铵化。因此,术语“杂芳基”包含稠环杂芳基(即,稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是杂芳环)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起,其中一个环具有5个成员并且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环为杂芳基环的两个环。同样,6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员并且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员并且另一个环具有5个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分连接。芳基和杂芳基的非限制性实例包含苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、三嗪基、嘧啶基、咪唑基、吡嗪基、嘌呤基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。以上所指出的芳基和杂芳基环系中的每一个的取代基选自下文所描述的可接受取代基的基团。单独或作为另一取代基的一部分,“亚芳基”和“亚杂芳基”意指分别衍生于芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基取代基可以是与环杂原子氮连接的 $-O-$ 。

[0039] 螺环是其中相邻环通过单个原子连接的两个或更多个环。螺环内的单个环可以相同或不同。螺环中的单个环可以是取代的或未取代的,并且可以具有与螺环集合中的其它单个环不同的取代基。螺环内的单个环的可能取代基是当不是螺环的一部分时的同一环的可能取代基(例如,环烷基环或杂环烷基环的取代基)。螺环可以是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的亚环烷基、取代的或未取代的杂环烷基或取代的或未取代的亚杂环烷基,并且螺环基团内的单个环可以是紧接着的前一列表中的任何环,包含具有一种类型的所有环(例如,取代亚杂环烷基的所有环,其中每个环可以是相同或不同的取代的亚杂环烷基)。当提及螺环系时,杂环螺环意指其中至少一个环是杂环并且其中每个环可以是不同的环的螺环。当提及螺环系统时,经取代的螺环意指至少一个环是经取代的并且每个取代基可以任选地是不同的。

[0040] 符号“”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的附接点。

[0041] 本文所使用的术语“氧代”意指双键连接至碳原子的氧。

[0042] 术语“烷基亚芳基”作为共价连接至亚烷基部分的亚芳基部分(在本文中也称为亚烷基连接体)。在实施例中,烷基亚芳基基团具有下式:



[0044] 烷基亚芳基部分可以在亚烷基部分或亚芳基连接体(例如在碳2、3、4或6处)上被卤素、氧代、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_5 烷基或者取代或未取代的2至5元杂烷基取代(例如被取代基取代)。在实施例中,烷基亚芳基是未取代的。

[0045] 以上术语中的每一个(例如,“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”)包括所指示的自由基的取代和未取代形式。下文提供了针对每种类型的基团的优选取代基。

[0046] 烷基和杂烷基(包括通常称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自但不限于以下的多种基团中的一种或多种: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-halogen$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$,数值范围为零至 $(2m'+1)$,其中 m' 是此类自由团中碳原子的总数。 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自优选地独立地指代氢、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基(例如,用1-3个卤素取代的芳基)、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳烷基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时,例如,如当存在多于一个这些基团时独立地选择各 R' 基团、 R'' 基团、 R''' 基团和 R'''' 基团那样,独立地选择R基团中的每一个。当 R' 和 R'' 附接在同一个氮原子上时,它们可以与氮原子结合形成4元、5元、6元或7元环。举例来说, $-NR'R''$ 包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据以上对取代基的讨论,本领域技术人员将理解术语“烷基”旨在包含含有与除氢基团以外的基团结合的碳原子的基团,如卤代烷基(例如, $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$)和酰基(例如, $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

[0047] 类似于针对烷基描述的取代基,芳基和杂芳基的取代基是变化的并且选自例如: $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-halogen$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、fluoro(C_1 - C_4)alkoxy和fluoro(C_1 - C_4)alkyl、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$,数值范围为零至芳族环系开放化合价的总数。并且其中 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 优选地独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。当本文所述的化合物包含多于一个R基团时,例如,如当存在多于一个这些

基团时独立地选择各R'基团、R''基团、R'''基团和R''''基团那样,独立地选择R基团中的每一个。

[0048] 环(例如,环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、亚环烷基、亚杂环烷基、亚芳基或亚杂芳基)的取代基可以被描绘为环上的而非环的特定原子上的取代基(通常被称为浮动取代基)。在此情况下,取代基可以与环原子中的任何环原子(遵循化学价规则)连接,并且在稠环或螺环的情况下,被描绘为与稠环或螺环的一个成员缔合的取代基(单环上的浮动取代基)可以是稠环或螺环中的任一个上的取代基(多个环上的浮动取代基)。当取代基与环而非特定原子连接(浮动取代基)并且取代基的下标是大于一的整数时,多个取代基可以位于同一原子、同一环、不同原子、不同稠环、不同螺环上,并且每个取代基可以任选地不同。在环与分子的其余部分的连接点不限于单个原子(浮动取代基)的情况下,连接点可以是环的任何原子,并且在稠环或螺环的情况下,可以是稠环或螺环中的任一个的任何原子(在遵循化学价规则的情况下)。在环、稠环或螺环含有一个或多个环杂原子并且所述环、稠环或螺环被示出为具有又一个浮动取代基(包括但不限于与分子的其余部分的连接点)的情况下,浮动取代基可以与杂原子键合。在环杂原子被示出为与具有浮动取代基的结构或式中的一个或多个氢键合(例如,具有与环原子相连的两个键和与氢相连的第三个键的环氮)的情况下,当杂原子与浮动取代基键合时,取代基将被理解为在遵循化学价规则的同时替换氢。

[0049] 两个或更多个取代基可以任选地连接以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。发现此类所谓的成环取代基通常(不过不一定)与环状基础结构附接。在一个实施例中,环形成取代基与基础结构的邻近成员连接。例如,与环状基础结构的邻近成员连接的两个环形成取代基产生稠环结构。在另一个实施例中,环形成取代基与基础结构的单个成员连接。例如,与环状基础结构的单个成员连接的两个环形成取代基产生螺环结构。在又一个实施例中,环形成取代基与基础结构的非邻近成员连接。

[0050] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地形成式-T-C(O)-(CRR')_q-U-的环,其中T和U独立地是-NR'-、-O'-、-CRR'-或单键,并且q为0至3的整数。可选地,芳环或杂芳环相邻原子上的两个取代基可以任选地用式-A-(CH₂)_r-B-的取代基置换,其中A和B独立地为-CRR'-、-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,并且r是1至4的整数。如此形成的新环的单键中的一个可以任选地被双键置换。可替代地,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个取代基可以任选地用式-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-的取代基替代,其中s和d独立地为0到3的整数,并且X'为-O'-、-NR'-、-S'-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。取代基R、R'、R''和R'''优选地独立地选自氢、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的杂烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环烷基、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基。

[0051] 如本文所使用的,术语“杂原子”或“环杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0052] 如本文所使用的“取代基”意指选自以下部分的基团:

[0053] (A) 氧代、卤素、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CHF₂、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHI₂、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CN、-N₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SCH₃、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-

OCH₂I、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基,或苯基),或未取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),以及

[0054] (B) 被选自以下的至少一个取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基:

[0055] (i) 氧代、卤素、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CHF₂、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHI₂、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CN、-N₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SCH₃、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基,或苯基),或未取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),以及

[0056] (ii) 被选自以下的至少一个取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基:

[0057] (a) 氧代、卤素、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CHF₂、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHI₂、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CN、-N₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SCH₃、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基,或苯基),或未取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基),以及

[0058] (b) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基:氧代、卤素、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CHF₂、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHI₂、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂I、-CN、-N₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SCH₃、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHF₂、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCH₂F、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂I、未取代的烷基(例如,C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基)、未取代的杂烷基(例如,2至8元杂烷基、2至6元杂烷基或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈环烷基、C₃-C₆环烷基或C₅-C₆环烷基)、未取代的杂环烷基(例如,3至8元杂环烷基、3至6元杂环烷基或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基、C₁₀芳基,或苯基),或未取代的杂芳基(例如,5至10元杂芳基、5至9元杂芳基或5至6元杂芳基)。

[0059] 如本文所使用的“大小限制的取代基(size-limited substituent)”或“大小限制的取代基(size-limited substituent group)”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有

取代基的基团,其中每个取代的或未取代的烷基是取代的或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基,每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2元到20元杂烷基,每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的 C_3 - C_8 环烷基,每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3元到8元杂环烷基,每个取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,并且每个取代的或未取代的杂芳基是取代的或未取代的5元到10元杂芳基。

[0060] 如本文所使用的“低级取代基(lower substituent)”或“低级取代基(lower substituent group)”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团,其中每个取代的或未取代的烷基是取代的或未取代的 C_1 - C_8 烷基,每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2元到8元杂烷基,每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的 C_3 - C_7 环烷基,每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3元到7元杂环烷基,每个取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,并且每个取代的或未取代的杂芳基是取代的或未取代的5元到9元杂芳基。

[0061] 在实施例中,取代或未取代的部分(例如,取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基和/或取代或未取代的亚杂芳基)是未取代的(例如,分别是未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基、未取代的亚烷基、未取代的亚杂烷基、未取代的亚环烷基、未取代的亚杂环烷基、未取代的亚芳基,和/或未取代的亚杂芳基)。在实施例中,取代的或未取代的部分(例如,取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的亚烷基、取代的或未取代的亚杂烷基、取代的或未取代的亚环烷基、取代的或未取代的亚杂环烷基、取代的或未取代的亚芳基和/或取代的或未取代的亚杂芳基)是取代的(例如,分别为取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)。

[0062] 在实施例中,取代的部分(例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)被至少一个取代基取代,其中如果取代的部分被多个取代基取代,则每个取代基可以任选地不同。在实施例中,如果取代的部分被多个取代基取代,则每个取代基不同。

[0063] 在实施例中,取代的部分(例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)被至少一个大小受限的取代基取代,其中如果取代的部分被多个大小受限的取代基取代,则每个大小受限的取代基可以任选地不同。在实施例中,如果取代的部分被多个大小受限的取代基基团取代,则每个大小受限的取代基基团不同。

[0064] 在实施例中,取代的部分(例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷

基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)被至少一个低级取代基取代,其中如果取代的部分被多个低级取代基取代,则每个低级取代基可以任选地不同。在实施例中,如果取代的部分被多个低级取代基基团取代,则每个低级取代基基团不同。

[0065] 在实施例中,取代的部分(例如,取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基)被至少一个取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代;其中如果取代的部分被多个选自取代基、大小受限的取代基和低级取代基的基团取代;则每个取代基、大小受限的取代基和/或低级取代基可以任选地不同。在实施例中,如果取代的部分被选自取代基、大小限制的取代基和低碳数取代基的多个基团取代,那么每个取代基、大小限制的取代基和/或低碳数取代基不同。

[0066] 在本文化合物的实施例中,每个取代或未取代的烷基可以是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_1-C_{20} 烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的2至20元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_3-C_8 环烷基,每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的3至8元杂环烷基,每个或未取代的芳基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_6-C_{10} 芳基,和/或每个取代或未取代的杂芳基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的5至10元杂芳基。在本文的实施例中,每个取代或未取代的亚烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基,每个取代或未取代的亚杂烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的2至20元亚杂烷基,每个取代或未取代的亚环烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基,每个取代或未取代的亚杂环烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的3至8元亚杂环烷基,每个取代或未取代的亚芳基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_6-C_{10} 亚芳基,和/或每个取代或未取代的亚杂芳基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的5至10元亚杂芳基。

[0067] 在实施例中,每个取代或未取代的烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_1-C_8 烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的2至8元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_3-C_7 环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的3至7元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_6-C_{10} 芳基,和/或每个取代或未取代的杂芳基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的5至9元杂芳基。在实施例中,每个取代或未取代的亚烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_1-C_8 亚烷基,每个取代或未取代的亚杂烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代

的)或未取代的2至8元亚杂烷基,每个取代或未取代的亚环烷基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_3-C_7 亚环烷基,每个取代或未取代的亚杂环烷基是取代或未取代的3至7元亚杂环烷基,每个取代或未取代的亚芳基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的 C_6-C_{10} 亚芳基,和/或每个取代或未取代的亚杂芳基是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的5至9元亚杂芳基。在实施例1中,化合物是下文实例部分、图式或表格中所阐述的化学物种。

[0068] 本文提供的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;根据绝对立体化学,可以定义为氨基酸的(R)-或(S)-,或(D)-或(L)-的对映异构体、外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式,以及单独的异构体均涵盖在本公开的范围。本文提供的化合物不包括本领域已知的太不稳定而不能合成和/或分离的那些。本文提供的化合物包括外消旋和光学纯形式的那些。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来解析。当本文所述的化合物含有烯烃键或其他几何不对称中心时,并且除非另外指明,否则希望化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0069] 如本文中所使用的,术语“异构体”是指具有相同数目和种类的原子并且因此具有相同分子量但在原子的结构排列或构型方面不同的化合物。

[0070] 如本文中所使用的,术语“互变异构体”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种的两种或更多种结构异构体中的一种。

[0071] 对于本领域技术人员显而易见的是,本文提供的某些化合物可以以互变异构形式存在,化合物的所有此类互变异构形式在本公开的范围。

[0072] 当本文公开的化合物具有至少一个手性中心时,它们可以作为单独的对映异构体和非对映异构体或作为此类异构体的混合物,包括外消旋体,存在。单独的异构体的分离或单独的异构体的选择性合成通过应用本领域从业人员已知的各种方法来实现。除非另外指示,否则所有此类异构体及其混合物均包括在本文所公开的化合物的范围内。除非另有说明,否则本文所描绘的结构还意在包括该结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的(R)和(S)构型。因此,本领域技术人员通常认为稳定的本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物在本公开的范围。

[0073] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构还意在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代、氟被 ^{18}F 替代或碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代之外,具有本发明结构的化合物在本公开的范围。

[0074] 本文提供的化合物还可以在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等放射性同位素进行放射性标记。本文提供的化合物的所有同位素变体,无论是否是放射性的,均包括在本公开内。

[0075] 应注意,在整个申请中,替代方案以马库什组书写,例如,含有多于一个可能的氨基酸的每个氨基酸位置中。特别设想了,Markush基团的每个成员应单独考虑,从而包括另一实施例,并且Markush基团不应被理解为单一单位。

[0076] “相似物”或“类似物”根据其在化学和生物学中的普通通常含义使用,并且是指结

构上类似于另一种化合物(即,所谓的“参考”化合物)但组成不同的化合物,例如,一个原子被不同元素的原子替代,或在特定官能团的存在下,或一个官能团被另一个官能团替代,或参考化合物的一个或多个手性中心的绝对立体化学。因此,类似物是与参考化合物在功能和外观上类似或相当,但在结构或来源上不类似或不相当的化合物。

[0077] 本文中所使用的术语“一个(a)”或“一个(an)”意指一个或多个。另外,如本文所用,短语“被[n].取代”意指指定基团可以被所指名的取代基中的任何或全部取代基中的一个或多个取代。例如,当如烷基或杂芳基等基团“用未取代的C₁-C₂₀烷基或未取代的2元到20元杂烷基取代”时,所述基团可以含有一个或多个未取代的C₁-C₂₀烷基,和/或一个或多个未取代的2元到20元杂烷基。

[0078] 当部分被R取代基取代时,该基团可以被称为“R-取代的”。当部分是R-取代的时,该部分被至少一个R取代基取代并且每个R取代基任选地不同。当特定R基团存在于化学属(诸如式(I))的描述中时,罗马十进制符号可以用于区分该特定R基团的每种出现。例如,当存在多个R¹³取代基时,每个R¹³取代基可以被区分为R^{13.1}、R^{13.2}、R^{13.3}、R^{13.4}等,其中R^{13.1}、R^{13.2}、R^{13.3}、R^{13.4}等中的每一个在R¹³的定义范围内并且任选地不同。如本文中所使用的术语“一个/种(a/an)”意指一个或多个。另外,如本文所使用的,短语“被一个/种.取代”意指指定基团可以被所指名的取代基中的任何或全部取代基中的一者或多者取代。例如,当如烷基或杂芳基等基团“用未取代的C₁-C₂₀烷基或未取代的2元到20元杂烷基取代”时,所述基团可以含有一个或多个未取代的C₁-C₂₀烷基,和/或一个或多个未取代的2元到20元杂烷基。

[0079] 本文提供的化合物的描述受到本领域技术人员已知的化学键合原理的限制。因此,在基团可被多个取代基中的一个或多个取代时,选择此类取代以便符合化学连接原理并且得到并非固有地不稳定和/或将是本领域的普通技术人员已知的如可能在环境条件(如水性、中性和几种已知生理条件)下不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基按照本领域技术人员已知的化学连接原理经由环杂原子附接到分子的其余部分,从而避免固有不安定的化合物。

[0080] 术语“药学上可接受的盐”是指保留化合物的生物有效性和特性的盐,其用于药物不是生物学上或其它方面不期望的。在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或与其类似的基团,本文的化合物能够形成酸和/或碱盐。药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸形成。可以由其衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以由其衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可以由无机碱和有机碱形成。可以由其衍生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等;特别优选的是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可以由其衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺,其包括天然存在的取代的胺、环胺、碱性离子交换树脂等,具体地诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。许多此类盐是本领域已知的,如1987年9月11日公布的Johnston等人的W087/05297(以全文引用的方式并入本文)中所描述的。

[0081] “接触”根据其普通通常含义使用,并且是指允许至少两种不同物种(例如,化合物、生物分子或细胞)变得足够接近以反应、相互作用或物理触碰的过程。例如,接触包括允许化合物变得足够接近细胞以结合至细胞表面受体的过程。

[0082] 如本文中所使用的,“接触细胞”是指其中化合物或其它物质组合物与细胞直接接触或足够接近以在细胞中诱导所期望的生物效应的情况。

[0083] 如本文中所定义的,术语“抑制(inhibition)”、“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibiting)”等意指相对于不存在抑制剂时的活性或功能,不利地影响(例如降低)活性或功能。在实施例中,抑制意指相对于不存在抑制剂的生物分子的浓度或水平,不利地影响(例如降低)生物分子诸如蛋白质或mRNA的浓度或水平。例如,抑制包括降低细胞中mRNA表达的水平。在实施例中,抑制是指特定生物分子靶标诸如蛋白质靶标或mRNA靶标的活性的降低。因此,抑制包括至少部分、部分地或完全地阻断刺激;降低、防止或延迟活化;或灭活、脱敏或下调信号转导或酶活性或生物分子的量。在实施例中,抑制是指由直接相互作用(例如抑制剂结合至靶标蛋白)导致的靶标生物分子活性的降低。在实施例中,抑制是指来自间接相互作用(例如,抑制剂结合至活化靶标蛋白的蛋白,从而防止靶标蛋白活化)的靶标生物分子活性的降低。

[0084] 术语“抑制剂”还指能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的化合物、组合物或物质。例如,与不存在抑制剂的对照相比,抑制剂可以使表达或活性降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。抑制剂包括例如合成或生物分子,诸如寡核苷酸。

[0085] 本文中所使用的术语“表达”和“基因表达”是指涉及核酸翻译为蛋白质的步骤,其包括mRNA表达和蛋白质表达。可以使用用于检测核酸或蛋白质的常规技术(例如,PCR、ELISA、Southern印迹、蛋白质印迹(Westernblotting)、流式细胞术、FISH、免疫荧光、免疫组化)来检测表达。

[0086] “有效量”是相对于不存在化合物而言足以使化合物实现所规定目的的量(例如实现其施用的效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、减少信号传导途径或减少疾病或病症的一种或多种症状)。如本文所使用,“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂,降低酶的活性所需的拮抗剂的量。如本文所使用,“功能破坏量”是指相对于不存在拮抗剂,破坏酶或蛋白质的功能所需的拮抗剂的量。

[0087] 本文中所使用的术语“体内”意指在受试者体内发生的过程。

[0088] 本文中所使用的术语“受试者”意指选择用于治疗或疗法的人或非人动物。在实施例中,受试者是人。

[0089] 本文中所使用的术语“离体”意指在分离的组织或细胞中体外发生的过程,其中经处理的组织或细胞包含原始细胞。如本领域已知的,在该过程中使用的任何介质可以是水性的和无毒的,以便不使组织或细胞无活力。在实施例中,离体过程在体外使用原始细胞进行。

[0090] 术语“施用”意指向受试者提供药剂或组合物,并且包括由医学专业人员进行施用和自我施用。

[0091] 术语“治疗”意指应用用于改善至少一种指示物或疾病或病症的一种或多种特定程序。在实施例中,特定程序是施用一种或多种药剂。

[0092] 术语“调节”在本文中以本领域普通技术人员所理解的普通含义使用,并且因此是指变化或改变一种或多种特性的行为。例如,在调节剂对靶标分子的作用的情况下,调节意指通过增加或减少靶标分子的特性或功能或靶标分子的量来改变。疾病的调节剂减少目标

疾病的症状、原因或特征。

[0093] 术语“核酸”意指含有共价连接在一起的至少两个核苷酸单体的化合物。核酸包括多核苷酸和寡核苷酸,该寡核苷酸包括双链寡核苷酸和单链寡核苷酸,及其修饰形式。

[0094] 术语“多核苷酸”意指较长长度的核酸,例如长度为200、300、500、1000、2000、3000、5000、7000或10,000个核苷酸。多核苷酸的非限制性实例包括基因、基因片段、外显子、内含子、基因间DNA(包括但不限于异色DNA)、信使RNA(mRNA)、长非编码RNA、转移RNA、核糖体RNA、核酶、cDNA、重组多核苷酸、分支多核苷酸、质粒、载体、序列的分离DNA和序列的分离RNA。可用于本公开的方法中的多核苷酸可包括天然核酸序列和其变体、人工核酸序列或此类序列的组合。

[0095] 术语“寡核苷酸”意指长度较短的核酸,例如长度小于100个核苷酸。寡核苷酸可以是单链或双链的。寡核苷酸可以包含天然存在的核糖核苷酸、天然存在的脱氧核糖核苷酸和/或对天然存在的末端、糖、核碱基和/或核苷酸间键具有一个或多个修饰的核苷酸。寡核苷酸的非限制性实例包括双链寡核苷酸、单链寡核苷酸、反义寡核苷酸、小干扰RNA(siRNA)、微RNA模拟物、短发夹RNA(shRNA)、单链小干扰RNA(ssRNAi)、RNaseH寡核苷酸、抗微RNA寡核苷酸、空间阻断寡核苷酸、外显子跳跃寡核苷酸、CRISPR指导RNA和适体。

[0096] 术语“单链寡核苷酸”意指不杂交至互补链的寡核苷酸。单链寡核苷酸的非限制性实例包括单链小干扰RNA(ssRNAi)、RNaseH寡核苷酸(化学修饰以引发RNaseH介导的靶标RNA降解的寡核苷酸)、抗微RNA寡核苷酸(与微RNA互补的寡核苷酸)、空间阻断寡核苷酸(干扰靶标RNA活性而不降解靶标RNA的寡核苷酸)、外显子跳跃寡核苷酸(杂交至外显子退火位点并且改变剪接的寡核苷酸)、CRISPR指导RNA和适体。

[0097] 术语“杂交”意指一种核酸与另一种核酸基于核碱基序列互补性的退火。在实施例中,反义链杂交至有义链。在实施例中,反义链杂交至靶标mRNA序列。

[0098] 术语“互补”意指具有经由氢键非共价配对的能力的核碱基。

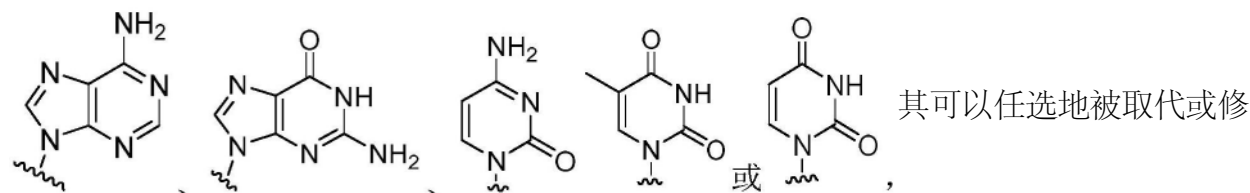
[0099] 术语“完全互补”意指第一核酸的每个核碱基与第二核酸的每个核碱基互补。在实施例中,反义链与其靶标mRNA完全互补。在实施例中,双链寡核苷酸的有义链和反义链在它们的整个长度上是完全互补的。在实施例中,双链寡核苷酸的有义链和反义链在siRNA的双链区的整个长度上是完全互补的,并且任一条链的一个或两个末端包含单链核苷酸。

[0100] 术语“核苷”意指核碱基和呋喃戊糖(例如核糖或脱氧核糖)的单体。核苷可以在核碱基和/或和糖上被修饰。在实施例中,核苷是脱氧核糖核苷。在实施例中,核苷是核糖核苷。

[0101] 术语“核苷酸”意指共价连接至呋喃戊糖基糖的5'-碳处的磷酸基团的核苷。核苷酸可以在一个或多个核碱基、糖或磷酸基团上被修饰。核苷酸可以具有直接或通过连接体附接的配体。在实施例中,核苷酸是脱氧核糖核苷酸。在实施例中,核苷酸是核糖核苷酸。

[0102] 术语“核碱基”意指核苷或核苷酸的杂环碱基部分。核碱基的非限制性实例包括胞嘧啶或其衍生物(例如,胞嘧啶类似物)、鸟嘌呤或其衍生物(例如,鸟嘌呤类似物)、腺嘌呤或其衍生物(例如,腺嘌呤类似物)、胸腺嘧啶或其衍生物(例如,胸腺嘧啶类似物)、尿嘧啶或其衍生物(例如,尿嘧啶类似物)、次黄嘌呤或其衍生物(例如,次黄嘌呤类似物)、黄嘌呤或其衍生物(例如黄嘌呤类似物)、7-甲基鸟嘌呤或其衍生物(例如7-甲基鸟嘌呤类似物)、脱氮腺嘌呤或其衍生物(例如脱氮腺嘌呤类似物)、脱氮鸟嘌呤或其衍生物(例如脱氮鸟嘌呤类似物)。

呤)、脱氮次黄嘌呤或其衍生物、5,6-二氢尿嘧啶或其衍生物(例如5,6-二氢尿嘧啶类似物)、5-甲基胞嘧啶或其衍生物(例如5-甲基胞嘧啶类似物),或5-羟甲基胞嘧啶或其衍生物(例如5-羟甲基胞嘧啶类似物)部分。在实施例中,核碱基是腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、可可碱、咖啡因、尿酸或异鸟嘌呤,其可以任选地被取代或修饰。在实施例中,核碱基是



饰。

[0103] 术语“修饰的核苷酸”意指相对于天然存在的核苷酸具有一个或多个修饰的核苷酸。修饰可以存在于核苷酸的核苷间连键、核碱基和/或糖部分中。由于期望的特性,诸如例如增强的细胞摄取、增强的对其它寡核苷酸或核酸靶标的亲和力、在核酸酶存在下增加的稳定性,和/或减少的免疫刺激,可以相对于未修饰的形式选择修饰的核苷酸。修饰的核苷酸可以具有修饰的糖部分和未修饰的磷酸基团。修饰的核苷酸可以具有未修饰的糖部分和修饰的磷酸基团。修饰的核苷酸可以具有修饰的糖部分和未修饰的核碱基。修饰的核苷酸可以具有修饰的糖部分和修饰的磷酸基团。核酸、多核苷酸和寡核苷酸可以包含一个或多个修饰的核苷酸。

[0104] 如本文中所使用的术语“补体”是指能够与互补核苷酸或核苷酸序列碱基配对的核苷酸(例如, RNA或DNA)或核苷酸序列。如本文所描述且如本领域公知的,腺苷的互补(匹配)核苷酸是胸苷,并且鸟嘌呤的互补(匹配)核苷酸是胞嘧啶。因此,补体可包括与第二核酸序列的对应互补核苷酸碱基配对的核苷酸序列。补体的核苷酸可与第二核酸序列的核苷酸部分或完全地匹配。当补体的核苷酸与第二核酸序列的每个核苷酸完全匹配时,补体与第二核酸序列的每个核苷酸形成碱基对。当补体的核苷酸与第二核酸序列的核苷酸部分匹配时,仅补体的一些核苷酸与第二核酸序列的核苷酸形成碱基对。互补序列的实例包括编码和非编码序列,其中非编码序列含有编码序列的互补核苷酸,由此形成编码序列的补体。互补序列的另一个实例是有义和反义序列,其中有义序列含有反义序列的互补核苷酸,由此形成反义序列的补体。

[0105] 如本文中所描述的,序列的互补性可以是部分的,其中仅一些核酸根据碱基配对匹配,或完全的,其中所有核酸根据碱基配对匹配。因此,彼此互补的两个序列可以具有参与核碱基配对的指定百分比的核苷酸(即,在指定区域上约60%互补性,优选65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高互补性)。

[0106] “杂交”应意指基于公知的序列互补性原理,一个单链核酸(诸如引物)与另一个核酸的退火。在一个实施例中,另一种核酸是单链核酸。核酸之间杂交的倾向取决于其miliu的温度和离子强度、核酸的长度和互补性程度。这些参数对杂交的影响描述于例如 Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T, 《分子克隆:实验室手册 (Molecular cloning: a laboratory manual)》, 纽约冷泉港实验室出版社 (Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York) (1989)。如本文所使用的,引物或DNA延伸产物的杂交分别可通过与可用的核苷酸或能够与之形成磷酸二酯键的核苷酸类似物产生磷酸二酯键来延伸。

[0107] 术语“相同”或“同一性”百分比在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中是指相同的或具有指定百分比的氨基酸残基或相同的核苷酸的两个或更多个序列或子序列(即,至少60%同一性,或至少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%,或在由前述值中的任两个所定义的范围,当在比较窗口或指定区域上进行比较和比对以获得最大对应性时,在指定区域上的同一性)如使用具有以下所描述的默认参数的BLAST或BLAST2.0序列比较算法,或通过手动比对和视觉检查(参见例如NCBI网页等)所测量的。该定义还涉及或可以应用于测试序列的补体。所述定义还包含具有缺失和/或添加的序列,以及具有置换的序列。如以下所描述的,优选算法可以考虑间隙、插入等。用于确定序列同一性百分比的比对可以以本领域技术范围内的各种方式来实现,例如使用公开可用的计算机软件,如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign(DNASTAR)软件。用于测量比对的适当参数(包括在被比较的序列的全长内实现最大比对所需的任何算法)可以通过已知方法确定。

[0108] 术语“肌营养不良蛋白前mRNA”意指含有外显子1至79和侧翼内含子的肌营养不良蛋白转录物。人肌营养不良蛋白前mRNA由2019年7月17日创建的NCBI参考序列NG_012232.1定义的基因编码。

[0109] 术语“适于外显子跳跃”意指肌营养不良蛋白基因中的一个或多个突变,其导致读框在框架外,从而破坏前mRNA的翻译,导致不能产生功能性或半功能性肌营养不良蛋白。诱导含有此类突变的肌营养不良蛋白前mRNA的外显子跳跃恢复读框,允许产生功能性或半功能性肌营养不良蛋白。可以通过杜兴氏肌营养不良症的标准诊断检查来确定受试者是否具有适于外显子跳跃的突变(参见例如Bello等人,2016,《神经学》,87:401-409)。

[0110] 术语“退火位点”意指与寡核苷酸的核碱基序列互补的肌营养不良蛋白前mRNA的区域。退火位点由符号S#A/D(+/-x:+/-y)描述,其中“S”表示物种,“#”表示外显子数目,“A”指示剪接受体位点,“D”指示剪接供体位点,“x”和“y”指示退火坐标,“+”指示外显子核苷酸位置,并且“-”指示内含子核苷酸位置。作为包括剪接受体位点的退火位点的实例,A(-3+22)指示在指定外显子之前的内含子的最后三个核苷酸和指定外显子的前22个碱基。作为包括剪接供体位点的退火位点的实例,D(+5-20)指示指定外显子的最后五个核苷酸和指定外显子之后的内含子的前20个核苷酸。例如,退火位点H51A(+66+95)指示从人肌营养不良蛋白前mRNA的外显子51开始的第66个与第95个核苷酸之间的位点。有关肌营养不良蛋白基因内内含子和外显子位置的信息可以在Ensembl数据库中找到,列入基因记录ENSG00000198947。

[0111] 术语“内含子”意指基因编码序列侧翼的核苷酸序列。内含子在任一端具有两个不同的核苷酸。在5'端处,DNA核苷酸是“GT”(前mRNA中的GU),在3'端处,它们是“AG”。这些核苷酸是剪接位点的一部分。每个内含子含有发生剪接所必需的三个位点:剪接供体位点、剪接受体位点和剪接分支点。

[0112] 术语“外显子”意指基因的编码序列。

[0113] 术语“剪接供体位点”意指内含子的5'端处的剪接位点,其具有DNA中的序列“NGT”或前mRNA中的序列“NGU”(其中“N”是A、C、G、T或U),其中剪接发生在“G”之前。

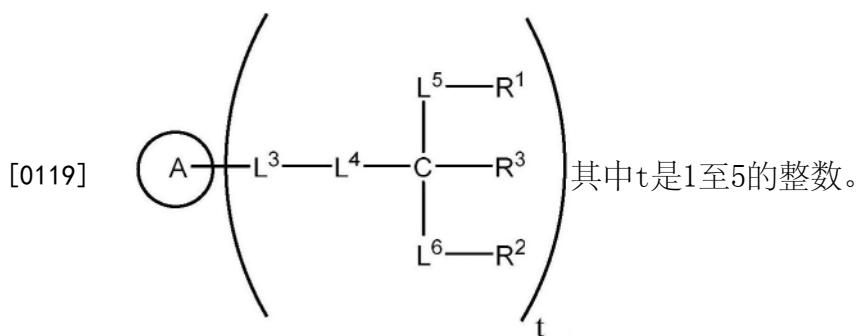
[0114] 术语“剪接受体位点”意指内含子的3'端处的剪接位点,其具有序列“NAGNN”(其中“N”是A、C、G、T或U),其中剪接发生在“G”之后。“AG”序列指示内含子的末端。

[0115] 术语“外显子剪接增强子”或“ESE”意指SR蛋白结合以促进外显子剪接位点识别的非剪接位点。

[0116] 术语“剪接分支点”意指通过促进分支RNA套索的形成而参与剪接的内含子的核苷酸。

[0117] 化合物

[0118] 在一方面,该化合物具有式(IV):



[0120] 在实施例中,t是1。在实施例中,t是2。在实施例中,t是3。在实施例中,t是4。在实施例中,t是5。

[0121] A是具有与肌营养不良蛋白前mRNA互补的核碱基序列的单链寡核苷酸。

[0122] L^3 和 L^4 独立地是键、 $-N(R^{23})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{24})-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-O-P(O)(S)-O-$ 、 $-O-P(O)(R^{25})-O-$ 、 $-O-P(S)(R^{25})-O-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-S-S-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基。每个 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{10} 烷基。

[0123] L^5 是 $-L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-$ 并且 L^6 是 $-L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-$ 。 L^{5A} 、 L^{5B} 、 L^{5C} 、 L^{5D} 、 L^{5E} 、 L^{6A} 、 L^{6B} 、 L^{6C} 和 L^{6E} 独立地是键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基。

[0124] R^1 和 R^2 独立地是未取代的 C_1-C_{25} 烷基,其中 R^1 和 R^2 中的至少一个是未取代的 C_9-C_{19} 烷基。在实施例中, R^1 和 R^2 独立地是未取代的 C_1-C_{20} 烷基,其中 R^1 和 R^2 中的至少一个是未取代的 C_9-C_{19} 烷基。

[0125] R^3 是氢、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0126] 在实施例中,一个 L^3 在3'端处附接至单链寡核苷酸的3'碳。

[0127] 在实施例中,一个 L^3 在单链寡核苷酸的3'端处附接至单链寡核苷酸的3'氮(例如,吗啉代部分的3'氮)。

[0128] 在实施例中,一个 L^3 在5'端处附接至单链寡核苷酸的5'碳。

[0129] 在实施例中,一个 L^3 在5'端处附接至单链寡核苷酸的6'碳(例如,吗啉代部分的6'碳)。

[0130] 在实施例中,一个 L^3 附接至单链寡核苷酸的2'碳。在实施例中,一个 L^3 在5'端处附接至单链寡核苷酸的2'碳。在实施例中,一个 L^3 在3'端处附接至单链寡核苷酸的2'碳。

[0131] 在实施例中,一个 L^3 附接至单链寡核苷酸的核碱基。在实施例中,一个 L^3 在3'端处附接至单链寡核苷酸的核碱基。在实施例中,一个 L^3 在5'端处附接至单链寡核苷酸的核碱基。

[0132] 在实施例中, L^3 是键、 $-N(R^{23})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{24})-$ 、 $-OP(O)_2-$ 、 $-O-P(O)(S)-$ 、 $-O-P(O)(R^{25})-$ 、 $-O-P(S)(R^{25})-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-S-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基。

[0133] 在实施例中, L^3 是键。在实施例中, L^3 是 $-N(R^{23})-$ 。在实施例中, L^3 是 $-O-$ 或 $-S-$ 。在实施例中, L^3 是 $-C(O)-$ 。在实施例中, L^3 是 $-N(R^{23})C(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{24})-$ 。在实施例中, L^3 是 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 。在实施例中, L^3 是 $-C(O)O-$ 或 $-OC(O)-$ 。在实施例中, L^3 是 $-N(R^{23})C(O)O-$ 或 $-OC(O)N(R^{24})-$ 。在实施例中, L^3 是 $-OP(O)_2-$ 、 $-O-P(O)(S)-$ 、 $-O-P(O)(R^{25})-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 或 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 。在实施例中, L^3 是 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 或 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 。在实施例中, L^3 是 $-S-S-$ 。

[0134] 在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^3 独立地是取代的亚烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^3 独立地是未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的 C_1-C_{23} 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的 C_1-C_{23} 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的 C_1-C_{23} 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的亚乙基。在实施例中, L^3 独立地是取代的亚乙基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的亚甲基。在实施例中, L^3 独立地是取代的亚甲基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的亚甲基。

[0135] 在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的亚杂烷基(例如,2至23元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中, L^3 独立地是取代的亚杂烷基(例如,2至23元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中, L^3 独立地是未取代的亚杂烷基(例如,2至23元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例

中, L^3 独立地是取代或未取代的2至23元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的2至23元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的2至23元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代或未取代的4至5元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是取代的4至5元亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是未取代的4至5元亚杂烷基。

[0136] 在实施例中, L^4 是键、 $-N(R^{23})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{24})-$ 、 $-OP(O)_2-$ 、 $-O-P(O)(S)-$ 、 $-O-P(O)(R^{25})-$ 、 $-O-P(S)(R^{25})-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-S-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基。

[0137] 在实施例中, L^4 是键。在实施例中, L^4 是 $-N(R^{23})-$ 。在实施例中, L^4 是 $-O-$ 或 $-S-$ 。在实施例中, L^4 是 $-C(O)-$ 。在实施例中, L^4 是 $-N(R^{23})C(O)-$ 或 $-C(O)N(R^{24})-$ 。在实施例中, L^4 是 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 。在实施例中, L^4 是 $-C(O)O-$ 或 $-OC(O)-$ 。在实施例中, L^4 是 $-N(R^{23})C(O)O-$ 或 $-OC(O)N(R^{24})-$ 。在实施例中, L^4 是 $-OP(O)_2-$ 、 $-O-P(O)(S)-$ 、 $-O-P(O)(R^{25})-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 或 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 。在实施例中, L^4 是 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-N-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 或 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-$ 、 $-O-$ 。在实施例中, L^4 是 $-S-S-$ 。

[0138] 在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^4 独立地是取代的亚烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^4 独立地是未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的 C_1-C_{23} 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的 C_1-C_{23} 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的 C_1-C_{23} 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的亚乙基。在实施例中, L^4 独立地是取代的亚乙基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的亚甲基。在实施例中, L^4 独立地是取代的亚甲基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的亚甲基。

[0139] 在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的亚杂烷基(例如, 2至23元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中, L^4 独立地是取代的亚杂烷基(例如, 2至23元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中, L^4 独立地是未取代的亚杂烷基(例如, 2至23元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的2至23元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的2至23元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的2至23元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代或未取代的4至5元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是取代的4至5元亚杂烷基。在实施例中, L^4 独立地是未取代的4至5元亚杂烷基。

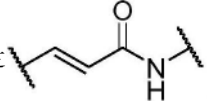
[0140] R^{23} 独立地是氢或未取代的烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^{23} 独立地是氢。在实施例中, R^{23} 独立地是未取代的 C_1-C_{23} 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{10} 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_2 烷基。

[0141] R^{24} 独立地是氢或未取代的烷基(例如, C_1-C_{24} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^{24} 独立地是氢。在实施例中, R^{24} 独立地是未取代的 C_1-C_{24} 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{10} 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_2 烷基。

[0142] R^{25} 独立地是氢或未取代的烷基(例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^{25} 独立地是氢。在实施例中, R^{25} 独立地是未取代的 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{10} 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_2 烷基。

[0143] 在实施例中, L^3 和 L^4 独立地是键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OP(O)₂-O-、-O-P(O)(S)-O-、-O-P(O)(CH₃)-O-、-O-P(S)(CH₃)-O-、-O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-、-O-P(O)(N(CH₃)₂)-O-、-O-P(S)(N(CH₃)₂)-N-、-O-P(S)(N(CH₃)₂)-O-、-P(O)(N(CH₃)₂)-N-、-P(O)(N(CH₃)₂)-O-、-P(S)(N(CH₃)₂)-N-、-P(S)(N(CH₃)₂)-O-、取代或未取代的亚烷基或者取代或未取代的亚杂烷基。在实施例中, L^3 独立地是键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OP(O)₂-O-、-O-P(O)(S)-O-、-O-P(O)(CH₃)-O-、-O-P(S)(CH₃)-O-、-O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-、-O-P(O)(N(CH₃)₂)-O-、-O-P(S)(N(CH₃)₂)-N-、-O-P(S)(N(CH₃)₂)-O-、-P(O)(N(CH₃)₂)-N-、-P(O)(N(CH₃)₂)-O-、-P(S)(N(CH₃)₂)-N-、-P(S)(N(CH₃)₂)-O-、取代或未取代的亚烷基或者取代或未取代的亚杂烷基。

(CH₃)₂ -O-、-O-P(S) (N(CH₃)₂) -N-、-O-P(S) (N(CH₃)₂) -O-、-P(O) (N(CH₃)₂) -N-、-P(O) (N(CH₃)₂) -O-、-P(S) (N(CH₃)₂) -N-、-P(S) (N(CH₃)₂) -O-、取代或未取代的亚烷基或者取代或未取代的亚杂烷基。在实施例中, L⁴独立地是键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OP(O)₂-O-、-O-P(O) (S) -O-、-O-P(O) (CH₃) -O-、-O-P(S) (CH₃) -O-、-O-P(O) (N(CH₃)₂) -N-、-O-P(O) (N(CH₃)₂) -O-、-O-P(S) (N(CH₃)₂) -N-、-O-P(S) (N(CH₃)₂) -O-、-P(O) (N(CH₃)₂) -N-、-P(O) (N(CH₃)₂) -O-、-P(S) (N(CH₃)₂) -N-、-P(S) (N(CH₃)₂) -O-、取代或未取代的亚烷基或者取代或未取代的亚杂烷基。

[0144] 在实施例中, L³独立地是 。在实施例中, L³独立地是 -OP(O)₂-O-。在实施例中, L³独立地是 -O-P(O) (S) -O-。在实施例中, L³独立地是 -O-。在实施例中, L³独立地是 -S-。

[0145] 在实施例中, L³附接至吗啉代部分的3'氮。在实施例中, L³独立地是 -C(O)-。在实施例中, L³附接至吗啉代部分的6'碳。在实施例中, L³独立地是 -O-P(O) (N(CH₃)₂) -N-。在实施例中, L³独立地是 -O-P(O) (N(CH₃)₂) -O-。在实施例中, L³独立地是 -P(O) (N(CH₃)₂) -N-。在实施例中, L³独立地是 -P(O) (N(CH₃)₂) -O-。

[0146] 在实施例中, L⁴独立地是取代或未取代的亚烷基或者取代或未取代的亚杂烷基。在实施例中, L⁴独立地是 -L⁷-NH-C(O)- 或 -L⁷-C(O)-NH-。在实施例中, L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中, L⁷独立地是取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中, L⁷独立地是未取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。

[0147] 在实施例中, L⁴独立地是取代或未取代的亚杂烷基(例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L⁴独立地是取代的亚杂烷基(例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L⁴独立地是氧化取代的亚杂烷基(例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L⁴独立地是未取代的亚杂烷基(例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。

[0148] 在实施例中, L⁴独立地是 -L⁷-NH-C(O)- 或 -L⁷-C(O)-NH-; 以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中, L⁴独立地是 -L⁷-NH-C(O)-; 以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中, L⁴独立地是 -L⁷-C(O)-NH-; 以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。

[0149] 在实施例中, L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中, L⁷独立地是取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中, L⁷独立地是未取代的亚烷基(例如, C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中, L⁷独立地是取代或未取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中, L⁷独立地是取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中, L⁷独立地是羟基(OH)-取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中, L⁷独立地是羟甲基-取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中, L⁷独立地是未取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中, L⁷独立地是取代或未取代的C₁-C₁₂亚烷基。在实施例中, L⁷独立地是取代的C₁-C₁₂亚烷基。在实施例中, L⁷独立地是羟基(OH)-取代的C₁-C₁₂亚烷基。在实施例中, L⁷独立地是羟

甲基-取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_2 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的 C_1-C_2 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_1-C_2 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_2 亚烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的 C_1-C_2 亚烷基。

[0150] 在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。

[0151] 在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是未取代的 C_3-C_8 亚烷基。

[0152] 在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是未取代的 C_5-C_8 亚烷基。

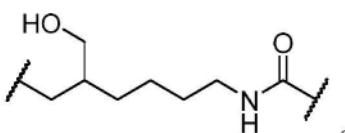
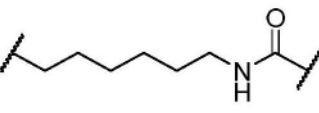
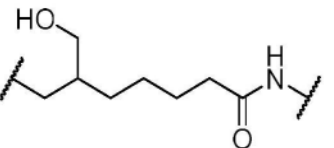
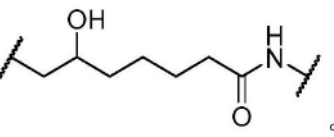
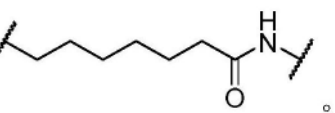
[0153] 在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚辛基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是取代的亚辛基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$;以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的亚辛基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的亚辛基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是未取代的亚辛基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的亚辛基。在

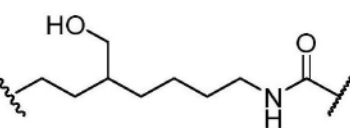
实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是未取代的亚辛基。

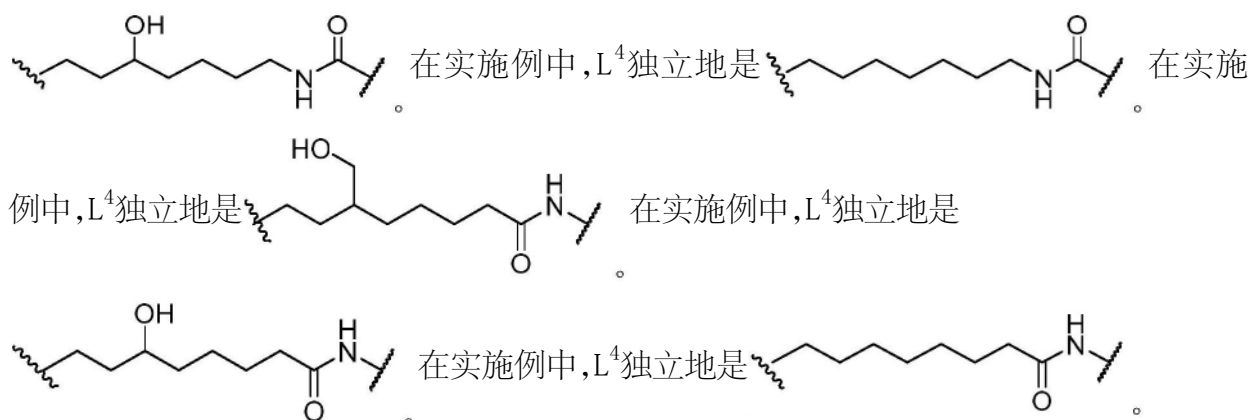
[0154] 在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚庚基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 并且 L^7 独立地是取代的亚庚基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) - 取代的亚庚基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的亚庚基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) - 取代的亚庚基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是羟甲基 - 取代的亚庚基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是未取代的亚庚基。

[0155] 在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚己基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的亚己基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) - 取代的亚己基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的亚己基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) - 取代的亚己基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是羟甲基 - 取代的亚己基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是未取代的亚己基。

[0156] 在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚戊基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的亚戊基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) - 取代的亚戊基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的亚戊基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) - 取代的亚戊基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是羟甲基 - 取代的亚戊基。在实施例中, L^4 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 以及 L^7 独立地是未取代的亚戊基。

[0157] 在实施例中, L^4 独立地是  在实施例中, L^4 独立地是  在实施例中, L^4 独立地是  在实施例中, L^4 独立地是  在实施例中, L^4 独立地是 。

[0158] 在实施例中, L^4 独立地是  在实施例中, L^4 独立地是



[0159] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-L^7-C(O)-NH-$ 。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是未取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地为取代或未取代的亚杂烯基 (例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是取代的亚杂烯基 (例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元, 或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的亚杂烯基 (例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是未取代的亚杂烯基 (例如, 2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。

[0160] 在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至12元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至12元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的2至12元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至12元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至10元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至10元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的2至10元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至10元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至4元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至4元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的2至4元亚杂烷基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至4元亚杂烷基。

[0161] 在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至20元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至20元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是氧代取代的2至20元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至20元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至12元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至12元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是

氧取代的2至12元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至12元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至10元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至10元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是氧取代的2至10元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至10元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至8元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至8元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是氧取代的2至8元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至8元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至6元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至6元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是氧取代的2至6元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至6元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的2至4元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是取代的2至4元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是氧取代的2至4元亚杂烯基。在实施例中, L^7 独立地是未取代的2至4元亚杂烯基。

[0162] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-O-L^7-C(O)-NH-$ 。在实施例中, L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。

[0163] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$ 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。

[0164] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$ 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_3-C_8 亚烷基。

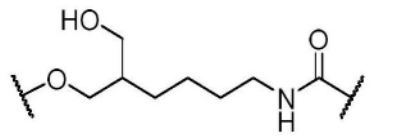
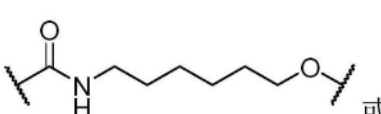
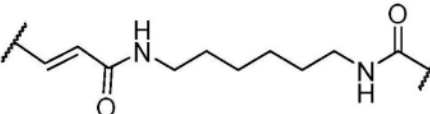
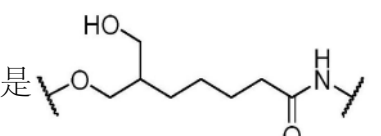
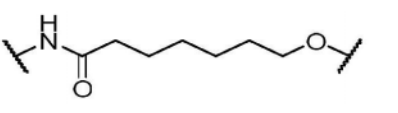
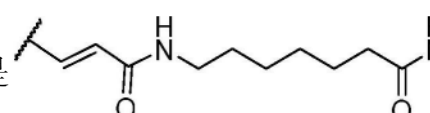
[0165] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$ 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_5-C_8 亚烷基。

[0166] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_1-

C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是羟甲基-取代的C₁-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是未取代的C₁-C₈亚烷基。

[0167] 在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是取代或未取代的C₃-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是取代的C₃-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是羟基(OH)-取代的C₃-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是羟甲基-取代的C₃-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是未取代的C₃-C₈亚烷基。

[0168] 在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是取代或未取代的C₅-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是取代的C₅-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是羟基(OH)-取代的C₅-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是羟甲基-取代的C₅-C₈亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是未取代的C₅-C₈亚烷基。

[0169] 在实施例中，-L³-L⁴-独立地是 、
 或  在实施例中，-L³-L⁴-独立地
 是  在实施例中，-L³-L⁴-独立地是 。
 在实施例中，-L³-L⁴-独立地是 。

[0170] 在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-OP(O)₂-O-L⁷-NH-C(O)-、-OP(O)(S)-O-L⁷-NH-C(O)-、-OP(O)₂-O-L⁷-C(O)-NH-或-OP(O)(S)-O-L⁷-C(O)-NH-。在实施例中，L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基(例如，C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-OP(O)₂-O-L⁷-NH-C(O)-或-OP(O)(S)-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-OP(O)₂-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-OP(O)(S)-O-L⁷-NH-C(O)-；以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-OP(O)₂-O-L⁷-C(O)-NH-or-OP(O)(S)-O-L⁷-C(O)-NH-；以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-OP(O)₂-O-L⁷-C(O)-NH-；以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基。在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-OP(O)(S)-O-L⁷-C(O)-NH-；以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基。

[0171] 在实施例中，-L³-L⁴-独立地是-OP(O)₂-O-L⁷-NH-C(O)-或-OP(O)₂-O-L⁷-C(O)-NH-；以及L⁷独立地是取代或未取代的亚烷基(例如，C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施

例如, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OPO_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施列中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OPO_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。

[0172] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。

[0173] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。

[0174] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH)-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。

[0175] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_3-C_8 亚烷基。

[0176] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH)-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_3-C_8 亚烷基。

[0177] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(=O)(OH)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(=O)(OH)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(=O)(OH)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) - 取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(=O)(OH)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基 - 取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(=O)(OH)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以

及L⁷独立地是未取代的C₅-C₈亚烷基。

[0178] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH)-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_5-C_8 亚烷基。

[0179] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH)-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。

[0180] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ 独立地是 $-OP(O)(S)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH)-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。

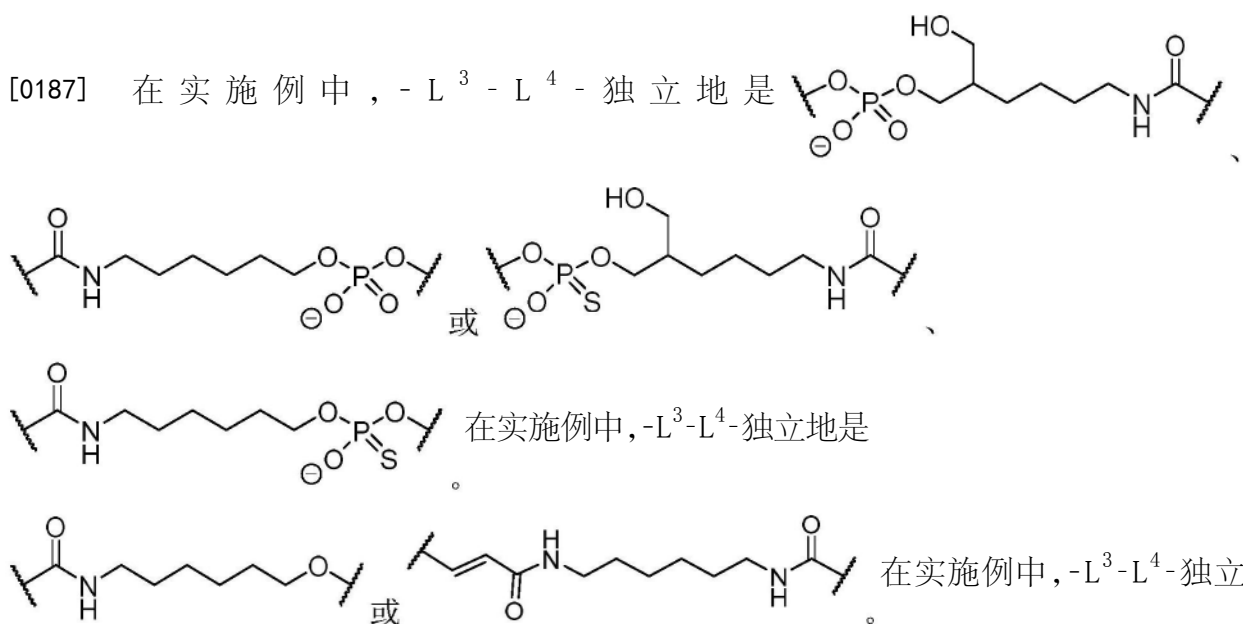
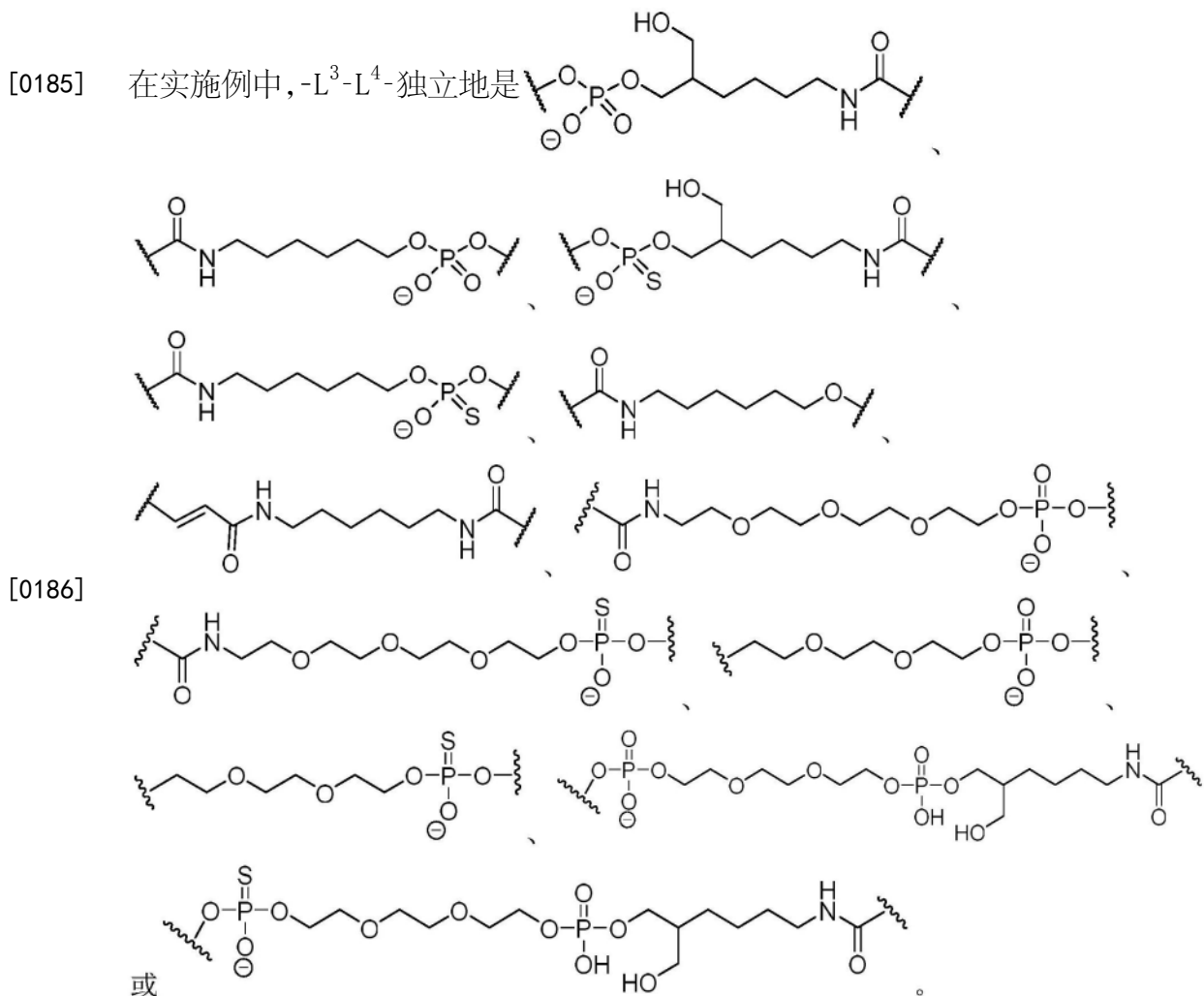
[0181] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O_2)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O_2)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O_2)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) -取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O_2)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O_2)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_3-C_8 亚烷基。

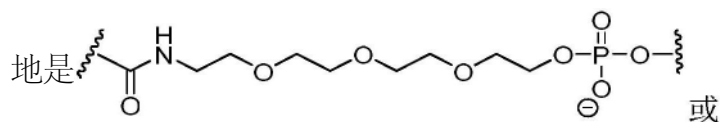
[0182] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH) - 取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_3-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_3-C_8 亚烷基。

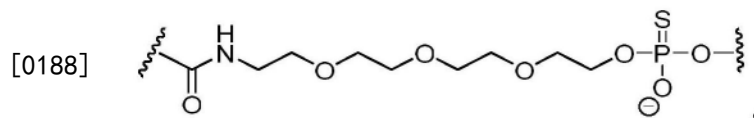
[0183] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟基 (OH)-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是未取代的 C_5-C_8 亚烷基。

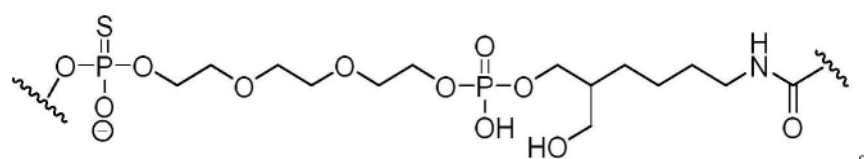
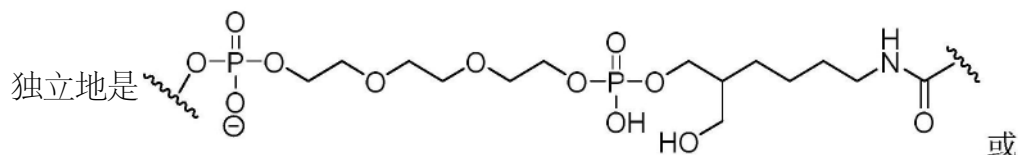
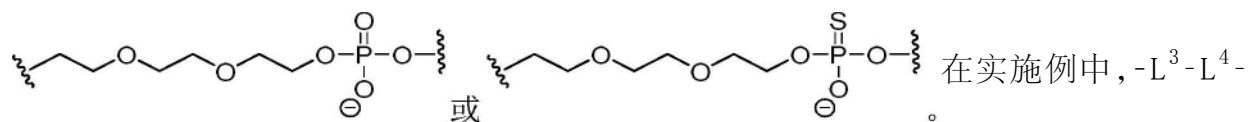
[0184] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独立地是取代或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$; 以及 L^7 独

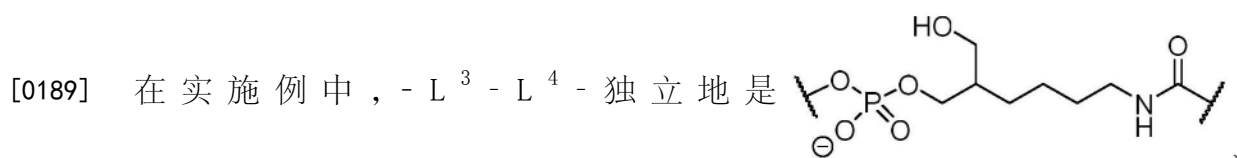
立地是取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中， $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ ；以及 L^7 独立地是羟基(OH)-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中， $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ ；以及 L^7 独立地是羟甲基-取代的 C_5-C_8 亚烷基。在实施例中， $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ ；以及 L^7 独立地是未取代的 C_5-C_8 亚烷基。

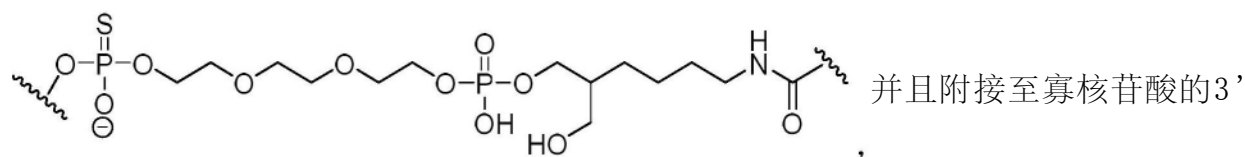
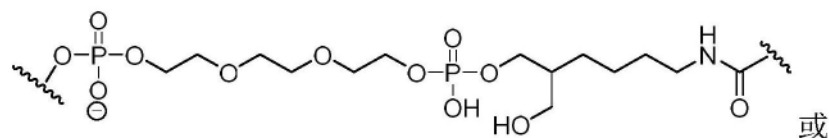
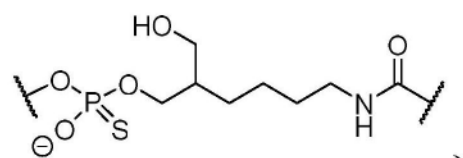




[0188]  在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是

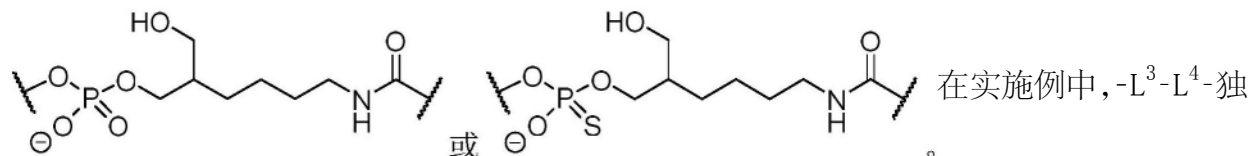


[0189] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是  、

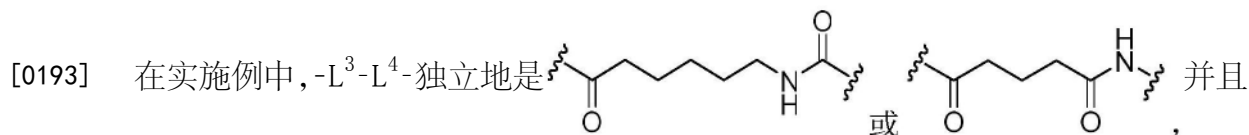
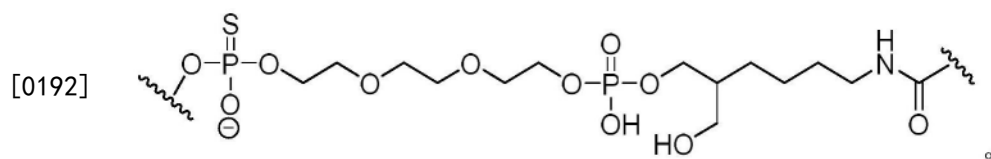
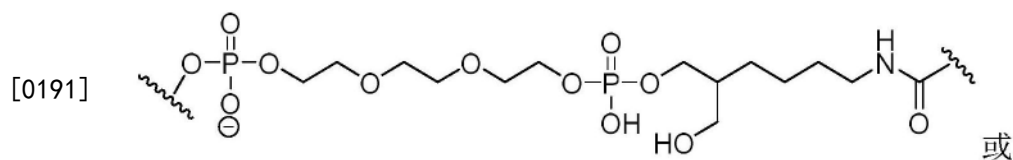


碳。

[0190] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是附接至寡核苷酸的3'碳的

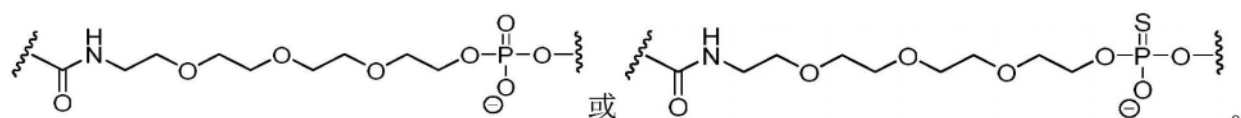
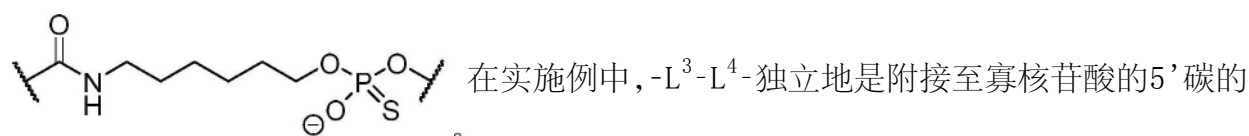
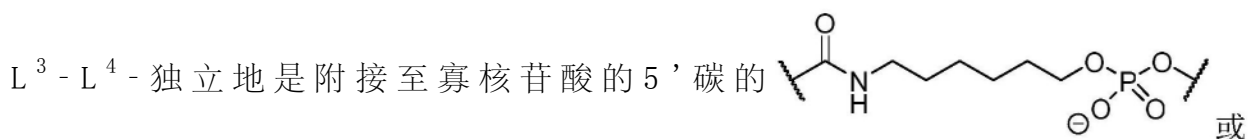
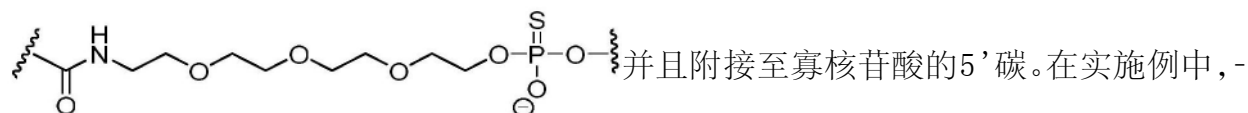
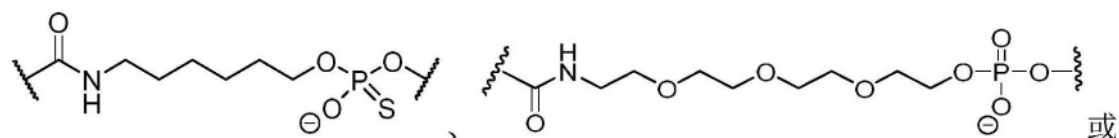
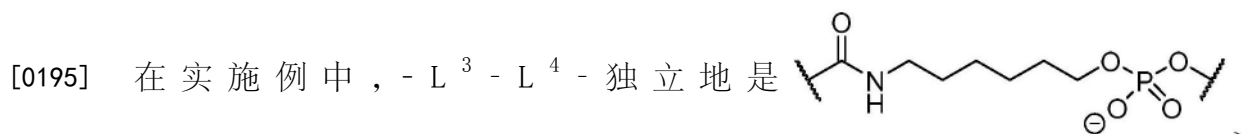
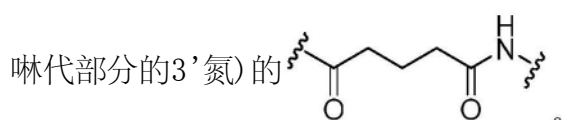
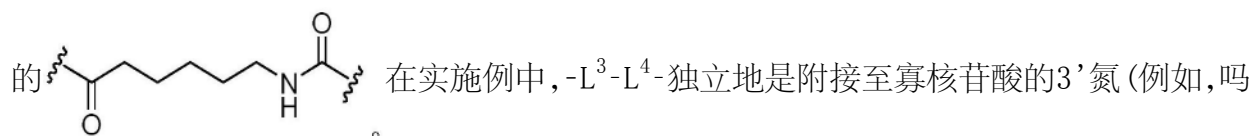


立地是附接至寡核苷酸的3'碳的

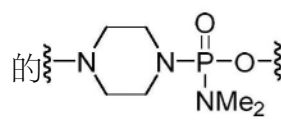
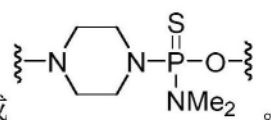


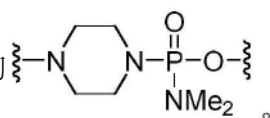
附接至寡核苷酸的3'氮(例如,吗啉代部分的3'氮)。

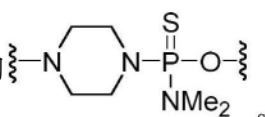
[0194] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是附接至寡核苷酸的3'氮(例如,吗啉代部分的3'氮)



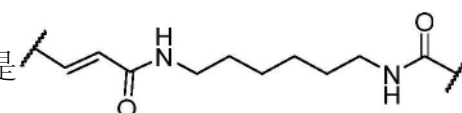
[0196] 在实施例中, $-L^3-L^4-$ 独立地是附接至寡核苷酸的6'碳(例如,吗啉代部分的6'碳)

的  或  在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是附接至寡核苷酸的

6' 碳 (例如, 吗啉代部分的 6' 碳) 的  在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是附接至

寡核苷酸的 6' 碳 (例如, 吗啉代部分的 6' 碳) 的 .

[0197] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地附接至寡核苷酸的核碱基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立

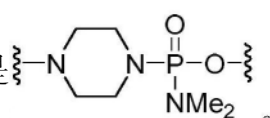
地是  并且附接至寡核苷酸的核碱基。

[0198] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -在 3' 端处附接至单链寡核苷酸的 3' 碳。

[0199] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -在 3' 端处附接至单链寡核苷酸的 3' 氮 (例如, 吗啉代部分的 3' 氮)。

[0200] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -在单链寡核苷酸的 5' 端处附接至单链寡核苷酸的 5' 碳。

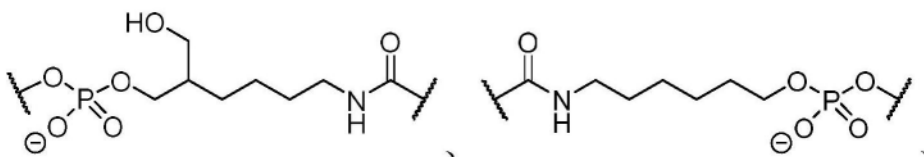
[0201] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -在其 5' 端处附接至单链寡核苷酸的 6' 碳 (例如, 吗啉代部分的

6' 碳)。在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是 .

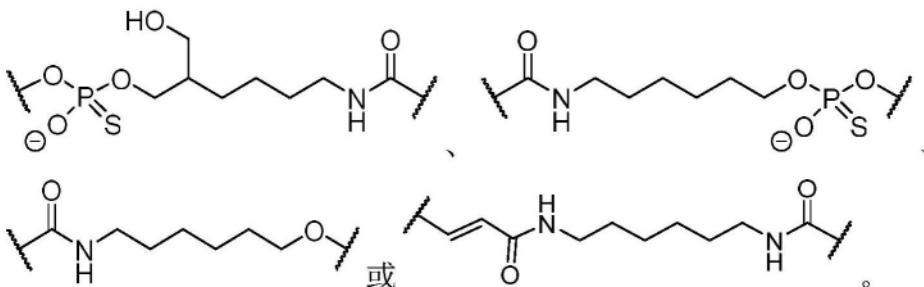
[0202] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -附接至单链寡核苷酸的 2' 碳。在实施例中, $-L^3-L^4$ -在 3' 端处附接至单链寡核苷酸的 2' 碳。在实施例中, $-L^3-L^4$ -在 5' 端处附接至单链寡核苷酸的 2' 碳。

[0203] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -附接至单链寡核苷酸的核碱基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -在其 3' 端处附接至单链寡核苷酸的核碱基。在实施例中, $-L^3-L^4$ -在其 5' 端处附接至单链寡核苷酸的核碱基。

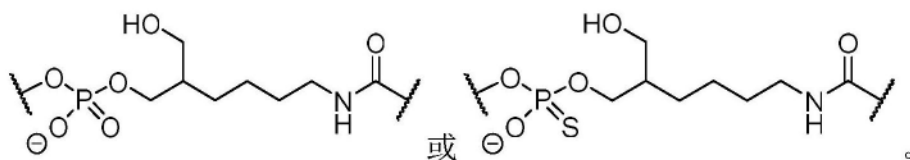
[0204] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是



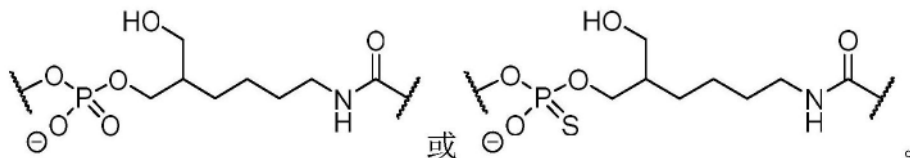
[0205]



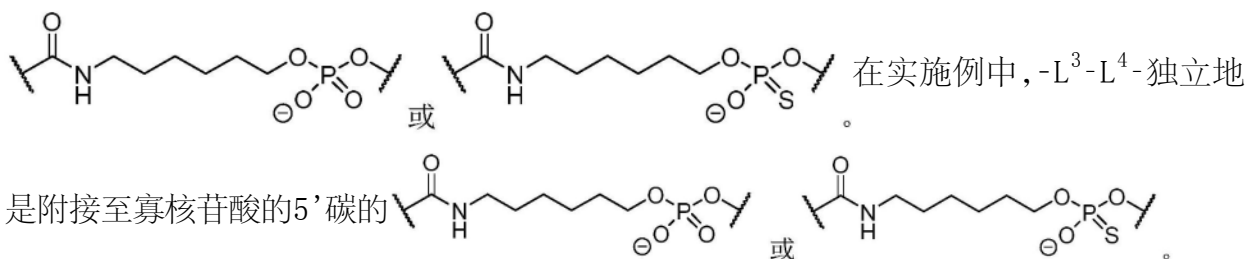
[0206] 在实施例中, $-L^3-L^4$ -独立地是附接至寡核苷酸的 3' 碳的



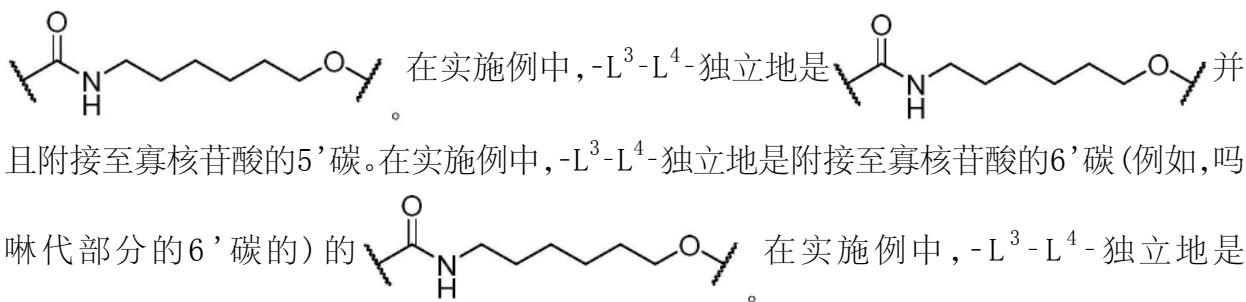
[0207] 在实施例中， $-L^3-L^4-$ 独立地是附接至寡核苷酸的 5' 碳的



[0208] 在实施例中， $-L^3-L^4-$ 独立地是附接至寡核苷酸的 3' 碳的

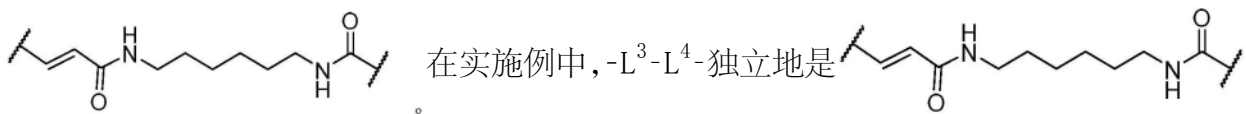


[0209] 在实施例中， $-L^3-L^4-$ 独立地是附接至寡核苷酸的 3' 碳的



并且附接至寡核苷酸的 2' 碳。

[0210] 在实施例中， $-L^3-L^4-$ 独立地是附接至寡核苷酸的 2' 碳的



并且附接至寡核苷酸的核碱基。

[0211] 在实施例中， R^3 独立地是氢、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。在实施例中， R^3 独立地是氢。在实施例中， R^3 独立地是 $-NH_2$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-OH$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-SH$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-C(O)H$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-C(O)NH_2$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-NHC(O)H$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-NHC(O)OH$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-NHC(O)NH_2$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-C(O)OH$ 。在实施例中， R^3 独立地是 $-OC(O)H$ 。在实施例中， R^3 独立地为 $-N_3$ 。

[0212] 在实施例中， R^3 独立地是取代或未取代的烷基（例如， C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、

C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,R³独立地是取代或未取代的C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R³独立地是取代的C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R³独立地是未取代的C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R³独立地是取代或未取代的C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R³独立地是取代的C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R³独立地是未取代的C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R³独立地是取代或未取代的C₁-C₈烷基。在实施例中,R³独立地是取代的C₁-C₈烷基。在实施例中,R³独立地是未取代的C₁-C₈烷基。在实施例中,R³独立地是取代或未取代的C₁-C₆烷基。在实施例中,R³独立地是取代的C₁-C₆烷基。在实施例中,R³独立地是未取代的C₁-C₆烷基。在实施例中,R³独立地是取代或未取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R³独立地是取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R³独立地是未取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R³独立地是取代或未取代的乙基。在实施例中,R³独立地是取代的乙基。在实施例中,R³独立地是未取代的乙基。在实施例中,R³独立地是取代或未取代的甲基。在实施例中,R³独立地是取代的甲基。在实施例中,R³独立地是未取代的甲基。

[0213] 在实施例中,L⁶独立地是-NHC(O)-。在实施例中,L⁶独立地是-C(O)NH-。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的亚杂烷基。

[0214] 在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的亚烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,L⁶独立地是取代的亚烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,L⁶独立地是未取代的亚烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的C₁-C₂₀亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的C₁-C₁₂亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的C₁-C₁₂亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的C₁-C₁₂亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的C₁-C₈亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的C₁-C₈亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的C₁-C₈亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的C₁-C₆亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的C₁-C₆亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的C₁-C₆亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的C₁-C₄亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的C₁-C₄亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的C₁-C₄亚烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的亚乙基。在实施例中,L⁶独立地是取代的亚乙基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的亚乙基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的亚甲基。在实施例中,L⁶独立地是取代的亚甲基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的亚甲基。

[0215] 在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中,L⁶独立地是取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中,L⁶独立地是未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代或未取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中,L⁶独立地是未取代的4至6元亚杂烷基。

在实施例中, L^6 独立地是取代或未取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^6 独立地是取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^6 独立地是未取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^6 独立地是取代或未取代的4至5元亚杂烷基。在实施例中, L^6 独立地是取代的4至5元亚杂烷基。在实施例中, L^6 独立地是未取代的4至5元亚杂烷基。

[0216] 在实施例中, L^{6A} 独立地是键或未取代的亚烷基; L^{6B} 独立地是键、-NHC(O)-或未取代的亚芳基; L^{6C} 独立地是键、未取代的亚烷基, 或未取代的亚芳基; L^{6D} 独立地是键或未取代的亚烷基; 以及 L^{6E} 独立地是键或-NHC(O)-。在实施例中, L^{6A} 独立地是键或未取代的亚烷基。在实施例中, L^{6B} 独立地是键、-NHC(O)-或未取代的亚芳基。在实施例中, L^{6C} 独立地是键、未取代的亚烷基, 或未取代的亚芳基。在实施例中, L^{6D} 独立地是键或未取代的亚烷基。在实施例中, L^{6E} 独立地是键或-NHC(O)-。

[0217] 在实施例中, L^{6A} 独立地是键或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^{6A} 独立地是未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{6A} 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^{6A} 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{6A} 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{6A} 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{6A} 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^{6A} 独立地是未取代的亚甲基。在实施例中, L^{6A} 独立地是键。

[0218] 在实施例中, L^{6B} 独立地是键。在实施例中, L^{6B} 独立地是-NHC(O)-。在实施例中, L^{6B} 独立地是未取代的亚芳基 (例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)。在实施例中, L^{6B} 独立地是未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基。在实施例中, L^{6B} 独立地是未取代的 C_6-C_{10} 亚芳基。在实施例中, L^{6B} 独立地是未取代的亚苯基。在实施例中, L^{6B} 独立地是未取代的亚萘基。在实施例中, L^{6B} 独立地是未取代的亚联苯基。

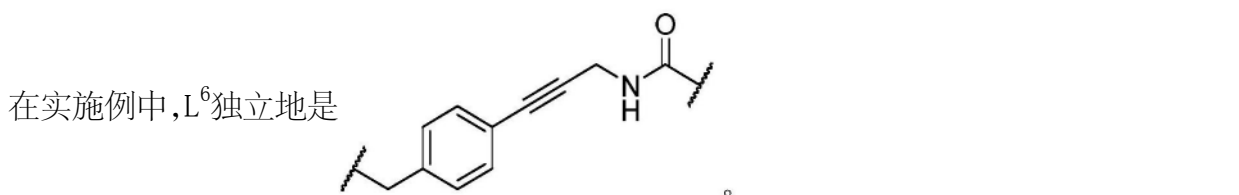
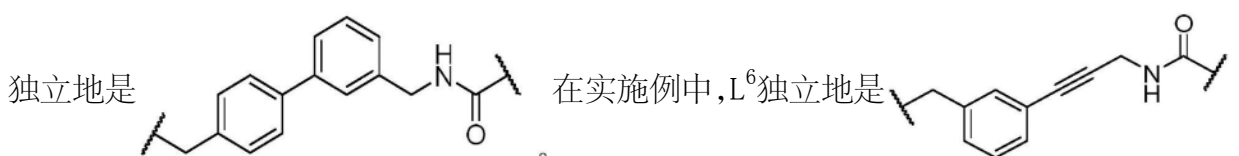
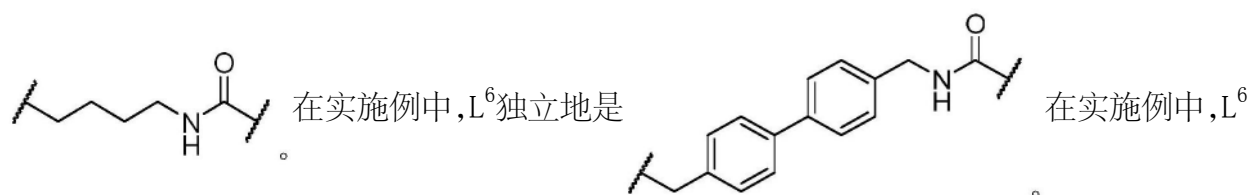
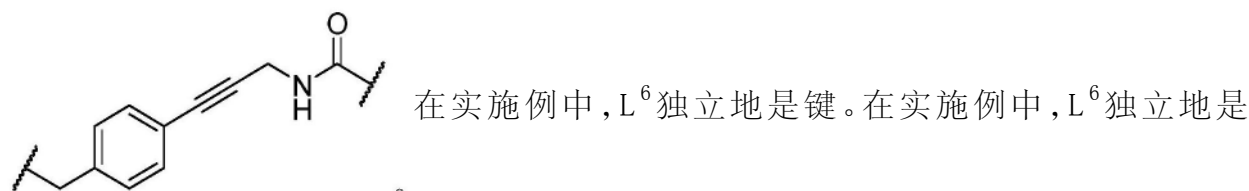
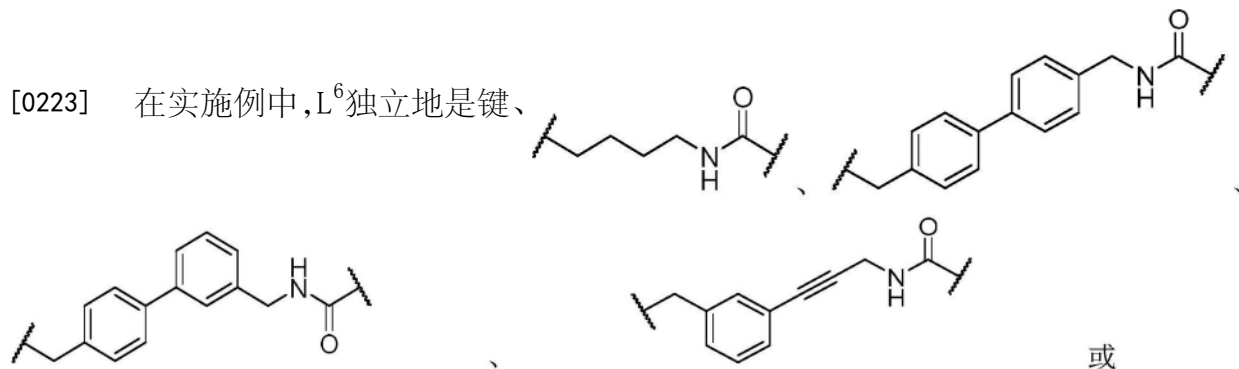
[0219] 在实施例中, L^{6C} 独立地是键或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。 L^{6C} 独立地是未取代的 C_2-C_8 亚炔基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的亚甲基。在实施例中, L^{6C} 独立地是键或未取代的亚炔基 (例如, C_2-C_{20} 、 C_2-C_{12} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、 C_2-C_4 或 C_2-C_2)。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_2-C_{20} 亚炔基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_2-C_{12} 亚炔基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_2-C_8 亚炔基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_2-C_6 亚炔基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_2-C_4 亚炔基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的亚乙炔基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的亚芳基 (例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的 C_6-C_{10} 亚芳基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的亚苯基。在实施例中, L^{6C} 独立地是未取代的亚萘基。在实施例中, L^{6C} 独立地是键。

[0220] 在实施例中, L^{6D} 独立地是键或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^{6D} 独立地是未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{6D} 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^{6A} 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{6D} 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{6D} 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{6D} 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^{6D} 独立地是未取代的亚甲基。在实施例中, L^{6D} 独立

地是键。

[0221] 在实施例中, L^{6E} 独立地是键。在实施例中, L^{6E} 独立地是 $-NHC(O)-$ 。

[0222] 在实施例中, L^{6A} 独立地是键或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{6B} 独立地是键、 $-NHC(O)-$ 或未取代的亚苯基。在实施例中, L^{6C} 独立地是键、未取代的 C_2-C_8 亚炔基, 或未取代的亚苯基。在实施例中, L^{6D} 独立地是键或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{6E} 独立地是键或 $-NHC(O)-$ 。



[0224] 在实施例中, L^5 独立地是 $-NHC(O)-$ 。在实施例中, L^5 独立地是 $-C(O)NH-$ 。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的亚杂烷基。

[0225] 在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^5 独立地是取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^5 独立地是未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中,

中, L^5 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的亚乙基。在实施例中, L^5 独立地是取代的亚乙基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的亚甲基。在实施例中, L^5 独立地是取代的亚甲基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的亚甲基。

[0226] 在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中, L^5 独立地是取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中, L^5 独立地是未取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的2至20元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的2至8元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的2至6元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的4至6元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的2至3元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代或未取代的4至5元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是取代的4至5元亚杂烷基。在实施例中, L^5 独立地是未取代的4至5元亚杂烷基。

[0227] 在实施例中, L^{5A} 独立地是键或未取代的亚烷基; L^{5B} 独立地是键、-NHC(O)-或未取代的亚芳基; L^{5C} 独立地是键、未取代的亚烷基, 或未取代的亚芳基; L^{5D} 独立地是键或未取代的亚烷基; 以及 L^{5E} 独立地是键或-NHC(O)-。在实施例中, L^{5A} 独立地是键或未取代的亚烷基。在实施例中, L^{5B} 独立地是键、-NHC(O)-或未取代的亚芳基。在实施例中, L^{5C} 独立地是键、未取代的亚烷基, 或未取代的亚芳基。在实施例中, L^{5D} 独立地是键或未取代的亚烷基。在实施例中, L^{5E} 独立地是键或-NHC(O)-。

[0228] 在实施例中, L^{5A} 独立地是键或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^{5A} 独立地是未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{5A} 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^{5A} 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{5A} 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{5A} 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{5A} 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^{5A} 独立地是未取代的亚甲基。在实施例中, L^{5A} 独立地是键。

[0229] 在实施例中, L^{5B} 独立地是键。在实施例中, L^{5B} 独立地是-NHC(O)-。在实施例中, L^{5B} 独立地是未取代的亚芳基 (例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)。在实施例中, L^{5B} 独立地是未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基。在实施例中, L^{5B} 独立地是未取代的 C_6-C_{10} 亚芳基。在实施例中, L^{5B} 独立地是未

取代的亚苯基。在实施例中, L^{5B} 独立地是未取代的亚萘基。

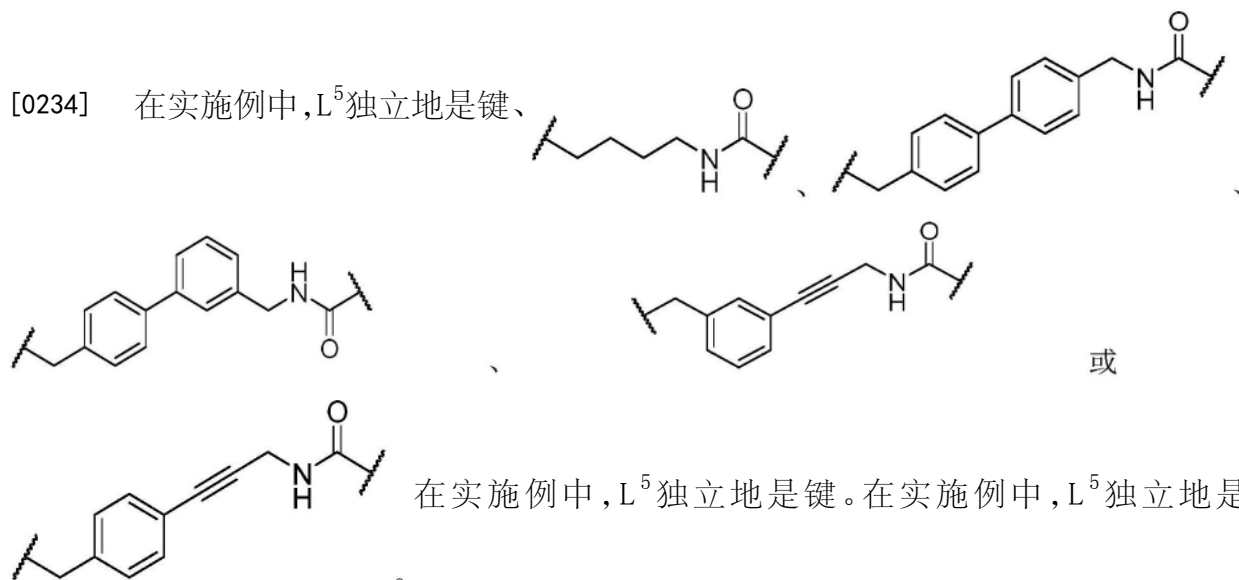
[0230] 在实施例中, L^{5C} 独立地是键或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。 L^{5C} 独立地是未取代的 C_2-C_8 亚炔基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的亚甲基。在实施例中, L^{5C} 独立地是键或未取代的亚炔基 (例如, C_2-C_{20} 、 C_2-C_{12} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、 C_2-C_4 或 C_2-C_2)。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_2-C_{20} 亚炔基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_2-C_{12} 亚炔基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_2-C_8 亚炔基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_2-C_6 亚炔基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_2-C_4 亚炔基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的亚乙炔基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的亚芳基 (例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的 C_6-C_{10} 亚芳基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的亚苯基。在实施例中, L^{5C} 独立地是未取代的亚萘基。在实施例中, L^{5C} 独立地是键。

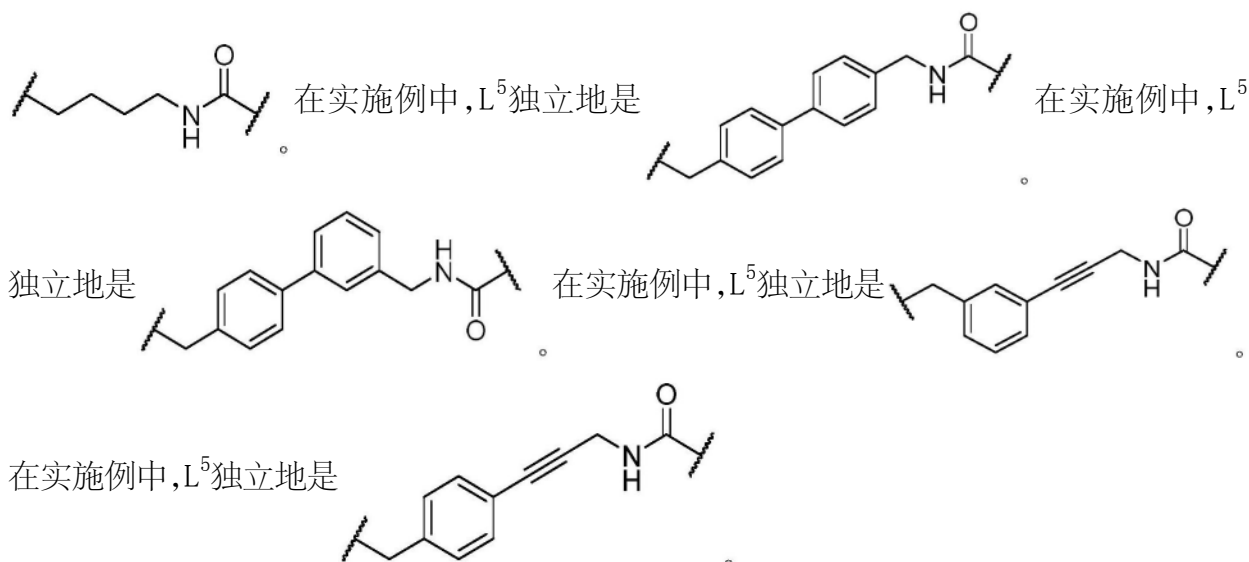
[0231] 在实施例中, L^{5D} 独立地是键或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^{5D} 独立地是未取代的 C_1-C_{20} 亚烷基。在实施例中, L^{5D} 独立地是未取代的 C_1-C_{12} 亚烷基。在实施例中, L^{5A} 独立地是未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{5D} 独立地是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在实施例中, L^{5D} 独立地是未取代的 C_1-C_4 亚烷基。在实施例中, L^{5D} 独立地是未取代的亚乙基。在实施例中, L^{5D} 独立地是未取代的亚甲基。在实施例中, L^{5D} 独立地是键。

[0232] 在实施例中, L^{5E} 独立地是键。在实施例中, L^{5E} 独立地是 $-NHC(O)-$ 。

[0233] 在实施例中, L^{5A} 独立地是键或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{5B} 独立地是键、 $-NHC(O)-$ 或未取代的亚苯基。在实施例中, L^{5C} 独立地是键、未取代的 C_2-C_8 亚炔基, 或未取代的亚苯基。在实施例中, L^{5D} 独立地是键或未取代的 C_1-C_8 亚烷基。在实施例中, L^{5E} 独立地是键或 $-NHC(O)-$ 。

[0234] 在实施例中, L^5 独立地是键、





[0235] 在实施例中, R^1 是未取代的烷基 (例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{17} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的无支链烷基 (例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{17} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和烷基 (例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{17} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和烷基 (例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{17} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。

[0236] 在实施例中, R^1 是未取代的 C_1-C_{17} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 $C_{11}-C_{17}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 $C_{13}-C_{17}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 $C_{14}-C_{15}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 C_{15} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 C_{14} 烷基。

[0237] 在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_1-C_{17} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 $C_{11}-C_{17}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 $C_{13}-C_{17}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 $C_{14}-C_{15}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_{14} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_{15} 烷基。

[0238] 在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_{17} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 $C_{11}-C_{17}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 $C_{13}-C_{17}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 $C_{14}-C_{15}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_{14} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_{15} 烷基。

[0239] 在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_{17} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 $C_{11}-C_{17}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 $C_{13}-C_{17}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 $C_{14}-C_{15}$ 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 C_{14} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 C_{15} 烷基。

[0240] 在实施例中, R^2 是未取代的烷基 (例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{17} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^2 是未取代的无支链烷基 (例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{17} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^2 是未取代的无支链饱和烷基 (例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{17} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。

[0241] 在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和烷基 (例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{17} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。

[0242] 在实施例中, R^2 是未取代的 C_1-C_{17} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的 $C_{11}-C_{17}$ 烷基。在

(NR²³R²⁴)-O-、-P(S)(NR²³R²⁴)-O-、-S-S-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如,C₃-C₁₀、C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如,C₆-C₁₂、C₆-C₁₀或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,L³独立地是键、键、-N(R²³)-、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R²³)C(O)-、-C(O)N(R²⁴)-、-N(R²³)C(O)N(R²⁴)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R²³)C(O)O-、-OC(O)N(R²⁴)-、-OP(O)₂-O-、-O-P(O)(S)-O-、-O-P(O)(R²⁵)-O-、-O-P(S)(R²⁵)-O-、-O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-、-O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-、-O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-、-O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-、-P(O)(NR²³R²⁴)-N-、-P(S)(NR²³R²⁴)-N-、-P(O)(NR²³R²⁴)-O-、-P(S)(NR²³R²⁴)-O-、-S-S-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如,C₃-C₁₀、C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如,C₆-C₁₂、C₆-C₁₀或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,L³独立地是键、键、-N(R²³)-、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R²³)C(O)-、-C(O)N(R²⁴)-、-N(R²³)C(O)N(R²⁴)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R²³)C(O)O-、-OC(O)N(R²⁴)-、-OP(O)₂-O-、-O-P(O)(S)-O-、-O-P(O)(R²⁵)-O-、-O-P(S)(R²⁵)-O-、-O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-、-O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-、-O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-、-O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-、-P(O)(NR²³R²⁴)-N-、-P(S)(NR²³R²⁴)-N-、-P(O)(NR²³R²⁴)-O-、-P(S)(NR²³R²⁴)-O-、-S-S-、未取代的亚烷基(例如,C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如,C₃-C₁₀、C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如,C₆-C₁₂、C₆-C₁₀或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当L³被取代时,L³被取代基取代。在实施例中,当L³被取代时,L³被大小受限的取代基取代。在实施例中,当L³被取代时,L³被低级取代基取代。

[0250] L⁴独立地是键、键、-N(R²³)-、-O-、-S-、-C(O)-、-N(R²³)C(O)-、-C(O)N(R²⁴)-、-N(R²³)C(O)N(R²⁴)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R²³)C(O)O-、-OC(O)N(R²⁴)-、-OP(O)₂-O-、-O-P(O)(S)-O-、-O-P(O)(R²⁵)-O-、-O-P(S)(R²⁵)-O-、-O-P(O)(NR²³R²⁴)-N-、-O-P(S)(NR²³R²⁴)-N-、-O-P(O)(NR²³R²⁴)-O-、-O-P(S)(NR²³R²⁴)-O-、-P(O)(NR²³R²⁴)-N-、-P(S)(NR²³R²⁴)-N-、-P(O)(NR²³R²⁴)-O-、-P(S)(NR²³R²⁴)-O-、-S-S-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级

取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^4 是键、键、 $-N(R^{23})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{24})-$ 、 $-OP(O)_2-O-$ 、 $-O-P(O)(S)-O-$ 、 $-O-P(O)(R^{25})-O-$ 、 $-O-P(S)(R^{25})-O-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-S-S-$ 、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^4 是键、键、 $-N(R^{23})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{24})-$ 、 $-OP(O)_2-O-$ 、 $-O-P(O)(S)-O-$ 、 $-O-P(O)(R^{25})-O-$ 、 $-O-P(S)(R^{25})-O-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-S-S-$ 、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^4 被取代时, L^4 被取代基取代。在实施例中,当 L^4 被取代时, L^4 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^4 被取代时, L^4 被低级取代基取代。

[0251] R^{23} 独立地是氢或未取代的烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^{23} 独立地是氢。在实施例中, R^{23} 独立地是未取代的 C_1-C_{23} 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{10} 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{23} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_2 烷基。

[0252] R^{24} 独立地是氢或未取代的烷基(例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。

在实施例中, R^{24} 独立地是氢。在实施例中, R^{24} 独立地是未取代的 C_1-C_{23} 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{10} 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{24} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_2 烷基。

[0253] R^{25} 独立地是氢或未取代的烷基 (例如, C_1-C_{23} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^{25} 独立地是氢。在实施例中, R^{25} 独立地是未取代的 C_1-C_{23} 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_{10} 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1-C_2 烷基。

[0254] L^5 独立地是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的 (例如, 被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的) 或未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的 (例如, 被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的) 或未取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 或未取代的亚环烷基 (例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 或未取代的亚杂环烷基 (例如, 3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 或未取代的亚芳基 (例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基) 或者取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 或未取代的亚杂芳基 (例如, 5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^5 独立地是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 亚环烷基 (例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 亚杂环烷基 (例如, 3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 亚芳基 (例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基) 或者取代的 (例如, 被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的) 亚杂芳基 (例如, 5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^5 独立地是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基 (例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基 (例如, 2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基 (例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基 (例如, 3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基 (例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基) 或者未取代的亚杂芳基 (例如, 5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, 当 L^5 被取代时, L^5 被取代基取代。在实施例中, 当 L^5 被取代时, L^5 被大小受限的取代基取代。在实施例中, 当 L^5 被取代时, L^5 被低级取代基取代。

[0255] L^{5A} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5A} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5A} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{5A} 被取代时, L^{5A} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{5A} 被取代时, L^{5A} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{5A} 被取代时, L^{5A} 被低级取代基取代。

[0256] L^{5B} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5B} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)

亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5B} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{5B} 被取代时, L^{5B} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{5B} 被取代时, L^{5B} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{5B} 被取代时, L^{5B} 被低级取代基取代。

[0257] L^{5C} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5C} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5C} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取

代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{5C} 被取代时, L^{5C} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{5C} 被取代时, L^{5C} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{5C} 被取代时, L^{5C} 被低级取代基取代。

[0258] L^{5D} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5D} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5D} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{5D} 被取代时, L^{5D} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{5D} 被取代时, L^{5D} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{5D} 被取代时, L^{5D} 被低级取代基取代。

[0259] L^{5E} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大

小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5E} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{5E} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{5E} 被取代时, L^{5E} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{5E} 被取代时, L^{5E} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{5E} 被取代时, L^{5E} 被低级取代基取代。

[0260] L^6 独立地是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^6 独立地是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^6 独立地是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代

的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^6 被取代时, L^6 被取代基取代。在实施例中,当 L^6 被取代时, L^6 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^6 被取代时, L^6 被低级取代基取代。

[0261] L^{6A} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6A} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6A} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{6A} 被取代时, L^{6A} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{6A} 被取代时, L^{6A} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{6A} 被取代时, L^{6A} 被低级取代基取代。

[0262] L^{6B} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代

的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6B} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6B} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{6B} 被取代时, L^{6B} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{6B} 被取代时, L^{6B} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{6B} 被取代时, L^{6B} 被低级取代基取代。

[0263] L^{6C} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6C} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至

6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6C} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{6C} 被取代时, L^{6C} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{6C} 被取代时, L^{6C} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{6C} 被取代时, L^{6C} 被低级取代基取代。

[0264] L^{6D} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6D} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{6D} 被取代时, L^{6D} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{6D} 被取代时, L^{6D} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{6D} 被取代时, L^{6D} 被低级取代基取代。

[0265] L^{6E} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基

(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小有限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6E} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, L^{6E} 是键、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NH-、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的亚环烷基(例如, C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的亚杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的亚芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的亚杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 L^{6E} 被取代时, L^{6E} 被取代基取代。在实施例中,当 L^{6E} 被取代时, L^{6E} 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^{6E} 被取代时, L^{6E} 被低级取代基取代。

[0266] 在实施例中, L^7 独立地是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^7 独立地是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, L^7 独立地是未取代的亚烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。

[0267] 在实施例中, L^7 独立地是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是未取代的亚杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的亚杂烯基(例如,2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独立地是取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)亚杂烯基(例如,2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中, L^7 独

立地是未取代的亚杂烯基(例如,2至20元、2至12元、2至10元、2至8元、2至6元或2至4元)。在实施例中,当 L^7 被取代时, L^7 被取代基取代。在实施例中,当 L^7 被取代时, L^7 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 L^7 被取代时, L^7 被低级取代基取代。

[0268] 在实施例中, R^1 是未取代的烷基(例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 C_1-C_{20} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的 C_1-C_2 烷基。

[0269] 在实施例中, R^1 是未取代的支链烷基(例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的支链 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链 C_1-C_{20} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链 C_1-C_2 烷基。

[0270] 在实施例中, R^1 是未取代的无支链烷基(例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_1-C_{20} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链 C_1-C_2 烷基。

[0271] 在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和烷基(例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和 C_1-C_{20} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和 C_1-C_2 烷基。

[0272] 在实施例中, R^1 是未取代的支链不饱和烷基(例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的支链不饱和 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链不饱和 C_1-C_{20} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链不饱和 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链不饱和 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链不饱和 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链不饱和 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的支链饱和 C_1-C_2 烷基。

[0273] 在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和烷基(例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_{20} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链饱和 C_1-C_2 烷基。

[0274] 在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和烷基(例如, C_1-C_{25} 、 C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_{20} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^1 是未取代的无支链不饱和

C₁-C₆烷基。在实施例中,R¹是未取代的无支链不饱和C₁-C₄烷基。在实施例中,R¹是未取代的无支链不饱和C₁-C₂烷基。

[0275] 在实施例中,R¹是未取代的C₉-C₁₉烷基。在实施例中,R¹是未取代的支链C₉-C₁₉烷基。在实施例中,R¹是未取代的无支链C₉-C₁₉烷基。在实施例中,R¹是未取代的支链饱和C₉-C₁₉烷基。在实施例中,R¹是未取代的支链不饱和C₉-C₁₉烷基。在实施例中,R¹是未取代的无支链饱和C₉-C₁₉烷基。在实施例中,R¹是未取代的无支链不饱和C₉-C₁₉烷基。

[0276] 在实施例中,R²是未取代的烷基(例如,C₁-C₂₅、C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,R²是未取代的C₁-C₂₅烷基。在实施例中,R²是未取代的C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R²是未取代的C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R²是未取代的C₁-C₈烷基。在实施例中,R²是未取代的C₁-C₆烷基。在实施例中,R²是未取代的C₁-C₄烷基。在实施例中,R²是未取代的C₁-C₂烷基。

[0277] 在实施例中,R²是未取代的支链烷基(例如,C₁-C₂₅、C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,R²是未取代的支链C₁-C₂₅烷基。在实施例中,R²是未取代的支链C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R²是未取代的支链C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R²是未取代的支链C₁-C₈烷基。在实施例中,R²是未取代的支链C₁-C₆烷基。在实施例中,R²是未取代的支链C₁-C₄烷基。在实施例中,R²是未取代的支链C₁-C₂烷基。

[0278] 在实施例中,R²是未取代的无支链烷基(例如,C₁-C₂₅、C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,R²是未取代的无支链C₁-C₂₅烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链C₁-C₈烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链C₁-C₆烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链C₁-C₄烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链C₁-C₂烷基。

[0279] 在实施例中,R²是未取代的支链饱和烷基(例如,C₁-C₂₅、C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,R²是未取代的支链饱和C₁-C₂₅烷基。在实施例中,R²是未取代的支链饱和C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R²是未取代的支链饱和C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R²是未取代的支链饱和C₁-C₈烷基。在实施例中,R²是未取代的支链饱和C₁-C₆烷基。在实施例中,R²是未取代的支链饱和C₁-C₄烷基。在实施例中,R²是未取代的支链饱和C₁-C₂烷基。

[0280] 在实施例中,R²是未取代的支链不饱和烷基(例如,C₁-C₂₅、C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,R²是未取代的支链不饱和C₁-C₂₅烷基。在实施例中,R²是未取代的支链不饱和C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R²是未取代的支链不饱和C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R²是未取代的支链不饱和C₁-C₈烷基。在实施例中,R²是未取代的支链不饱和C₁-C₆烷基。在实施例中,R²是未取代的支链不饱和C₁-C₄烷基。在实施例中,R²是未取代的支链饱和C₁-C₂烷基。

[0281] 在实施例中,R²是未取代的无支链饱和烷基(例如,C₁-C₂₅、C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)。在实施例中,R²是未取代的无支链饱和C₁-C₂₅烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链饱和C₁-C₂₀烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链饱和C₁-C₁₂烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链饱和C₁-C₈烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链饱和C₁-C₆烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链饱和C₁-C₄烷基。在实施例中,R²是未取代的无支链饱和C₁-C₂烷基。

[0282] 在实施例中,R²是未取代的无支链不饱和烷基(例如,C₁-C₂₅、C₁-C₂₀、C₁-C₁₂、C₁-C₈、

C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)。在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_{25} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_{20} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_{12} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_8 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_6 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_4 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和 C_1-C_2 烷基。

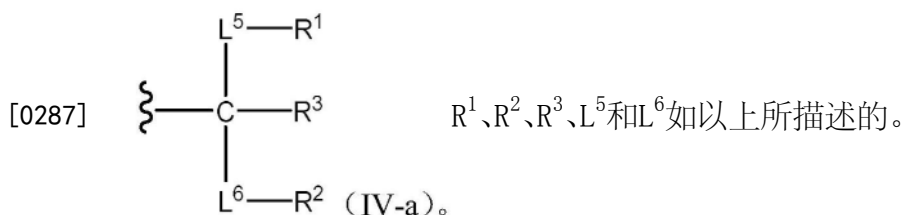
[0283] 在实施例中, R^2 是未取代的 C_9-C_{19} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的支链 C_9-C_{19} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链 C_9-C_{19} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的支链饱和 C_9-C_{19} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的支链不饱和 C_9-C_{19} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链饱和 C_9-C_{19} 烷基。在实施例中, R^2 是未取代的无支链不饱和 C_9-C_{19} 烷基。

[0284] 在实施例中, R^3 是氢、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N_3$ 、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的环烷基(例如 C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)或未取代的杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, R^3 是氢、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N_3$ 、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)环烷基(例如 C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者取代的(例如,被取代基、大小受限的取代基或低级取代基取代的)杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中, R^3 是氢、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N_3$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_{20} 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至20元、2至12元、2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如 C_3-C_{10} 、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至10元、3至8元、3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{12} 、 C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的杂芳基(例如,5至12元、5至10元、5至9元或5至6元)。在实施例中,当 R^3 被取代时, R^3 被取代基取代。在实施例中,当 R^3 被取代时, R^3 被大小受限的取代基取代。在实施例中,当 R^3 被取代时, R^3 被低级取代基(例如氧代)取代。

[0285] 在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括以上包括在任何方面、实施例、权利要求、附图、表(例如,表1至5和A至O)、实例或方案(例如,方案I、II、III和IV)中所描述的基

序(例如,式(IV)或(IV-a))。

[0286] 在实施例中,摄取结构域由以下结构表示:



[0288] 在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括具有下表1中所示出的结构的一个或多个摄取结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-01结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1的DTx-01-03结构域1。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-06结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-08结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-11结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-13结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-30结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-31结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-32结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-33结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-34结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-35结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-36结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-39结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-43结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-44结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-45结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-46结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-50结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-51结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-52结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-53结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-54结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-01-55结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-03-06结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-03-50结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-03-51结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-03-52结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-03-53结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-03-54结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-03-55结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-04-01结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-05-01结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-06-06结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-06-50结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-06-51结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-06-52结构域。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物包括表1中的DTx-06-

[illegible]

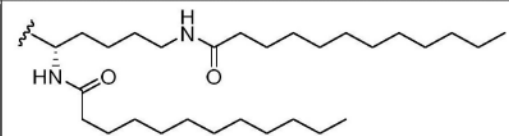
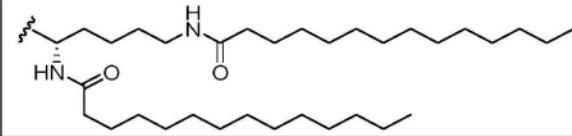
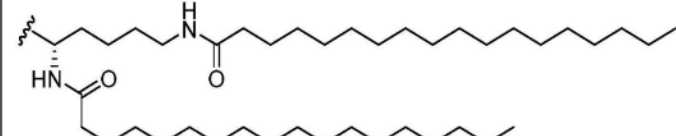
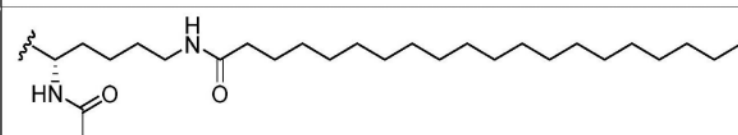
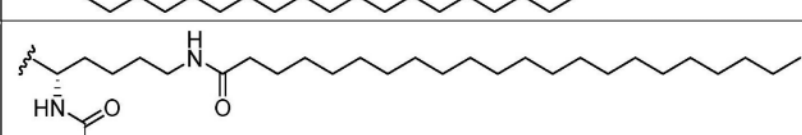
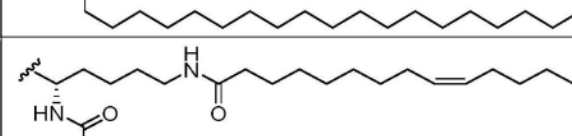
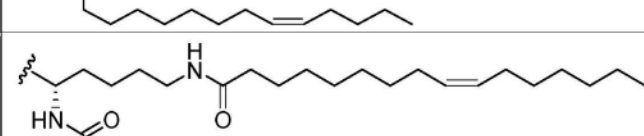
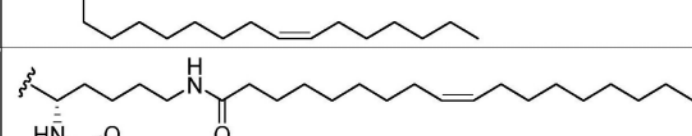
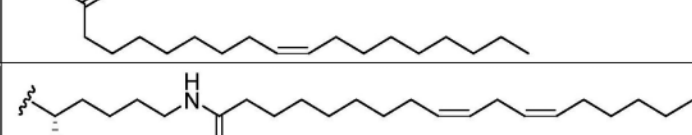
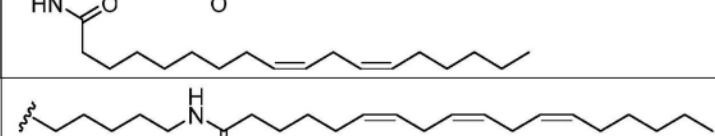
101结构域。

[0289] 表1:摄取结构域

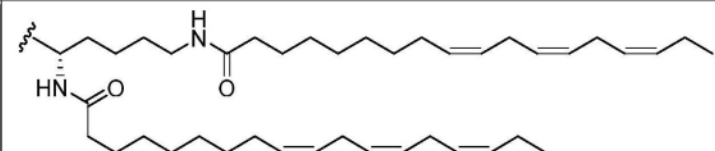
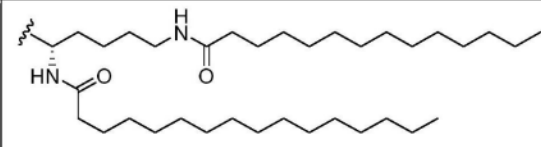
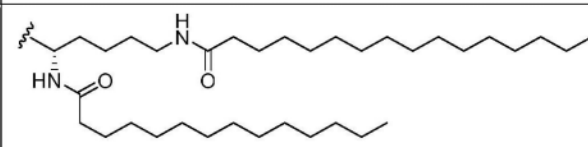
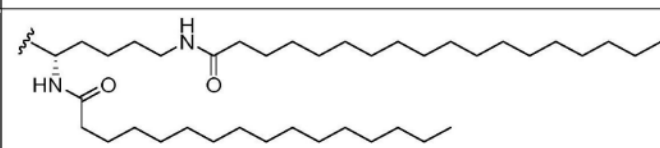
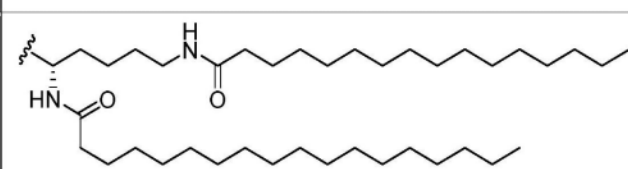
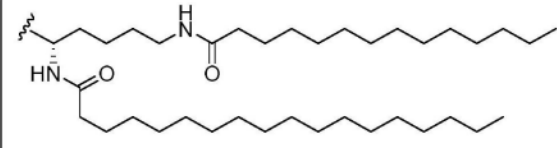
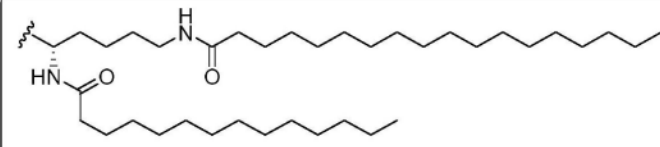
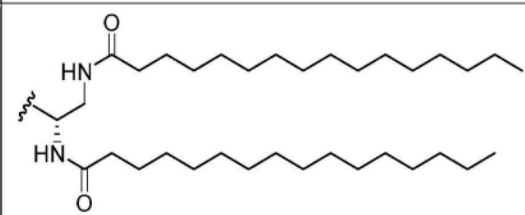
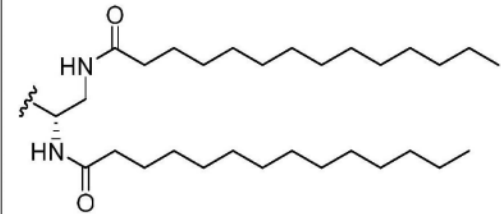
[0290]

基序名称	结构
DTx-01-01	
DTx-01-03	
DTx-01-06	
DTx-01-08	
DTx-01-11	
DTx-01-13	
DTx-01-30	

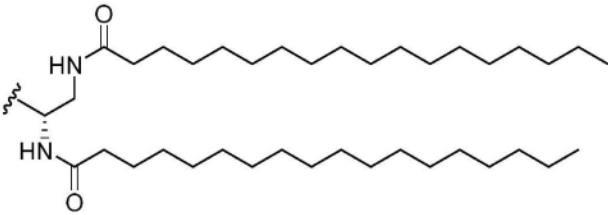
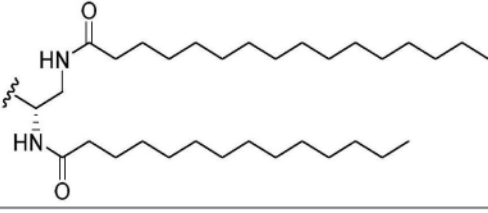
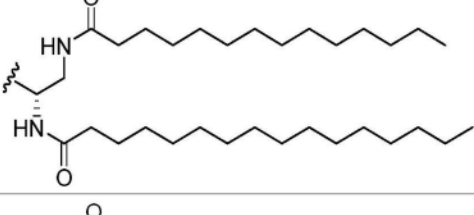
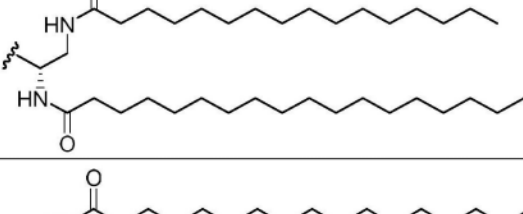
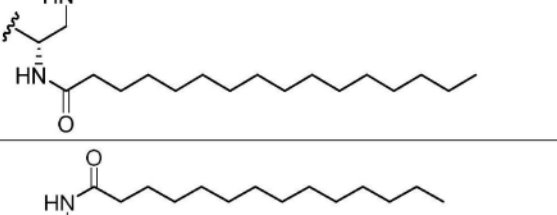
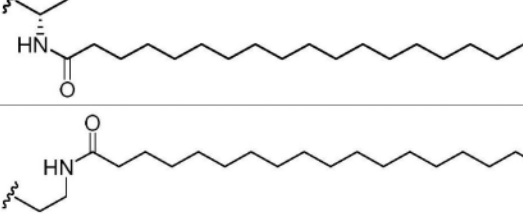
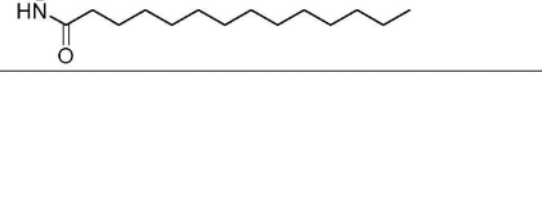
[0291]

DTx-01-31	
DTx-01-32	
DTx-01-33	
DTx-01-34	
DTx-01-35	
DTx-01-36	
DTx-01-39	
DTx-01-43	
DTx-01-44	
DTx-01-45	

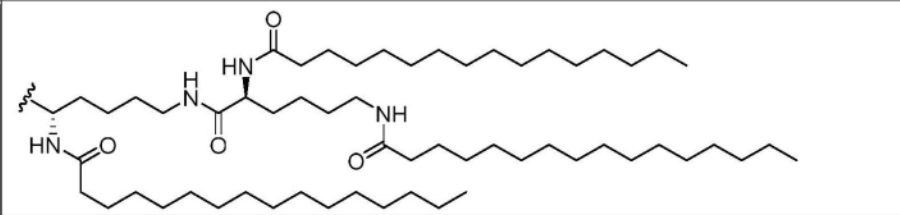
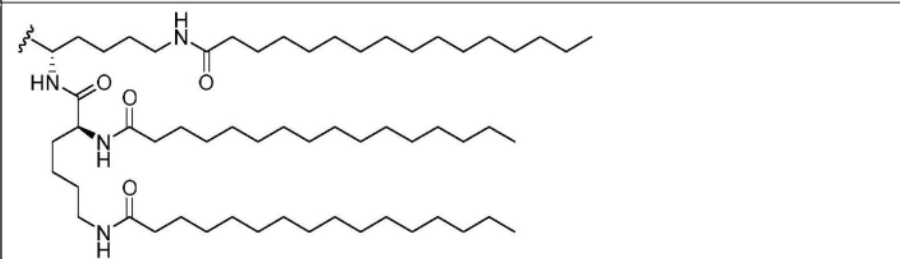
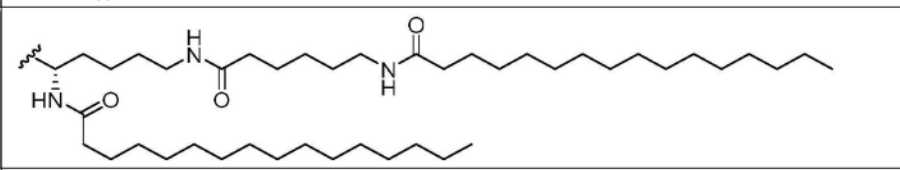
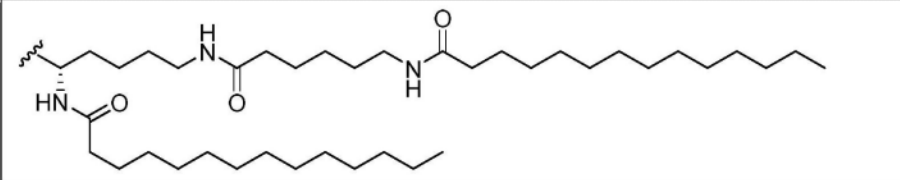
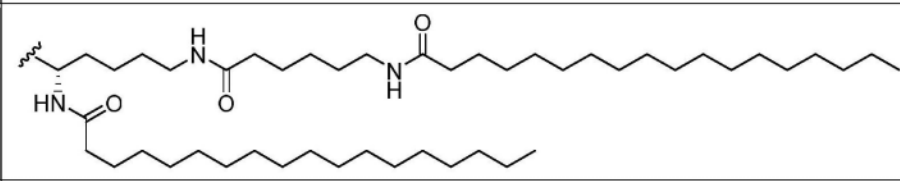
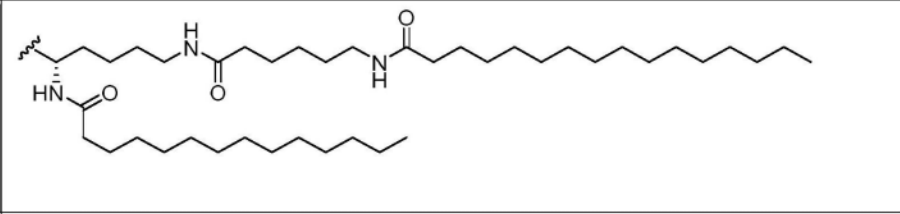
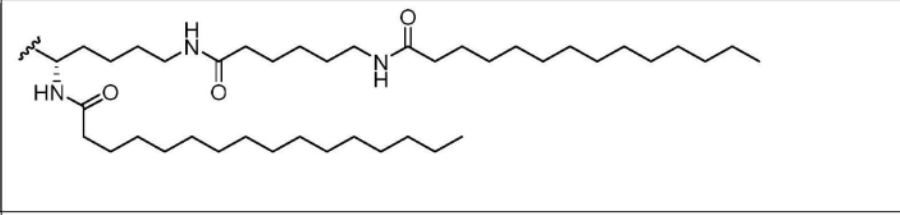
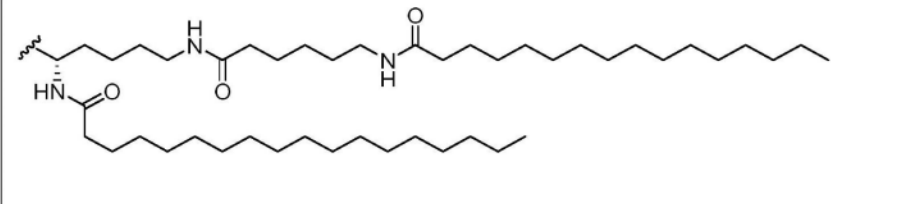
[0292]

DTx-01-46	
DTx-01-50	
DTx-01-51	
DTx-01-52	
DTx-01-53	
DTx-01-54	
DTx-01-55	
DTx-03-06	
DTx-03-08	

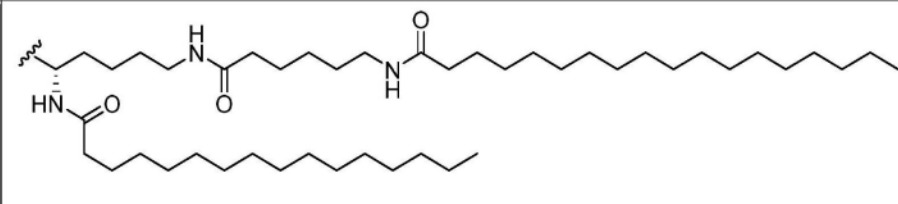
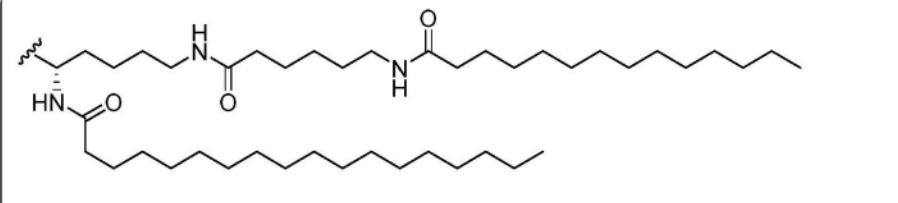
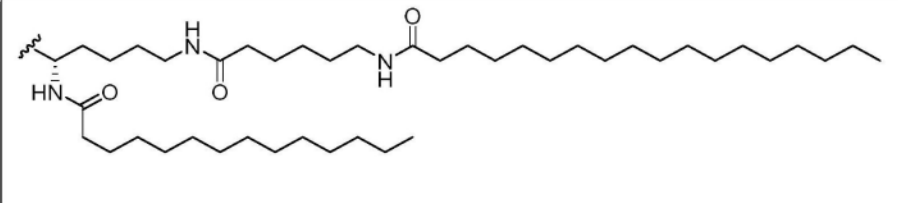
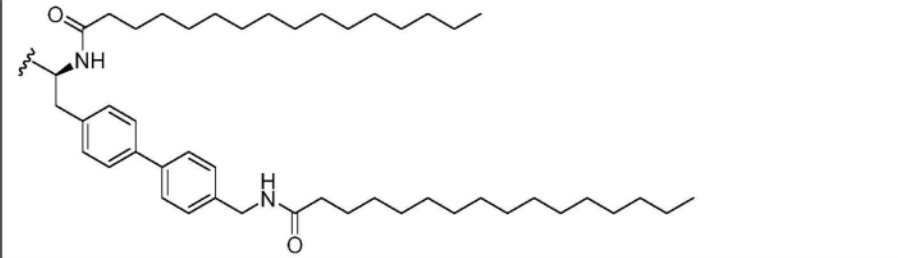
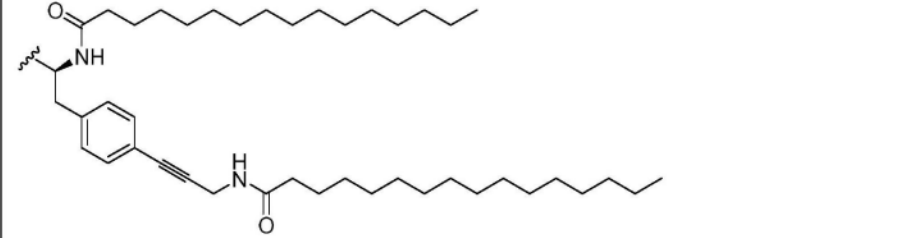
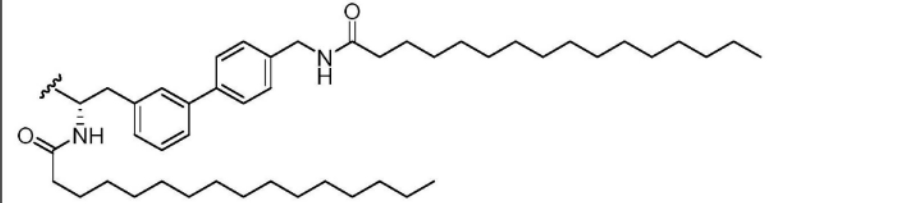
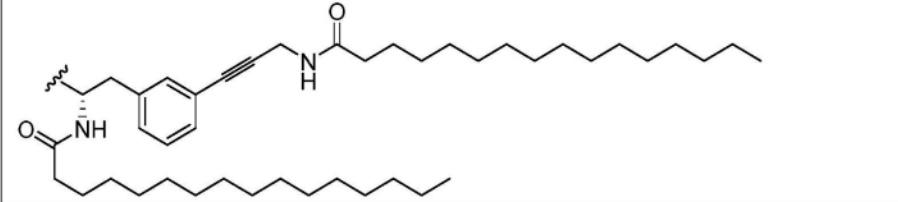
[0293]

DTx-03-09	
DTx-03-50	
DTx-03-51	
DTx-03-52	
DTx-03-53	
DTx-03-54	
DTx-03-55	

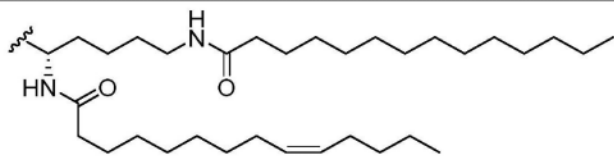
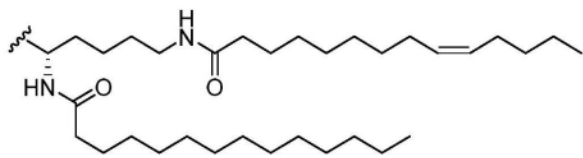
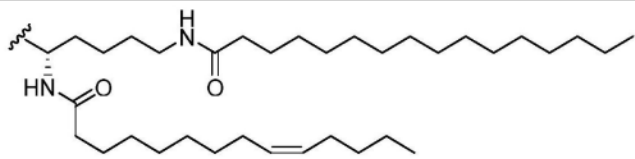
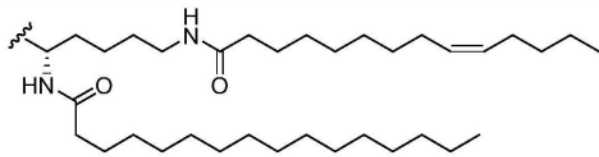
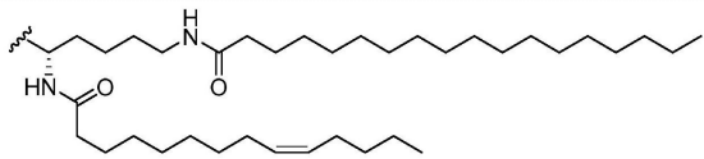
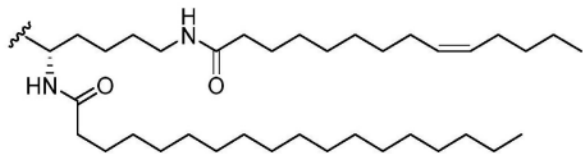
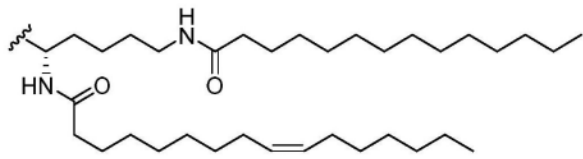
[0294]

DTx-04-01	
DTx-05-01	
DTx-06-06	
DTx-06-08	
DTx-06-09	
DTx-06-50	
DTx-06-51	
DTx-06-52	

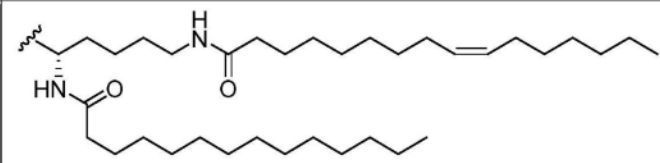
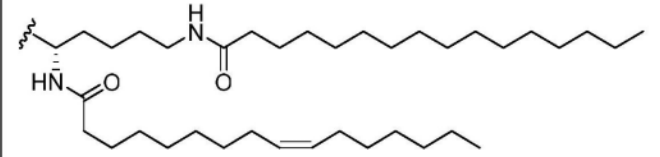
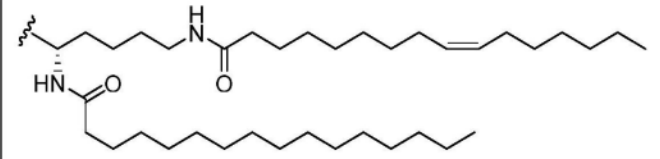
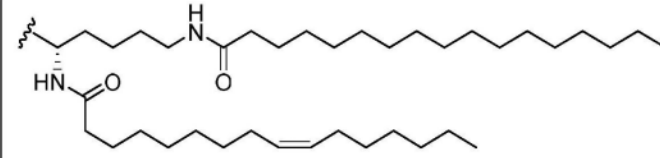
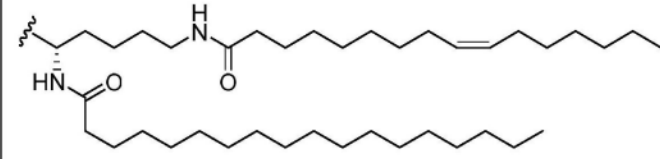
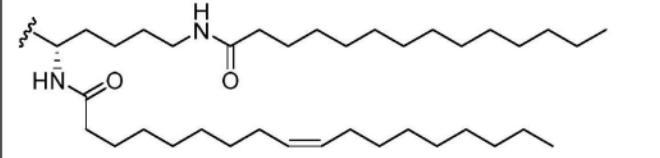
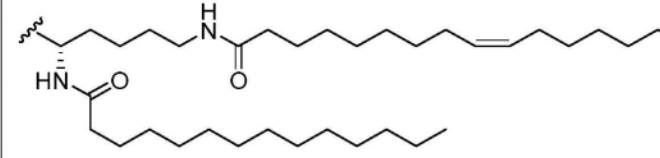
[0295]

DTx-06-53	
DTx-06-54	
DTx-06-55	
DTx-08-01	
DTx-09-01	
DTx-10-01	
DTx-11-01	

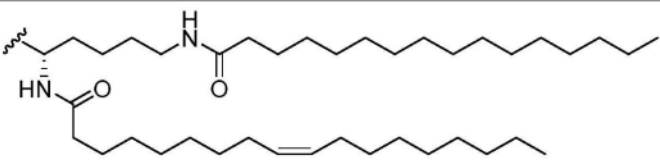
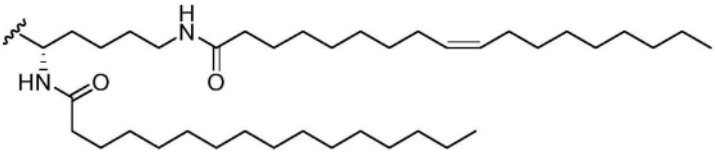
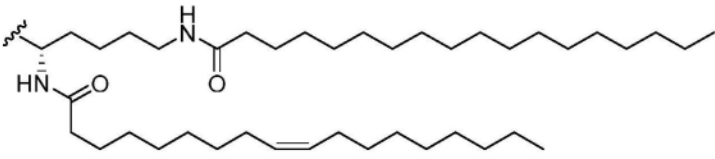
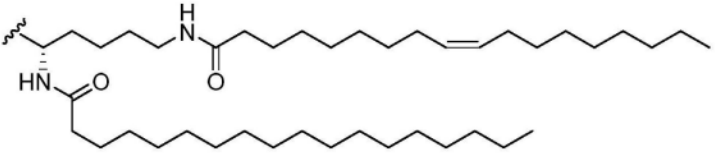
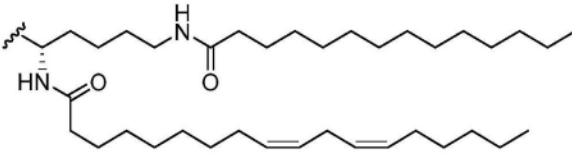
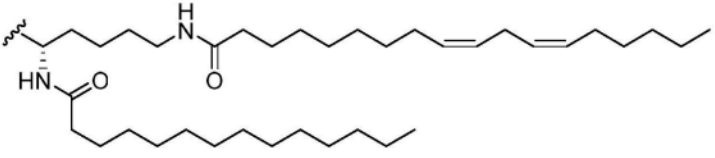
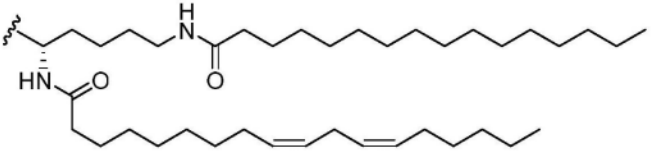
[0296]

DTx-01-60	
DTx-01-61	
DTx-01-62	
DTx-01-63	
DTx-01-64	
DTx-01-65	
DTx-01-66	

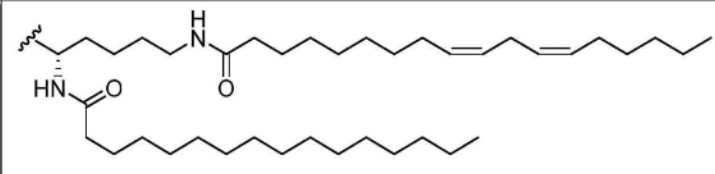
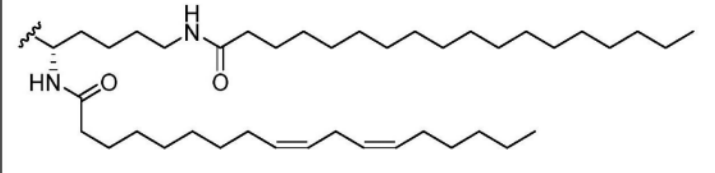
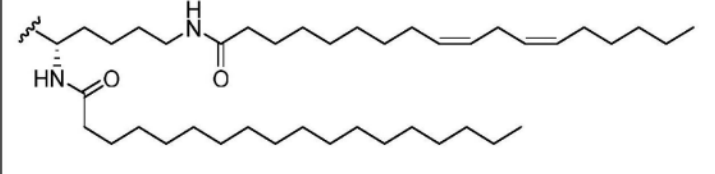
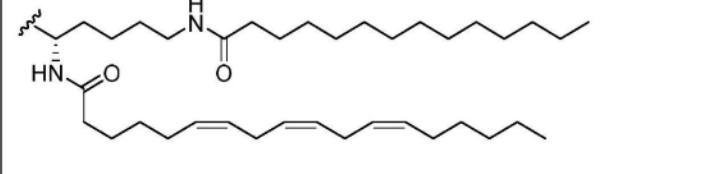
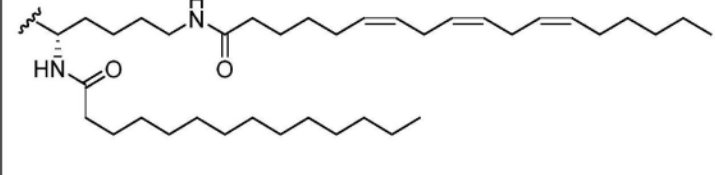
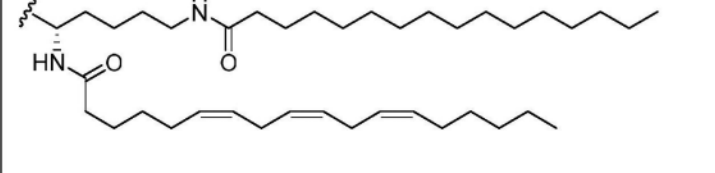
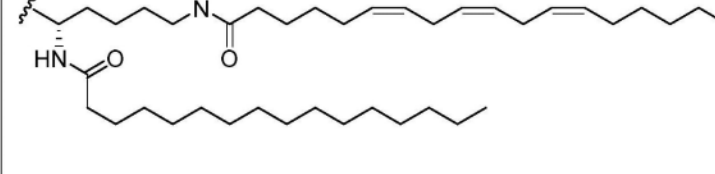
[0297]

DTx-01-67	
DTx-01-68	
DTx-01-69	
DTx-01-70	
DTx-01-71	
DTx-01-72	
DTx-01-73	

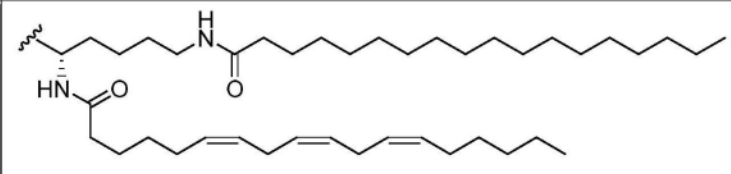
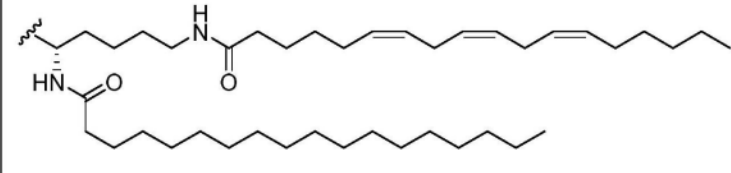
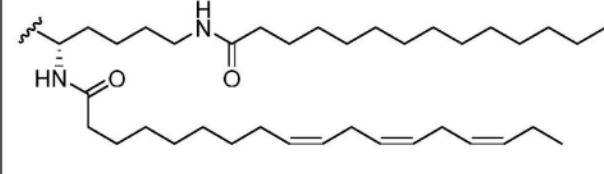
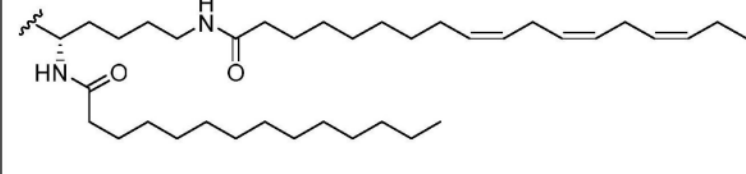
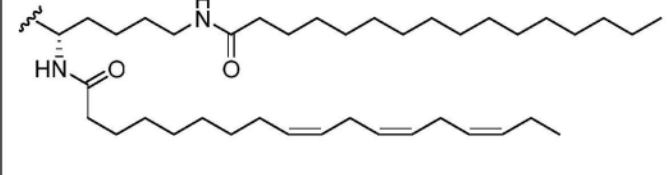
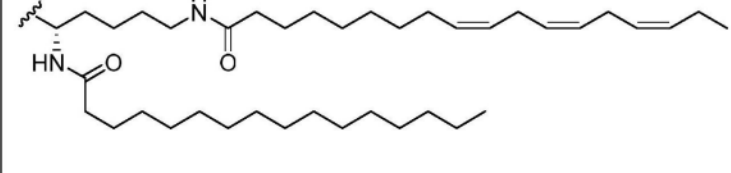
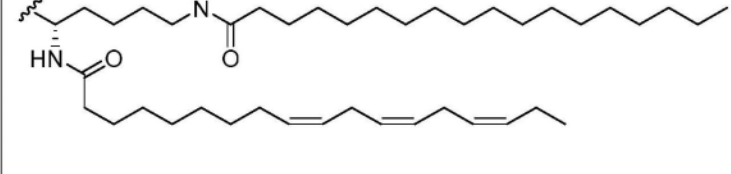
[0298]

DTx-01-74	
DTx-01-75	
DTx-01-76	
DTx-01-77	
DTx-01-78	
DTx-01-79	
DTx-01-80	

[0299]

DTx-01-81	
DTx-01-82	
DTx-01-83	
DTx-01-84	
DTx-01-85	
DTx-01-86	
DTx-01-87	

[0300]

DTx-01-88	
DTx-01-89	
DTx-01-90	
DTx-01-91	
DTx-01-92	
DTx-01-93	
DTx-01-94	

[0301]

DTx-01-95	
DTx-01-96	
DTx-01-97	
DTx-01-98	
DTx-01-99	
DTx-01-100	
DTx-01-101v 2	

[0302] 在实施例中,单链寡核苷酸包括一个或多个修饰的核苷酸。在实施例中,寡核苷酸包括一个或多个修饰的核苷酸。在实施例中,修饰的核苷酸包括修饰的糖部分。在实施例中,修饰的核苷酸包括修饰的核苷酸间键。在实施例中,修饰的核苷酸包括修饰的核碱基。在实施例中,修饰的核苷酸包括修饰的5'-端磷酸基团。在实施例中,修饰的核苷酸包括在呋喃戊糖基糖的5'碳处的修饰。在实施例中,修饰的核苷酸包括在呋喃戊糖基糖的3'碳处的修饰。在实施例中,修饰的核苷酸包括在呋喃戊糖基糖的2'碳处的修饰。

[0303] 在实施例中,单链寡核苷酸包括一个或多个修饰的糖部分。在实施例中,寡核苷酸

包括一个或多个修饰的糖部分。在实施例中,修饰的糖部分包括2'-修饰,即相对于天然存在的RNA的2'-OH或DNA的2'-H,糖部分在呋喃戊糖基糖的2'碳处被修饰。在实施例中,2'-修饰选自2'-氟、2'-OCF₃、2'-O-CH₃(也称为“2'-OMe”或“2'-O-甲基”)、2'-OCH₂CH₂OCH₃(也称为“2'-O-甲氧基乙基”或“2'-MOE”)、2'-O(CH₂)₂SCH₃、O-(CH₂)₂-O-N(CH₃)₂、-O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂和-O-CH₂-C(=O)-N(H)CH₃。在实施例中,2'修饰是2'-氟代修饰。在实施例中,2'修饰是2'-O-甲基修饰。在实施例中,2'修饰是2'-O-甲氧基乙基修饰。

[0304] 在实施例中,2'修饰是双环糖修饰,其中核糖在2'与4'碳之间具有共价键。包括此类修饰的糖部分的核苷酸可以称为“双环核酸”或“BNA”。在实施例中,双环糖修饰的共价键是4'-CH₂-O-2'键(亚甲氧基),也称为“LNA”。在实施例中,双环糖修饰的共价键是4'-(CH₂)₂-O-2'键(乙烯氧基),也称为“ENA”。在实施例中,双环糖修饰的共价键是4'-CH(CH₃)-O-2'键(甲基(亚甲氧基)),也称为“受约束的乙基”或“cEt”。在实施例中,双环糖修饰的共价键是4'-CH(CH₂-OMe)-O-2'键,也称为“c-MOE”。在实施例中,双环糖修饰的共价键是4'-CH₂-N(CH₃)-O-2'键。在实施例中,双环糖修饰的共价键是4'-CH₂-N(H)-O-2'键。在实施例中,双环糖修饰是 α 构型的D糖。在某些此类实施例中,双环糖修饰是 β 构型的D糖。在某些此类实施例中,双环糖修饰是 α 构型的L糖。在某些此类实施例中,双环糖修饰是 β 构型的L糖。

[0305] 在实施例中,修饰的糖部分是在糖环的2'碳与3'碳之间缺乏键的无环核苷衍生物,也称为“未锁定的糖修饰”。

[0306] 在实施例中,修饰的糖部分是吗啉代部分,其中呋喃戊糖基糖用六元亚甲基吗啉环替代。

[0307] 在实施例中,修饰的核苷酸包括在吗啉代部分的6'碳处的修饰。在实施例中,修饰的核苷酸包括在吗啉代部分的3'氮处的修饰。在实施例中,修饰的核苷酸包括在吗啉代部分的2'碳处的修饰。

[0308] 在实施例中,呋喃戊糖基糖的氧被硫替代,以形成硫代糖。在实施例中,硫代糖在2'碳处被修饰。

[0309] 在实施例中,修饰的糖部分是己糖醇核酸部分,其中呋喃戊糖基糖用六元脱水己糖醇环替代。在实施例中,己糖醇核苷酸在3'位置处被修饰。

[0310] 在实施例中,单链寡核苷酸包括一个或多个修饰的核苷酸间键。在实施例中,寡核苷酸包括一个或多个修饰的核苷酸间键。在实施例中,修饰的核苷酸间键是硫代磷酸酯键。在实施例中,修饰的核苷酸间键是二氨基磷酸酯键。在实施例中,修饰的核苷酸间键是甲基膦酸酯核苷酸间键。在实施例中,修饰的核苷酸间键是硼烷基磷酸酯键。在实施例中,修饰的核苷酸间键是O-甲基磷酸氨基键。在实施例中,修饰的核苷酸间键是氨基磷酸酯键。在实施例中,单链寡核苷酸含有正主链。在实施例中,单链寡核苷酸含有非离子型主链。

[0311] 在实施例中,单链寡核苷酸包括一个或多个修饰的核碱基。在实施例中,寡核苷酸包括一个或多个修饰的核碱基。在实施例中,修饰的核碱基选自5-羟甲基胞嘧啶、7-脱氮鸟嘌呤和7-脱氮腺嘌呤。在实施例中,修饰的核碱基选自7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮。在实施例中,修饰的核碱基选自5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶和N-2、N-6和O-6取代的嘌呤,包括2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶和5-丙炔基胞嘧啶。

[0312] 在实施例中,单链寡核苷酸诱导肌营养不良蛋白前mRNA的外显子跳跃。在实施例中,单链寡核苷酸

诱导肌营养不良蛋白前mRNA的外显子51跳跃。在实施例中,单链寡核苷酸诱导肌营养不良蛋白前mRNA的外显子53跳跃。

[0313] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列与肌营养不良蛋白前mRNA的剪接供体位点、剪接受体位点、外显子剪接增强子(ESE)、剪接分支点、外显子识别序列或剪接增强子互补。

[0314] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列与肌营养不良蛋白前mRNA的退火位点互补。表2中提供了某些退火位点和核碱基序列。在实施例中,退火位点选自表2中的退火位点中的任何一个。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列选自表2中的核碱基序列中的任何一个。

[0315] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少8个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少9个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少10个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少11个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少12个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少13个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少14个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少15个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少16个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少17个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少18个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少19个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少20个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少21个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少22个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少23个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少24个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少25个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少26个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少27个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少28个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少29个连续的核碱基。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列包含选自表2的核碱基序列的至少30个连续的核碱基。

[0316] 表2:靶向肌营养不良蛋白的退火位点和核碱基序列

[0317]

退火位点	核碱基序列 (5'至 3')	SEQ ID NO :
H51A(+66+95)	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	1
H53A(+36+60)	GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC	2
H45A(-03+19)	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	3
H51A(+68+87)	UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU	4
H53A(+36+56)	CGCTGCCCAATGCCAUCC	5
H45A(-10+8)	CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTC	6
H10A(+130+149)	UUAGAAAUCUCUCCUUGUGC	7
H10A(+98+119)	UCCUCAGCAGAAAGAAGCCACG	8
H10A(-33-14)	UAAAUUGGGUGUUACACAAU	9
H11A(+118+140)	CUUGAAUUUAGGAGAUUCAUCUG	10
H11A(+75+97)	CAUCUUCUGAUAAUUUCCUGUU	11
H11D(+11-09)	AGGACUUACUUGCUUUGUUU	12
H11D(+26+49)	CCCUGAGGCAUUCCCAUCUUGAAU	13
H12A(+11+30)	UUCUGGAGAUCCAUA AAAAC	14
H12A(+52+75)	UCUUCUGUUUUUGUAGCCAGUCA	15
H12A(-10+10)	UCUAUGUAAACUGAAAAUUU	16
H13A(+55+75)	UUCAUCAACUACCACCACCAU	17
H13A(+77+100)	CAGCAGUUGCGUGAUCUCCACUAG	18
H13D(+06-19)	CUAAGCAAAAUAUUCUGACCUUAAG	19
H14A(+14+35)	CAUCUACAGAUUUUGCCCAUC	20
H14A(+37+64)	CUUGUAAAAGAACCCAGCGGUCUUCUGU	21
H14A(+51+73)	GAAGGAUGUCUUGUAAAAGAACC	22
H14A(+61+80)	CAUUUGAGAAGGAUGUCUUG	23
H14A(-12+12)	AUCUCCCAAUACCUGGAGAAGAGA	24
H14D(+14-10)	CAUGACACACCGUUCUUCAGUAA	25
H14D(-02+18)	ACCUGUUCUUCAGUAAGACG	26
H15A(+08+28)	UUUCUGAAAGCCAUGCACUAA	27
H15A(+48+71)	UCUUUAAAAGCCAGUUGUGUGAAUC	28
H15A(-12+19)	GCCAUGCACUAAAAAGGCACUGCAAGACAUU	29
H15D(+17-08)	GUACAUACGGCCAGUUUUUGAAGAC	30
H16A(+105+126)	GUUAUCCAGCCAUGCUUCCGUC	31
H16A(+12+37)	UGGAUUGCUUUUUCUUUUCUAGAUC	32

[0318]

H16A(+45+67)	GAUCUUGUUUGAGUGAAUACAGU	33
H16A(+87+109)	CCGUCUUCUGGGUCACUGACUUA	34
H16A(+92+116)	CAUGCUUCCGUCUUCUGGGUCACUG	35
H16A(-06+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	36
H16A(-06+25)	UCUUUUCUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	37
H16A(-07+13)	CCGCUUUUAAAACCUGUUA	38
H16A(-07+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	39
H16A(-12+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	40
H16D(+05-20)	UGAUAAUUGGUAUCACUAACCUGUG	41
H16D(+12-11)	GUAUCACUAACCUGUGCUGUAC	42
H19A(+35+53)	CAGCAGUAGUUGUCAUCUGC	43
H19A(+35+65)	GCCUGAGCUGAUCUGCUGGCAUCUUGCAGUU	44
H20A(+149+168)	CUGCUGGCAUCUUGCAGU _u	45
H20A(+149+170)	CAGCAGUAGUUGUCAUCUGCUC	46
H20A(+185+203)	AUCUGCAUUAACACCCUCUAGAAAG	47
H20A(+30+53)	CCGGCUGUUCAGUUGUUCUGAGGC	48
H20A(+44+63)	AUUCGAUCCACCGGCUGUUC	49
H20A(+44+71)	CUGGCAGAAUUCGAUCCACCGGCUGUUC	50
H20A(-08+17)	CCGGCUGUUCAGUUGUUCUGAGGC	51
H20A(-11+17)	AUCUGCAUUAACACCCUCUAGAAAGAAA	52
H20D(+08-20)	GAAGGAGAAGAGAUUCUACCUUACAAA	53
H21A(+08+31)	GUUGAAGAUCUGAUAGCCGGUUGA	54
H21A(+85+106)	CUGCAUCCAGGAACAUGGGUCC	55
H21A(+85+108)	GUCUGCAUCCAGGAACAUGGGUC	56
H21A(-06+16)	GCCGGUUGACUUCAUCCUGUGC	57
H21D(+18-07)	UACUUACUGUCUGUAGCU _{uuuuu}	58
H22A(+125+106)	CUGCAAUUC _{cccc} GAGUCUCUGC	59
H22A(+22+45)	CACUCAUGGUCUCCUGAUAGCGCA	60
H22A(+47+69)	ACUGCUGGACCCAUGUCCUGAUG	61
H22A(+80+101)	CUAAGUUGAGGUAUGGAGAGU	62
H22D(+13-11)	UAUUCACAGACCUGCAAU _{cccc}	63
H23A(+18+39)	UAGGCCACUUUGUUGCUCUUGC	64
H23A(+34+59)	ACAGUGGUGCUGAGAUAGUAUAGGCC	65
H23A(+72+90)	UUCAGAGGGCGCUUUCUUC	66
H24A(+48+70)	GGGCAGGCCAUUCCUCCUUCAGA	67
H24A(+9+36)	CTGGGCUGAAUUGUCUGAAUAUCACUG	68
H24A(-02+22)	UCUUCAGGGUUUGUAUGUGAUUCU	69
H25A(+131+156)	CUGUUGGCACAUGUGAUCCACUGAG	70
H25D(+16-08)	GUCUAUACCUGUUGGCACAUGUGA	71
H26A(+132+156)	UGC UUUCUGUAAUUC AUCUGGAGUU	72
H26A(+68+92)	UGUGUCAUCCAUCGUGCAUCUCUG	73
H26A(-07+19)	CCUCCUUUCUGGCAUAGACCUUCCAC	74
H27A(+82+106)	UUAAGGCCUCUUGUGCUACAGGUGG	75

[0319]

H27A(-4+19)	GGGCCUCUUCUUUAGCUCUCUGA	76
H27D(+19-03)	GACUUCCAAAGUCUUGCAUUUC	77
H28A(+99+124)	CAGAGAUUCCUCAGCUCCGCCAGGA	78
H28A(-05+19)	GCCAACAUGCCCAAACUCCUAAG	79
H28D(+16-05)	CUUACAUCUAGCACCUCAGAG	80
H29A(+18+42)	AUUUGGGUUAUCCUCUGAAUGUCGC	81
H29A(+57+81)	UCCGCCAUCUGUUAGGGUCUGUGCC	82
H29D(+17-05)	CAUACCUCUUAUGUAGUUCUC	83
H30A(+122+147)	CAUUUGAGCUGCGUCCACCUUGUCUG	84
H30A(+25+50)	UCCUGGGCAGACUGGAUGCUCUGUUC	85
H30D(+19-04)	UUGCCUGGGCUUCCUGAGGCAUU	86
H31A(+05+25)	GACUUGUCAAAUCAGAUUGGA	87
H31D(+03-22)	UAGUUUCUGAAAUAACAUAUACCUG	88
H31D(+04-20)	GUUUCUGAAAUAACAUAUACCUGU	89
H31D(+06-18)	UUCUGAAAUAACAUAUACCUGUGC	90
H32A(+10+32)	CGAAACUUCAUGGAGACAUCUUG	91
H32A(+151+170)	CAAUGAUUUAGCUGUGACUG	92
H32A(+49+73)	CUUGUAGACGCUGCUCAAAAUUGGC	93
H32D(+04-16)	CACCAGAAAUAACUACCACA	94
H33A(+30+56)	GUCUUUAUCACCAUUUCCACUUCAGAC	95
H33A(+53+76)	UCUGUACAAUCUGACGUCCAGUCU	96
H33A(+64+88)	CCGUCUGCUUUUUCUGUACAAUCUG	97
H33D(+09-11)	CAUGCACACACCUUUGCU _{cc}	98
H34A(+143+165)	CCAGGCAACUUCAGAAUCCAAAU	99
H34A(+46+70)	CAUUCAUUUCCUUUCGCAUCUUACG	100
H34A(+72+96)	CUGUAGCUGCCAGCCAUUCUGUCAAG	101
H34A(+83+104)	UCCAUAUCUGUAGCUGCCAGCC	102
H34A(+95+120)	UGAUCUCUUUGUCAAUUCCAUAUCUG	103
H34A(-20+10)	UUUCUGUUACCUGAAAAGAAUUAUAAUGAA	104
H34D(+10-20)	UUCAGUGAUUAUAGGUUUUACCUUCCCCAG	105
H35A(+116+135)	CCAGUUACUAUUCAGAAGAC	106
H35A(+141+161)	UCUUCUGCUCGGGAGGUGACA	107
H35A(+24+43)	UCUUCAGGUGCACCUCUGU	108
H36A(+26+50)	UGUGAUGUGGUCCACAUUCUGGUCA	109
H36A(-02+18)	CCAUGUGUUUCUGGUAAU _{cc}	110
H37A(+134+157)	UUCUGUGUGAAAUGGCUGCAAUC	111
H37A(+26+50)	CGUGUAGAGUCCACCUUUGGGCGUA	112
H37A(+82+105)	UACUAAUUUCCUGCAGUGGUCACC	113
H38A(+59+83)	UGCUGAAUUUCAGCCUCCAGUGGUU	114
H38A(+88+112)	UGAAGUCUCCUCUUUCAGAUUCAC	115
H38A(-01+19)	CCUUCAAAGGAAUGGAGG _{cc}	116
H39A(+102+121)	UUGUCUGUAACAGCUGCUGU	117
H39A(+39+58)	GUUGUAAGUUGUCUCCUC _{uu}	118

[0320]

H39A(+62+85)	CUGGCUUUCUCUCAUCUGUGAUUC	119
H39D(+10-10)	GCUCUAAUACCUUGAGAGCA	120
H3A(+30+50)	CUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	121
H3A(+30+54)	GCGCCUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	122
H3A(+30+60)	UAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	123
H3A(+35+65)	AGGUCUAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAGGU	124
H3A(+37+61)	CUAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAG	125
H3A(-06+20)	UCAUAUAGCUGCUUCCCAAACUGAAA	126
H3D(+19-03)	UACCAGUUUUUGCCCUGUCAGG	127
H3D(+46-21)	CUUCGAGGAGGUCUAGGAGGCGCCUC	128
H40A(+129+153)	CUUUAUUUUCUUUCAUCUCUGGGC	129
H40A(-05+17)	CUUUGAGACCUCAAAUCCUU	130
H42A(+86+109)	GGGCUUGUGAGACAUGAGUGAUUU	131
H42A(-04+23)	AUCGUUUCUUCACGGACAGUGUGCUGG	132
H42D(+19-02)	ACCUUCAGAGGACUCCUCUUGC	133
H43A(+101+120)	GGAGAGAGCUUCCUGUAG _{Gcu}	134
H43A(+78+100)	UCACCCUUUCCACAGGCGUUGCA	135
H43D(+10-15)	UAUGUGUUACCUACCCUUGUCGGUC	136
H44A(+85+104)	UUUGUGUCUUUCUGAGAAAC	137
H44A(-06+14)	AUCUGUCAAUCCGCCUGCAG	138
H44D(+10-10)	AAAGACUUACCUUAGAUAAC	139
H45A(+125+151)	UGCAGACCUCUGCCACCGCAGAUUCA	140
H45A(+71+90)	UGUUUUUGAGGAUUGCUGAA	141
H45A(+91+110)	UCCUGUAGAAUACUGGCAUC	142
H45A(-06+20)	CCAAUGCCAUCCUGGAGUCCUGUAA	143
H45D(+16-04)	CUACCUCUUUUUUCUGUCUG	144
H46A(+107+137)	CAAGCUUUUCUUUUAGUUGCUCUCUUUUC	145
H46A(+50+77)	CUGCUUCCUCCAACCAUAAAACAAAUUC	146
H46A(+86+115)	CUCUUUUCAGGUUCAAGUGGGAUACUAGC	147
H46A(+90+109)	UCCAGGUUCAAGUGGGAUAC	148
H46A(-10+20)	UAUUCUUUUGUUCUUCUAGCCUGGAGAAAG	149
H46D(+16-04)	UUACCUUGACUUGCUCUAGC	150
H47A(+76+100)	GCUCUUCUGGGCUUAUGGGAGCACU	151
H47A(-9+12)	UUCCACCAGUAACUGAAACAG	152
H47D(+25-02)	CUUCCACUCAGAGCUCAGAUCUUCUAA	153
H4A(+11+40)	UGUUCAGGGCAUGAACUCUUGUGGAUCCUU	154
H4A(+13+32)	GCAUGAACUCUUGUGGAU _{cc}	155
H4D(+04-16)	CCAGGGUACUACUUACAUUA	156
H4D(-24-44)	AUCGUGUGUCACAGCAUCCAG	157
H50A(+02+30)	CCACUCAGAGCUCAGAUCUUCUAACUUC	158
H50A(+07+33)	GGGAUCCAGUAUACUUACAGGCUC	159
H50D(+07-18)	ACCUUUAUCCACUGGAGAUUUGUCUGC	160
H51A(+111+134)	UUCUGUCCAAGCCCGGUUGAAAUUC	161

[0321]

H51A(+175+195)	CACCCACCAUCACCCUCUGUG	162
H51A(+199+220)	AUCAUCUCGUUGAUUAUCCUCAA	163
H51A(+61+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAGUUUGG	164
H51A(+66+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	165
H51A(+66+95)	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	166
H51A(-01+25)	ACCAGAGUAACAGUCUGAGUAGGAGC	167
H51A/D(+08-17)&(-15+)	AUCAUUUUUUCUCAUACCUUCUGCUAGGAGCUAA AA	168
H51D(+08-17)	AUCAUUUUUUCUCAUACCUUCUGCU	169
H51D(+16-07)	CUCAUACCUUCUGCUUGAUGAUC	170
H52A(+12+41)	UCCAACUGGGGACGCCUCUGUCCAAAUCC	171
H52A(+17+37)	ACUGGGGACGCCUCUGUCCA	172
H52A(+93+112)	CCGUAAUGAUUGUUCUAGcc	173
H52A(-07+14)	UCCUGCAUUGUUGCCUGUAAG	174
H52D(+05-15)	UGUUA AAAACUUACUUCGA	175
H53A(+07+26)	AUCCACUGAUUCUGAAUUC	176
H53A(+124+145)	UUGGCUCUGGCCUGUCCUAAGA	177
H53A(+150+176)	UGUAUAGGGACCCUCCUCCAUGACUC	178
H53A(+23+47)	CUGAAGGUGUUCUUGUACUUCAUCC	179
H53A(+39+62)	CUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	180
H53A(+39+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	181
H53A(+45+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUG	182
H53A(-07+18)	GAUUCUGAAUUCUUCAACUAGAAU	183
H53A(-12+10)	AUUCUUUCAACUAGAAUAAAAG	184
H53D(+09-18)	GGUAUCUUUGAUACUAACCUUGGUUUC	185
H53D(+14-07)	UACUAACCUUGGUUUCUGUGA	186
H53D(+20-05)	CUAACCUUGGUUUCUGUGAUUUUCU	187
H5A(+05+35)	ACGAUGUCAGUACUCCAUAUUCACUAAAU	188
H5A(+10+34)	CGAUGUCAGUACUCCAUAUUCAC	189
H5A(+15+45)	AUUCCAUCUACGAUGUCAGUACUCCAUA	190
H5A(+20+50)	UUAUGAUUCCAUCUACGAUGUCAGUACUUC	191
H5A(-07+20)	CCAAUAUUCACUAAAUCAACCUUUAA	192
H5D(+10-15)	CAUCAGGAUUCUUACCUGCCAGUGG	193
H5D(+16-02)	ACCUGCCAGUGGAGGAUU	194
H5D(+18-12)	CAGGAUUCUUACCUGCCAGUGGAGGAUUAU	195
H5D(+25-05)	CUUACCUGCCAGUGGAGGAUUUAUUAUCCAAA	196
H5D(-04-21)	ACCAUUCAUCAGGAUUCU	197
H6D(+04-21)	UGUCUCAGUAAUCUUCUUAACCUAU	198
H6D(+18-04)	UCUUAACCUAUGACUAUGGAUGAGA	199
H7A(+02+26)	CACUAUUCAGUCAAAUAGGUCUGG	200
H7A(+45+67)	UGCAUGUUCAGUCGUUGUGUGG	201
H7A(-18+03)	GGCCUAAAACACAUACACUA	202
H7D(+15-10)	AUUUACCAACCUUCAGGAUCGAGUA	203

[0322]	H8A(-03+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUG	204
	H8A(-06+14)	GGUGGUAUCAACAUCUGUAA	205
	H8A(-06+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUGUAA	206
	H8A(-07+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUGUAAG	207
	H8A(-10+10)	GUAUCAACAUCUGUAAGCAC	208
	HI0A(-05+16)	CAGGAGCUUCCAAAUGCUGCA	209
	HI0A(-05+24)	CUUGUCUUCAGGAGCUUCCAAAUGCUGCA	210

[0323] 在实施例中,退火位点是H51A(+66+95),其是从人肌营养不良蛋白前mRNA的外显子51开始的第66至第95个核苷酸的位点。在实施例中,退火位点是H53A(+36+60),其是从人肌营养不良蛋白前mRNA的外显子53开始的第36至第60个核苷酸的位点。在实施例中,退火位点是H45A(-03+19),其是从人肌营养不良蛋白前mRNA的外显子45之前的内含子的最后3个核苷酸至外显子45的第19个核苷酸的位点。在实施例中,退火位点是H51A(+68+87),其是从人肌营养不良蛋白前mRNA的外显子51开始的第68至第87个核苷酸的位点。在实施例中,退火位点是H53A(+36+56),其是从人肌营养不良蛋白前mRNA的外显子53开始的第36至第56个核苷酸的位点。在实施例中,退火位点是H45A(-10+8),其是人肌营养不良蛋白前mRNA的外显子45之前的内含子的最后10个核苷酸至从外显子45开始的第8个核苷酸的位点。

[0324] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-

CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG-3'(SEQ ID NO:1)。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3'(SEQ ID NO:2)。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3'(SEQ ID NO:3)。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3'(SEQ ID NO:4)。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CGCTGCCCAATGCCAUCC-3'(SEQ ID NO:5)。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CCTCCGTTCTGAAGGTGTTTC-3'(SEQ ID NO:6)。

[0325] 在实施例中,单链寡核苷酸长度为8至30个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为10至30个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为15至30个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为20至30个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为25至30个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为8个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为8个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为9个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为10个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为11个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为12个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为13个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为14个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为15个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为16个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为17个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为18个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为19个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为20个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为21个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为22个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为23个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为24个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为25个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为26个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为27个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为28个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为29个核苷酸。在实施例中,单链寡核苷酸的长度为30个核苷酸。

[0326] 在实施例中,单链寡核苷酸包含一个或多个独立地选自2'-0-甲基糖修饰、2'-0-甲氧基乙基糖修饰和2'-氟代糖修饰的糖部分。在实施例中,单链寡核苷酸包含一个或多个独立地选自2'-0-甲基糖修饰和2'-0-甲氧基乙基糖修饰的糖部分。在实施例中,单链寡核苷酸的每个核苷酸包含独立地选自2'-0-甲基糖修饰、2'-0-甲氧基乙基糖修饰和2'-氟代糖修饰的糖部分。在实施例中,单链寡核苷酸的每个核苷酸包含独立地选自2'-0-甲基糖修饰和2'-0-甲氧基乙基糖修饰的糖部分。

[0327] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-

CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG-3' (SEQ ID NO:1),每个核苷酸包含吗啉代部分,并且每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG-3' (SEQ ID NO:1),单链核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG-3' (SEQ ID NO:1),单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0328] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3' (SEQ ID NO:2),每个核苷酸包含吗啉代部分,并且每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3' (SEQ ID NO:2),单链核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3' (SEQ ID NO:2),单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0329] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3' (SEQ ID NO:3),每个核苷酸包含吗啉代部分,并且每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3' (SEQ ID NO:3),单链核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3' (SEQ ID NO:3),单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0330] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3' (SEQ ID NO:4),每个核苷酸包含吗啉代部分,并且每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3' (SEQ ID NO:4),单链核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3' (SEQ ID NO:4),单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0331] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CGCTGCCCAATGCCAUCC-3' (SEQ ID NO:5),单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'修饰,其中2'修饰是2'-0-甲基修饰或具有4'-(CH₂)₂-0-2'键的双环糖修饰,并且其中每个键是磷酸二酯键。

[0332] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3' (SEQ ID NO:4),单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'修饰,其中2'修饰是2'-0-甲基修饰或2'-氟

代修饰,并且其中每个核苷酸间键选自Sp构象的硫代磷酸酯键和磷酸二酯键。

[0333] 在实施例中,单链寡核苷酸的核碱基序列是5'-CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTC-3'(SEQ ID NO:6),每个核苷酸包含吗啉代部分,并且每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。

[0334] 某些单链寡核苷酸结构提供于表4中,其中每个核苷酸由“Ns1”符号描述,其中N=核碱基、s=糖,并且1=核苷酸间连接体。还示出了每个寡核苷酸的5'端3'末端。每个糖、连接体、5'端和3'端缩写的描述示出于表3中。核碱基由A、G、T、C、U和mC(5-甲基胞嘧啶)表示。缀合至摄取基序的单链寡核苷酸示出在表5中,其中指示了摄取结构域和连接体。

[0335] 在实施例中,式(IV)的单链寡核苷酸(A)是表4中提供的结构。在实施例中,包括单链寡核苷酸的化合物是表5中提供的结构。

[0336] 表3:核苷酸糖和键缩写

缩写	定义
e	2'-O-甲氧基乙基糖修饰
f	2'-氟代糖修饰
m	2'-O-甲基糖修饰
b	氨基双环糖修饰
k	cEt 糖修饰
y	ENA 糖修饰
o	吗啉代部分
d	2'-脱氧基(DNA)
r	2'-羟基(RNA)
o	磷酸二酯键
s	硫代磷酸酯键
*s	Sp 构型的硫代磷酸酯键
ps	二氨基磷酸盐键
a	酰胺键
5'-SARC	连接至具有吗啉代部分的 5'末端核苷酸的 6'碳的肌氨酸
5'-HO	连接至具有呋喃戊糖基糖的 5'末端核苷酸的 5'碳的羟基
3'-H	连接至具有吗啉代部分的 3'末端核苷酸的 3'氮的氢
3'-OH	连接至具有呋喃戊糖基糖的 3'末端核苷酸的 3'碳的羟基
EN5C6	经由磷酸二酯键连接的寡核苷酸的 5'端处的 C6 连接体
EN3C6	在包括磷酸二酯键的寡核苷酸的 3'端处的 C6 连接体
EP5C6	在包括吗啉代部分的寡核苷酸的 5'端处的 C6 连接体
EP3C6	在包括吗啉代部分的寡核苷酸的 3'端处使用的 C6 连接体;经由酰胺(a)键连接至 3'-氮
EN3C7	在包括磷酸二酯键的寡核苷酸的 3'端处使用的 C7 连接体
EP3AMC	在包括吗啉代部分的寡核苷酸的 3'端处使用的取代的含嘧啶的连接体;经由酰胺(a)键连接至 3'-氮。
EP3TEG	在包括吗啉代部分的寡核苷酸的 3'端处使用的含三甘醇的连接体;经由酰胺(a)键连接至 3'-氮。

[0339] 表4:靶向肌营养不良蛋白的单链寡核苷酸

[0340]

化合物编号	Nsl 符号	SEQ ID NO:
DT-000089	[5'-HO][mCes][Tes][mCes][mCes][Aes][Aes][mCes][Aes][Tes][mCes][Aes] [Aes][Ges][Ges][Aes][Aes][Ges][Aes][Tes][Ges][Ges][mCes][Aes][Tes]][Tes][Tes][mCes][Tes][Aes][Ge][OH-3']	211
DT-000090	[5'-HO][Ums][Cms][Ams][Ams][Gms][Gms][Ams][Ams][Gms][Ams] [Ums][Gms][Gms][Cms][Ams][Ums][Ums][Ums][Cms][Um][OH-3']	212
DT-000091	[5'-HO][Tes][mCes][Aes][Aes][Ges][Ges][Aes][Aes][Ges][Aes][Tes][Ges] [Ges][mCes][Aes][Tes][Tes][Tes][mCes][Te][OH-3']	213
DT-000094	[5'-SARC][Gop][Top][Top][Gop][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop] [Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top]][Co][H-3']	214
DT-000095	[5'-HO][Gms][Ums][Ums][Gms][Cms][Cms][Ums][Cms][Cms][Gms] [Gms][Ums][Ums][Cms][Ums][Gms][Ams][Ams][Gms][Gms][Ums][Gms]][Ums][Ums][Cm][OH-3']	215
DT-000096	[5'-HO][Ges][Tes][Tes][Ges][Ces][mCes][Tes][mCes][mCes][Ges][Ges] [Tes][Tes][mCes][Tes][Ges][Aes][Aes][Ges][Ges][Tes][Ges][Tes][Tes] [mCe][OH-3']	214
DT-000097	[5'-SARC][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top]][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][To][H-3']	213
DT-000098	[5'-SARC][Cop][Top][Cop][Cop][Aop][Aop][Cop][Aop][Top][Cop][Aop] [Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top]][Top][Top][Cop][Top][Aop][Go][H-3']	211
DT-000340	[5'-SARC][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop] [Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Co][H-3']	216
DT-000341	[5'-SARC][Cop][Aop][Aop][Top][Gop][Cop][Cop][Aop][Top][Cop][Cop]][Top][Gop][Gop][Aop][Gop][Top][Top][Cop][Cop][Top][Go][H-3']	217
DT-000348	[5'-HO][Ufs][Cfs][Afs][Afs][Gfs][Gfs][Amo][Afs][Gmo][Ams][Ufs][Gmo]][Gmo][Cfs][Afs][Ufs][Ufs][Ufs][Cfs][Uf][OH-3']	212
DT-000348.1	[5'-HO][Uf*s][Cf*s][Af*s][Af*s][Gf*s][Gf*s][Amo][Af*s][Gmo][Ams]][Uf*s][Gmo][Gmo][Cf*s][Af*s][Uf*s][Uf*s][Uf*s][Cf*s][Uf][OH-3']	212
DT-000349	[5'-HO][Cys][Gms][Cys][Tys][Gms][Cms][Cys][Cys][Ams][Ams][Tys] [Gms][Cys][Cys][Ams][Ums][Cys][Cy][OH-3']	218

[0341]

[0342]

表5: 缀合的肌营养不良蛋白靶向化合物

化合物编号	Nsl 符号	SEQ ID NO:
DT-000188	[5'-SARC][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][Toa][EP3C6][DTx-01-08]	213
DT-000189	[5'-SARC][Gop][Top][Top][Gop][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Coa][EP3C6][DTx-01-08]	214
DT-000192	[5'-HO][Ges][Tes][Tes][Ges][Ces][mCes][Tes][mCes][mCes][Ges][Ges][Tes][Tes][mCes][Tes][Ges][Aes][Aes][Ges][Ges][Tes][Ges][Tes][Tes][mCeo][EN3C7][DTx-01-08]	214
DT-000193	[5'-HO][Ums][Cms][Ams][Ams][Gms][Gms][Ams][Ams][Gms][Ams][Ums][Gms][Gms][Cms][Ams][Ums][Ums][Ums][Cms][Umo][EN3C7][DTx-01-08]	212
[0343] DT-000194	[5'-HO][Tes][mCes][Aes][Aes][Ges][Ges][Aes][Aes][Ges][Aes][Tes][Ges][Ges][mCes][Aes][Tes][Tes][Tes][mCes][Teo][EN3C7][DTx-01-08]	213
DT-000342	[5'-SARC][Cop][Top][Cop][Cop][Aop][Aop][Cop][Aop][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][Top][Aop][Goa][EP3C6][DTx-01-08]	211
DT-000343	[DTx-01-08][EP5GTPAp][Cop][Top][Cop][Cop][Aop][Aop][Cop][Aop][Top][Cop][Aop][Aop][Gop][Gop][Aop][Aop][Gop][Aop][Top][Gop][Gop][Cop][Aop][Top][Top][Top][Cop][Top][Aop][Go][H-3']	211
DT-000344	[5'-SARC][Cop][Cop][Top][Cop][Cop][Gop][Gop][Top][Top][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Gop][Gop][Top][Gop][Top][Top][Coa][EP3C6][DTx-01-08]	216
DT-000345	[5'-SARC][Cop][Aop][Aop][Top][Gop][Cop][Cop][Aop][Top][Cop][Cop][Top][Gop][Gop][Aop][Gop][Top][Top][Cop][Cop][Top][Goa][EP3C6][DTx-01-08]	217
[0344] DT-000346	[DTx-01-08][EP5GTPAp][Cop][Aop][Aop][Top][Gop][Cop][Cop][Aop][Top][Cop][Cop][Top][Gop][Gop][Aop][Gop][Top][Top][Cop][Cop][Top][Go][H-3']	217

[0345] 在实施例中,该化合物进一步包括配体。在实施例中,配体可以包括选自合成化合物、肽、抗体、碳水化合物或另外的核酸中的一种或多种。在实施例中,配体可以包括选自肽、抗体、碳水化合物或另外的核酸中的一种或多种。在实施例中,摄取基序独立地包括选自肽、抗体、碳水化合物或另外的核酸中的一种或多种。在实施例中,一个或多个更新基序包括选自肽、抗体、碳水化合物或另外的核酸中的一种或多种。在实施例中,配体可以替代更新基序。在实施例中,一个或多个配体可以替代一个或多个更新基序。

[0346] 在实施例中,该化合物进一步包括配体。在实施例中,配体可以包括选自合成化合物、肽、抗体、碳水化合物或另外的核酸中的一种或多种。在实施例中,配体可以包括选自肽、抗体、碳水化合物或另外的核酸中的一种或多种。在实施例中,摄取基序独立地包括选自肽、抗体、碳水化合物或另外的核酸中的一种或多种。在实施例中,一个或多个摄取基序

包括选自肽、抗体、碳水化合物或另外的核酸中的一种或多种。在实施例中,配体可以替代摄取基序。在实施例中,一个或多个配体可以替代一个或多个摄取基序。

[0347] 药物组合物

[0348] 本文还提供了药物制剂或药物组合物。在实施例中,药物制剂(例如组合物)包括以上包括在任何方面、实施例、权利要求、图表(例如,表1至5和A至O)、实例或方案(例如,方案I、II、III和IV)中所描述的化合物(例如式(IV)或(IV-a)),和药学上可接受的赋形剂。

[0349] 药物组合物可以以多种剂量制剂制备和施用。化合物可以口服、直肠或通过注射(例如静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内)施用。

[0350] 为了由本文所描述的化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包含粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、以及可分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质,所述物质还可以充当稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或封装材料。

[0351] 在粉剂中,载体可以是与细碎活性组分混合的细碎固体。在片剂中,活性组分与具有所需的结合特性的载体以适合的比例混合并以期望的形状和尺寸压实。

[0352] 粉剂和片剂优选地含有5%至70%的活性化合物。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载剂的包封材料的配制物,该包封材料提供其中具有或不具有其他载剂的活性组分被载剂包围(该载剂因此与其缔合)的胶囊。类似地,包含了扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂以及锭剂可以用作适用于口服施用的固体剂型。

[0353] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并且通过搅拌将活性组分均匀分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却,从而固化。

[0354] 液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,例如水或者水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射,液体制剂可以被调配在聚乙二醇水溶液中的溶液中。

[0355] 适于口服使用的水性溶液可以通过将活性组分溶解在水中并且根据所期望的加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。适合于口服使用的水性悬浮液可以通过用粘性材料如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、以及其它熟知的悬浮剂将精分散的活性组分分散在水中来制作。

[0356] 还包括旨在使用之前不久转化为用于口服施用的液体形式制剂的固体形式制剂。此类液体组合物包含溶液剂、混悬剂和乳剂。除了活性组分外,这些制剂还可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0357] 药物制剂优选地为单位剂型。以这类形式,将制剂再分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装制剂,所述包装件含有离散量的制剂,比如,小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊和粉末。同样,单位剂型本身可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂,或者其可以是包装形式的适当数量的任何这些剂型。

[0358] 单位剂量制剂中活性组分的量可以根据具体应用和活性组分的效力而变化或调整。如果需要,所述组合物还可以含有其它相容的治疗剂。

[0359] 一些化合物可能在水中具有受限的溶解度,并且因此在组合物中可能需要表面活

性剂或其它合适的助溶剂。此类助溶剂包含：聚山梨醇酯20、60和80；Pluronic F-68、F-84、和P-103；环糊精；和聚氧乙烯35蓖麻油。此类助溶剂典型地在按重量计约0.01%与约2%之间的水平下使用。大于单纯的水溶液的粘度的粘度可以是令人期望的，用来减小在调配这些配制物方面的变化性，用来减小配制物的悬浮液或乳液的组分的物理分离和/或以另外的方式用来改进所述配制物。此类粘度构建剂包含例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐、前述的组合。此类药剂通常在按重量计约0.01%与约2%之间的水平下使用。

[0360] 药物组合物可以另外包括提供缓释和/或舒适的组分。此类组分包含高分子量、阴离子类粘液状聚合物、胶凝多糖、和精细分散的药物载体底物。

[0361] 该药物组合物可以旨在用于静脉内使用。药学上可接受的赋形剂可包括缓冲剂以将pH调节至静脉内使用的所需范围。包括无机酸盐如磷酸盐、硼酸盐和硫酸盐的许多缓冲剂是已知的。

[0362] 在一方面，提供了含有化合物的细胞，该化合物包括以上包括在任何方面、实施例、权利要求、附图、表（例如，表1至5和A至O）、实例或方案（例如，方案I、II、III和IV）中所描述的单链寡核苷酸（A）（例如，（IV）或（IV-a））。

[0363] 在实施例中，含有包括单链寡核苷酸（A）的化合物的细胞可以包括但不限于成纤维细胞、肾细胞、内皮细胞、脂肪细胞、神经元细胞、肌细胞、肝细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞。在实施例中，含有包括单链寡核苷酸（A）的化合物的细胞可以包括但不限于人脐静脉内皮细胞、NIH3T3细胞、RAW264.7细胞、HEK293细胞或SH-SY5Y细胞。

[0364] 方法和用途

[0365] 在一方面，提供了一种包括使细胞与本文所描述的化合物接触的方法。在实施例中，该方法包括使细胞与一种或多种如本文包括在任何方面、实施例、权利要求、附图、表（例如，表1至5和A至O）、实例或方案（例如，方案I、II、III和IV）中所描述的化合物接触。在实施例中，接触在体外发生。在实施例中，接触离体发生。在实施例中，接触在体内发生。

[0366] 在一方面，提供了一种包括诱导细胞中肌营养不良蛋白前mRNA的外显子跳跃的方法。在实施例中，该方法包括使细胞与一种或多种如本文包括在任何方面、实施例、权利要求、附图、表（例如，表1至5和A至O）、实例或方案（例如，方案I、II、III和IV）中所描述的化合物接触。在实施例中，接触在体外发生。在实施例中，接触离体发生。在实施例中，接触在体内发生。

[0367] 在一方面，提供了一种向受试者施用如本文所描述的化合物的方法。在实施例中，该方法包括向受试者施用一种或多种如本文包括在任何方面、实施例、权利要求、附图、表（例如，表1至5和A至O）、实例或方案（例如，方案I、II、III和IV）中所描述的化合物。在实施例中，该受试者患有杜兴氏肌营养不良症。在实施例中，受试者患有杜兴氏肌营养不良症，并且被确定为在肌营养不良蛋白基因中具有适于外显子跳跃的突变。

[0368] 在一方面，提供了一种治疗杜兴氏肌营养不良症的方法。在实施例中，该方法包括向受试者施用一种或多种如本文包括在任何方面、实施例、权利要求、附图、表（例如，表1至5和A至O）、实例或方案（例如，方案I、II、III和IV）中所描述的化合物。

[0369] 在涉及接触细胞的实施例中，相对于不存在化合物以增加的水平跳跃肌营养不良

蛋白的前mRNA的一个或多个外显子。在涉及向受试者施用的实施例中,相对于不存在化合物以增加的水平跳跃肌营养不良蛋白的前mRNA的一个或多个外显子。

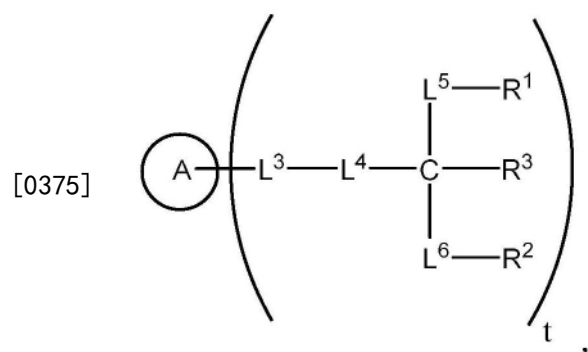
[0370] 在涉及向受试者施用的实施例中,施用是全身施用,其可以包括但不限于皮下施用、静脉内施用、肌内施用和口服施用。在涉及向受试者施用的实施例中,施用是局部施用,其可以包括但不限于玻璃体内施用、鞘内施用和心室内施用。

[0371] 在一方面,提供了一种如本文所描述的化合物在治疗中的用途。在一方面,提供了一种如本文所描述的化合物在制备药物中的用途。

[0372] 在一方面,提供了一种将单链寡核苷酸引入受试者内的细胞的方法。在实施例中,该方法包括向所述受试者施用如本文所描述的化合物。

[0373] 实施例

[0374] 实施例1. 具有以下结构的化合物:



[0376] 其中

[0377] A是具有与肌营养不良蛋白前mRNA的一部分互补的核碱基序列的单链寡核苷酸;t是1至5的整数;

[0378] L^3 和 L^4 独立地是键、 $-N(R^{23})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{24})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{24})-$ 、 $-OPO_2-O-$ 、 $-O-P(O)(S)-O-$ 、 $-O-P(O)(R^{25})-O-$ 、 $-O-P(S)(R^{25})-O-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-O-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-O-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-N-$ 、 $-P(O)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-P(S)(NR^{23}R^{24})-O-$ 、 $-S-S-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基;

[0379] L^5 是 $-L^{5A}-L^{5B}-L^{5C}-L^{5D}-L^{5E}-$;

[0380] L^6 是 $-L^{6A}-L^{6B}-L^{6C}-L^{6D}-L^{6E}-$;

[0381] R^1 和 R^2 独立地是未取代的 C_1-C_{25} 烷基,其中 R^1 和 R^2 中的至少一个是未取代的 C_9-C_{19} 烷基;

[0382] R^3 是氢、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-N_3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;

[0383] L^{5A} 、 L^{5B} 、 L^{5C} 、 L^{5D} 、 L^{5E} 、 L^{6A} 、 L^{6B} 、 L^{6C} 、 L^{6D} 和 L^{6E} 独立地是键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基

或者取代或未取代的亚杂芳基;以及

[0384] 每个 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢或未取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

[0385] 实施例2.根据实施例1所述的化合物,其中 t 是1。

[0386] 实施例3.根据实施例1所述的化合物,其中 t 是2。

[0387] 实施例4.根据实施例1所述的化合物,其中 t 是3。

[0388] 实施例5.根据实施例1至4中的一项所述的化合物,其中 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 中的每一个独立地是氢或未取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0389] 实施例6.根据实施例1至4中的一项所述的化合物,其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的3'碳。

[0390] 实施例7.根据实施例1至4中的一项所述的化合物,其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的3'氮。

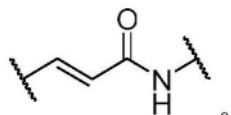
[0391] 实施例8.根据实施例1至4中的一项所述的化合物,其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的5'碳。

[0392] 实施例9.根据实施例1至4中的一项所述的化合物,其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的6'碳。

[0393] 实施例10.根据实施例1至4中的一项所述的化合物,其中一个 L^3 附接至所述寡核苷酸的核碱基。

[0394] 实施例11.根据实施例1至10中的一项所述的化合物,其中 L^3 和 L^4 独立地是键、-NH-、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OP(O)₂-O-、-O-P(O)(S)-O-、-O-P(O)(CH₃)-O-、-O-P(S)(CH₃)-O-、-O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-、-O-P(O)(N(CH₃)₂)-O-、-O-P(S)(N(CH₃)₂)-N-、-O-P(S)(N(CH₃)₂)-O-、-P(O)(N(CH₃)₂)-N-、-P(O)(N(CH₃)₂)-O-、-P(S)(N(CH₃)₂)-N-、-P(S)(N(CH₃)₂)-O-、取代或未取代的亚烷基或者取代或未取代的亚杂烷基。

[0395] 实施例12.根据实施例1至11中的一项所述的化合物,其中 L^3 独立地是



[0396] 实施例13.根据实施例1至11中的一项所述的化合物,其中 L^3 独立地是-OP(O)₂-O-或-OP(O)(S)-O-。

[0397] 实施例14.根据实施例1至11中的一项所述的化合物,其中 L^3 独立地是-O-。

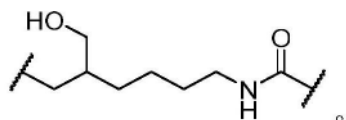
[0398] 实施例15.根据实施例1至11中任一项所述的化合物,其中 L^3 独立地是-C(O)-。

[0399] 实施例16.根据实施例1至11中任一项所述的化合物,其中 L^3 独立地是-O-P(O)(N(CH₃)₂)-N-。

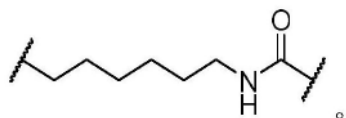
[0400] 实施例17.根据实施例1至14中任一项所述的化合物,其中 L^4 独立地是取代或未取代的亚烷基或取代或未取代的亚杂烷基。

[0401] 实施例18.根据实施例1至17中任一项所述的化合物,其中 L^4 独立地是- L^7 -NH-C(O)-或- L^7 -C(O)-NH-,其中 L^7 是取代或未取代的亚烷基。

[0402] 实施例19.根据实施例1至18中的一项所述的化合物,其中 L^4 独立地是



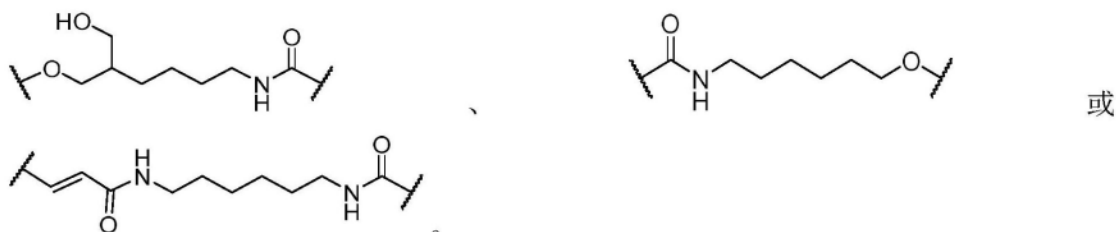
[0403] 实施例20. 根据实施例1至18中的一项所述的化合物, 其中 L^4 独立地是



[0404] 实施例20. 根据实施例1至20中的一项所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-$ $NH-C(O)-$ 或 $-O-L^7-C(O)-NH-$, 其中 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基, 或取代或未取代的亚杂烯基。

[0405] 实施例22. 根据实施例21所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-O-L^7-NH-C(O)-$, 其中 L^7 独立地是取代或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。

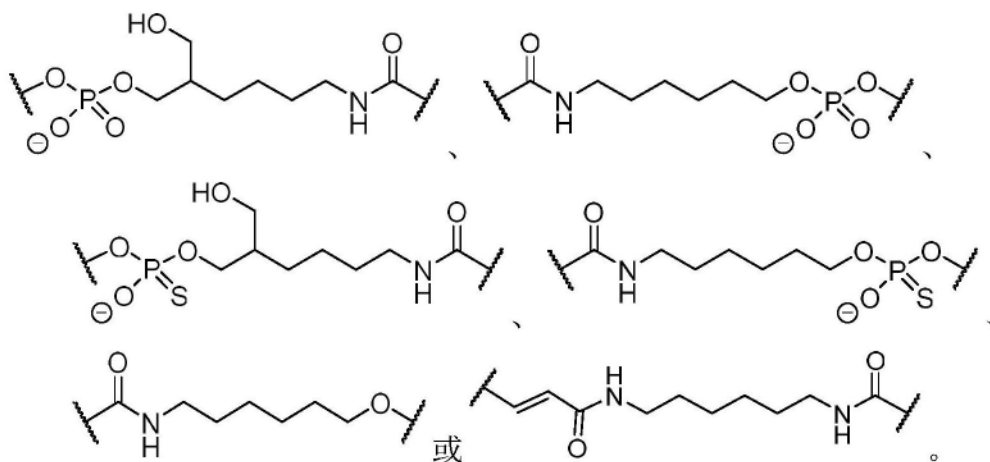
[0406] 实施例23. 根据实施例22所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是



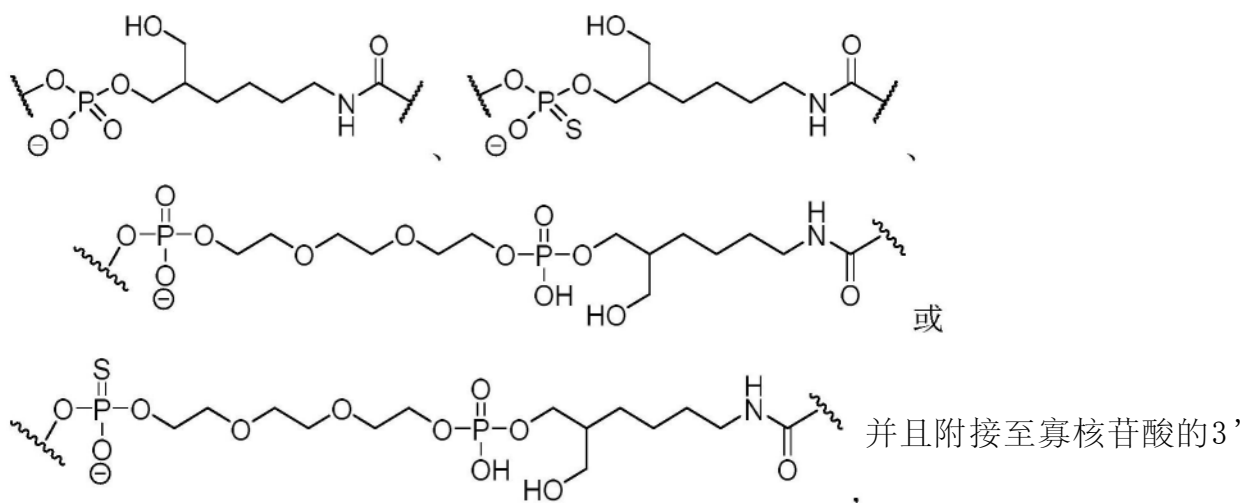
[0407] 实施例24. 根据实施例1至11中的一项所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 、 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$ 、 $-OP(O)_2-O-L^7-C(O)-NH-$ 或 $-OP(O)(S)-O-L^7-C(O)-NH-$, 其中 L^7 独立地是取代或未取代的亚烷基。

[0408] 实施例25. 根据实施例24所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是 $-OP(O)_2-O-L^7-NH-C(O)-$ 或 $-OP(O)(S)-O-L^7-NH-C(O)-$, 其中 L^7 独立地是取代或未取代的 C_5-C_8 亚烷基。

[0409] 实施例26. 根据实施例25所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是

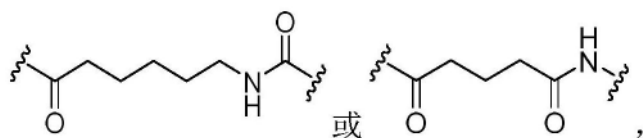


[0410] 实施例27. 根据实施例27所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是



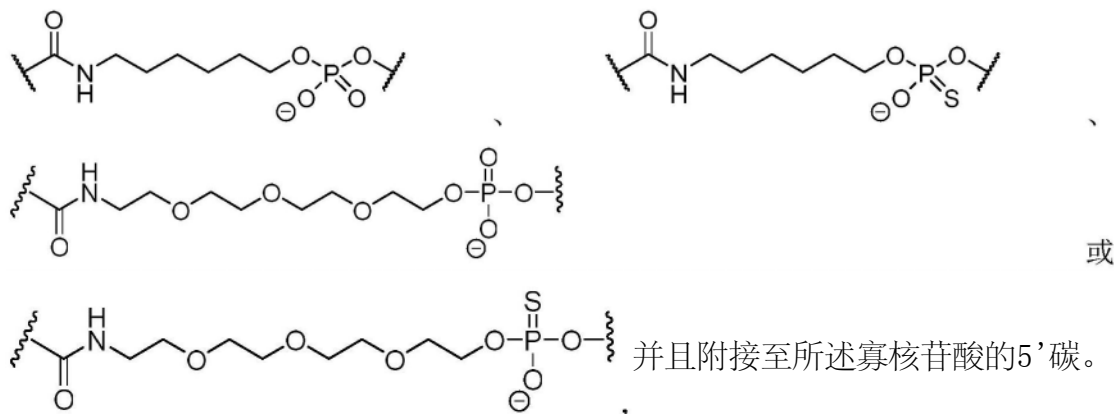
碳。

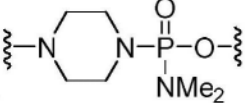
[0411] 实施例28. 根据实施例26所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是



[0412] 并且附接至所述寡核苷酸的3'氮。

[0413] 实施例29. 根据实施例26所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是



[0414] 实施例30. 根据实施例26所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是  ,

并且附接至所述寡核苷酸的6'碳。

[0415] 实施例31. 根据实施例26所述的化合物, 其中 $-L^3-L^4-$ 独立地是

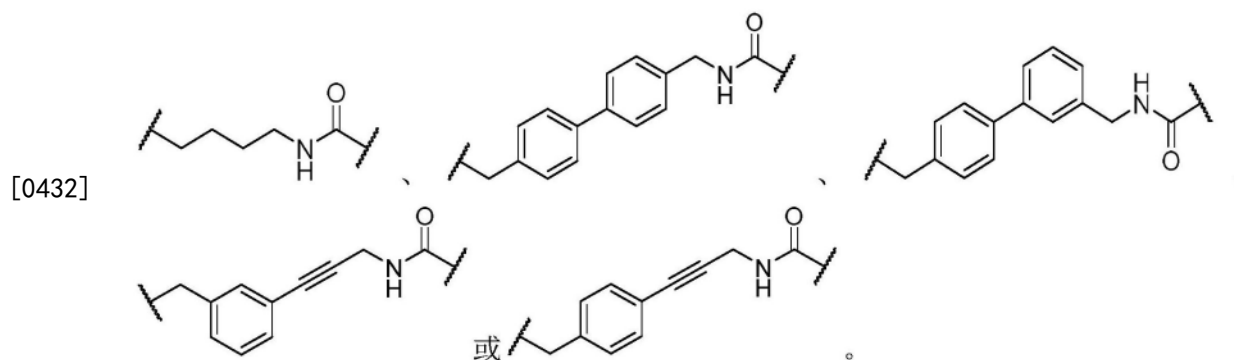


[0416] 实施例32. 根据实施例1至31中的一项所述的化合物, 其中 R^3 独立地是氢。

[0417] 实施例33. 根据实施例1至32中的一项所述的化合物, 其中 L^6 独立地是 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、取代或未取代的亚烷基, 或取代或未取代的亚杂烷基。

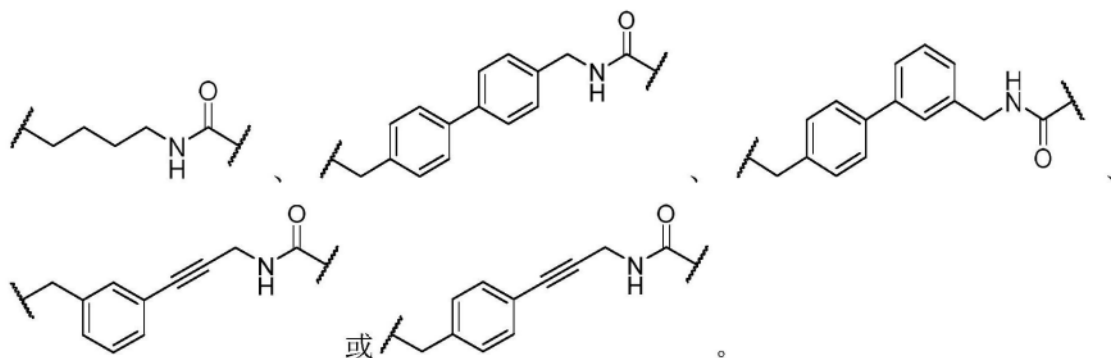
[0418] 实施例34. 根据实施例33所述的化合物, 其中 L^6 独立地是 $-NHC(O)-$ 。

- [0419] 实施例35. 根据实施例33所述的化合物, 其中
- [0420] L^{6A} 独立地是键或未取代的亚烷基;
- [0421] L^{6B} 独立地是键、-NHC(O)-或未取代的亚芳基;
- [0422] L^{6C} 独立地是键、未取代的亚烷基或未取代的亚芳基;
- [0423] L^{6D} 独立地是键或未取代的亚烷基; 以及
- [0424] L^{6E} 独立地是键或-NHC(O)-。
- [0425] 实施例36. 根据实施例33所述的化合物, 其中
- [0426] L^{6A} 独立地是键或未取代的 C_1 - C_8 亚烷基;
- [0427] L^{6B} 独立地是键、-NHC(O)-或未取代的亚苯基;
- [0428] L^{6C} 独立地是键、未取代的 C_2 - C_8 亚炔基或未取代的亚苯基;
- [0429] L^{6D} 独立地是键或未取代的 C_1 - C_8 亚烷基; 以及
- [0430] L^{6E} 独立地是键或-NHC(O)-。
- [0431] 实施例37. 根据实施例1至32中的一项所述的化合物, 其中 L^6 独立地是键、



- [0433] 实施例38. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 L^5 独立地是-NHC(O)-、-C(O)NH-、取代或未取代的亚烷基, 或取代或未取代的亚杂烷基。
- [0434] 实施例39. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 L^5 独立地是-NHC(O)-。
- [0435] 实施例40. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中
- [0436] L^{5A} 独立地是键或未取代的亚烷基;
- [0437] L^{5B} 独立地是键、-NHC(O)-或未取代的亚芳基;
- [0438] L^{5C} 独立地是键、未取代的亚烷基或未取代的亚芳基;
- [0439] L^{5D} 独立地是键或未取代的亚烷基; 以及
- [0440] L^{5E} 独立地是键或-NHC(O)-。
- [0441] 实施例41. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中
- [0442] L^{5A} 独立地是键或未取代的 C_1 - C_8 亚烷基;
- [0443] L^{5B} 独立地是键、-NHC(O)-或未取代的亚苯基;
- [0444] L^{5C} 独立地是键、未取代的 C_2 - C_8 亚炔基或未取代的亚苯基;
- [0445] L^{5D} 独立地是键或未取代的 C_1 - C_8 亚烷基; 以及
- [0446] L^{5E} 独立地是键或-NHC(O)-。
- [0447] 实施例42. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 L^5 独立地是键、

[0448]



[0449] 实施例43. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的 C_1 - C_{17} 烷基。

[0450] 实施例44. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的 C_{11} - C_{17} 烷基。

[0451] 实施例45. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的 C_{13} - C_{17} 烷基。

[0452] 实施例46. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的 C_{14} - C_{15} 烷基。

[0453] 实施例47. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链 C_1 - C_{17} 烷基。

[0454] 实施例48. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链 C_{11} - C_{17} 烷基。

[0455] 实施例49. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链 C_{13} - C_{17} 烷基。

[0456] 实施例50. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链 C_{14} - C_{15} 烷基。

[0457] 实施例51. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链饱和和 C_1 - C_{17} 烷基。

[0458] 实施例52. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链饱和和 C_{11} - C_{17} 烷基。

[0459] 实施例53. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链饱和和 C_{13} - C_{17} 烷基。

[0460] 实施例54. 根据实施例1至37中的一项所述的化合物, 其中 R^1 是未取代的无支链饱和和 C_{14} - C_{15} 烷基。

[0461] 实施例55. 根据实施例1至54中的一项所述的化合物, 其中 R^2 是未取代的 C_1 - C_{17} 烷基。

[0462] 实施例56. 根据实施例1至54中的一项所述的化合物, 其中 R^2 是未取代的 C_{11} - C_{17} 烷基。

[0463] 实施例57. 根据实施例1至54中的一项所述的化合物, 其中 R^2 是未取代的 C_{13} - C_{17} 烷基。

[0464] 实施例58. 根据实施例1至54中的一项所述的化合物, 其中 R^2 是未取代的 C_{14} - C_{15} 烷基。

基。

[0465] 实施例59.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中 R^2 是未取代的无支链 C_1 - C_{17} 烷基。

[0466] 实施例60.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中 R^2 是未取代的无支链 C_{11} - C_{17} 烷基。

[0467] 实施例61.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中 R^2 是未取代的无支链 C_{13} - C_{17} 烷基。

[0468] 实施例62.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中 R^2 是未取代的无支链 C_{14} - C_{15} 烷基。

[0469] 实施例63.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中 R^2 是未取代的无支链饱和和 C_1 - C_{17} 烷基。

[0470] 实施例64.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中 R^2 是未取代的无支链饱和和 C_{11} - C_{17} 烷基。

[0471] 实施例65.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中 R^2 是未取代的无支链饱和和 C_{13} - C_{17} 烷基。

[0472] 实施例66.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中 R^2 是未取代的无支链饱和和 C_{14} - C_{15} 烷基。

[0473] 实施例67.根据实施例1至54中的一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸诱导所述肌营养不良蛋白前mRNA的外显子的跳跃。

[0474] 实施例68.根据实施例67所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列与所述肌营养不良蛋白前mRNA的剪接供体位点、剪接受体位点、外显子剪接增强子(ESE)、剪接分支点、外显子识别序列或剪接增强子互补。

[0475] 实施例69.根据实施例67所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列与选自表2的退火位点互补。

[0476] 实施例70.根据实施例1至69中的一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的长度为25至30个核苷酸。

[0477] 实施例71.根据实施例1至69中的一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列选自表2中的核碱基序列。

[0478] 实施例72.根据实施例71所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-CUCCAACAUAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG-3'(SEQ ID NO:1)。

[0479] 实施例73.根据实施例71所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-GUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUGUUC-3'(SEQ ID NO:2)。

[0480] 实施例74.根据实施例71所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG-3'(SEQ ID NO:3)。

[0481] 实施例75.根据实施例71所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-UCAAGGAAGAUGGCAUUUCU-3'(SEQ ID NO:4)。

[0482] 实施例76.根据实施例71所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序列是5'-CGCTGCCCAATGCCAUCC-3'(SEQ ID NO:5)。

[0483] 实施例77.根据实施例71所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的所述核碱基序

列是5'-CCTCCGGTTCTGAAGGTGTTTC-3' (SEQ ID NO:6)。

[0484] 实施例78.根据实施例1至77中任一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸包含一个或多个修饰的糖部分。

[0485] 实施例79.根据实施例1至77中的一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含修饰的糖部分。

[0486] 实施例80.根据实施例79所述的化合物,其中所述修饰的糖部分包含2'修饰。

[0487] 实施例81.根据实施例79或80所述的化合物,其中所述2'-修饰选自2'-氟代修饰、2'-0-甲基修饰、2'-0-甲氧基乙基修饰和双环糖修饰。

[0488] 实施例82.根据实施例81所述的化合物,其中所述双环糖修饰选自4'-CH(CH₃)-0-2'键、4'-(CH₂)₂-0-2'键、4'-CH(CH₃)-0-2'键、4'-CH(CH₂-OMe)-0-2'键、4'-CH(CH₂)-N(H)-0-2'键或5'-CH(CH₂)-N(CH₃)-0-2'。

[0489] 实施例83.根据实施例78所述的化合物,其中所述修饰的糖部分是未锁定的糖修饰。

[0490] 实施例84.根据实施例78所述的化合物,其中所述修饰的糖部分是吗啉代部分。

[0491] 实施例85.根据实施例1至84中的一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷酸间键。

[0492] 实施例86.根据实施例85所述的化合物,其中所述修饰的核苷酸间键选自硫代磷酸酯键和二氨基磷酸酯键。

[0493] 实施例87.根据实施例1至86中任一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸间键是手性控制的核苷酸间键。

[0494] 实施例88.根据实施例87所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸包含Sp构象的多个核苷酸间键。

[0495] 实施例89.根据实施例87或88所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸包含Rp构象的多个核苷酸间键。

[0496] 实施例90.根据实施例72至74中的一项所述的化合物,其中所述单链核苷酸的每个核苷酸包含吗啉代部分,并且其中每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。

[0497] 实施例91.根据实施例72所述的化合物,其中所述单链核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0498] 实施例92.根据实施例72所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0499] 实施例93.根据实施例73所述的化合物,其中所述单链核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0500] 实施例94.根据实施例73所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0501] 实施例95.根据实施例74所述的化合物,其中所述单链核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0502] 实施例96.根据实施例74所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-0-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0503] 实施例97.根据实施例75所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包

含2'-O-甲基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0504] 实施例98.根据实施例75所述的化合物,其中所述单链核苷酸的每个核苷酸包含2'-O-甲氧基乙基糖修饰,并且其中每个核苷酸间键是硫代磷酸酯键。

[0505] 实施例99.根据实施例75所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含吗啉代部分,并且其中每个吗啉代部分通过phosphorodiatmite键连接。

[0506] 实施例100.根据实施例75所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'-修饰,其中所述2'修饰是2'-O-甲基修饰或2'-氟代修饰,并且其中每个核苷酸间键选自所述Sp构象的硫代磷酸酯键和磷酸二酯键。

[0507] 实施例101.根据实施例76所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸的每个核苷酸包含2'修饰,其中所述2'修饰是2'-O-甲基修饰或具有4'-(CH₂)₂-O-2'键的双环糖修饰,并且其中每个键是磷酸二酯键。

[0508] 实施例102.根据实施例77所述的化合物,其中每个核苷酸包含吗啉代部分,并且其中每个吗啉代部分通过二氨基磷酸酯键连接。

[0509] 实施例103.根据实施例1至67中的一项所述的化合物,其中所述单链寡核苷酸是选自表4中的结构的结构。

[0510] 实施例104.一种方法,其包含使细胞与根据实施例1至103中的一项所述的化合物接触。

[0511] 实施例105.根据实施例104所述的方法,其中所述接触在体外发生。

[0512] 实施例106.根据实施例104所述的方法,其中所述接触在体内发生。

[0513] 实施例107.一种诱导细胞中肌营养不良蛋白前mRNA外显子跳跃的方法,其包含使所述细胞与实施例1至103中的一项的化合物接触。

[0514] 实施例108.根据实施例107所述的方法,其中所述细胞是在体外的。

[0515] 实施例109.根据实施例107所述的方法,其中所述细胞是在体内的。

[0516] 实施例110.一种方法,其包含向对其有需要的受试者施用根据实施例1至103中的一项所述的化合物。

[0517] 实施例111.一种治疗杜兴氏肌营养不良症的方法,其包含向对其有需要的受试者施用根据实施例1至103中的一项所述的化合物。

[0518] 实施例112.根据实施例110或111所述的方法,其中确定所述受试者在肌营养不良蛋白基因中具有适于外显子跳跃的突变。

[0519] 实施例113.根据实施例107至112中的一项所述的方法,其中相对于不存在所述化合物以增加的水平跳跃肌营养不良蛋白的前mRNA的一个或多个外显子。

[0520] 实施例114.根据实施例1至103中任一项所述的化合物,其用于治疗。

[0521] 实施例115.根据实施例1至103中任一项所述的化合物,其用于制备药物。

[0522] 实施例116.一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和根据实施例1至103中任一项所述的化合物。

[0523] 实例

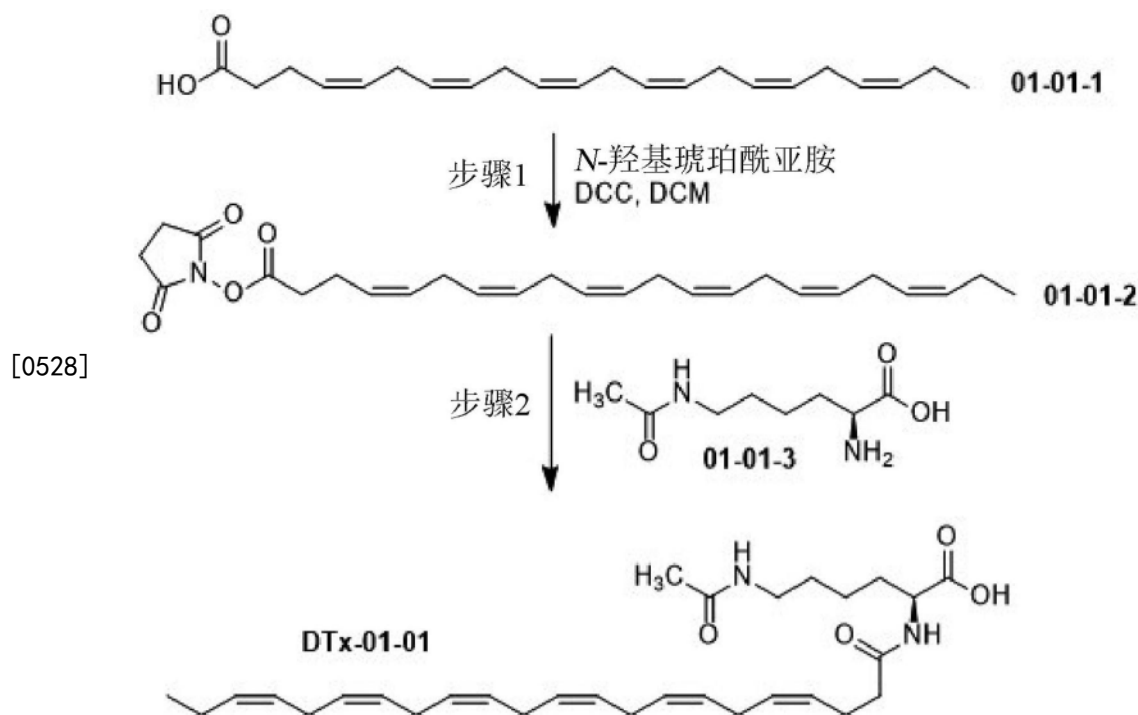
[0524] 以下实例将进一步描述本公开,并且仅用于说明的目的,并且不应被认为是限制性的。

[0525] 本文所公开的化合物可以通过下文所描述的方法或通过这些方法的修改来合成。

修改方法的方式尤其包括那些本领域技术人员已知的温度、溶剂、试剂等。通常,在制备本文所公开的化合物的任何过程期间,可能需要和/或期望保护任何相关分子上的敏感性或反应性基团。这可以通过常规保护基团实现,诸如在《有机化学中的保护基团 (Protective Groups in Organic Chemistry)》(J.F.W.McOmie编,Plenum出版社,1973);和P.G.M.Green, T.W.Wutts,《有机合成中的保护基团 (Protecting Groups in Organic Synthesis)》(第3版)纽约威利出版社(Wiley, New York) (1999)中所描述的,在此均以全文引用的方式并入本文。可以在方便的后阶段使用本领域已知的方法去除保护基团。用于合成适用化合物的合成化学转化是本领域已知的,并且包括例如在R.Larock,《综合有机转化 (Comprehensive Organic Transformations)》,VCH出版社,1989,或L.Paquette编,《有机合成试剂百科全书 (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)》,约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons),1995,中所描述的那些,在此均以全文引用的方式并入本文。本文中示出和所描述的途径仅是说明性的,并且不旨在也不被解释为以任何方式限制权利要求的范围。本领域那些技术人员将能够认识到所公开的合成的修改并且基于本文公开设计替代途径;所有此类修改和替代途径都在权利要求的范围内。

[0526] 摄取基序的合成

[0527] DTx-01-01的合成



[0529] 步骤1: 中间体01-01-2的合成

[0530] 在室温下向01-01-1 (5.0g, 0.015mol) 于DCM (500mL) 中的搅拌溶液中加入DMAP (0.17g, 0.0015mol)、DCC (4.86g, 0.016mol), 然后加入N-羟基琥珀酰亚胺 (1.92g, 0.016mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 通过烧结漏斗过滤反应混合物。蒸发滤液以得到为浅黄色液体的粗01-01-2 (6.0g, 92.5%), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

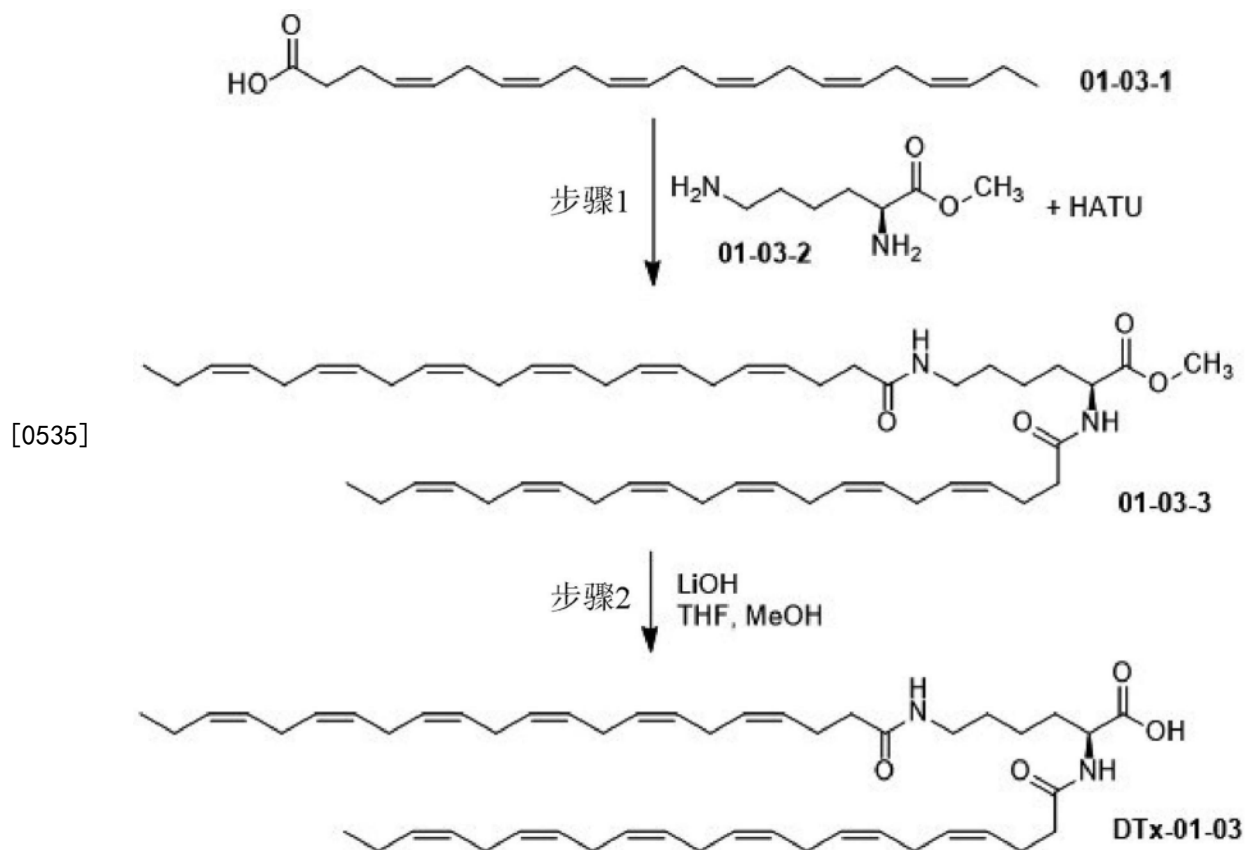
[0531] 步骤2: 脂质基序DTx-01-01的合成

[0532] 在室温下向01-01-3 (1.3g, 0.006mol) 于DMF (20mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (3mL, 0.020mol), 并且然后缓慢加入01-01-2 (2.93g, 0.007mol)。在室温下搅拌所得混合

物。16小时后,将反应混合物用冰水逐滴淬灭,并且然后用EtOAc提取。将合并的有机提取物用冰水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并且然后蒸发以得到粗DTx-01-01,将其通过柱色谱法(含3%MeOH的DCM)纯化,以产生为粘性棕色液体的脂质基序DTx-01-01(1.3g,51%)。

[0533] LCMSm/z (M+H)⁺: 499.4; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.92 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.24-1.66 (m, 10H), 1.82 (s, 3H), 2.02-2.33 (m, 7H), 2.73-2.98 (m, 9H), 3.94 (brs, 1H), 5.27-5.34 (m, 10H), 7.70 (brs, 1H), 7.78 (brs, 1H)。

[0534] DTx-01-03的合成



[0536] 步骤1: 中间体01-03-3的合成

[0537] 在室温下向01-03-1 (15g, 0.045mol) 于DMF (300mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (39.86mL, 0.11mol)、HATU (17.1g, 0.045mol) 和01-03-2 (3.6g, 0.022mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后,将反应混合物用冰水逐滴淬灭并且用DCM提取。将合并的有机提取物用冰水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并且然后蒸发以得到粗01-03-3,将其通过柱色谱法(含20%EtOAc的石油醚)纯化,以产生为粘性浅棕色液体的01-03-3 (11.2g, 63.7%)。

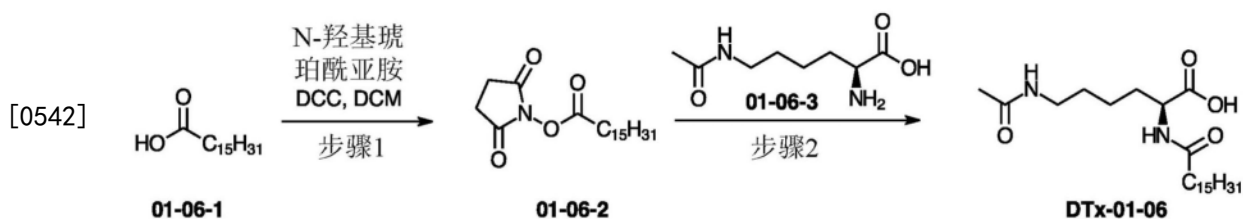
[0538] 步骤2: 脂质基序DTx-01-03的合成

[0539] 在0℃下向01-03-3 (10g, 0.012mol) 于MeOH (100mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入含LiOH (1.07g, 0.025mol) 的水 (50mL)。在室温下搅拌所得混合物。4小时后,向反应混合物中逐滴加入冰水。将混合物用1.5M HCl酸化,并且然后用DCM提取。将合并的有机提取物用冰水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并且然后蒸发以得到粗DTx-01-03,将其通过柱色谱法(含3%MeOH的DCM)纯化,以产生为粘性浅棕色液体的脂质基序DTx-01-03 (7.5g, 77%)。

[0540] LCMSm/z (M+H)⁺: 767.5; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.954 (t, J=3.6Hz, 6H), 1.23-1.66 (m, 8H), 1.99-2.33 (m, 12H), 2.69-2.82 (m, 22H), 4.13 (t, J=3.6Hz, 1H), 5.25-5.36 (m,

22H), 7.76 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 12.5 (brs, 1H)。

[0541] 脂质基序DTx-01-06的合成



[0543] 步骤1: 中间体01-06-2的合成

[0544] 在室温下向直链脂肪酸01-06-1 (5.0g, 0.018mol) 于DCM (100mL) 中的搅拌溶液中加入DMAP (0.208g, 0.0018mol)、DCC (5.22g, 0.018mol), 并且然后加入N-羧基琥珀酰亚胺 (2.07g, 0.018mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 通过烧结漏斗过滤反应混合物。滤液蒸发以得到为灰白色固体的粗01-06-2 (6.0g, 88%), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

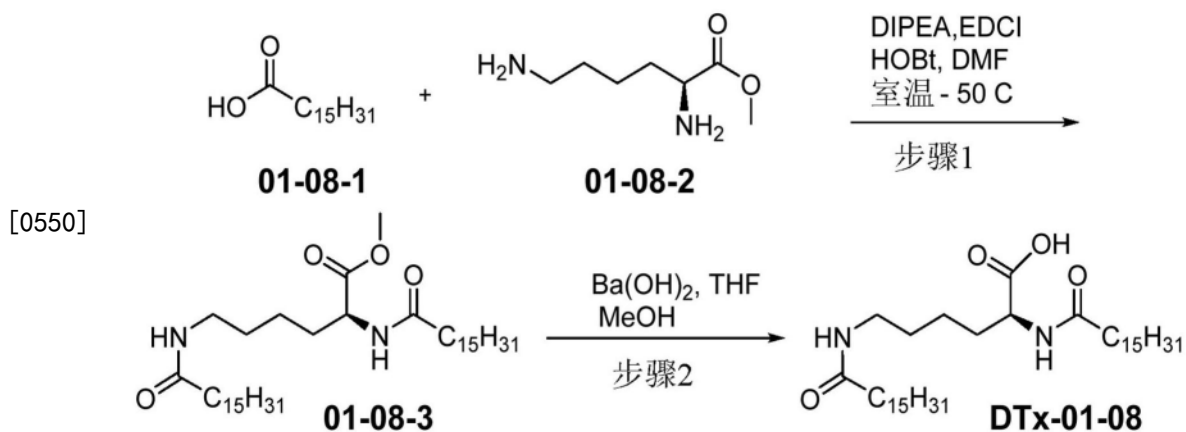
[0545] 步骤2: 脂质基序DTx-01-06的合成

[0546] 在室温下向01-06-3 (1.02g, 0.054mol) 于DMF (40mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (2.3mL, 0.016mol) 和01-06-2 (2g, 0.047mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物用冰水逐滴淬灭, 并且然后用EtOAc提取。将合并的有机提取物用冷水、盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且然后蒸发以得到粗DTx-01-06, 将其通过柱色谱法 (含3% MeOH的DCM) 纯化, 以产生为灰白色固体的脂质基序DTx-01-06 (2.0g, 88%)。

[0547] MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 427.4; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.36-1.7

[0548] 7 (m, 31H), 1.83 (s, 3H), 2.09 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.98 (d, J=6.0Hz, 2H), 5.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.79 (brs, 1H), 7.97 (d, J=7.6Hz, 1H)。

[0549] 脂质基序DTx-01-08的合成



[0551] 步骤1: 化合物01-08-3的合成

[0552] 在室温下向直链脂肪酸01-08-1 (25.58g, 0.099mol) 于DMF (500mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (42.66mL, 0.245mol) 和化合物01-08-2 (8.0g, 0.049mol), 然后加入EDCI (18.97g, 0.099mol) 和HOBt (13.37g, 0.099mol)。在50°C下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物用冰水淬灭并且用DCM提取。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且然后蒸发以得到粗01-08-3, 将其重结晶 (含20% MTBE的石油醚) 以产生为灰白色固体

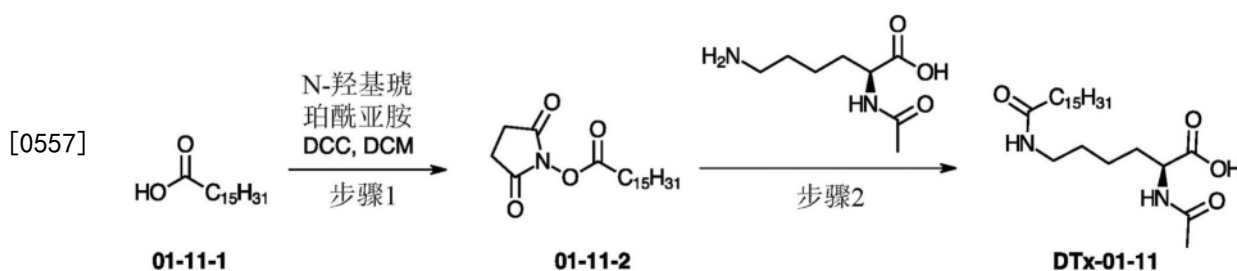
的01-08-3(18g,56%)。

[0553] 步骤2:脂质基序DTx-01-08的合成

[0554] 在室温下向01-08-3(10g,0.0156mol)于MeOH和THF(1:1;200mL)中的搅拌溶液中缓慢加入Ba(OH)₂(9.92g,0.031mol,溶解于MeOH中)。在室温下搅拌所得混合物。6小时后,将反应混合物用冰水逐滴淬灭,并且然后用1.5M HCl酸化。将混合物过滤,并且将沉淀物重结晶(含MTBE的石油醚)以产生为灰白色固体的脂质基序DTx-01-08(7.2g,74.2%)。

[0555] MS(ESI) m/z (M+H)⁺:623.6; ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ0.868(m,6H),1.25-1.69(m,58H),2.03(t,J=7.2Hz,2H),2.11(t,J=7.6Hz,2H),2.99(q,J=8.4Hz,2H),4.15-4.20(m,1H),7.42(brs,1H),7.65(d,J=7.6Hz,1H),12.09(brs,1H)。

[0556] 脂质基序DTx-01-11的合成



[0558] 步骤1:中间体01-11-2的合成

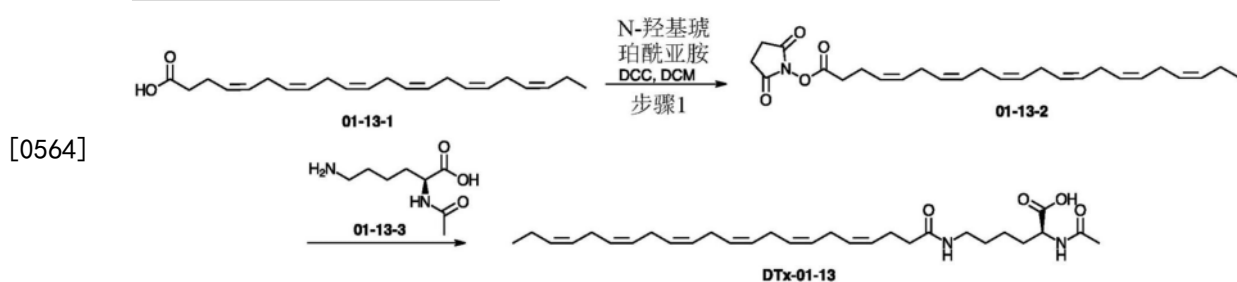
[0559] 在室温下向直链脂肪酸01-11-1(5.0g,0.018mol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中加入DMAP(0.208g,0.0018mol)和DCC(5.22g,0.018mol),然后加入N-羧基琥珀酰亚胺(2.07g,0.018mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后,通过烧结漏斗过滤反应混合物。蒸发滤液以得到为灰白色固体的粗01-11-2(6.0g,88%),将其直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0560] 步骤2:脂质基序DTx-01-11的合成

[0561] 在室温下向01-11-3(2.05g,0.01mol)于DMF(80mL)中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N(4.6mL,0.032mol)和01-11-2(4.0g,0.01mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后,将反应混合物用冰水逐滴淬灭,并且然后用EtOAc提取。将合并的有机提取物用冰水、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并且然后蒸发以得到粗DTx-01-11,将其通过柱色谱法(含3%MeOH的DCM)纯化,以产生为灰白色固体的脂质基序DTx-01-11(3.1g,66.5%)。

[0562] MS(ESI) m/z (M+H)⁺:427.4; ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ0.85(t,J=6.8Hz,3H),1.23-1.73(m,31H),1.83(s,3H),2.02(t,J=7.2Hz,2H),3.00(q,J=6.0Hz,2H),4.10(dd,J=8.4,4.4Hz,2H),7.74(d,J=5.2Hz,1H),8.07(brs,1H),12.45(brs,1H)。

[0563] 脂质基序DTx-01-13的合成



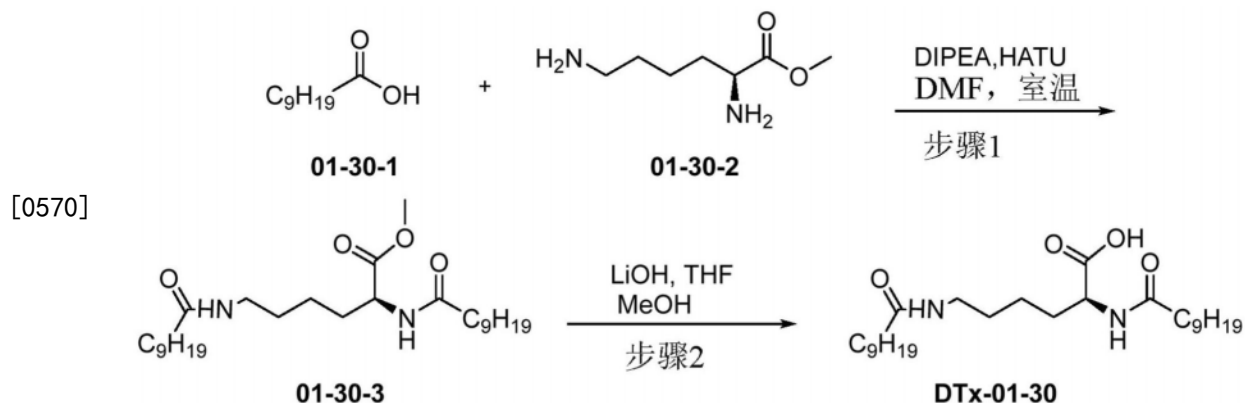
[0565] 步骤1:中间体01-13-2的合成

[0566] 在室温下向01-13-1 (5.0g, 0.015mol) 于DCM (500mL) 中的搅拌溶液中加入DMAP (0.17g, 0.0015mol) 和DCC (4.86g, 0.016mol), 然后加入N-羟基琥珀酰亚胺 (1.92g, 0.016mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物通过烧结漏斗过滤, 并且将滤液蒸发, 以得到为浅黄色液体的粗01-13-2 (6.0g, 92.5%)。粗中间体直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0567] 步骤2: 脂质基序DTx-01-13的合成

[0568] 在室温下向01-13-3 (1.3g, 0.006mol) 于DMF (20mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (3mL, 0.020mol) 和01-13-2 (2.93g, 0.007mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物用冰水逐滴淬灭并且用EtOAc提取。将合并的有机提取物用冰水、盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且然后蒸发以得到粗DTx-01-13, 将其通过柱色谱法 (含3% MeOH的DCM) 纯化, 以产生为粘性棕色液体的脂质基序DTx-01-13 (2.1g, 61%)。LCMSm/z (M+H)⁺: 499.4; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ0.90 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.22-1.67 (m, 7H), 1.75 (s, 3H), 1.98-2.27 (m, 7H), 2.73-2.95 (m, 9H), 2.96 (dd, J=12.4, 6.4Hz, 2H), 4.06-4.09 (m, 1H), 5.23-5.37 (m, 10H), 7.79 (brs, 1H), 7.91 (t, J=7.6Hz, 1H)。

[0569] 脂质基序DTx-01-30的合成



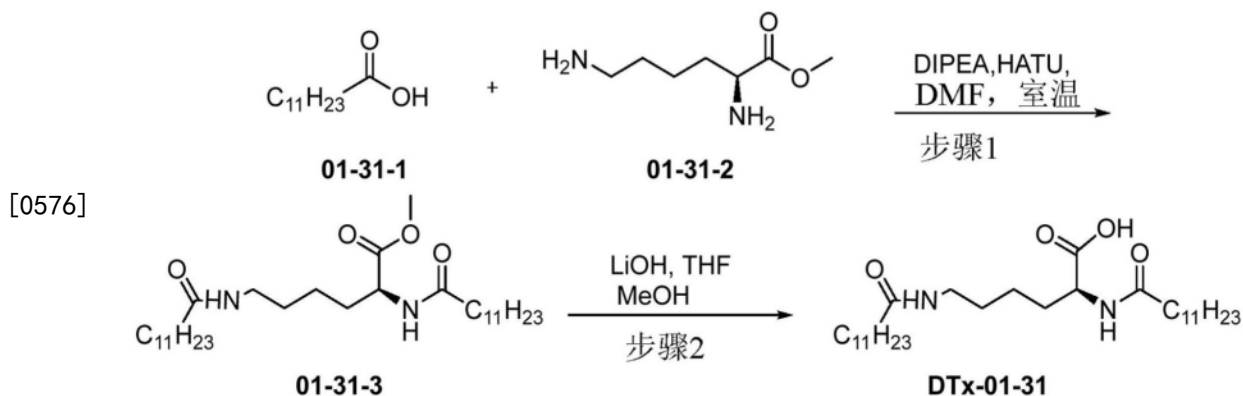
[0571] 步骤1: 中间体01-30-3的合成

[0572] 在室温下向01-30-2 (3g, 0.01mol) 于DMF (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (13.8mL, 0.077mol)、直链脂肪酸01-30-1 (4.4g, 0.0154mol) 和HATU (5.87g, 0.0154mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物用冰水淬灭。通过过滤分离沉淀物, 并且然后在真空内干燥以产生为灰白色固体的01-30-3 (3.2g, 53.15%)。

[0573] 步骤2: 脂质基序DTx-01-30的合成

[0574] 向01-30-3 (3.2g, 0.0068mol) 于MeOH (30mL)、THF (30mL) 和水 (3mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.86g, 0.0251mol)。将所得反应混合物搅拌16小时。随后, 将反应混合物在真空下浓缩, 并且然后用1.5N HCl中和。经由过滤分离沉淀物, 用水洗涤, 并且在真空下干燥, 以得到粗DTx-01-30。重结晶 (含80% DCM的己烷) 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-01-30 (2.2g, 73.3%)。LCMSm/z (M+H)⁺: 455.5; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ0.88-0.92 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.17-1.55 (m, 33H), 1.64 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.00 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 4.11 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 12.47 (brs, 1H)。

[0575] 脂质基序DTx-01-31的合成



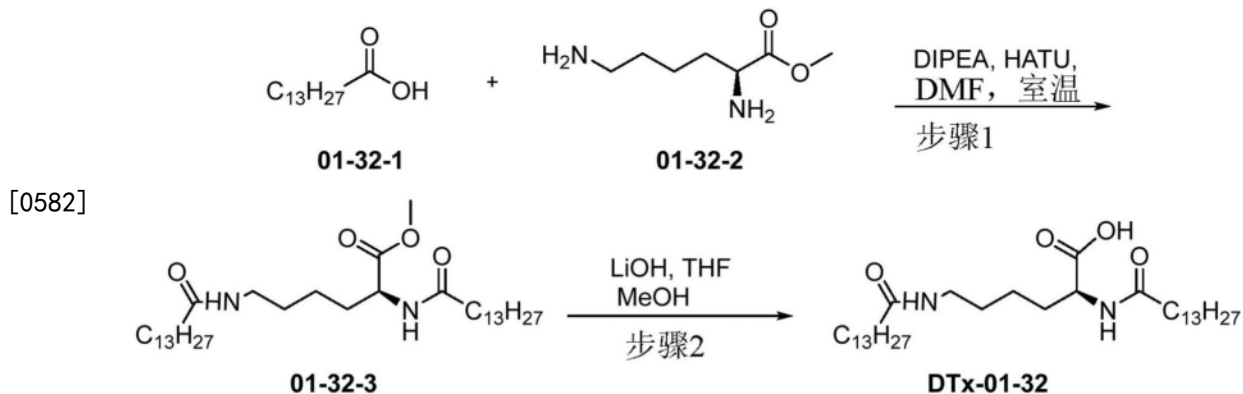
[0577] 步骤1: 中间体01-31-3的合成

[0578] 在室温下向01-31-2 (3g, 0.0128mol) 于DMF (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (13.8mL, 0.077mol)、直链脂肪酸01-31-1 (3.1g, 0.0154mol) 和HATU (5.87g, 0.0154mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物用冰水淬灭。固体通过过滤分离, 并且在真空内干燥以产生为灰白色固体的01-01-3 (3.4g, 50.7%)。

[0579] 步骤2: 脂质基序DTx-01-31的合成

[0580] 向01-01-3 (3g, 0.0057mol) 于MeOH (10mL)、THF (10mL) 和水 (3mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.8g, 0.0019mol)。将反应混合物搅拌16小时。随后, 将反应混合物在真空下浓缩, 并且然后用1.5N HCl中和。沉淀物为固体, 经由过滤分离, 用水洗涤, 并且在真空下干燥, 得到粗DTx-01-31。重结晶 (含80% DCM的己烷) 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-01-31 (2.3g, 79.3%)。LCMSm/z (M+H)⁺: 511.5; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.86-0.90 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.33-1.54 (m, 42H), 1.64 (t, J=7.9Hz, 1H), 1.98-2.08 (m, 4H), 2.96 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.02-4.18 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H)。

[0581] 脂质基序DTx-01-32的合成



[0583] 步骤1: 中间体01-32-3的合成

[0584] 在室温下向01-32-2 (3g, 0.01mol) 于DMF (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (13.8mL, 0.077mol)、直链脂肪酸01-32-1 (4.4g, 0.0154mol) 和HATU (5.87g, 0.0154mol)。在60℃下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物用冰水淬灭, 通过过滤分离固体, 并且将固体在真空下干燥, 以产生为灰白色固体的01-32-3 (3.5g, 53.2%)。

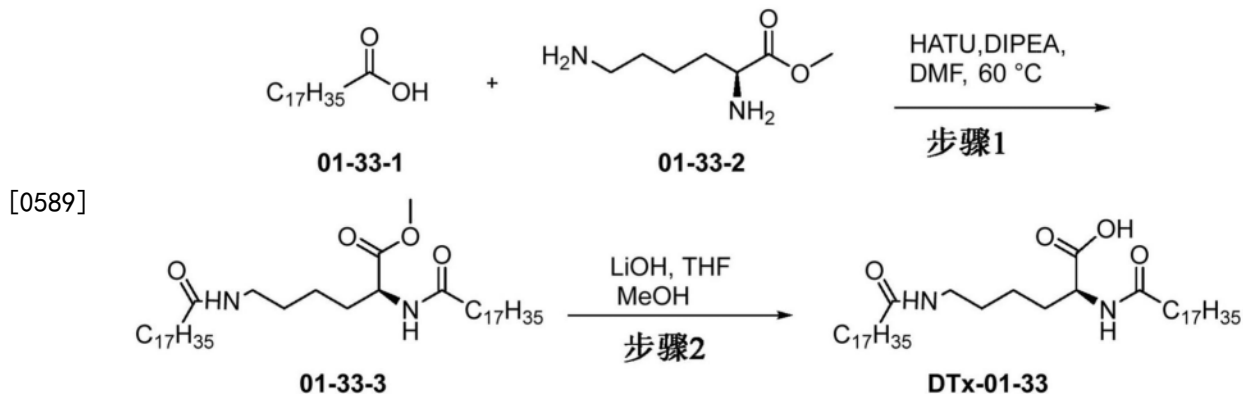
[0585] 步骤2: 脂质基序DTx-01-32的合成

[0586] 向01-32-3 (3.5g, 0.0051mol) 于MeOH (10mL)、THF (10mL) 和水 (3mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.8g, 0.0154)。将反应混合物搅拌16小时。随后, 将反应混合物在真空下

浓缩并且用1.5N HCl中和。通过过滤分离固体,用水洗涤,并且在真空下干燥,产生粗DTx-01-32。重结晶(含80% DCM的己烷)得到为灰白色固体的脂质基序DTx-01-32(2.3g, 79.3%)。

[0587] LCMSm/z (M+H)⁺: 567.2; ¹H-NMR (400MHz, TFA-d): δ 0.87-0.98 (m, 6H), 1.20-1.58 (m, 41H), 1.74-1.92 (m, 8H), 2.18-2.21 (m, 2H), 2.73 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.05 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.60 (t, J=7.8Hz, 2H)。

[0588] 脂质基序DTx-01-33的合成



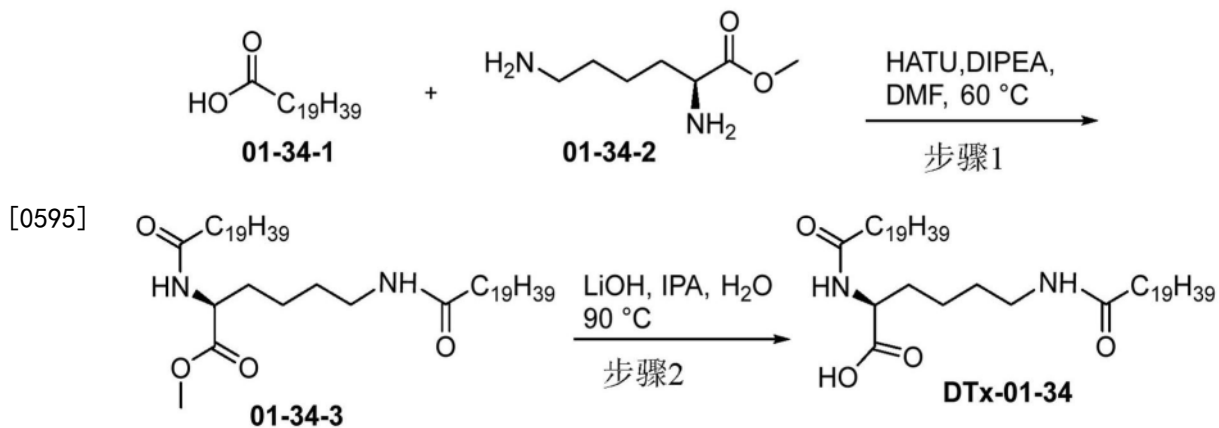
[0590] 步骤1: 中间体01-33-3的合成

[0591] 在室温下向01-33-2 (5g, 0.0312mol) 于DMF (100mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (32mL, 0.1872mol)、直链脂肪酸01-33-1 (26.6g, 0.0936mol) 和HATU (41.5g, 0.1092mol)。16小时后, 将反应混合物用冰水淬灭。通过过滤从反应混合物中分离粗01-33-3并且在真空内干燥。通过用THF研磨来纯化, 产生为灰白色固体的01-33-3 (8.5g, 39.5%)。

[0592] 步骤2: 脂质基序DTx-01-33的合成

[0593] 向01-33-3 (5g, 0.0072mol) 于MeOH (75mL)、THF (75mL) 和水 (3mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.60g, 0.0144mol)。将反应混合物搅拌16小时。随后, 将反应混合物在真空下浓缩并且用1.5N HCl中和。过滤固体, 用水洗涤, 并且真空干燥, 产生粗DTx-01-33。重结晶(IPA) 得到为灰白色固体的脂质基序DTx-01-33 (2.3g, 47%)。LCMSm/z (M+H)⁺: 680; ¹H-NMR (400MHz, TFA-d): δ 1.10-1.18 (m, 6H), 1.62-1.80 (m, 57H), 2.06-2.20 (m, 8H), 2.49-2.50 (m, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 2H)。

[0594] 脂质基序DTx-01-34的合成



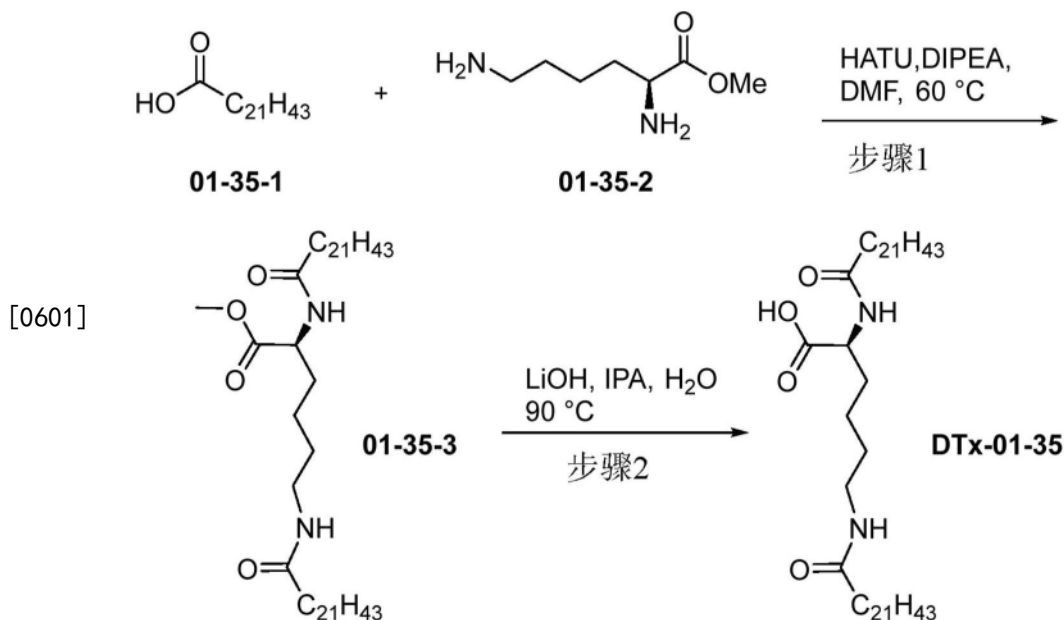
[0596] 步骤1: 中间体01-34-3的合成

[0597] 在室温下向01-34-2 (5g, 0.0312mol) 于DMF (100mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (32mL, 0.1872mol)、直链脂肪酸01-34-1 (29.2g, 0.0936mol) 和HATU (41.5g, 0.1092mol)。在50℃下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物用冰水淬灭, 通过过滤分离固体, 并且然后将固体在真空下干燥。通过用THF研磨来纯化固体, 产生为灰白色固体的01-34-3 (10g, 43%)。

[0598] 步骤2: 脂质基序DTx-01-34的合成

[0599] 向01-34-3 (5g, 0.0066mol) 于9:1 IPA: 水 (150mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.56g, 0.0133mol)。在90℃下搅拌反应混合物。1小时后, 将反应混合物在真空下浓缩, 并且然后用1.5N HCl中和。经由过滤分离沉淀物, 用水洗涤, 并且在真空下干燥。沉淀物的重结晶 (IPA) 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-01-34 (3.2g, 65%)。LCMS_{m/z} (M+H)⁺: 736.2; ¹H-NMR (400MHz, TFA-d): δ1.13-1.17 (m, 6H), 1.48-1.79 (m, 65H), 2.05-2.19 (m, 8H), 2.48-2.49 (m, 2H), 2.95-2.96 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.85-3.96 (m, 2H)。

[0600] 脂质基序DTx-01-35的合成



[0602] 步骤1: 中间体01-35-3的合成

[0603] 在室温下向01-35-2 (5g, 0.0312mol) 于DMF (100mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (32mL, 0.1872mol)、直链脂肪酸01-35-1 (31.8g, 0.0936mol) 和HATU (41.5g, 0.1092mol)。在60℃下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物用冰水淬灭, 通过过滤分离固体, 并且然后将固体在真空下干燥。通过用THF研磨来纯化固体, 产生为灰白色固体状的01-35-3 (7g, 28%)。

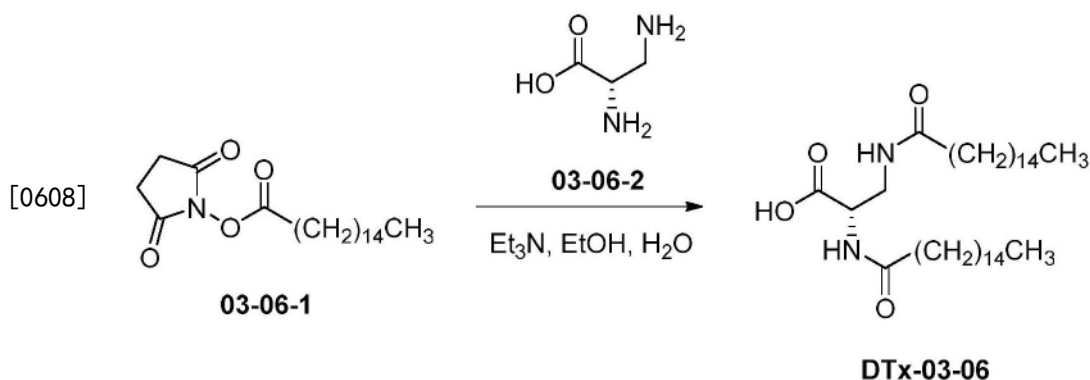
[0604] 步骤2: 脂质基序DTx-01-35的合成

[0605] 向01-35-3 (5g, 0.0062mol) 于9:1 IPA: 水 (150mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.52g, 0.0124mol)。在90℃下搅拌反应混合物。1小时后, 将反应混合物在真空下浓缩, 并且然后用1.5N HCl中和。通过过滤分离固体, 用水洗涤, 并且在真空下干燥, 得到粗DTx-01-35。在IPA中重结晶, 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-01-35 (3.1g, 63%)。

[0606] LCMS_{m/z} (M+H)⁺: 792.2; ¹H-NMR (400MHz, TFA-d): δ1.06-1.22 (m, 6H), 1.49-1.88 (m, 73H), 1.99-2.29 (m, 8H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 2H), 3.86-

3.90 (m, 2H)。

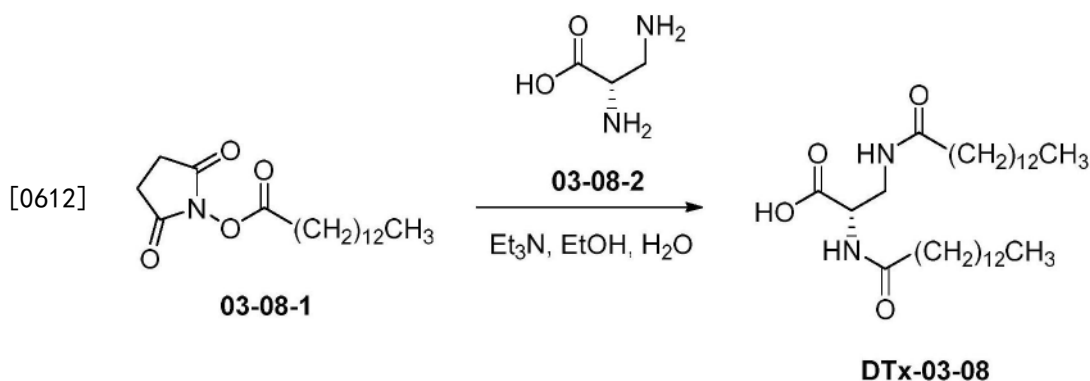
[0607] 脂质基序DTx-03-06的合成



[0609] 在室温下向03-06-2 (1.2g, 0.0068mol) 于65% EtOH水溶液 (40mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (4.75mL, 0.034mol) 和NHS-直链脂肪酸03-06-1 (6.0g, 0.017mol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5N HCl中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并且干燥。通过用DCM研磨来纯化沉淀物, 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-03-06 (2.3g, 57%)。

[0610] LCMSm/z (M+H)⁺: 581.5; ¹H-NMR (400MHz, TFA-d): δ0.78-0.82 (m, 6H), 1.21-1.40 (m, 49H), 1.62-1.79 (m, 4H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.96-2.30 (m, 2H), 3.89-4.03 (m, 2H)。

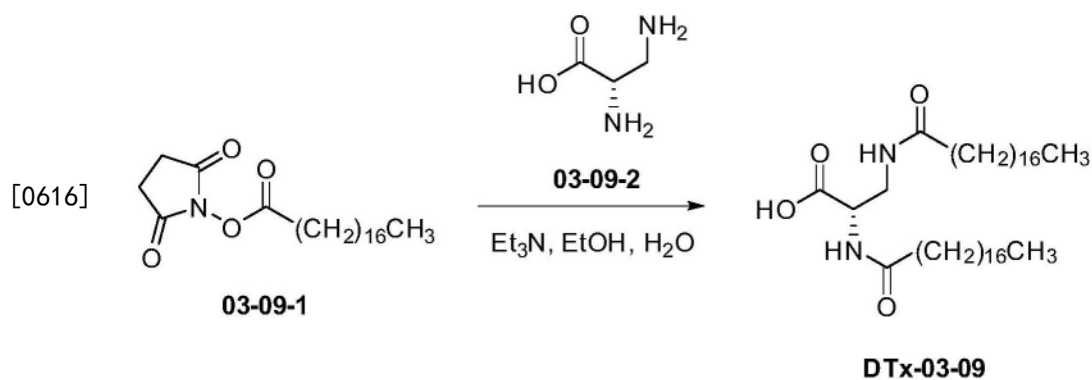
[0611] 脂质基序DTx-03-08的合成



[0613] 在室温下向03-08-2 (0.64g, 6.2mmol) 于65% EtOH水溶液 (40mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (4.3mL, 31mmol) 和NHS-直链脂肪酸03-08-1 (5.0g, 15.4mmol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5N HCl中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并且干燥。通过用DCM研磨来纯化沉淀物, 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-03-08 (2.1g, 65%)。

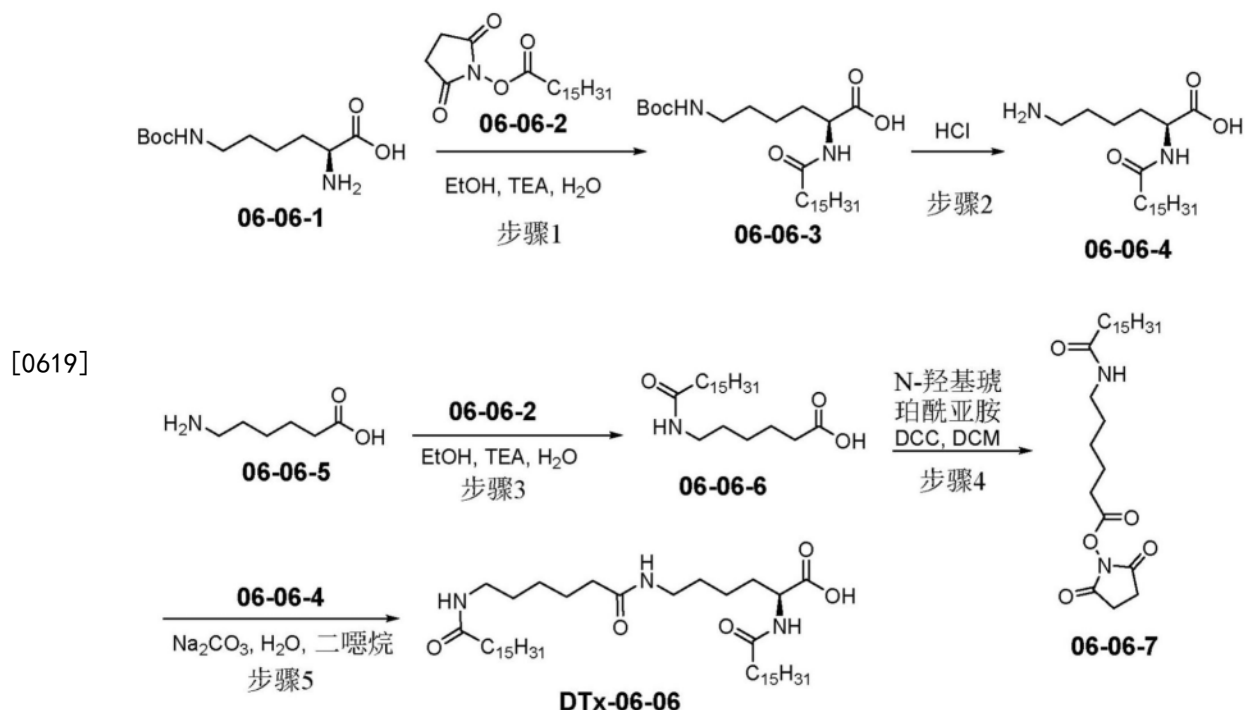
[0614] LCMSm/z (M+H)⁺: 525.4; ¹H-NMR (400MHz, TFA-d): δ0.81-0.97 (m, 6H), 1.22-1.61 (m, 42H), 1.63-1.83 (m, 2H), 1.84-2.11 (m, 3H), 2.41-2.61 (m, 2H), 3.01-3.21 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H)。

[0615] 脂质基序DTx-03-09的合成



[0617] 在室温下向03-09-2 (0.340g, 3.8mmol) 于65%EtOH水溶液 (40mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (2.6mL, 19mmol) 和NHS-直链脂肪酸03-09-1 (5.2g, 8.16mmol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5NHC1中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并且干燥。通过用DCM研磨来纯化沉淀物, 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-03-09 (2.3g, 95%)。¹H-NMR (400MHz, TFA-d): δ0.85-0.99 (m, 6H), 1.21-1.52 (m, 56H), 1.69-1.91 (m, 4H), 2.49-2.71 (m, 4H), 4.05-4.31 (m, 2H), 4.76-5.06 (m, 1H)。

[0618] 脂质基序DTx-06-06的合成



[0620] 步骤1: 中间体06-06-3的合成

[0621] 在室温下向06-06-1 (4.6g, 0.0169mol) 于65%EtOH水溶液 (60mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (5.9mL, 0.042mol) 和NHS-直链脂肪酸06-06-2 (6g, 0.00186mol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5NHC1中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并且干燥。通过柱色谱法 (含3%MeOH的DCM) 来纯化沉淀物, 产生为灰白色固体的06-06-3 (5.0g, 62%)。

[0622] 步骤2: 中间体06-06-4的合成

[0623] 在室温下向06-06-3 (7g, 0.014mol) 于1,4-二恶烷 (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入含4MHCl的1,4-二恶烷 (50mL)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物减压

浓缩,以得到粗06-06-4,将其用乙醚研磨以产生为灰白色固体的06-06-4(4.5g,81%)。

[0624] 步骤3:中间体06-06-6的合成

[0625] 在室温下向06-06-5(5g,0.038mol)于65%EtOH水溶液(40mL)中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N(13.3mL,0.095mol)和NHS-直链脂肪酸06-06-2(13g,0.038mol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后,用1.5NHC1中和反应混合物。经由过滤分离沉淀物,用水洗涤并且干燥,产生为灰白色固体的06-06-6(4.2g,30%)。

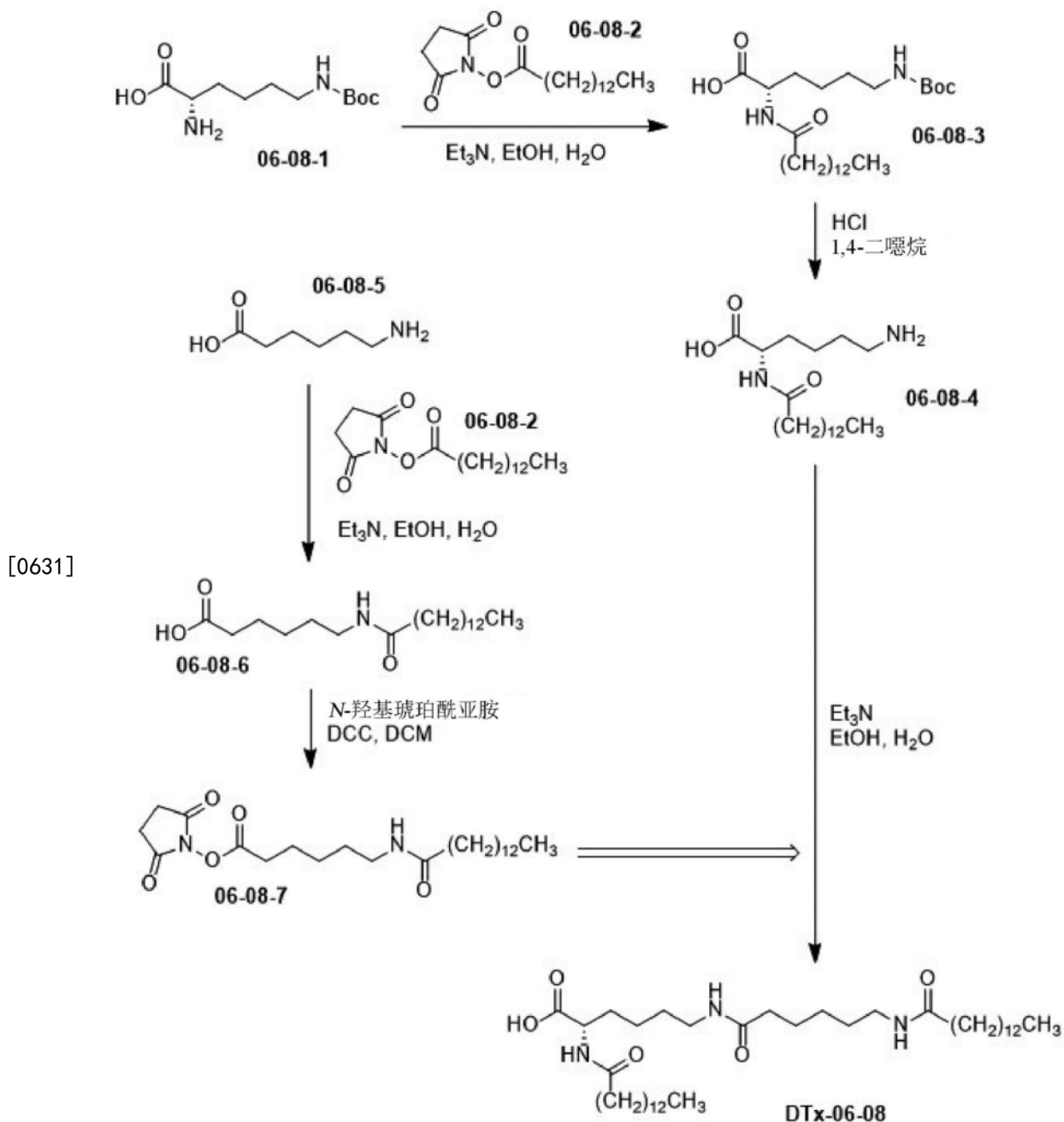
[0626] 步骤4:中间体06-06-7的合成

[0627] 在室温下向06-06-6(3.8g,0.010mol)于DCM(80mL)中的搅拌溶液中加入DMAP(0.12g,0.001mol)和DCC(2.1g,0.010mol),然后加入N-羟基琥珀酰亚胺(1.17g,0.010mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。随后,将反应混合物通过烧结漏斗过滤,并且然后蒸发滤液,产生为灰白色固体的粗06-06-7(4.7g,100%),将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0628] 步骤5:脂质基序DTx-06-06的合成

[0629] 在室温下向06-06-4(4g,0.009mol)于1MNa₂CO₃(50mL)和1,4-二恶烷(100mL)中的搅拌溶液中缓慢加入06-06-7(4.5g,0.096mol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后,用1.5NHC1中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物,用水洗涤并且干燥。通过用MeOH研磨来纯化沉淀物,产生为灰白色固体的脂质基序DTx-06-06(2.3g,32%)。LCMSm/z (M+H)⁺:737.6;
¹H-NMR(400MHz,TFA-d): δ 0.77-0.79(m,6H),1.22-1.52(m,51H),1.68-1.81(m,11H),2.10-2.18(m,2H),2.50-2.67(m,5H),2.94-2.98(m,2H),3.49-3.60(m,4H)。

[0630] 脂质基序DTx-06-08的合成



[0632] 步骤1: 中间体06-08-3的合成

[0633] 在室温下向06-08-1 (2.6g, 10.6mmol) 于65% EtOH水溶液 (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入 Et_3N (7.4mL, 53mmol) 和NHS-直链脂肪酸06-08-2 (5g, 15.4mmol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5N HCl中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并且干燥。通过柱色谱法 (含3% MeOH的DCM) 来纯化沉淀物, 产生为灰白色固体的06-08-3 (3.3g, 69%)。

[0634] 步骤2: 中间体06-08-4的合成

[0635] 在室温下向06-08-3 (3.3g, 7.23mmol) 于1,4-二恶烷 (30mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入含4M HCl的1,4-二恶烷 (30mL)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物减压浓缩, 以得到粗06-08-4, 将其用乙醚研磨以产生为灰白色固体的06-08-4 (2.2g, 85%)。

[0636] 步骤3: 中间体06-08-6的合成

[0637] 在室温下向06-08-5 (5g, 38mmol) 于65% EtOH水溶液 (40mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (13.3mL, 95mmol) 和NHS-直链脂肪酸06-08-2 (12.5g, 38mmol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5N HCl中和反应混合物。经由过滤分离沉淀物, 用水洗涤, 并且干燥, 产生为灰白色固体的06-08-6 (3.6g, 28%)。

[0638] 步骤4: 中间体06-08-7的合成

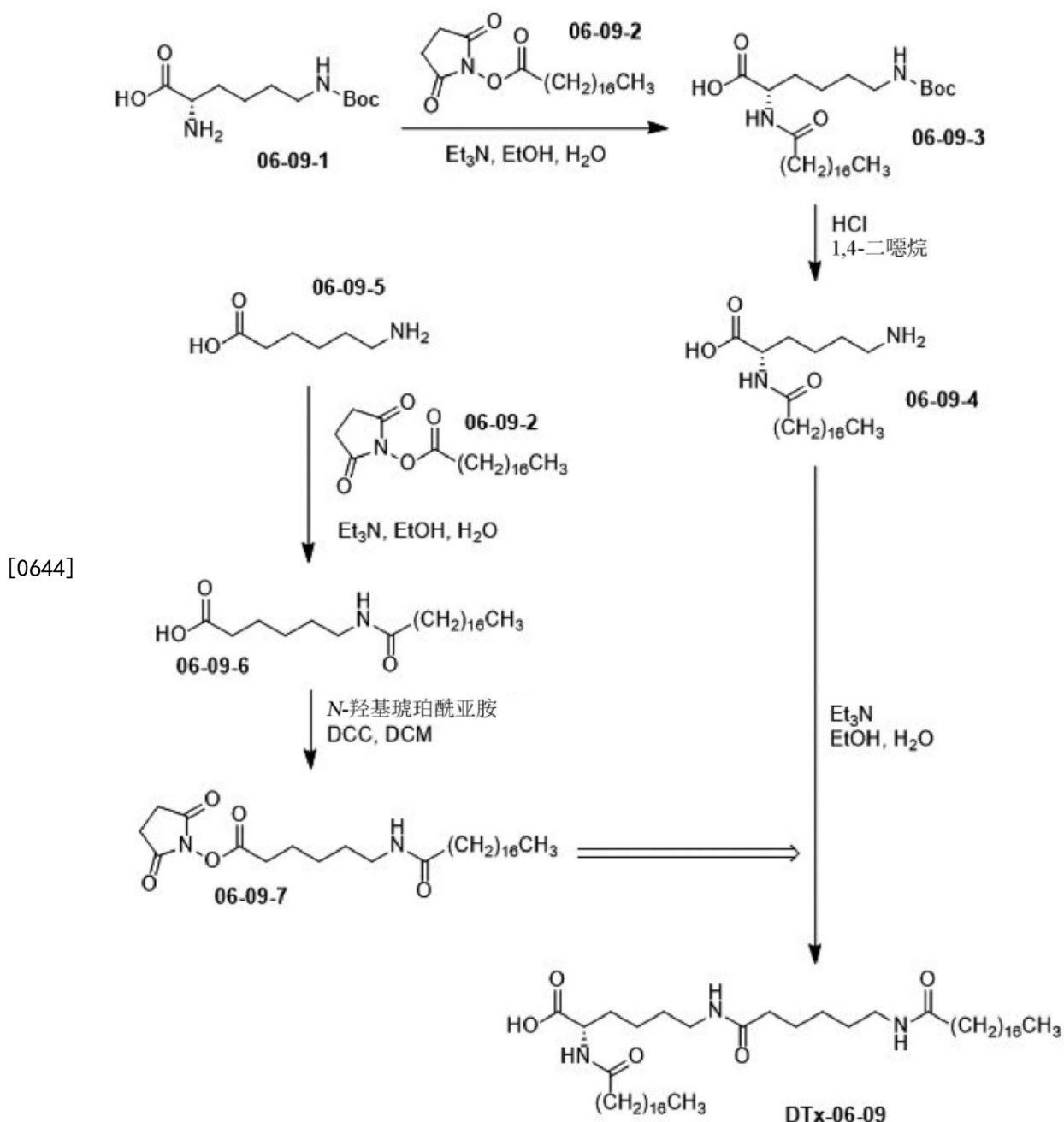
[0639] 在室温下向06-08-6 (3.6g, 10.5mmol) 于DCM (80mL) 中的搅拌溶液中加入DMAP (0.13g, 1.1mmol) 和DCC (2.2g, 10.5mmol), 然后加入N-羟基琥珀酰亚胺 (1.2g, 10.5mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。随后, 将反应混合物通过烧结漏斗过滤, 并且然后蒸发滤液, 产生为灰白色固体的粗06-08-7 (4.2g, 91%), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0640] 步骤5: 脂质基序DTx-06-08的合成

[0641] 在室温下向06-08-4 (2.2g, 6.2mmol) 于65% EtOH水溶液 (100mL) 中的搅拌溶液中加入Et₃N (4.3mL, 31mmol), 然后加入06-08-7 (4.2g, 9.6mmol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5N HCl中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并且干燥。通过用MeOH研磨来纯化沉淀物, 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-06-08 (2.1g, 50%)。

[0642] LCMS_{m/z} (M+H)⁺: 680.6; ¹H-NMR (400MHz, TFA-d) : δ 0.85-0.97 (m, 6H), 1.22-1.55 (m, 42H), 1.56-1.76 (m, 4H), 1.77-1.95 (m, 10H), 1.97-2.11 (m, 1H), 2.13-2.30 (m, 1H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.55-3.72 (m, 4H), 4.85-4.95 (m, 1H)。

[0643] 脂质基序DTx-06-09的合成



[0645] 步骤1: 中间体06-09-3的合成

[0646] 在室温下向06-09-1 (2.1g, 8.7mmol) 于65%EtOH水溶液 (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (6.1mL, 44mmol) 和NHS-直链脂肪酸06-08-2 (5g, 13.1mmol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5N HCl中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并且干燥。通过柱色谱法 (含3% MeOH的DCM) 来纯化沉淀物, 产生为灰白色固体的06-09-3 (2.8g, 64%)。

[0647] 步骤2: 中间体06-09-4的合成

[0648] 在室温下向06-09-3 (2.8g, 7.23mmol) 于1,4-二恶烷 (25mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入含4MHCl的1,4-二恶烷 (25mL)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 将反应混合物减压浓缩, 以得到粗06-09-4, 将其用乙醚研磨以产生为灰白色固体的06-09-4 (2.1g, 95%)。

[0649] 步骤3: 中间体06-09-6的合成

[0650] 在室温下向06-09-5 (5g, 38mmol) 于65% EtOH水溶液 (40mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N (13.3mL, 95mmol) 和NHS-直链脂肪酸06-09-2 (14.5g, 38mmol)。在75℃下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5N HCl中和反应混合物。经由过滤分离沉淀物, 用水洗涤, 并且干燥, 产生为灰白色固体的06-09-6 (3.5g, 23%)。

[0651] 步骤4: 中间体06-09-7的合成

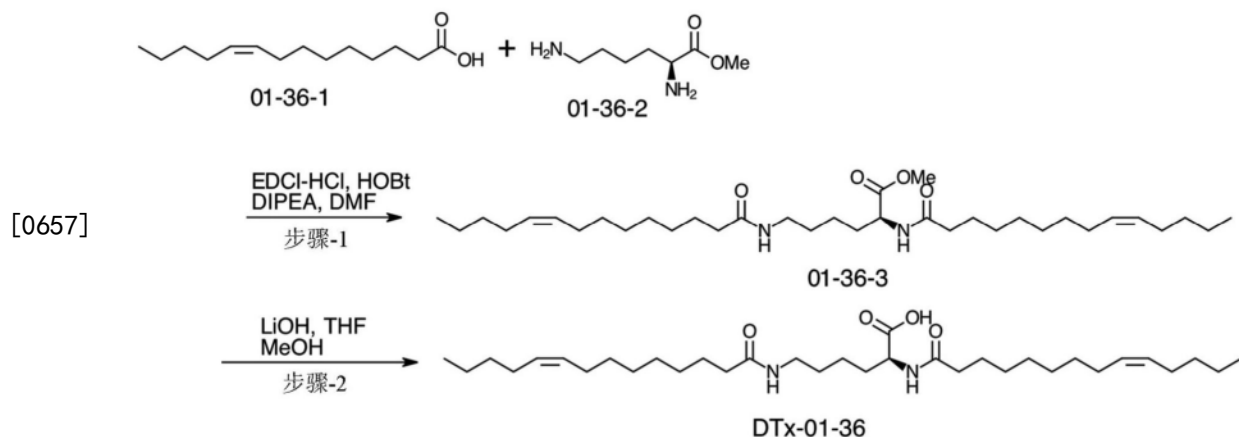
[0652] 在室温下向06-09-6 (3.5g, 8.8mmol) 于DCM (60mL) 中的搅拌溶液中加入DMAP (0.11g, 0.9mmol) 和DCC (1.8g, 8.8mmol), 然后加入N-羟基琥珀酰亚胺 (1.0g, 8.8mmol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。随后, 将反应混合物通过烧结漏斗过滤, 并且然后蒸发滤液, 产生为灰白色固体的粗06-09-7 (4.0g, 92%), 将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0653] 步骤5: 脂质基序DTx-06-09的合成

[0654] 在室温下向06-09-4 (2.1g, 5.1mmol) 于65% EtOH水溶液 (100mL) 中的搅拌溶液中加入Et₃N (3.6mL, 26mmol), 然后加入06-09-7 (4.0g, 8.1mmol)。在室温下搅拌所得混合物。16小时后, 用1.5N HCl中和反应混合物。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并且干燥。通过用MeOH研磨来纯化沉淀物, 产生为灰白色固体的脂质基序DTx-06-09 (2.1g, 52%)。

[0655] ¹H-NMR (400MHz, TFA-d) : δ 0.81-0.97 (m, 6H), 1.22-1.69 (m, 60H), 1.72-1.91 (m, 10H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 4H), 3.52-3.80 (m, 4H), 4.80-4.92 (m, 1H)。

[0656] 脂质基序DTx-01-36的合成



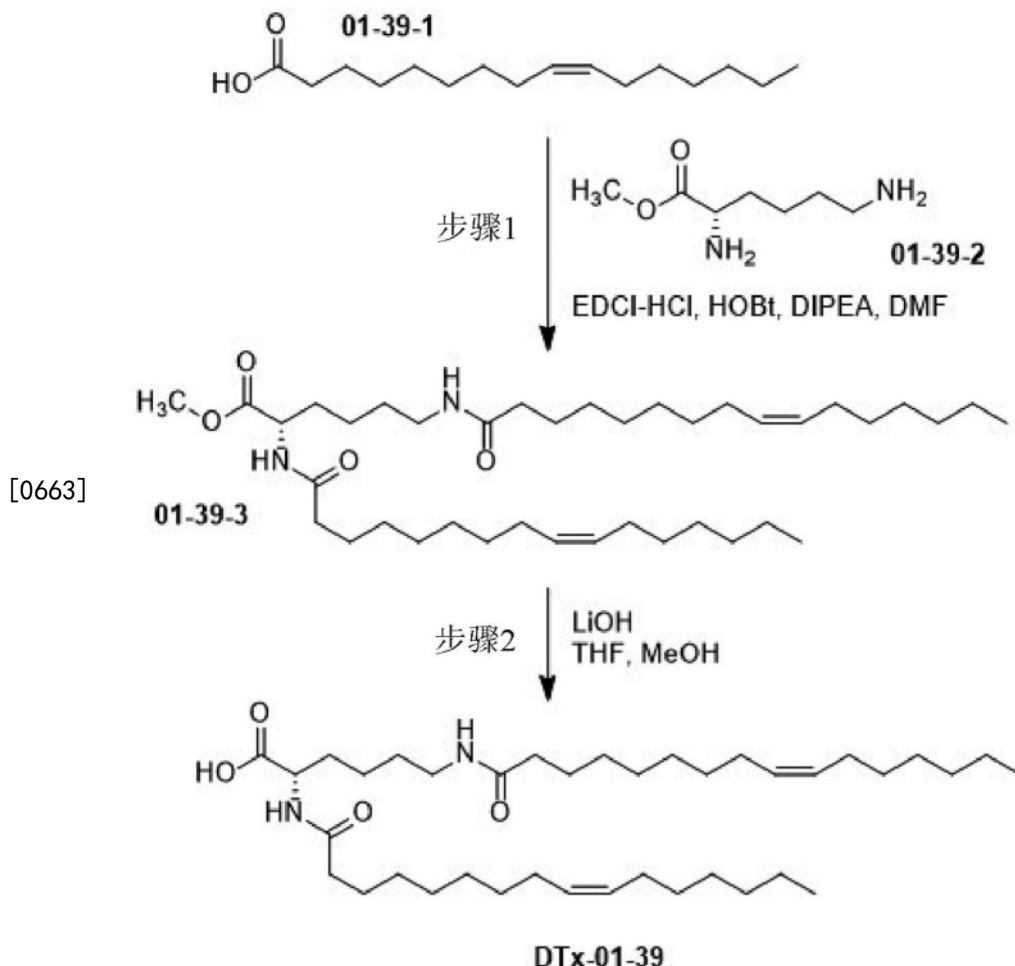
[0658] 步骤1: 在室温下向01-36-1 (0.73g, 0.0032mol) 于DMF (6mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (1.16mL, 0.0064mol)、01-36-2 (0.3g, 0.0013mol), 然后加入EDC1 (0.543g, 0.0028mol)、HOBt (0.382g, 0.0028mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用冰水淬灭并且用DCM提取。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物01-36-3。(0.54g, 61%)

[0659] 步骤2: 向化合物01-36-3 (0.5g, 0.0009mol) 于MeOH、THF (10mL; 1:1) 和H₂O (0.25mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.071g, 0.0018mol) 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应混合物, 将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物, 将其用1.5N HCl中和。用DCM提取沉淀的固体。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物DTx-01-36。(0.35g, 73%)

[0660] DTx-01-36的分析

[0661] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, DMSO- d_6) : δ 0.84 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.27-1.66 (m, 35H), 1.98-2.10 (m, 12H), 2.93-2.99 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 4H), 7.71 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 12.49 (bs, 1H)。LCMS: 563.5 (M+1)。

[0662] 脂质基序DTx-01-39的合成



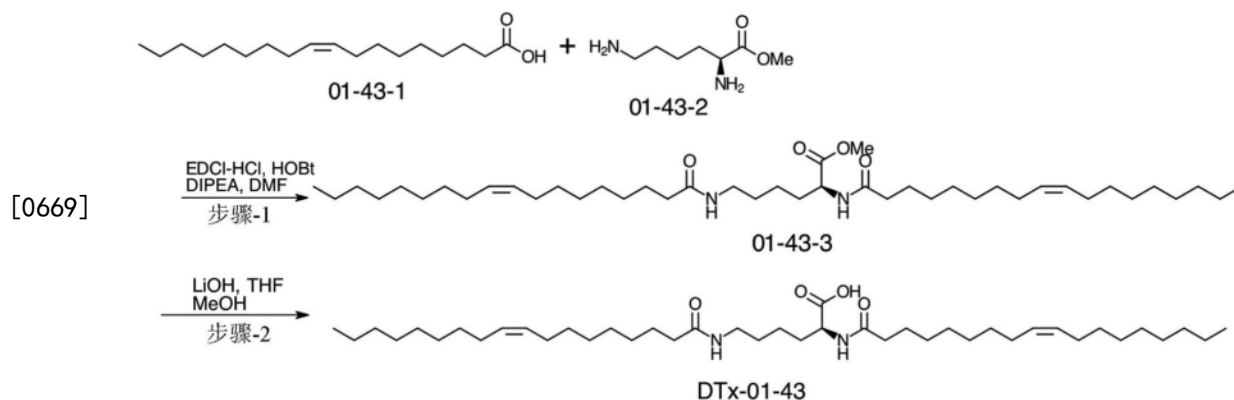
[0664] 步骤1: 在室温下向化合物01-39-1 (2.04g, 0.0080mol) 于DMF (20mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (2.96mL, 0.016mol)、化合物01-39-2 (0.75g, 0.0032), 然后加入EDCI (1.35g, 0.0070mol)、HOBT (0.95g, 0.0070mol)。在50℃下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用冰水淬灭并且用DCM提取。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物01-39-3。(1.9g, 79%)

[0665] 步骤2: 向化合物01-39-3 (1.5g, 0.0023mol) 于MeOH、THF (30mL; 1:1) 和 H_2O (3mL) 中的搅拌溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.194g, 0.0046mol) 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应混合物, 将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物, 将其用1.5N HCl中和。用DCM提取沉淀的固体。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为黄色固体的产物DTx-01-39。(1.2g, 82%)

[0666] DTx-01-39的分析

[0667] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, DMSO- d_6) : δ 0.83 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.23-1.78 (m, 42H), 1.96-2.08 (m, 12H), 2.98 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.10 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 4H), 7.71 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 12.43 (bs, 1H)。LCMS: 619.5 (M+1)。

[0668] 脂质基序DTx-01-43的合成



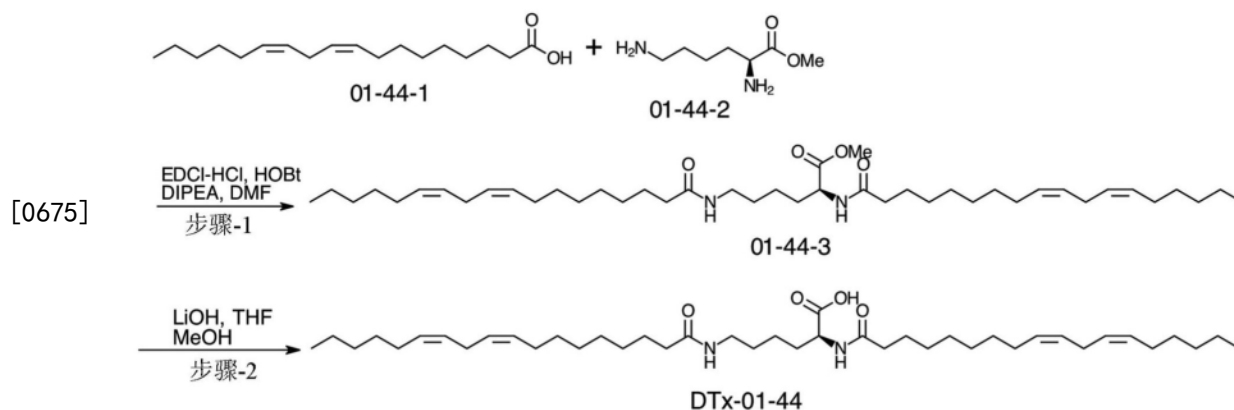
[0670] 步骤1: 在室温下向化合物01-43-1 (3.5g, 0.0107mol) 于DMF (50mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (3.9mL, 0.021mol)、化合物01-43-2二盐酸盐 (1g, 0.0043mol), 然后加入EDCI (1.8g, 0.0094mol)、HOBT (1.2g, 0.0094mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用冰水淬灭并且用DCM提取。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物01-43-3。(2.6g, 88.7%)

[0671] 步骤2: 向化合物01-43-3 (2.5g, 0.0036mol) 于MeOH、THF (40mL; 1:1) 和 H_2O (2mL) 中的搅拌溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.297g, 0.0072mol) 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应混合物, 将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物, 将其用1.5N HCl中和。用DCM提取沉淀的固体。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物DTx-01-43。(2.1g, 90.6%)

[0672] DTx-01-43的分析

[0673] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, DMSO- d_6) : δ 0.83 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.05-1.65 (m, 48H), 1.96-2.16 (m, 14H), 2.98-2.99 (m, 2H), 4.11-4.16 (m, 1H), 5.29-5.37 (m, 4H), 7.71 (bs, 1H), 7.92 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H)。LCMS: 676.5 (M+1)。

[0674] 脂质基序DTx-01-44的合成



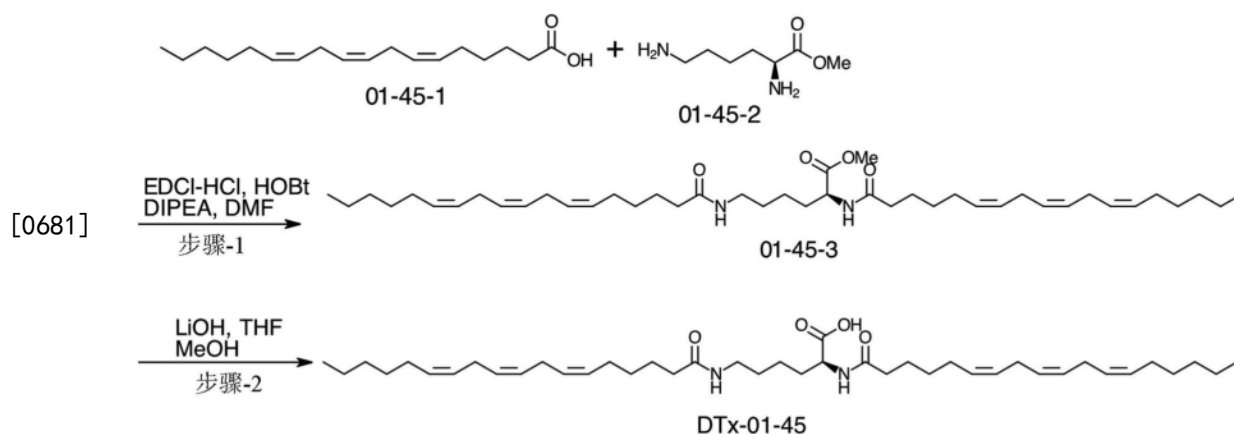
[0676] 步骤1:在室温下向化合物01-44-1 (5.1g, 0.0018mol) 于DMF (50mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (6.7mL, 0.036mol)、化合物01-44-2 (1.7g, 0.0072mol), 然后加入EDC1 (3.06g, 0.016mol)、HOBt (2.16g, 0.016mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用冰水淬灭并且用DCM提取。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3%MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物01-44-3。(5g, 85%)

[0677] 步骤2:向化合物01-44-3 (5g, 0.0072mol) 于MeOH、THF (150mL; 1:1) 和 H_2O (3mL) 中的搅拌溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.60g, 0.0144mol) 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应混合物, 将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物, 将其用1.5NHC1中和。用DCM提取沉淀的固体。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3%MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为浅黄色粘性液体的产物DTx-01-44。(2.2g, 45%)

[0678] DTx-01-44的分析

[0679] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, DMSO-d_6) : δ 0.86 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 6H), 1.25-1.70 (m, 38H), 2.01-2.18 (m, 12H), 2.73 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 2.98-3.00 (m, 2H), 4.12-4.24 (m, 1H), 5.29-5.36 (m, 8H), 7.72 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 12.45 (bs, 1H)。LCMS: 672.6 (M+1)。

[0680] 脂质基序DTx-01-45的合成



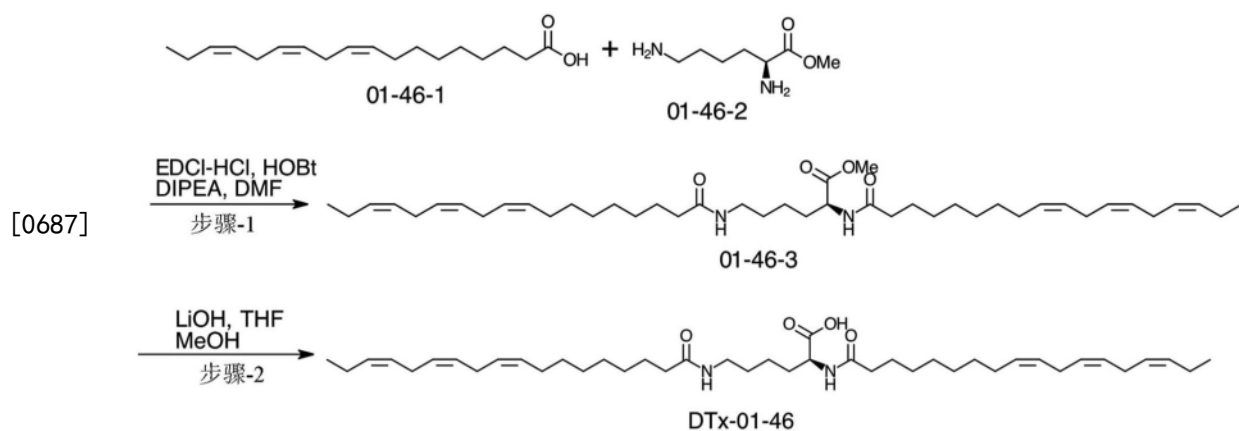
[0682] 步骤1:在室温下向化合物01-45-1 (0.656g, 0.0023mol) 于DMF (5mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (1.00mL, 0.0053mol)、化合物04-45-2二盐酸盐 (0.25g, 0.0011mol), 然后加入EDC1 (0.45g, 0.0023mol)、HOBt (0.318g, 0.0023mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用冰水淬灭并且用DCM提取。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3%MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物01-45-3。(0.61g, 83.56%)

[0683] 步骤2:向化合物04-45-3 (0.6g, 0.0008mol) 于MeOH、THF (12mL; 1:1) 和 H_2O (0.6mL) 中的搅拌溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.074g, 0.0018mol) 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应混合物, 将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物, 将其用1.5NHC1中和。用DCM提取沉淀的固体。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3%MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物DTx-01-45。(0.55g, 94.8%)

[0684] DTx-01-45的分析

[0685] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, DMSO- d_6) : δ 0.86 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.27-1.50 (m, 26H), 2.01-2.10 (m, 12H), 2.77-2.80 (m, 8H), 2.96-2.98 (m, 2H), 3.98-4.01 (m, 1H), 5.32-5.37 (m, 12H), 7.61 (bs, 1H), 7.75 (bs, 1H)。LCMS: 668.4 (M+1)。

[0686] DTx-01-46的合成



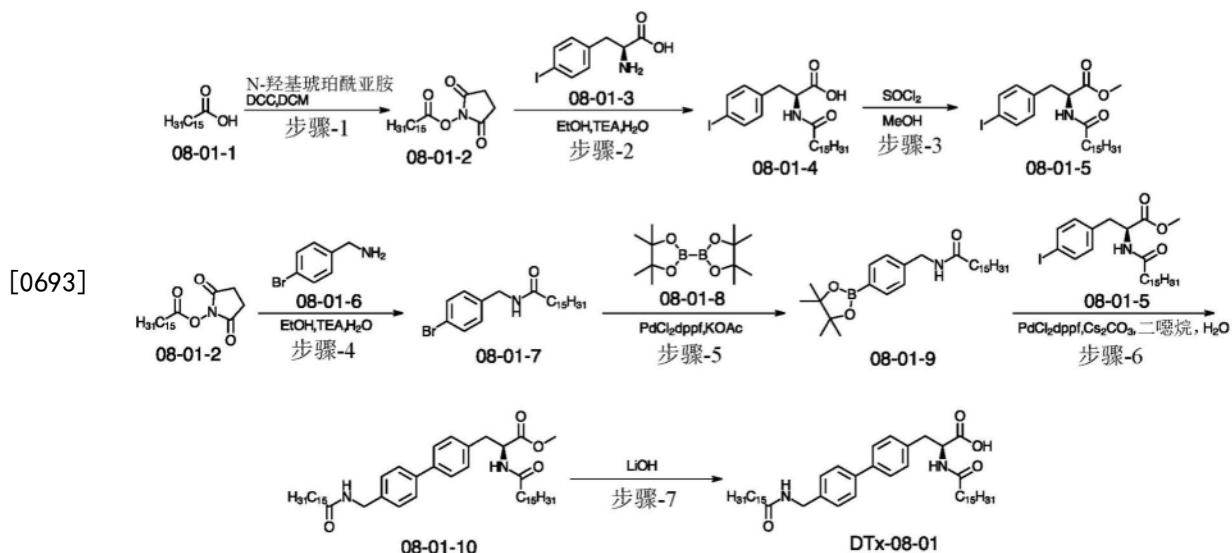
[0688] 步骤1: 在室温下向化合物01-46-1 (2.00g, 0.0071mol) 于DMF (20mL) 中的搅拌溶液中加入DIPEA (2.6mL, 0.0143mol)、化合物01-46-2 (0.67g, 0.0029mol), 然后加入EDCI (1.20g, 0.0063mol)、HOBT (0.085g, 0.0063mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用冰水淬灭并且用DCM提取。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为灰白色固体的产物01-46-3。(1.8g, 78%)

[0689] 步骤2: 向化合物01-46-3 (2.4g, 0.0035mol) 于MeOH、THF (75mL; 1:1) 和 H_2O (2.5mL) 中的搅拌溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.0288g, 0.0070mol) 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应混合物, 将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物, 将其用1.5N HCl中和。用DCM提取沉淀的固体。将合并的有机提取物用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为浅黄色粘性液体的产物DTx-01-46。(1.5g, 64%)

[0690] DTx-01-46的分析

[0691] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, DMSO- d_6) : δ 0.91 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 6H), 1.24-1.68 (m, 31H), 2.01-2.10 (m, 10H), 2.78 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 2.88-2.99 (m, 3H), 5.27-5.36 (m, 1H), 5.29-5.36 (m, 12H), 7.71 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)。LCMS: 668.6 (M+1)。

[0692] DTx-08-01的合成



[0694] 步骤1:在室温下向化合物08-01-1 (10g, 0.0389mol) 于DCM (200mL) 中的搅拌溶液中加入DMAP (0.47g, 0.0038mol)、DCC (8.04g, 0.0389mol), 随后加入N-羟基琥珀酰亚胺 (4.48g, 0.0389mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物通过烧结漏斗过滤, 将滤液蒸发以得到为灰白色固体的粗产物08-01-02 (10g, 72%), 将其直接继续用于下一步骤。

[0695] 步骤2:在室温下向化合物08-01-2 (10g, 0.0283mol) 于65%乙醇水溶液 (100mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入 Et_3N (11.8mL, 0.0849mol)、化合物08-01-3 (10.6g, 0.0368mol)。在75℃下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用1.5N HCl中和, 将沉淀的固体过滤, 用水洗涤并且干燥以得到为灰白色固体的产物08-01-4。 (11g, 73%)

[0696] 步骤3:在室温下向化合物08-01-4 (11g, 0.0207mol) 于甲醇 (110mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入亚硫酰氯 (44mL)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物减压浓缩以得到粗产物, 将其用乙醚研磨以得到为灰白色固体的纯化化合物08-01-5 (9g, 80%)。

[0697] 步骤4:在室温下向化合物08-01-2 (5g, 0.0141mol) 于65%乙醇水溶液 (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入 Et_3N (6mL, 0.0424mol)、化合物08-01-6 (3.3g, 0.0184mol)。在75℃下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用1.5N HCl中和, 将沉淀的固体过滤, 用水洗涤并且干燥以得到为灰白色固体的产物08-01-7。 (5.1g, 85%)

[0698] 步骤5:向化合物08-01-7 (5g, 0.0117mol) 于二噁烷 (100mL) 中的搅拌溶液中加入08-01-8 ((4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-八甲基-2, 2'-双(1, 3, 2-二氧硼戊环) (4.4g, 0.0176mol)) 和AcOK (3.4g, 0.0353mol)。用氮气脱气后, 向反应混合物中加入Pd (dppf) Cl_2 (0.48g, 0.0005mol)。在90℃下将所得混合物搅拌12小时。通过LCMS监测反应混合物, 将反应混合物通过硅藻土床过滤并且在真空下浓缩以得到粗产物, 将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化, 以得到为棕色固体的产物01-08-9。 (4.8g, 86%)

[0699] 步骤6:向化合物01-08-5 (4.5g, 0.0082mol) 于二噁烷 (90mL) 和水 (9mL) 中的搅拌溶液中加入化合物01-08-9 (4.68g, 0.0099mol) 和 Cs_2CO_3 (8.1g, 0.0248mol)。用氮气脱气后, 向反应混合物中加入Pd (dppf) Cl_2 (0.67g, 0.0008mol)。在90℃下将所得混合物搅拌3小时。通过LCMS监测反应混合物, 将反应混合物通过硅藻土床过滤并且在真空下浓缩以得到粗产

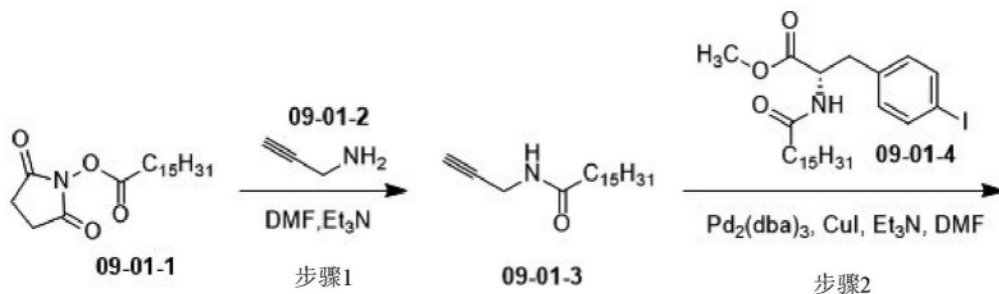
物,将其通过柱色谱法使用含3%MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化,以得到为棕色固体的产物01-08-10。(1g,14.2%)

[0700] 步骤7:向化合物01-08-10(1g,0.0013mol)于MeOH、THF(6.5mL;13mL)和H₂O(6.5mL)中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O(0.16g,0.0039mol)并且在50℃下将反应混合物搅拌3小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物在真空下浓缩。将所得产物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且在真空下干燥以得到粗产物。将粗产物用MeOH研磨以获得为灰白色固体的纯DTx-08-01(0.5g,51%)。

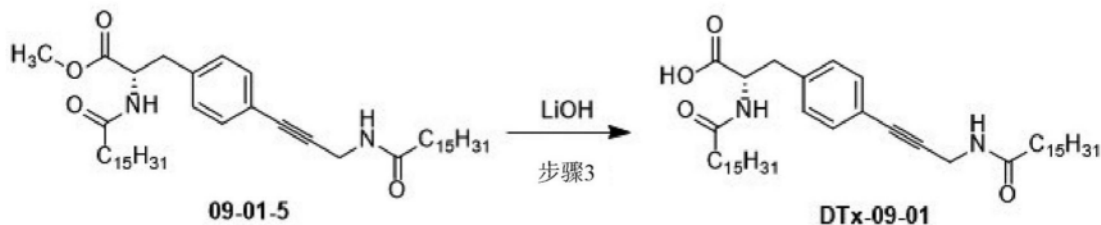
[0701] DTx-08-01的分析

[0702] ¹H-NMR-(400MHz,TFA-d₁):δ0.78-0.79(m,6H),1.08-1.49(m,48H),1.49-1.50(m,2H),1.72-1.83(m,2H),2.69-2.71(m,2H),5.77-2.82(m,2H),3.41(d,J=14.8Hz,1H),3.53(d,J=14.4Hz,1H),4.66(s,2H),5.16-5.18(m,1H),7.23(d,J=8.0Hz,2H),7.33(d,J=8.0Hz,2H),7.58(t,J=2.4Hz,4H)。LCMS:748.6(M+1)。

[0703] DTx-09-01的合成



[0704]



[0705] 步骤1:在室温下向化合物09-01-1(10g,0.0283mol)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中缓慢加入Et₃N(11.7mL,0.0849mol)、化合物09-01-2(2.02g,0.0368mol)。在50℃下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥以得到为灰白色固体的产物09-01-3。(4.5g,55%)

[0706] 步骤2:向化合物09-01-4(5g,0.092mol)于DMF(50mL)中的搅拌溶液中加入化合物09-01-3(3.5g,0.0119mol)、TEA(15mL)和CuI(0.20g,0.0011mol)。用氮气脱气后,向反应混合物中加入Pd₂(dba)₃(0.67g,0.0007mol)。在50℃下将所得混合物搅拌3小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物通过硅藻土床过滤并且在真空下浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法使用含25%EtOAc的己烷作为洗脱液进一步纯化,以得到为灰白色固体的产物09-01-5。(1g,15.6%)

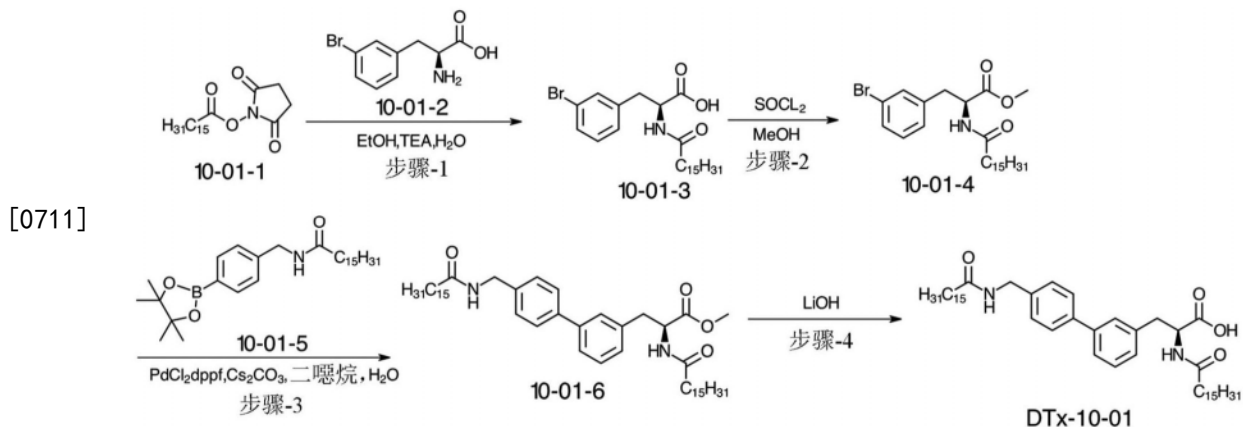
[0707] 步骤3:向化合物09-01-5(1g,0.0014mol)于MeOH、THF(6.5mL;13mL)和H₂O(6.5mL)中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O(0.17g,0.0042mol)并且在50℃下将反应混合物搅拌2小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物,将其用1.5NHC1中

和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且在真空下干燥以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化,以得到为灰白色固体的产物DTx-09-01 (0.5g, 51%)。

[0708] DTx-09-01的分析

[0709] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, TFA- d_1): δ 0.89-0.92 (m, 6H), 1.20-1.40 (m, 49H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 2H), 5.91-2.95 (m, 2H), 3.47 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 3.61 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)。LCMS: 696.5 (M+1)。

[0710] DTx-10-01的合成



[0712] 步骤1:在室温下向化合物10-01-1 (5g, 0.0141mol) 于65%乙醇水溶液 (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入 Et_3N (10mL, 0.0707mol)、化合物10-01-2 (3.45g, 0.0141mol)。在75℃下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥以得到为灰白色固体的产物10-01-3。(5.5g, 80.6%)

[0713] 步骤2:在室温下向化合物10-01-3 (5.5g, 0.0113mol) 于甲醇 (550mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入亚硫酰氯 (22mL)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物减压浓缩以得到粗产物,将其用乙醚研磨以得到为灰白色固体的纯化合物10-01-4 (4.3g, 76%)。

[0714] 步骤3:向化合物10-01-4 (4.3g, 0.0086mol) 于二噁烷 (90mL) 和水 (9mL) 中的搅拌溶液中加入化合物10-01-5 (4.5g, 0.00952mol) 和 Cs_2CO_3 (8.4.6g, 0.0259mol)。用氮气脱气后,向反应混合物中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.7g, 0.0008mol)。在90℃下将所得混合物搅拌3小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物通过硅藻土床过滤并且在真空下浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化,以得到为棕色固体的产物10-01-6。(1.1g, 16.68%)

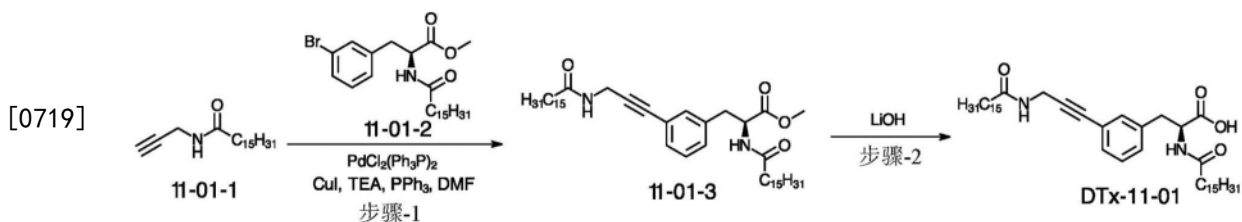
[0715] 步骤4:向化合物10-01-6 (1.1g, 0.0014mol) 于MeOH、THF (6.5mL; 13mL) 和 H_2O (6.5mL) 中的搅拌溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.18g, 0.0042mol) 并且在50℃下将反应混合物搅拌3小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物在真空下浓缩。将所得产物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且在真空下干燥以得到粗产物。将粗产物用MeOH研磨以获得为灰白色固体的纯DTx-10-01 (0.7g, 64%)。

[0716] DTx-10-01的分析

[0717] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, TFA- d_1): δ 0.78-0.80 (m, 6H), 1.13-1.45 (m, 50H), 1.73-1.75 (m,

2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.70-2.74 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.17-5.20 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.57-7.58 (m, 2H)。LCMS: 748.5 (M+1)

[0718] DTx-11-01的合成



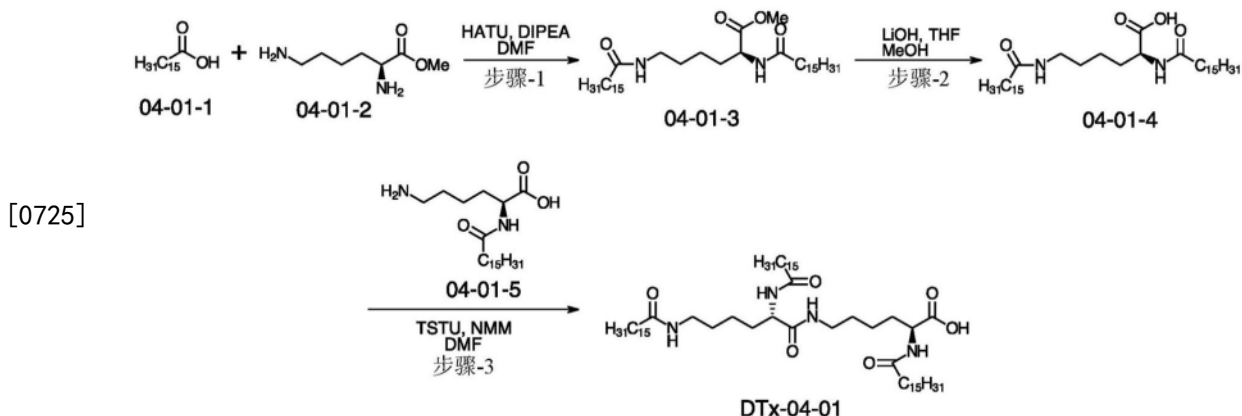
[0720] 步骤1:向在密封管中的化合物11-01-1 (2.68g, 0.0091mol) 于DMF (35mL) 中的搅拌溶液中加入化合物11-01-2 (3.5g, 0.0070mol)、TEA (18mL)、PPh₃ (0.18g, 0.0007mol) 和CuI (0.16g, 0.0008mol)。用氮气脱气后,向反应混合物中加入PdCl₂(Ph₃P)₂ (0.39g, 0.0005mol)。在110℃下将所得混合物搅拌3小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物通过硅藻土床过滤并且在真空下浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法使用含25% EtOAc的己烷作为洗脱液进一步纯化,以得到为灰白色固体的产物11-01-3。(1g, 20%)

[0721] 步骤2:向化合物11-01-3 (1g, 0.0014mol) 于MeOH、THF (6.5mL; 13mL) 和H₂O (6.5mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.17g, 0.0042mol) 并且在50℃下将反应混合物搅拌2小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物,将其用1.5N HCl中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且在真空下干燥以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法使用含3% MeOH的DCM作为洗脱液进一步纯化,以得到为灰白色固体的产物DTx-11-01 (0.7g, 71%)。

[0722] DTx-11-01的分析

[0723] ¹H-NMR- (400MHz, TFA-d₁): δ0.87-0.90 (m, 6H), 1.31-1.47 (m, 48H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.71-2.74 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 2H), 3.42 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.20-5.24 (m, 1H), 7.25 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6Hz, 1H)。LCMS: 696.5 (M+1)。

[0724] DTx-04-01的合成



[0726] 步骤1:在室温下向化合物04-01-2 (5g, 0.021mol) 于DMF (100mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (19.7mL, 0.107mol)、化合物04-01-1 (13.73g, 0.053mol)、HATU (12.23g, 0.032mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用冰冷

的水淬灭并且过滤固体,将固体在真空下干燥以得到为灰白色固体的产物04-01-3 (9.1g, 67%)。

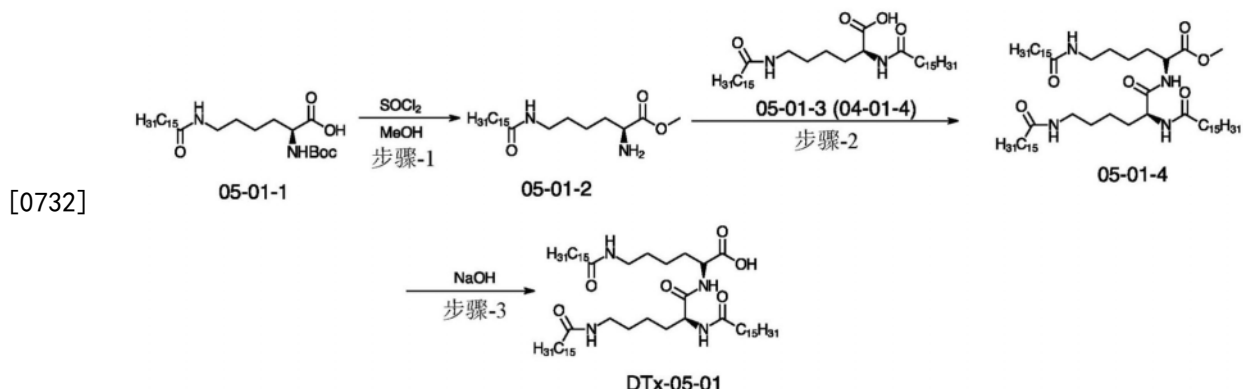
[0727] 步骤2:向化合物04-01-3 (5g, 0.0078mol) 于MeOH、THF (100mL; 1:1) 和H₂O (5mL) 中的搅拌溶液中加入LiOH·H₂O (0.660g, 0.0157mol) 并且在室温下将反应混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物在真空下浓缩以得到粗产物,将其用1.5N HCl中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且在真空下干燥以得到为灰白色固体的产物04-01-4 (3.9g, 80%)。

[0728] 步骤3:在室温下向化合物04-01-4 (3.0g, 0.0048mol) 于DMF (60mL) 中的搅拌溶液中加入NMM (15mL), 然后加入TSTU (2.18g, 0.0096mol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将化合物5 (3.69g, 0.0096mol) 加入到反应混合物中,并且然后在室温下搅拌16小时。将反应混合物用1.5N HCl中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为灰白色固体的产物DTx-04-01。(2.8g, 58%)。

[0729] DTx-04-01的分析

[0730] ¹H-NMR- (400MHz, TFA-d) : δ 1.09-1.13 (m, 9H), 1.57-2.16 (m, 84H), 2.38-2.44 (m, 3H), 2.77-2.94 (m, 4H), 3.18-3.31 (m, 5H), 3.69-3.81 (m, 5H), 4.87-4.92 (m, 1H)。LCMS: 990.8 (M+1)。

[0731] DTx-05-01的合成



[0733] 步骤1:在0℃下向化合物05-01-1 (5g, 0.0103mol) 于甲醇 (50mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入亚硫酰氯 (3.8mL, 0.0516mol)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。蒸发所得混合物,并且用乙醚研磨,以得到为灰白色固体的化合物05-01-2,将其直接继续用于下一步骤 (3.5g, 85%)。

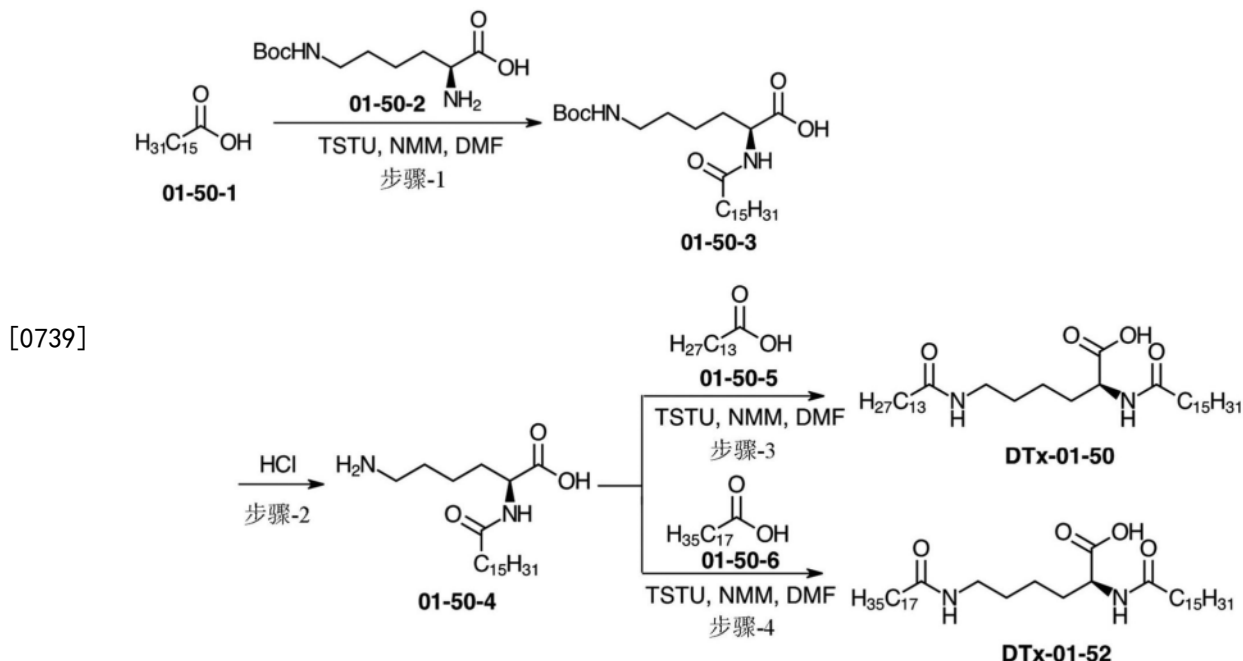
[0734] 步骤2:在0℃下向化合物05-01-2 (2.89g, 0.0067mol) 于DMF (35mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入DIPEA (1.55mL, 0.0084mol)、化合物05-01-3 (3.5g, 0.0056mol) 和HBTU (2.12g, 0.0056mol)。在50℃下将所得混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应。将反应混合物用1.5N HCl中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥以得到为浅棕色固体的化合物05-01-4。(3.2g, 69%)。

[0735] 步骤3:向化合物05-01-4 (3.2g, 0.0031mol) 于MeOH、THF (60mL; 1:1) 和H₂O (3mL) 中的搅拌溶液中加入NaOH (0.25g, 0.0062mol) 并且在50℃下将反应混合物搅拌16小时。通过LCMS监测反应混合物,将反应混合物浓缩并且用1.5N HCl中和。将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为浅棕色固体的DTx-05-01。(2.3g, 73%)。

[0736] DTx-05-01的分析

[0737] $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, TFA-d) : δ 0.87-0.89 (m, 9H) , 1.60-1.80 (m, 76H) , 1.94-2.14 (m, 15H) , 2.55-2.59 (m, 2H) , 2.70-2.75 (m, 4H) , 3.59-3.60 (m, 4H) , 4.73-4.76 (m, 1H) 。LCMS: 990.8 (M+1) 。

[0738] DTx-01-50和DTx-01-52的合成



[0740] 步骤1:在室温下向01-50-1 (5.0g, 0.019mol) 于DMF (50mL) 中的搅拌溶液中加入NMM (25mL) , 然后加入TSTU (6.46g, 0.021mol) 。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将01-50-2 (7.2g, 0.029mol) 加入到反应混合物中, 并且然后在70℃下搅拌5小时, 并且然后浓缩。将残余物用1.5N HCl中和, 将沉淀的固体过滤, 用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为棕色固体的产物01-50-3。(9.1g, 96%) 。

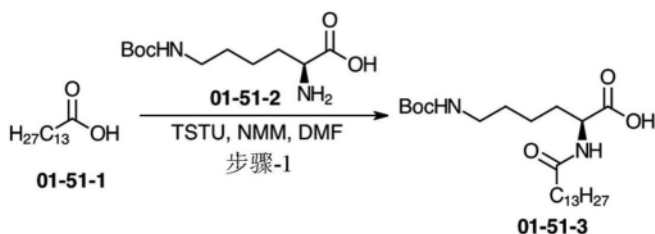
[0741] 步骤2:在室温下向化合物01-50-3 (9.1g, 0.018mol) 于1,4二噁烷 (45mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入含4MHCl的二噁烷 (45mL) 。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩以得到粗产物, 将其用乙醚研磨以得到为灰白色固体的纯化合物01-50-4 (6.5g, 82%) 。

[0742] 步骤3:在室温下向化合物01-50-5 (1.5g, 0.0065mol) 于DMF (45mL) 中的搅拌溶液中加入NMM (23mL) , 然后加入TSTU (2.17g, 0.0072mol) 。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将01-50-4 (3.32g, 0.0078mol) 加入到反应混合物中, 并且然后在70℃下搅拌5小时, 并且然后浓缩。将残余物用1.5N HCl中和, 将沉淀的固体过滤, 用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为浅棕色固体的产物DTx-01-50。(2.1g, 53%) 。LCMS: 595.5 (M+1) 。 $^1\text{H-NMR}$ - (400MHz, TFA-d) : δ 0.93-0.95 (m, 6H) , 1.38-1.65 (m, 44H) , 1.65-1.69 (m, 2H) , 1.84-2.06 (m, 7H) , 2.20-2.24 (m, 1H) , 2.67 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.82 (t, J=7.9Hz, 2H) , 3.68 (t, J=6.8Hz, 2H) , 4.93 (t, J=8.0Hz, 1H) 。

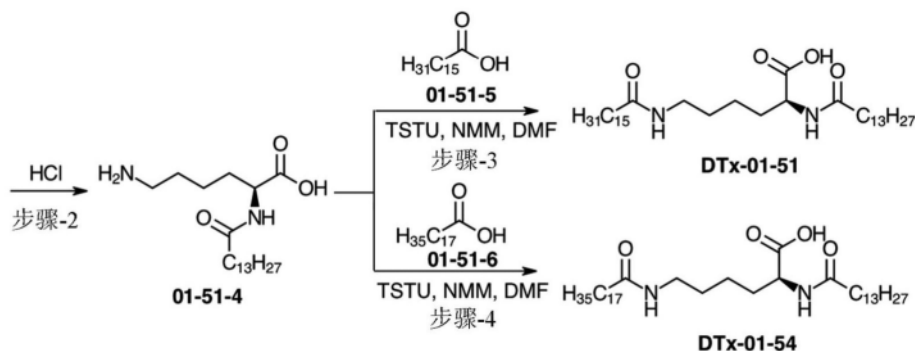
[0743] 步骤4:在室温下向化合物6 (1.5g, 0.0052mol) 于DMF (45mL) 中的搅拌溶液中加入NMM (23mL) , 然后加入TSTU (1.74g, 0.0058mol) 。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将化合物4 (2.66g, 0.0063mol) 加入到反应混合物中, 并且然后在70℃下搅拌5小时, 并且然

后浓缩。将残余物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为浅棕色固体的产物DTx-01-52。(2.2g,64%)。LCMS:652.5(M+1)。¹H-NMR-(400MHz,TFA-d): δ 0.93-0.94(m,6H),1.37-1.59(m,52H),1.66-1.68(m,2H),1.84-2.05(m,7H),2.20-2.23(m,1H),2.67(t,J=7.3Hz,2H),2.81(t,J=7.5Hz,2H),3.69(t,J=6.2Hz,2H),4.92(t,J=4.9Hz,1H)。

[0744] DTx-01-51和DTx-01-54的合成



[0745]



[0746] 步骤1:在室温下向01-51-1(5.0g,0.021mol)于DMF(50mL)中的搅拌溶液中加入NMM(25mL),然后加入TSTU(7.25g,0.024mol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将化合物01-51-2(8.09g,0.032mol)加入到反应混合物中,并且然后在70℃下搅拌5小时,并且然后浓缩。将残余物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为棕色固体的产物01-51-3。(9g,90%)。

[0747] 步骤2:在室温下向化合物01-51-3(9g,0.014mol)于1,4二噁烷(45mL)中的搅拌溶液中缓慢加入含4MHc1的二噁烷(45mL)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩以得到粗产物,将其用乙醚研磨以得到为灰白色固体的纯化合物01-51-4(6.6g,81%)。

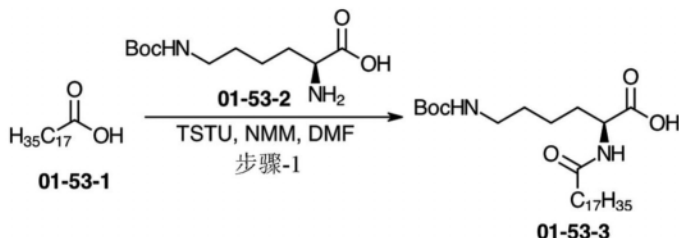
[0748] 步骤3:在室温下向化合物01-51-5(1.5g,0.0058mol)于DMF(45mL)中的搅拌溶液中加入NMM(23mL),然后加入TSTU(1.93g,0.0064mol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将化合物01-51-4(2.76g,0.0070mol)加入到反应混合物中,并且然后在70℃下搅拌5小时,并且然后浓缩。将残余物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为浅棕色固体的产物DTx-01-51。(2.4g,68%)。LCMS:595.5(M+1)。¹H-NMR-(400MHz,TFA-d): δ 0.89-0.92(m,6H),1.34-1.50(m,44H),1.63-1.65(m,2H),1.81-2.08(m,7H),2.20-2.21(m,1H),2.63(t,J=7.3Hz,2H),2.78(t,J=7.4Hz,2H),3.65(t,J=6.4Hz,2H),4.89(t,J=7.1Hz,1H)。

[0749] 步骤4:在室温下向化合物01-51-6(1.5g,0.0052mol)于DMF(45mL)中的搅拌溶液中加入NMM(23mL),然后加入TSTU(1.74g,0.0058mol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将化合物01-51-4(2.49g,0.0063mol)加入到反应混合物中,并且然后在70℃下搅

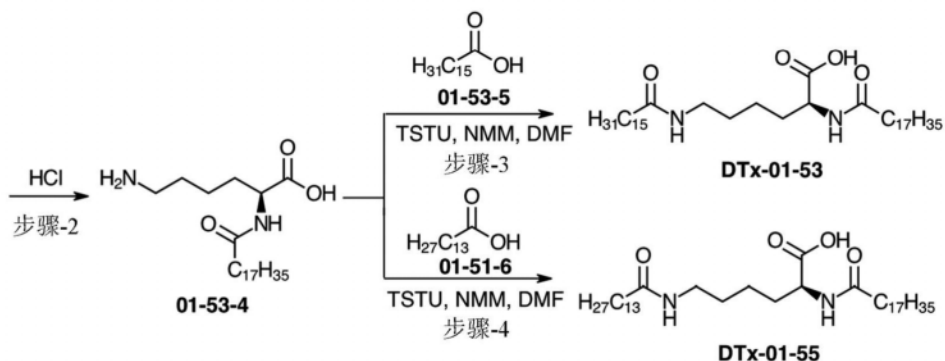
拌5小时,并且然后浓缩。将残余物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为浅棕色固体的产物DTx-01-54。(2.2g,66%)。LCMS:624.6(M+1)。

[0750] $^1\text{H-NMR}$ -(400MHz,TFA-d): δ 0.89-0.90(m,6H),1.32-1.57(m,49H),1.62-1.64(m,2H),1.74-1.99(m,6H),2.14-2.18(m,1H),2.61(t,J=7.6Hz,2H),2.76(t,J=7.6Hz,2H),3.62(t,J=7.0Hz,2H),4.85-4.88(m,1H)。

[0751] DTx-01-53和DTx-01-55的合成



[0752]



[0753] 步骤1:在室温下向化合物1(5.0g,0.017mol)于DMF(50mL)中的搅拌溶液中加入NMM(25mL),然后加入TSTU(5.82g,0.019mol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将化合物2(5.18g,0.021mol)加入到反应混合物中,并且然后在70℃下搅拌5小时,并且然后浓缩。将反应混合物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为棕色固体的产物3。(8.6g,95%)。

[0754] 步骤2:在室温下向化合物3(8.6g,0.016mol)于1,4二噁烷(43mL)中的搅拌溶液中缓慢加入含4MHc1的二噁烷(43mL)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩以得到粗产物,将其用乙醚研磨以得到为灰白色固体的纯化合物4(7g,93%)。

[0755] 步骤3:在室温下向化合物5(1.5g,0.0058mol)于DMF(45mL)中的搅拌溶液中加入NMM(23mL),然后加入TSTU(1.94g,0.0064mol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下将化合物4(3.15g,0.0070mol)加入到反应混合物中,并且然后在70℃下搅拌5小时,并且然后浓缩。将反应混合物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为浅棕色固体的产物DTx-01-53。(2.2g,57%)。LCMS:652.6(M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ -(400MHz,TFA-d): δ 0.82-0.85(m,6H),1.27-1.50(m,52H),1.54-1.58(m,2H),1.73-1.94(m,7H),2.07-2.14(m,1H),2.56(t,J=8.0Hz,2H),2.71(t,J=8.0Hz,2H),3.58(t,J=6.8Hz,2H),4.81-4.84(m,1H)。

[0756] 步骤4:在室温下向化合物6(1.5g,0.0065mol)于DMF(45mL)中的搅拌溶液中加入NMM(23mL),然后加入TSTU(2.17g,0.0072mol)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下

将化合物4(3.53g,0.0078mol)加入到反应混合物中,并且然后在70℃下搅拌5小时,并且然后浓缩。将残余物用1.5NHC1中和,将沉淀的固体过滤,用水洗涤并且干燥。将粗产物用MeOH研磨以得到为浅棕色固体的产物DTx-01-55。(2.3g,56%)。LCMS:624.6(M+1)。

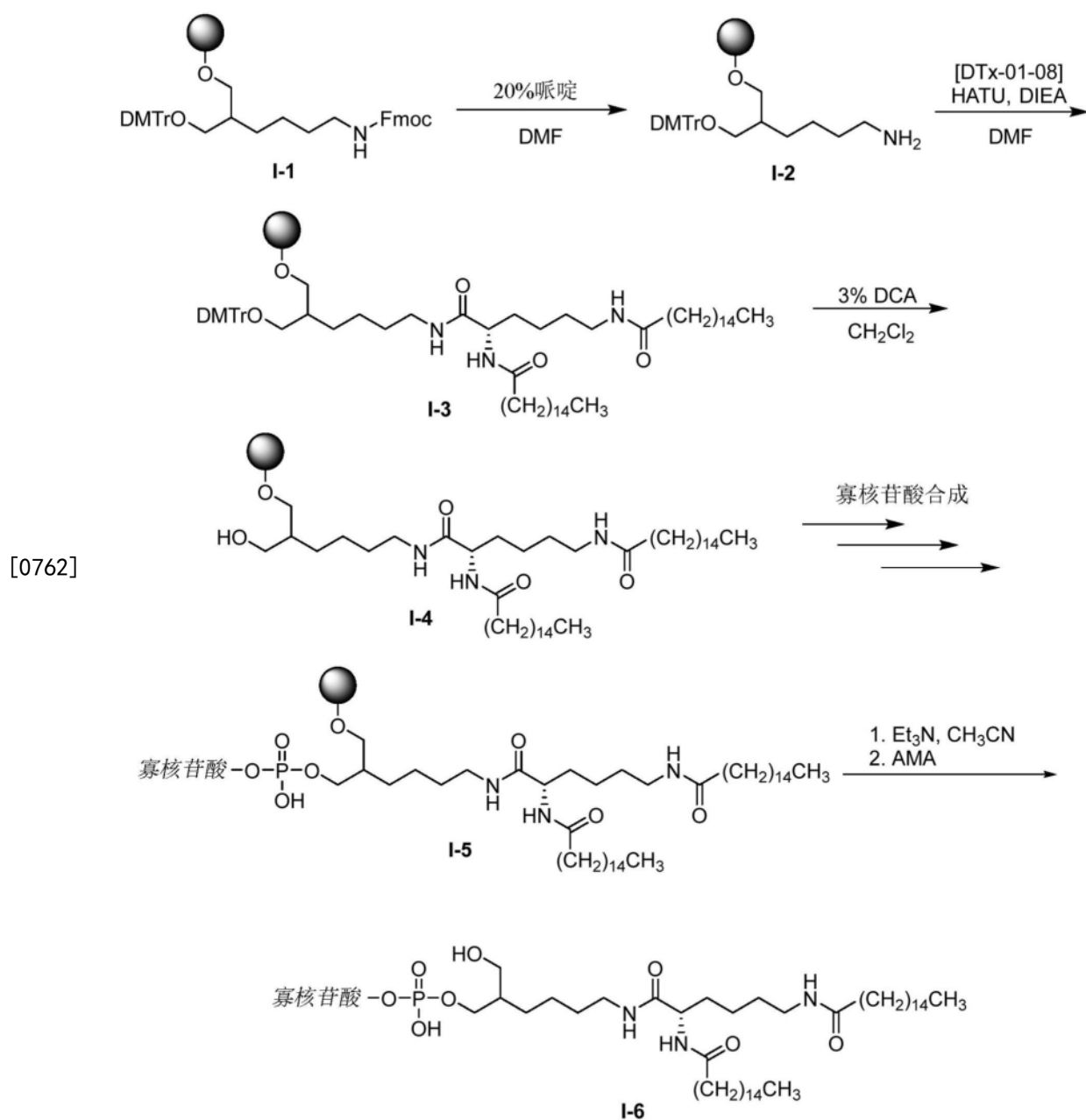
[0757] $^1\text{H-NMR}$ -(400MHz,TFA-d): δ 0.90-0.93(m,6H),1.35-1.49(m,48H),1.60-1.63(m,2H),1.77-2.02(m,7H),2.17-2.21(m,1H),2.64(t,J=7.6Hz,2H),2.78(t,J=7.7Hz,2H),3.65(t,J=7.0Hz,2H),4.88-4.91(m,1H)。

[0758] 以上合成方案中呈现的基序以及另外的基序在本文提供的表中列出。

[0759] 将摄取基序缀合至单链寡核苷酸

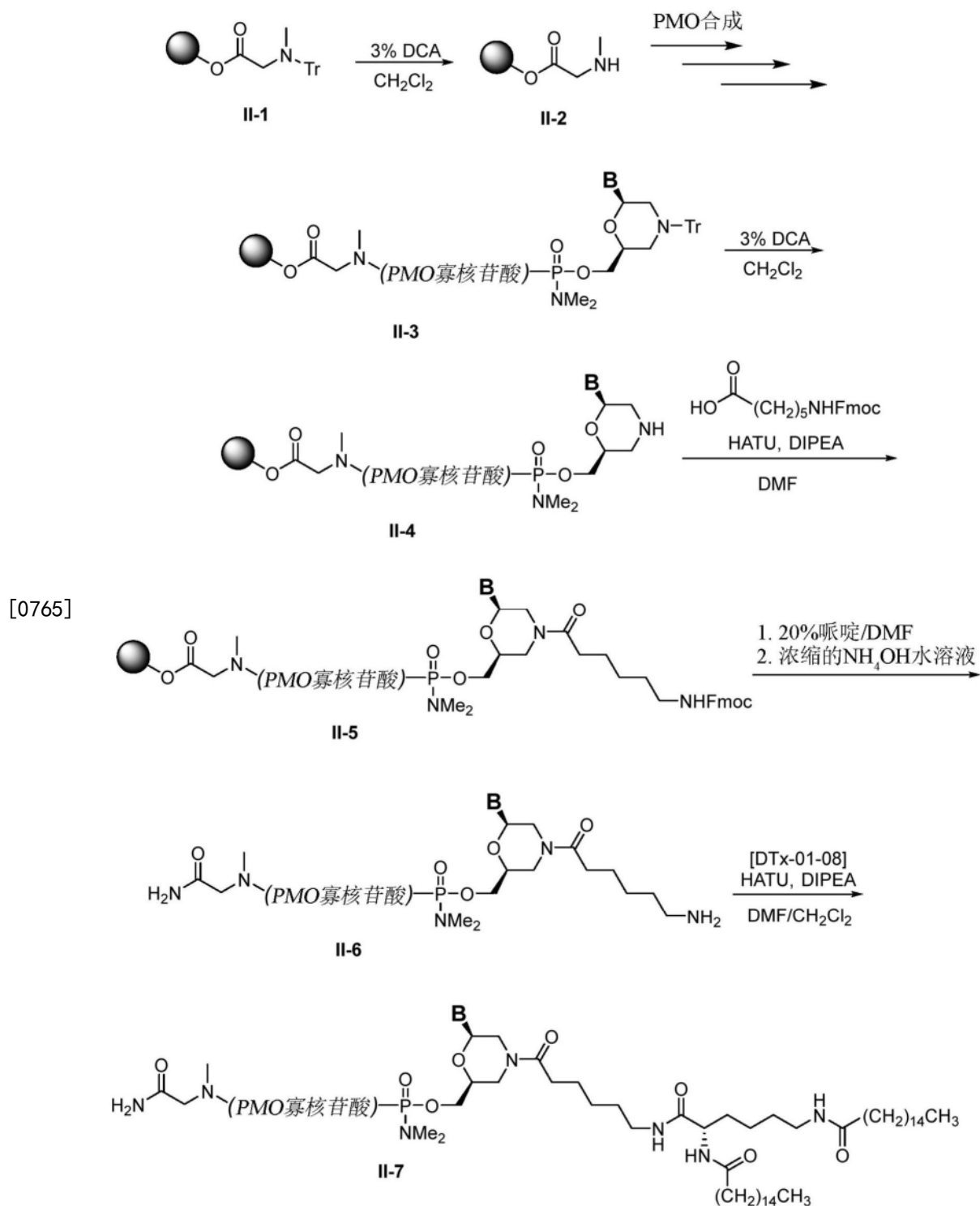
[0760] 如以下方案I、II、III和IV中所描述的,将摄取基序缀合至单链寡核苷酸。本文所示出的方案代表缀合至单链寡核苷酸的5'端、3'端以及5'端和3'端。本领域技术人员可以修改合成方案,以将本文提供的特定基序缀合至所提供的单链寡核苷酸。

[0761] 方案I:摄取基序与单链寡核苷酸的3'端的缀合



[0763] 以上方案I绘示了在3'端处具有摄取基序的单链寡核苷酸的制备。总之,用以上绘示的DMT和Fmoc-保护的C7连接体修饰的3'-氨基CPG珠I-1(格伦研究公司(GlenResearch), 目录号20-2958)用20%哌啶/DMF处理,以产生Fmoc-去保护的氨基C7CPG珠I-2。然后使用含HATU和DIEA的DMF将脂质基序DTx-01-08偶联至I-2以产生负载脂质的CPG珠I-3,将其用含3%二氯乙酸(DCA)的DCM处理以去除DMT保护基团并且产生I-4。经由标准亚磷酰胺化学法在I-4上进行寡核苷酸合成,并且得到修饰的寡核苷酸结合的CPG珠I-5。通过在乙腈中用三乙胺处理实现磷酸保护基团的去除。后续用AMA[氢氧化铵(28%)/甲胺(40%)(1:1,v/v)]处理I-5,使DTx-01-08-缀合的修饰的寡核苷酸从珠中裂解。然后将寡核苷酸通过RP-HPLC纯化并且通过MALDI-TOFMS使用[M+H]⁺峰表征。

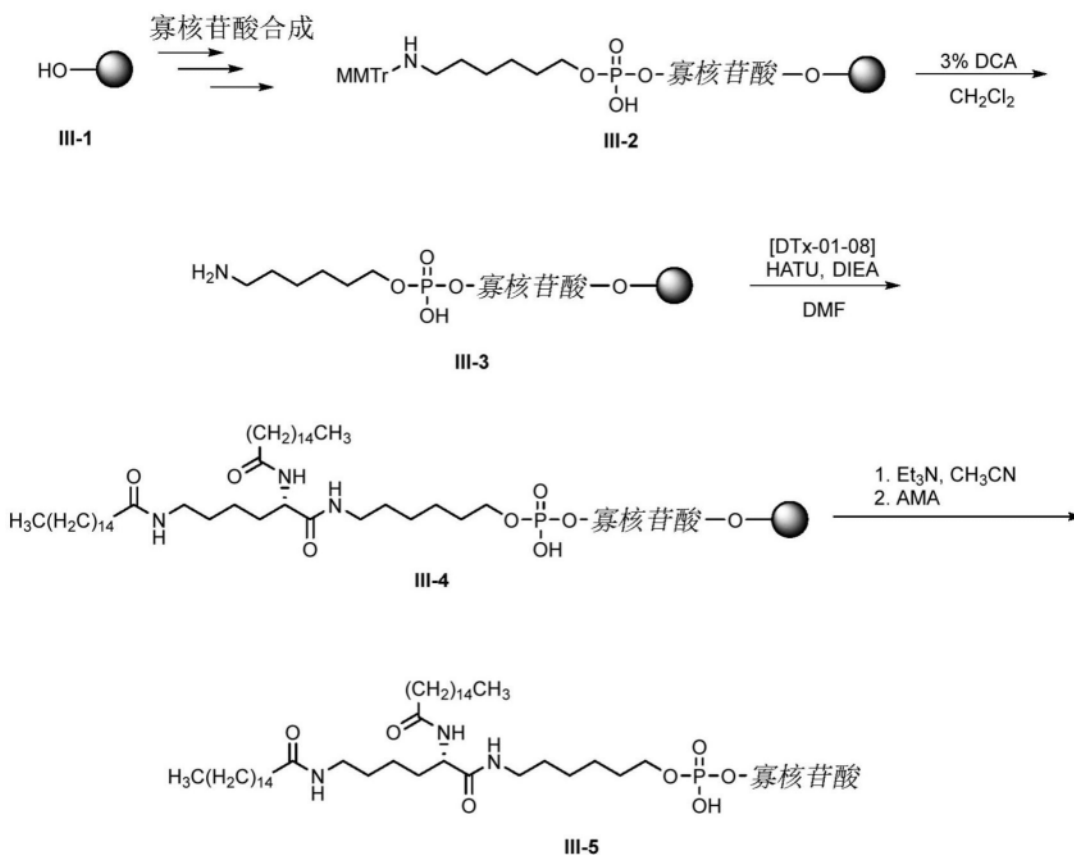
[0764] 方案II:摄取基序与包括通过二氨基磷酸酯键连接的吗啉代部分的单链寡核苷酸(“PMO寡核苷酸”)的3'端的缀合



[0766] 以上方案II绘示了具有通过在3'端处具有摄取基序的二氨基磷酸酯键连接的吗啉代部分的单链寡核苷酸 (PMO寡核苷酸) 的制备。用含3%二氯乙酸 (DCA) 的二氯甲烷处理负载有三苯甲基-保护的肌氨酸 (II-1) 的合成树脂以释放II-2中的仲胺。该树脂用于使用可商购获得的单体引发寡核苷酸合成。树脂结合的PMO寡核苷酸 (II-3) 上残余的三苯甲基保护基团通过用含3%二氯甲烷 (DCA) 的二氯甲烷处理去除以生成II-4。使用含HATU和DIPEA的DMF将Fmoc-保护的6-氨基-己酸偶联至II-4以产生C6-修饰的II-5。用含20%哌啶的DMF处理导致Fmoc的去除,以生成II-6。随后使用含HATU和DIEA的DMF将摄取基序DTx-01-

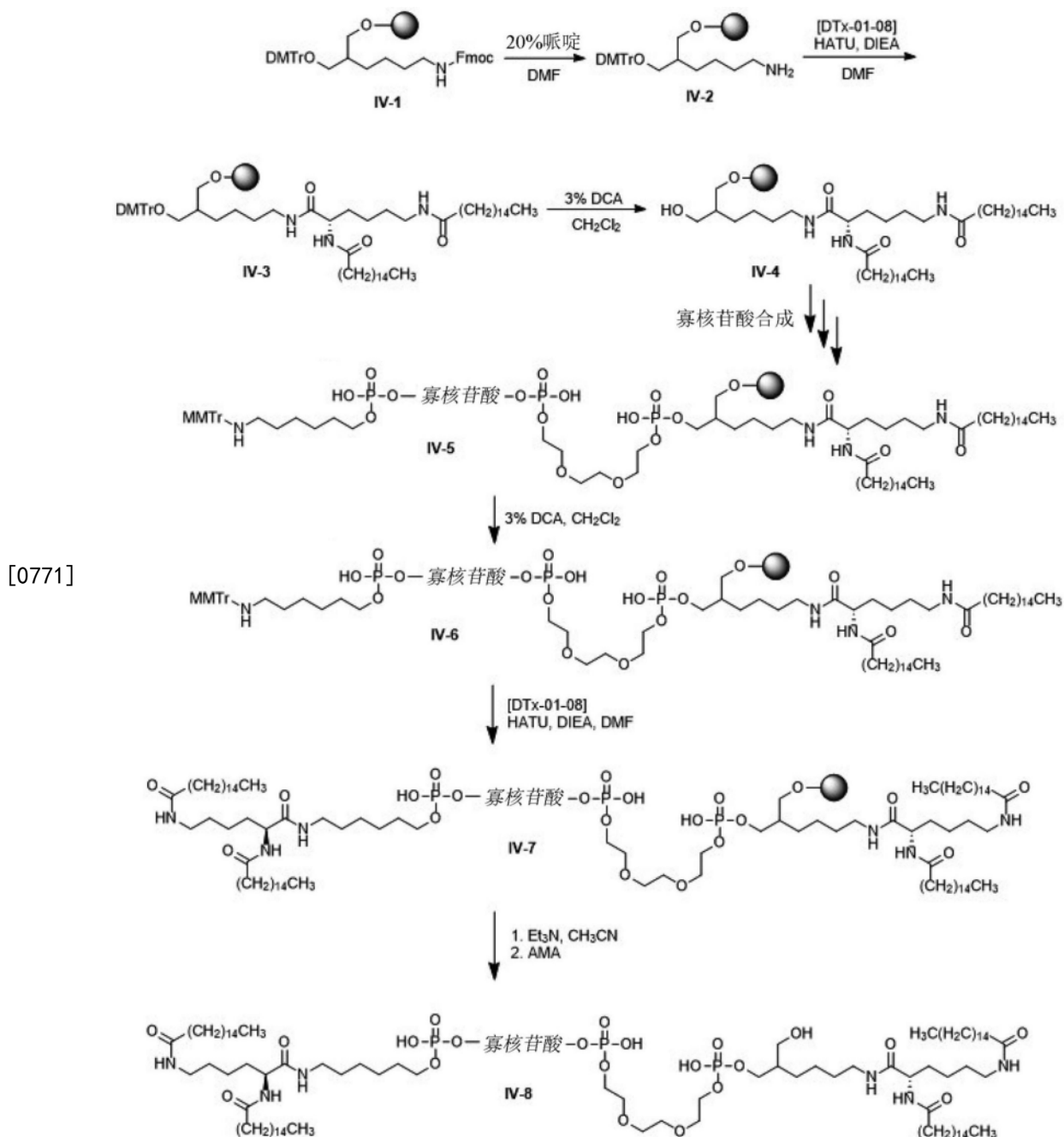
08偶联至II-6以产生树脂结合的脂质缀合的寡核苷酸。最后用浓缩的氨水处理释放出完全去保护的PMOII-7。然后将寡核苷酸通过RP-HPLC纯化并且通过MALDI-TOFMS使用[M+H]峰表征。

[0767] 方案III:摄取基序与单链寡核苷酸的5'端的缀合



[0769] 以上方案III绘示了在5'端处缀合有摄取基序的双链寡核苷酸的有义链的制备。总之,经由标准亚磷酰胺化学法在CPG珠III-1(格伦研究公司,目录号20-5041-xx)上进行寡核苷酸合成。最后的偶联是用亚磷酰胺(格伦研究公司,目录号10-1906)进行的,该亚磷酰胺掺入了如结构III-2中所示出的单甲氧基三苯甲基(MMTr)保护的6-碳烷基胺。用含3%二氯乙酸(DCA)的DCM去除MMTr以得到III-3。使用含HATU和DIEA的DMF将游离烷基胺偶联至脂质基序(DTx-01-08),以得到III-4。用含三乙胺的乙腈(以去除磷酸保护基团)和AMA[氢氧化铵(28%)/甲胺(40%)(1:1,v/v)](以去除碱基保护基团并且从合成树脂中裂解寡核苷酸)逐步去保护,得到粗III-5。使用RP-HPLC纯化得到准备用于测试的材料。分别通过分析型RP-HPLC和MALDI-TOFMS使用[M+H]峰确认III-5的纯度和特性。

[0770] 方案IV:摄取基序与单链寡核苷酸的3'端和5'端的缀合



[0772] 以上方案IV绘示了在5'端和3'端处缀合有摄取基序的寡核苷酸的制备。总之,用以上绘示的DMT和Fmoc-保护的C7连接体修饰的3'-氨基CPG珠IV-1(格伦研究公司(GlenResearch),目录号20-2958)用20%哌啶/DMF处理,以产生Fmoc-去保护的氨基C7CPG珠IV-2。在该实例中,然后使用含HATU和DIEA的DMF将基序DTx-01-08偶联至IV-2以产生负载的CPG珠IV-3,随后将其用含3%二氯乙酸(DCA)的DCM处理以去除DMT保护基团并且产生IV-4。使用IV-4完成寡核苷酸合成。最后的偶联是用亚磷酰胺(格伦研究公司,目录号10-1906)进行的,该亚磷酰胺掺入了如结构IV-5中所示出的单甲氧基三苯甲基(MMTr)保护的6-碳烷基胺。在用含3%二氯乙酸(DCA)的DCM去除MMT后,使用含HATU和DIEA的DMF将III-6偶联至基序DTx-01-08以产生IV-7。用含三乙胺的乙腈(以去除磷酸保护基团)和AMA[氢氧化铵(28%)/甲胺(40%)(1:1,v/v)](以去除碱基保护基团并且从合成树脂中裂解寡核苷酸)逐步去保护,得到粗IV-8。使用RP-HPLC纯化得到准备用于测试的材料。通过分析型RP-

HPLC和MALDI-TOFMS分别使用[M+H]⁺峰确认IV-8的纯度和特性。

[0773] 生物学数据

[0774] siRNA序列

siRNA 标识符	序列和化学	SEQ ID NO:
DT-00003	<u>过客序列 (5'至3')</u> fGmAfUmGfAmUfGmUfUfUfGmAfAmAfCmUfAmUfU*T*T	238
	<u>引导序列 (5'至3')</u> PO4-mAfAmUfAmGfUmUfUmCmAmAfAmCfAmUfCmAfUmC*T* T	239
DTxO-003 8	<u>过客序列 (5'至3')</u> fA*mC*fCmUfGmAfUmCfAmUfUmAfUmAfGmAfU*mA*fA	240
	<u>引导序列 (5'至3')</u> PO4-cT*fU*mAfUmCfUmAfUmAfAmUfGmAfUmCfAmGfGmU*T *T	241

[0776] 细胞培养

[0777] HEK293细胞购自ATCC,并且在含有10%胎牛血清(FBS)、2mL-谷氨酰胺、1X非必需氨基酸、100U/mL青霉素和100mg/mL链霉素的DMEM中,在具有5%CO₂的潮湿37C培养箱中培养。

[0778] HUVEC细胞购自CellApplications (加利福尼亚州圣迭戈(SanDiego,Ca))并且在含有2%血清、100U/mL青霉素和100mg/mL链霉素的专有HUVEC细胞培养基中培养。

[0779] C2C12细胞从ATCC (维吉尼亚州马纳萨斯(Manassas,VA))获得并且在含有10%胎牛血清(FBS)、2mL-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100mg/mL链霉素的DMEM中,在具有5%CO₂的潮湿37C培养箱中维持。

[0780] 人骨骼肌细胞(HSkMC)获得自CellApplications (加利福尼亚州圣迭戈)并且在含5%CO₂的潮湿37C培养箱中维持在专有生长培养基(CellApplications,目录号151-500)中。

[0781] HEK293细胞的转染

[0782] 在转染前24小时,HEK293细胞以10,000个细胞/孔平铺到90uL无抗生素培养基中的96孔板中。将寡核苷酸或寡核苷酸缀合物在PBS中稀释至所期望的终浓度的100x。单独地,将LipofectamineRNAiMax (生命技术公司(LifeTechnologies))在缺乏补充物(例如FBS、抗生素等)的培养基中以1:66.7稀释。然后通过向9份lipofectamine/培养基中加入1份PBS中的寡核苷酸使PBS中的100x寡核苷酸与RNAiMAX复合。温育20分钟后,10uL寡核苷酸:将RNAiMAX复合物加入到在24小时前平铺的含有90uL无抗生素培养基的细胞中。24小时后去除复合物并且用含有抗生素的培养基替代。转染后48小时分离RNA。

[0783] C2C12和HSkMC细胞的转染

[0784] 在转染前24小时,将C2C12细胞以300,000个细胞/孔平铺在生长培养基(DMEM+10%胎牛血清+青霉素/链球菌)中的6孔胶原I包被的板中,并且将HSkMC以300,000个细胞/

孔平铺在具有HskMC生长培养基(CellApplications,目录号151-500)的6孔胶原I包被的板中。就在转染前,将寡核苷酸或寡核苷酸缀合物在PBS中稀释至所期望的终浓度的100x。单独地,将LipofectamineRNAiMax(生命技术公司)在缺乏补充物的培养基(C2C12:仅DMEM;HskMC:CellApplications,目录号151DF-250)中以1:66.7稀释。然后通过向9份lipofectamine/培养基中加入1份PBS中的寡核苷酸使PBS中的100x寡核苷酸与RNAiMAX复合。温育20分钟后,将200uL寡核苷酸:RNAiMAX复合物加入到含有1800uL无抗生素培养基(C2C12:DMEM+10%胎牛血清;HskMC:CellApplications,目录号#151DA-250)的24小时前平铺的细胞中。24小时后去除复合物,并且用含有抗生素的分化培养基(C2C12:DMEM+2%马血清+青霉素/链球菌+1uM胰岛素;HskMC:CellApplications,目录号151D-250)替代。48小时后替代分化培养基。然后如下所描述的在用分化培养基初始温育96小时后分离RNA。

[0785] 在HUVEC细胞中的自由摄取实验

[0786] 将HUVEC细胞以10,000个细胞/孔平铺在96孔胶原包被的板上。平铺后一天,去除HUVEC培养基,并且用含有钙和镁的PBS洗涤细胞两次。最后一次洗涤后,将细胞与各种浓度的化合物在无血清HUVEC培养基中温育24小时。24小时后,去除含有化合物的培养基并且用正常HUVEC培养基另外替代24小时。然后将细胞用含有钙和镁的PBS洗涤两次,并且然后根据制造商的方案(见上文)制备用于RNA分离。在可替代的范例中,将细胞与各种浓度的化合物在含有2%血清的正常HUVEC培养基中温育48小时。48小时后,将细胞用含有钙和镁的PBS洗涤两次,并且然后根据制造商的方案(见下文)制备用于RNA分离。

[0787] C2C12和HskMC细胞中的自由摄取

[0788] 将C2C12和HskMC以300,000/孔平铺在它们各自的生长培养基(C2C12:DMEM+10%胎牛血清+青霉素/链球菌;HskMC:CellApplications,目录号151-500)的6-孔胶原I-包被的板中。平铺后24小时,将寡核苷酸或寡核苷酸缀合物在2mL分化培养基(C2C12DMEM+2%马血清+青霉素/链球菌+1uM胰岛素,无菌过滤;HskMC:CellApplications,目录号151D-250)中以所期望的浓度加入到细胞中。48小时后替代含有化合物的分化培养基。然后如下所描述的在用分化培养基初始温育96小时后分离RNA。

[0789] RNA分离

[0790] 使用RNeasy96试剂盒(凯杰公司(Qiagen))根据制造商的方案从C2C12和HskMC分离RNA。对于从组织中分离RNA的小鼠研究,使用制造商方案的修改版本。将小鼠安乐死并且将收获的小鼠组织放置在含有0.5mLRNALater(西格玛奥瑞奇公司(Sigma-Aldrich))的2mL螺旋盖管中。将管在4℃放置24小时,然后转移至-80℃用于长期储存。为了RNA提取,在通风橱中进行工作。将管解冻,并且将组织转移至含有300至400μL1.4mm陶瓷珠的新的2mL螺旋盖管中。将0.5mLTrizol加入到每个管中,然后在珠搅拌器上以最大速度2x均化30秒。加入100μL氯仿,并且将管倒置5至6次,然后在台式离心机中在4℃下以最大速度旋转10分钟。去除100μL水层并且转移至2mL深孔板中,然后与150μL100%乙醇混合。将250μL的每个样品转移至RNeasy96板中,并且根据制造商的说明书(凯杰公司)分离RNA,除了用RWT缓冲液(凯杰公司)替代RW1缓冲液。

[0791] 定量PCR

[0792] 在一步室温-PCR反应中对来自C2C12、HskMC或小鼠组织的连续稀释的RNA进行嵌套式PCR,该一步室温-PCR反应具有被设计成预扩增小鼠或人肌营养不良蛋白基因中的目

标区域的引物,使用SimpliAmp热循环仪(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisherScientific))上的热循环仪条件:室温(在45℃下30分钟、在94℃下15秒)和预扩增(在95℃下1分钟、在55℃下1分钟和在72℃下3分钟的15个循环)。在预扩增后,根据制造商的说明书,在StepOnePlus实时PCR系统(赛默飞世尔科技公司)上使用利用引物(赛默飞世尔科技公司;IDTDNA)、TaqMan探针(赛默飞世尔科技公司;IDTDNA)和TaqMan快速通用PCR主混合物(赛默飞世尔科技公司)进行定量PCR。引物-探针对被设计成特异性扩增目标外显子跳跃产物,或者可替代地,定量已知的肌营养不良蛋白转录物。所有引物和探针列于下表中。

[0793] 微滴式数字PCR(ddPCR)

[0794] 使用大容量cDNA逆转录试剂盒(赛默飞世尔,目录号4368813)根据制造商的方案逆转录分离的RNA。随后通过组合目标引物、TaqMan探针和ddPCR探针超混合物(伯乐公司(Bio-Rad),目录号186-3024)制备逆转录反应的cDNA用于PCR。

[0795] 然后将PCR反应混合物装载到用于QX100微滴生成器(伯乐公司)的DG8™筒的中间孔中,并且在将筒放置到微滴生成器中以生成每个样品约20,000个微滴之前,将70μl微滴生成油(伯乐公司,目录号186-3005)装载到底部孔中。生成微滴后,将每个样品转移至96孔PCR板中并且在热循环仪上运行,该热循环仪具有以下条件:95℃10分钟、40个循环的95℃15秒和60℃1分钟,然后98℃10分钟以使酶失活。PCR扩增后,在QX100微滴读取器中读取PCR板,并且使用QuantaSoft软件分析数据以计数PCR阳性和PCR阴性微滴,提供靶DNA的绝对定量。

[0796] 表P1.小鼠外显子23引物和探针

	名称	序列/测定	目录	SEQ ID NO:
[0797]	DMD 前置放大正向	5'-CAGAATTCTGCCAATTGCTGAG-3'	自定义	219
	DMD 前置放大反向	5'-TTCTTCAGCTTGTGTCATCC-3'	自定义	220
	肌营养不良蛋白	5'-CTTCCGTCTCCATCAATGAACT-3'	Mm.PT.58.9899092	221
[0798]	对照探针引物 1		(IDT)	
	肌营养不良蛋白对照探针引物 2	5'-GCTTATGTTGCCACCTCTGA-3'	Mm.PT.58.9899092 (IDT)	222
	肌营养不良蛋白对照探针	5'-/HEX/CAGAGCCCC/ZEN/TATCCTTCACAGCAT/3IABkFQ/-3'	Mm.PT.58.9899092 (IDT)	223
	22-24 结点引物 1 上的探针	5'-AAAGCAAACCTCTCTGTACCTTATCT-3'	自定义	224
	22-24 结点引物 2 上的探针	5'-CATCAACTTCAGCCATCCATTTC-3'	自定义	225
	22-24 结点探针上的探针	5'-/56-FAM/TGTGATTCT/ZEN/GTAATTTCCCGAGTCTCTCC/3IABkFQ/-3'	自定义	226

[0799] 表P2.人外显子51和53引物和探针

[0800]

名称	序列/测定	测定名称	SEQ ID NO:
前置放大器 51 和 53 正向	5'-GCTGCTGTGGTTATCTCCTATTA-3'	自定义	227
前置放大器 51 和 53 反向	5'-CCTATGTACATCGTTCTGCTTCT-3'	自定义	228
肌营养不良蛋白控制正向	5'-GCAGTAACATTGAGCCAAGTG-3'	Hs.PT.58.2117196.g (IDT)	229
肌营养不良蛋白对照反向	5'-TCCAGTCTCATCCAGTCTAGG-3'	Hs.PT.58.2117196.g (IDT)	230
肌营养不良蛋白对照探针	5'-/HEX/AATAAGCCA/ZEN/GAGATCGAAGCGGCC/3IABkFQ/-3'	Hs.PT.58.2117196.g (IDT)	231
50-52 结点正向上的探针	5'-TGAGTGGAAGGCGGTAAAC-3'	自定义	232
50-52 结点反向上的探针	5'-CGCCTCTGTTCCAAATCCT-3'	自定义	233
50-52 结点探针上的探针	5'-/56-FAM/CCACTATTG/ZEN/GAGCCTGCAACAATGC/3IABkFQ/-3'	自定义	234
52-54 结点正向上的探针	5'-CCAGCAATCAAGAGGCTAGAA-3'	自定义	235
52-54 结点反向上的探针	5'-AGAAGTTTCAGGGCCAAGTC-3'	自定义	236
52-54 结点探针上的探针	5'-/56-FAM/TCATTACGG/ZEN/ATCGAACAGTTGGCC/3IABkFQ/-3'	自定义	237

[0801] 体内表征

[0802] 野生型C57B16/J小鼠和mdx小鼠购自杰克逊实验室(Jackson Laboratories) (缅因州巴尔港(Bar Harbor, ME))。在适应至少7天后,经由静脉内注射向小鼠注射单剂量的载体或目标化合物。注射后7或14天,通过CO₂窒息使小鼠安乐死,然后经由颈脱位进行安乐死的二次确认。然后去除目标组织并且在解剖后立即将30-300mg放置在RNA Later中。24小时后,从RNALater中去除组织,吸干并且放置在含有来自MP Biomedical的裂解基质D珠的管中的trizol中。使用MP Bio Fast Prep-24系统使组织均匀并且如以上所描述的分离RNA。

[0803] 结果

[0804] 缀合物增加骨骼肌细胞中的外显子跳跃

[0805] 没有任何递送载体的单链寡核苷酸被细胞摄取是低效的,特别是在肌细胞中。本文提供了许多改善寡核苷酸摄取到细胞中的长链脂肪酸(LCFA)基序(“摄取基序”)。作为实例,相对于未缀合的siRNA,摄取基序DTx-01-08在不存在转染试剂的情况下改善siRNA进入细胞中的摄取(表A)。简言之,在自由摄取实验中,将人骨骼肌细胞暴露于PBS、未缀合的PTENsiRNA(DT-00003)或DTx-01-08缀合的PTENsiRNA(DT-000146)。暴露后96小时,分离RNA并且经由qPCR定量PTENmRNA。化合物DT-000146,DTx-01-08-缀合的PTENsiRNA;剂量依赖性地抑制PTENmRNA表达,而既不是PBS也不是DT-00003,未缀合的PTENsiRNA,均不具有抑制PTEN基因表达的任何影响(表A)。本文提供的其它基序类似地改善siRNA进入细胞中的摄

取。

[0806] 表A:在自由摄取测定中DTx缀合的siRNA在人骨骼肌细胞中的作用

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

[0808] 通过经由单次静脉内注射将表B中列出的化合物注射到C57B16/J小鼠中来评估摄取基序促进在DMD发病机理期间受影响的组织中的siRNA体内活性的能力。siRNA利用靶向PTEN,但不同于表A中评估的siRNA。在第一项研究中测试了化合物DT-000155、DT-000175、DT-000176、DT-000177和DT-000178。在第二项研究中测试了化合物DT-000155、DT-000179、DT-000180和DT-000183。向C57B16/J小鼠静脉内注射单剂量的PBS或30mpk的含有摄取基序的PTENsiRNA。注射后七天,使小鼠安乐死,并且提取组织和分离RNA。从每次处理的5次重复计算PTENmRNA表达的平均抑制。与用载体(PBS)处理的小鼠相比,许多化合物剂量依赖性地抑制肌肉、心脏和隔膜中的PTENmRNA表达的程度更大(表C1、D1和E1用于第一项研究;表C2、D2和E2用于第二项研究)。这些数据证明摄取基序改善了siRNA的体内活性。

[0809] 表B:摄取基序siRNA缀合物的实例

	摄取结构域	连接体	缀合位点	siRNA
DT-000155	DTx-01-08	C7	3'	DTx-0038
DT-000175	DTx-01-32	C7	3'	DTx-0038
DT-000176	DTx-01-33	C7	3'	DTx-0038
DT-000177	DTx-01-50	C7	3'	DTx-0038
DT-000178	DTx-01-51	C7	3'	DTx-0038
DT-000179	DTx-01-52	C7	3'	DTx-0038
DT-000180	DTx-01-54	C7	3'	DTx-0038
DT-000181	DTx-01-55	C7	3'	DTx-0038
DTx-0038	不适用	不适用	不适用	DTx-0038

[0811] 表C-1:向C57B16/J小鼠单次静脉内注射DTx缀合的siRNA后肌肉中PTENmRNA的敲除

[0812]

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

[0813] 表C-2:向C57B16/J小鼠单次静脉内注射DTx缀合的siRNA后肌肉中PTENmRNA的敲除

[0814]

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

[0815] 表D-1:向C57B16/J小鼠单次静脉内注射DTx缀合的siRNA后心脏中PTENmRNA的敲除

[0816]

	载体		30mg/kg	
	均值	S.E.M	均值	S.E.M
PBS	100.7	4.1	--	--
DT-000155	--	--	65.9	3.273
DT-000175	--	--	61.66	4.989
DT-000176	--	--	77.18	3.368

[0817]

DT-000177	--	--	73.7	3.896
DT-000178	--	--	75.37	5.772

[0818] 表D-2:向C57B16/J小鼠单次静脉内注射DTx缀合的siRNA后心脏中PTENmRNA的敲除

[0819]

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

[0820] 表E-1:向C57B16/J小鼠单次静脉内注射DTx缀合的siRNA后隔膜中PTENmRNA的敲除

[0821]

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

[0822] 表E-2:向C57B16/J小鼠单次静脉内注射DTx缀合的siRNA后隔膜中PTENmRNA的敲除

[0823]

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

[0824] 被设计成诱导外显子23跳跃的与小鼠肌营养不良蛋白互补的单链寡核苷酸在分化的骨骼肌细胞中作为未缀合的分子和作为缀合至以上用于以上siRNA的DTx-01-08摄取基序的分子进行测试(表A至E)。所测试的寡核苷酸的核碱基序列是与退火位点M23D(+07-18)互补的寡核苷酸的相同核碱基序列,并且先前已示出诱导小鼠肌营养不良蛋白基因的外显子23的跳跃(Alter等人,《自然医学(NatMed.)》2006,12(2):175-177)。另外,该先前报道的寡核苷酸恢复肌营养不良蛋白表达并且改善DMD的mdx小鼠模型中的功能性结果,该DMD的mdx小鼠模型在外显子23中携带防止功能性肌营养不良蛋白表达的无义突变(Alter等人,《自然医学》2006,12(2):175-177)。寡核苷酸具有相同的核碱基序列,糖部分和核苷酸间键有变化(表F)。

[0825] 表F:靶向小鼠肌营养不良蛋白的单链寡核苷酸

[0826]

化合物	核碱基序列和化学符号	SEQ ID NO:
DT-000088	[5'-HO][Ges][Ges][mCes][mCes][Aes][Aes][Aes][mCes][mCes][Tes][mCes][Ges][Ges][mCes][Tes][Tes][Aes][mCes][mCes][Tes][Ges][Aes][Aes][Aes][Te][OH-3']	242
DT-000092	[5'-HO][Gms][Gms][Cms][Cms][Ams][Ams][Ams][Cms][Cms][Ums][Cms][Gms][Gms][Cms][Ums][Ums][Ams][Cms][Cms][Ums][Gms][Ams][Ams][Ams][Um][OH-3']	243
DT-000099	[5'-SARC][Gop][Gop][Cop][Cop][Aop][Aop][Aop][Cop][Cop][Top][Cop][Gop][Gop][Cop][Top][Top][Aop][Cop][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Aop][To][PMO-H-3']	242

[0827] 在C2C12细胞中进行测定以检测缺乏外显子23的小鼠肌营养不良蛋白。将DT-000088以1000nM的剂量转染到C2C12细胞中。分离、逆转录RNA并且利用引物进行PCR以预扩增含有外显子20至26的肌营养不良蛋白基因产物或该区域外的肌营养不良蛋白基因产物

(用于总肌营养不良蛋白的定量)。然后利用引物和Taqman探针进行定量PCR,该Taqman探针被设计成专门扩增外显子23-跳跃的肌营养不良蛋白或扩增总肌营养不良蛋白。通过将不同量的输入RNA放入到室温反应中生成剂量响应曲线,以证实测定在线性范围内。PBS和靶向PTEN的siRNA用作阴性对照。确定了总肌营养不良蛋白和缺乏外显子23的肌营养不良蛋白的线性度(表G)。进行后续实验,其中将递增剂量的DT-000088转染到C2C12细胞中。DT-000088剂量依赖性地增加外显子跳跃23的肌营养不良蛋白的表达,而在用PBS或PTENsiRNA(DT-000003)转染后没有检测到产物(表H)。

[0828] 表G:将DT-000088转染到C2C12细胞中以建立测定线性度

输入 RNA[Log2]	肌营养不良蛋白			外显子 23 跳跃		
	C _T [Log2]			C _T [Log2]		
-1	21.17141			26.46741		
0	20.31644	斜度	-1.07	26.12942	斜度	-1.07
1	19.24441	r ²	0.99	24.77108	r ²	0.98
2	18.15725			23.74967		
3	17.11741			22.68581		
4	15.79044			21.27438		

[0830] 表H:将DT-000088转染到C2C12细胞中的剂量响应

	%外显子跳跃的肌营养不良蛋白	
	均值	S.E.M.
0nM (PBS)	N.D.	N.D.
100nMDT-000088	2.810	0.5551
300nMDT-000088	5.035	1.979
1000nMDT-000088	9.283	2.015
PTEN (DT-000003)	N.D.	N.D.

[0832] 如上所述,没有任何递送载体的单链寡核苷酸被细胞摄取是低效的,特别是在表达肌营养不良蛋白的肌细胞中。为了评估缀合至摄取基序的寡核苷酸,将DTx-01-08基序经由C7连接体缀合至DT-000088、DT-000092和DT-000099的3'端(见例如方案I)。如上所述,每个寡核苷酸具有相同的核碱基序列并且被设计成诱导外显子23的跳跃。测试的寡核苷酸示出在表I中。

[0833] 表I:靶向小鼠肌营养不良蛋白的缀合的寡核苷酸

化合物	核碱基序列和化学符号	SEQ ID NO:
DT-000190	[5'-HO][Ges][Ges][mCes][mCes][Aes][Aes][Aes][mCes][mCes][Tes][mCes][Ges][Ges][mCes][Tes][Tes][Aes][mCes][mCes][Tes][Ges][Aes][Aes][Aes][Teo][EN3C7][DTx-01-08]	242
DT-000191	[5'-HO][Gms][Gms][Cms][Cms][Ams][Ams][Ams][Cms][Cms][Ums][Cms][Gms][Gms][Cms][Ums][Ums][Ams][Cms][Cms][Ums][Gms][Ams][Ams][Ams][Umo][EN3C7][DTx-01-08]	243
DT-000187	[5'-SARC][Gop][Gop][Cop][Cop][Aop][Aop][Aop][Cop][Cop][Top][Cop][Gop][Gop][Cop][Top][Top][Aop][Cop][Cop][Top][Gop][Aop][Aop][Aop][Toa][EP3C6][DTx-01-08]	242

[0835] 将靶向PTEN的siRNA的DT-00003用作对照。在自由摄取条件下,将C2C12细胞暴露于DT-000099、DT-000187和DT-000088。DT-000187以剂量依赖性方式增加外显子-23跳跃的肌营养不良蛋白的水平,而DT-000099和DT-000088在最高剂量下仅具有非常小的作用(表J;“N.D.”指示“未检测到”)。在该实验中,DTx-01-08-缀合的寡核苷酸在生成外显子23-跳跃的mRNA方面比任一未缀合的寡核苷酸有效并且有用得多。进行类似的自由摄取实验,比较未缀合的反义分子DT-000088、DTx-000099、DT-000092和它们各自的DTx-01-08缀合物DT-000190、DT-000191和DT-0000187(表K;“N.D.”指示“未检测到”)。在所有情况下,相对于未缀合的寡核苷酸,DTx-01-08缀合的寡核苷酸更有效地诱导外显子23-跳跃的肌营养不良蛋白的表达。

[0836] 表J:DTx-缀合物在C2C12细胞中的自由摄取实验

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

[0838] 表K:DTx-缀合物在C2C12细胞中的自由摄取实验

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

[0840] 用单次静脉内注射30mg/kg的未缀合的DT-000092或DTx-01-08-缀合的DT-000190向mdx小鼠,在外显子23中具有移码突变的小鼠模型,给药。单次给药后14天收集各种组织,分离RNA,并且通过微滴数字PCR定量外显子23-跳跃的转录物。DT-000190比DT-000092更有效地诱导外显子23跳跃的肌营养不良蛋白转录物的产生(表L)。

[0841] 表L:用DT-化合物治疗的Mdx小鼠

	外显子-23 跳跃的肌营养不良蛋白 (拷贝/75ng)					
	腓肠肌		三头肌		心脏	
	均值	S.E.M.	均值	S.E.M.	均值	S.E.M.
[0842] WT 小鼠	0.32	0.196	0.24	0.147	0.84	0.2638
载体	2.08	0.5783	2.2	0.4195	1.84	0.5154
30mpk DT-000092	25.44	7.133	23.08	1.278	5.56	0.6242
30mpk DT-000190	78.52	14.72	46.48	7.906	16.64	2.874

[0843] 进行与以上所描述的类似的一组体外实验以测试被设计成诱导人肌营养不良蛋白外显子跳跃的寡核苷酸。使用具有与报道的诱导外显子51或外显子53跳跃的那些相同的核碱基序列的寡核苷酸开发测定以定量缺乏外显子51或外显子53的转录物 (Echigoya 等人, 2017, 《分子治疗 (Mol Ther.)》, 25 (11): 2561-2572)。对于这些测定, 使用以下寡核苷酸 (完整序列和结构也见上表4):

[0844] • DT-000091: 具有2'-O-甲基糖修饰和硫代磷酸酯键的未缀合的寡核苷酸

[0845] • DT-000096: 具有2'-O-甲氧基乙基糖修饰和硫代磷酸酯键的未缀合的寡核苷酸

[0846] 为了证实可以检测到外显子51-和外显子53-跳跃的肌营养不良蛋白, 将DT-000091和DT-000096以1000nM的浓度转染到原始人骨骼肌细胞中。分离、逆转录RNA并且利用引物进行PCR以预扩增外显子51和外显子53侧翼的区域。然后利用引物和Taqman探针进行定量PCR, 该Taqman探针被设计成专门扩增外显子51-或外显子53-跳跃的肌营养不良蛋白。通过将不同量的输入RNA放入到室温反应中来生成剂量响应曲线, 以评估测定是否在线性范围内。PBS和靶向未检测到的外显子的反义化合物用作阴性对照。正如所料, DT-000091诱导外显子51跳跃但不促进外显子53跳跃 (表M) 并且DT-000096诱导外显子53跳跃但不促进外显子51跳跃 (表N)。

[0847] 表M: DT化合物转染后外显子51-跳跃的肌营养不良蛋白的定量

[0848]

	外显子-跳跃 51 的肌营养不良蛋白			
	DT-000091		DT-000096	
输入 RNA[Log2]	CT[Log2]	S.E.M	CT[Log2]	S.E.M
-1	19.104	0.1528	40	0
0	17.32171	0.0998	40	0
1	16.00801	0.1416	40	0
2	15.02207	0.1341	40	0
3	13.88943	0.0805	40	0
4	12.9744	0.0986	40	0

[0849] 表N: DT化合物转染后外显子53跳跃的肌营养不良蛋白的定量

[0850]		外显子-跳跃 53 的肌营养不良蛋白			
		DT-000091		DT-000096	
	输入 RNA[Log2]	CT[Log2]	S.E.M	CT[Log2]	S.E.M
	-1	40	0	29.29531	1.255656
	0	40	0	27.39329	0.621982
	1	40	0	25.87449	0.234311
	2	40	0	24.8512	0.142665
	3	40	0	23.17	0.428436
	4	40	0	22.60526	0.215924

[0851] 为了评估缀合至摄取基序的寡核苷酸,将DT_x-01-08基序缀合至被设计成诱导外显子51或外显子53跳跃的寡核苷酸。测试的寡核苷酸为(完整序列和化学符号,见表4的未缀合的寡核苷酸和表5的缀合的寡核苷酸):

[0852] • DT-000090:外显子51;具有2'-O-甲基糖修饰和硫代磷酸酯键的未缀合的寡核苷酸

[0853] • DT-000193:DT_x-01-08-缀合的DT-000090

[0854] • DT-000091:外显子51;具有2'-O-甲氧基乙基糖修饰和硫代磷酸酯键的未缀合的寡核苷酸

[0855] • DT-000194:DT_x-01-08-缀合的DT-000091

[0856] • DT-000094:外显子53;具有吗啉代部分和二氨基磷酸酯键的未缀合的寡核苷酸

[0857] • DT-000189:DT_x-01-08-缀合的DT-000094

[0858] • DT-000096:外显子53;具有2'-O-甲氧基乙基糖修饰和硫代磷酸酯键的未缀合的寡核苷酸

[0859] • DT-000192:DT_x-01-08-缀合的DT-000096

[0860] 未缀合的DT-000090和DT-000091以及它们各自的DT_x-01-08缀合物DT-000193和DT-000194在自由摄取测定中以3000nM的浓度暴露于人骨骼肌细胞。96小时后分离RNA,并且定量外显子51跳跃的转录物。DT-000193和DT-000194比DT-000090和DT-000091更有效地促进外显子51跳跃(表O)。类似地,未缀合的DT-000094和DT-000096以及它们各自的DT_x-01-08缀合物DT-000189和DT-000192在自由摄取测定中以3000nM的浓度暴露于人骨骼肌。96小时后分离RNA,并且定量外显子-53跳跃的转录物。DT-000189和DT-000192比DT-000094和DT-000096更有效地促进外显子53跳跃(表P)。这些数据证明在与摄取基序缀合后,外显子跳跃活性显著提高。

[0861] 表O:DT化合物在人骨骼肌细胞的自由摄取实验中促进外显子51跳跃的相对活性

[0862]		ΔC_T (外显子-跳跃 51 的-总肌营养不良蛋白)		
		均值	S.E.M.	相对差值
	PBS	30.7254	0.039	0.0065
	DT-000090	23.4665	0.874	1
	DT-000193	14.3406	0.218	558.7
	DT-000091	15.6949	0.209	218.5
	DT-000194	11.6010	0.474	3731.4

[0863] 表P:DT化合物在人骨骼肌细胞的自由摄取实验中促进外显子53跳跃的相对活性

[0864]		ΔC_T (外显子-跳跃 53 的-总肌营养不良蛋白)		
		均值	S.E.M.	相对差值
	PBS	29.25	0.113753142	0.09
	DT-000094	25.76	0.304165159	1.00
	DT-000189	20.11	0.772775905	50.39
	DT-000096	26.18	1.669980298	0.75
	DT-000192	16.49	0.16944014	615.95

[0865] 虽然已经参考实施例和实例描述了本公开,但是应当理解,在不脱离本公开的精神的情况下,可以做出许多和各种修改。

[0001]	序列表	
[0002]	<110> 诺华股份有限公司	
[0003]	<120> 用于治疗杜兴氏肌营养不良症的化合物和方法	
[0004]	<130> 052974-505001W0	
[0005]	<150> 62/941,549	
[0006]	<151> 2019-11-27	
[0007]	<160> 243	
[0008]	<170> PatentIn第3.5版	
[0009]	<210> 1	
[0010]	<211> 30	
[0011]	<212> RNA	
[0012]	<213> 人工序列	
[0013]	<220>	
[0014]	<223> 寡核苷酸	
[0015]	<400> 1	
[0016]	cuccaacauc aaggaagaug gcauuucuag	30
[0017]	<210> 2	
[0018]	<211> 25	
[0019]	<212> RNA	
[0020]	<213> 人工序列	
[0021]	<220>	
[0022]	<223> 寡核苷酸	
[0023]	<400> 2	
[0024]	guugccuccg guucugaagg uguuc	25
[0025]	<210> 3	
[0026]	<211> 16	
[0027]	<212> RNA	
[0028]	<213> 人工序列	
[0029]	<220>	
[0030]	<223> 寡核苷酸	
[0031]	<400> 3	
[0032]	caagccaccg gagccg	16
[0033]	<210> 4	
[0034]	<211> 20	
[0035]	<212> RNA	
[0036]	<213> 人工序列	
[0037]	<220>	
[0038]	<223> 寡核苷酸	

[0039]	<400> 4	
[0040]	ucaaggaaga uggcauuucu	20
[0041]	<210> 5	
[0042]	<211> 16	
[0043]	<212> RNA	
[0044]	<213> 人工序列	
[0045]	<220>	
[0046]	<223> 寡核苷酸	
[0047]	<400> 5	
[0048]	cgcgcccaag ccaucc	16
[0049]	<210> 6	
[0050]	<211> 14	
[0051]	<212> RNA	
[0052]	<213> 人工序列	
[0053]	<220>	
[0054]	<223> 寡核苷酸	
[0055]	<400> 6	
[0056]	ccccggcgaa gggc	14
[0057]	<210> 7	
[0058]	<211> 20	
[0059]	<212> RNA	
[0060]	<213> 人工序列	
[0061]	<220>	
[0062]	<223> 寡核苷酸	
[0063]	<400> 7	
[0064]	uuagaaaucu cuccuugugc	20
[0065]	<210> 8	
[0066]	<211> 22	
[0067]	<212> RNA	
[0068]	<213> 人工序列	
[0069]	<220>	
[0070]	<223> 寡核苷酸	
[0071]	<400> 8	
[0072]	uccucagcag aaagaagcca cg	22
[0073]	<210> 9	
[0074]	<211> 20	
[0075]	<212> RNA	
[0076]	<213> 人工序列	
[0077]	<220>	

[0078]	<223>	寡核苷酸	
[0079]	<400>	9	
[0080]	uaaaauugggu guuacacaau		20
[0081]	<210>	10	
[0082]	<211>	23	
[0083]	<212>	RNA	
[0084]	<213>	人工序列	
[0085]	<220>		
[0086]	<223>	寡核苷酸	
[0087]	<400>	10	
[0088]	cuugaauuuu ggagauucau cug		23
[0089]	<210>	11	
[0090]	<211>	23	
[0091]	<212>	RNA	
[0092]	<213>	人工序列	
[0093]	<220>		
[0094]	<223>	寡核苷酸	
[0095]	<400>	11	
[0096]	caucuucuga uaauuuuccu guu		23
[0097]	<210>	12	
[0098]	<211>	20	
[0099]	<212>	RNA	
[0100]	<213>	人工序列	
[0101]	<220>		
[0102]	<223>	寡核苷酸	
[0103]	<400>	12	
[0104]	aggacuuacu ugcuuuguuu		20
[0105]	<210>	13	
[0106]	<211>	24	
[0107]	<212>	RNA	
[0108]	<213>	人工序列	
[0109]	<220>		
[0110]	<223>	寡核苷酸	
[0111]	<400>	13	
[0112]	cccugaggca uucccaucuu gaau		24
[0113]	<210>	14	
[0114]	<211>	20	
[0115]	<212>	RNA	
[0116]	<213>	人工序列	

[0117]	<220>	
[0118]	<223>	寡核苷酸
[0119]	<400>	14
[0120]	uucuggagau ccauuaaaac	20
[0121]	<210>	15
[0122]	<211>	24
[0123]	<212>	RNA
[0124]	<213>	人工序列
[0125]	<220>	
[0126]	<223>	寡核苷酸
[0127]	<400>	15
[0128]	ucuucuguuu uuguuagcca guca	24
[0129]	<210>	16
[0130]	<211>	20
[0131]	<212>	RNA
[0132]	<213>	人工序列
[0133]	<220>	
[0134]	<223>	寡核苷酸
[0135]	<400>	16
[0136]	ucuauguaaa cugaaaauuu	20
[0137]	<210>	17
[0138]	<211>	21
[0139]	<212>	RNA
[0140]	<213>	人工序列
[0141]	<220>	
[0142]	<223>	寡核苷酸
[0143]	<400>	17
[0144]	uucaucaacu accaccacca u	21
[0145]	<210>	18
[0146]	<211>	24
[0147]	<212>	RNA
[0148]	<213>	人工序列
[0149]	<220>	
[0150]	<223>	寡核苷酸
[0151]	<400>	18
[0152]	cagcaguugc gugaucucca cuag	24
[0153]	<210>	19
[0154]	<211>	25
[0155]	<212>	RNA

[0156]	<213>	人工序列	
[0157]	<220>		
[0158]	<223>	寡核苷酸	
[0159]	<400>	19	
[0160]		cuaagcaaaa uaaucugacc uuaag	25
[0161]	<210>	20	
[0162]	<211>	22	
[0163]	<212>	RNA	
[0164]	<213>	人工序列	
[0165]	<220>		
[0166]	<223>	寡核苷酸	
[0167]	<400>	20	
[0168]		caucuacaga uguuugccca uc	22
[0169]	<210>	21	
[0170]	<211>	28	
[0171]	<212>	RNA	
[0172]	<213>	人工序列	
[0173]	<220>		
[0174]	<223>	寡核苷酸	
[0175]	<400>	21	
[0176]		cuuguaaaag aacccagcgg ucuucugu	28
[0177]	<210>	22	
[0178]	<211>	23	
[0179]	<212>	RNA	
[0180]	<213>	人工序列	
[0181]	<220>		
[0182]	<223>	寡核苷酸	
[0183]	<400>	22	
[0184]		gaaggauguc uuguaaaaga acc	23
[0185]	<210>	23	
[0186]	<211>	20	
[0187]	<212>	RNA	
[0188]	<213>	人工序列	
[0189]	<220>		
[0190]	<223>	寡核苷酸	
[0191]	<400>	23	
[0192]		cauuugagaa ggaugucuug	20
[0193]	<210>	24	
[0194]	<211>	24	

[0195]	<212>	RNA	
[0196]	<213>	人工序列	
[0197]	<220>		
[0198]	<223>	寡核苷酸	
[0199]	<400>	24	
[0200]		aucucccaau accuggagaa gaga	24
[0201]	<210>	25	
[0202]	<211>	24	
[0203]	<212>	RNA	
[0204]	<213>	人工序列	
[0205]	<220>		
[0206]	<223>	寡核苷酸	
[0207]	<400>	25	
[0208]		caugacacac cuguucuua guaa	24
[0209]	<210>	26	
[0210]	<211>	20	
[0211]	<212>	RNA	
[0212]	<213>	人工序列	
[0213]	<220>		
[0214]	<223>	寡核苷酸	
[0215]	<400>	26	
[0216]		accuguucuu caguaagacg	20
[0217]	<210>	27	
[0218]	<211>	21	
[0219]	<212>	RNA	
[0220]	<213>	人工序列	
[0221]	<220>		
[0222]	<223>	寡核苷酸	
[0223]	<400>	27	
[0224]		uuucugaaag ccaugcacua a	21
[0225]	<210>	28	
[0226]	<211>	24	
[0227]	<212>	RNA	
[0228]	<213>	人工序列	
[0229]	<220>		
[0230]	<223>	寡核苷酸	
[0231]	<400>	28	
[0232]		ucuuuaaagc caguugugug aauc	24
[0233]	<210>	29	

[0234]	<211>	31	
[0235]	<212>	RNA	
[0236]	<213>	人工序列	
[0237]	<220>		
[0238]	<223>	寡核苷酸	
[0239]	<400>	29	
[0240]		gccaugcacu aaaaaggcac ugcaagacau u	31
[0241]	<210>	30	
[0242]	<211>	25	
[0243]	<212>	RNA	
[0244]	<213>	人工序列	
[0245]	<220>		
[0246]	<223>	寡核苷酸	
[0247]	<400>	30	
[0248]		guacauacgg ccaguuuuug aagac	25
[0249]	<210>	31	
[0250]	<211>	22	
[0251]	<212>	RNA	
[0252]	<213>	人工序列	
[0253]	<220>		
[0254]	<223>	寡核苷酸	
[0255]	<400>	31	
[0256]		guuauccagc caugcuuccg uc	22
[0257]	<210>	32	
[0258]	<211>	26	
[0259]	<212>	RNA	
[0260]	<213>	人工序列	
[0261]	<220>		
[0262]	<223>	寡核苷酸	
[0263]	<400>	32	
[0264]		uggauugcuu uuucuuuuucu agaucc	26
[0265]	<210>	33	
[0266]	<211>	23	
[0267]	<212>	RNA	
[0268]	<213>	人工序列	
[0269]	<220>		
[0270]	<223>	寡核苷酸	
[0271]	<400>	33	
[0272]		gaucuuguuu gagugaauac agu	23

[0273]	<210>	34	
[0274]	<211>	23	
[0275]	<212>	RNA	
[0276]	<213>	人工序列	
[0277]	<220>		
[0278]	<223>	寡核苷酸	
[0279]	<400>	34	
[0280]		ccgucuucug ggucacugac uua	23
[0281]	<210>	35	
[0282]	<211>	25	
[0283]	<212>	RNA	
[0284]	<213>	人工序列	
[0285]	<220>		
[0286]	<223>	寡核苷酸	
[0287]	<400>	35	
[0288]		caugcuuccg ucuucugggu cacug	25
[0289]	<210>	36	
[0290]	<211>	25	
[0291]	<212>	RNA	
[0292]	<213>	人工序列	
[0293]	<220>		
[0294]	<223>	寡核苷酸	
[0295]	<400>	36	
[0296]		cuagaucgcg uuuuaaaacc uguua	25
[0297]	<210>	37	
[0298]	<211>	31	
[0299]	<212>	RNA	
[0300]	<213>	人工序列	
[0301]	<220>		
[0302]	<223>	寡核苷酸	
[0303]	<400>	37	
[0304]		ucuuuucuag auccgcuuuu aaaaccuguu a	31
[0305]	<210>	38	
[0306]	<211>	20	
[0307]	<212>	RNA	
[0308]	<213>	人工序列	
[0309]	<220>		
[0310]	<223>	寡核苷酸	
[0311]	<400>	38	

[0312]	ccgcuuuuaa aaccuguuaa	20
[0313]	<210> 39	
[0314]	<211> 26	
[0315]	<212> RNA	
[0316]	<213> 人工序列	
[0317]	<220>	
[0318]	<223> 寡核苷酸	
[0319]	<400> 39	
[0320]	cuagaucgcg uuuuaaaacc uguuaa	26
[0321]	<210> 40	
[0322]	<211> 31	
[0323]	<212> RNA	
[0324]	<213> 人工序列	
[0325]	<220>	
[0326]	<223> 寡核苷酸	
[0327]	<400> 40	
[0328]	cuagaucgcg uuuuaaaacc uguuaaaaca a	31
[0329]	<210> 41	
[0330]	<211> 25	
[0331]	<212> RNA	
[0332]	<213> 人工序列	
[0333]	<220>	
[0334]	<223> 寡核苷酸	
[0335]	<400> 41	
[0336]	ugauaaugg uaucacuaac cugug	25
[0337]	<210> 42	
[0338]	<211> 22	
[0339]	<212> RNA	
[0340]	<213> 人工序列	
[0341]	<220>	
[0342]	<223> 寡核苷酸	
[0343]	<400> 42	
[0344]	guaucacuaa ccugugcugu ac	22
[0345]	<210> 43	
[0346]	<211> 20	
[0347]	<212> RNA	
[0348]	<213> 人工序列	
[0349]	<220>	
[0350]	<223> 寡核苷酸	

[0351]	<400> 43	
[0352]	cagcaguagu ugucaucugc	20
[0353]	<210> 44	
[0354]	<211> 31	
[0355]	<212> RNA	
[0356]	<213> 人工序列	
[0357]	<220>	
[0358]	<223> 寡核苷酸	
[0359]	<400> 44	
[0360]	gccugagcug aucugcuggc aucuugcagu u	31
[0361]	<210> 45	
[0362]	<211> 19	
[0363]	<212> RNA	
[0364]	<213> 人工序列	
[0365]	<220>	
[0366]	<223> 寡核苷酸	
[0367]	<400> 45	
[0368]	cugcuggcau cuugcaguu	19
[0369]	<210> 46	
[0370]	<211> 22	
[0371]	<212> RNA	
[0372]	<213> 人工序列	
[0373]	<220>	
[0374]	<223> 寡核苷酸	
[0375]	<400> 46	
[0376]	cagcaguagu ugucaucugc uc	22
[0377]	<210> 47	
[0378]	<211> 25	
[0379]	<212> RNA	
[0380]	<213> 人工序列	
[0381]	<220>	
[0382]	<223> 寡核苷酸	
[0383]	<400> 47	
[0384]	aucugcauua acaccucua gaaag	25
[0385]	<210> 48	
[0386]	<211> 24	
[0387]	<212> RNA	
[0388]	<213> 人工序列	
[0389]	<220>	

[0390]	<223>	寡核苷酸	
[0391]	<400>	48	
[0392]	ccggcuguuc aguuguucug aggc		24
[0393]	<210>	49	
[0394]	<211>	20	
[0395]	<212>	RNA	
[0396]	<213>	人工序列	
[0397]	<220>		
[0398]	<223>	寡核苷酸	
[0399]	<400>	49	
[0400]	auucgaucca ccggcuguuc		20
[0401]	<210>	50	
[0402]	<211>	28	
[0403]	<212>	RNA	
[0404]	<213>	人工序列	
[0405]	<220>		
[0406]	<223>	寡核苷酸	
[0407]	<400>	50	
[0408]	cuggcagaau ucgauccacc ggcuguuc		28
[0409]	<210>	51	
[0410]	<211>	24	
[0411]	<212>	RNA	
[0412]	<213>	人工序列	
[0413]	<220>		
[0414]	<223>	寡核苷酸	
[0415]	<400>	51	
[0416]	ccggcuguuc aguuguucug aggc		24
[0417]	<210>	52	
[0418]	<211>	28	
[0419]	<212>	RNA	
[0420]	<213>	人工序列	
[0421]	<220>		
[0422]	<223>	寡核苷酸	
[0423]	<400>	52	
[0424]	aucugcauua acaccucua gaaagaaa		28
[0425]	<210>	53	
[0426]	<211>	28	
[0427]	<212>	RNA	
[0428]	<213>	人工序列	

[0429]	<220>	
[0430]	<223>	寡核苷酸
[0431]	<400>	53
[0432]	gaaggagaag agauucuuac cuuacaaa	28
[0433]	<210>	54
[0434]	<211>	24
[0435]	<212>	RNA
[0436]	<213>	人工序列
[0437]	<220>	
[0438]	<223>	寡核苷酸
[0439]	<400>	54
[0440]	guugaagauc ugauagccgg uuga	24
[0441]	<210>	55
[0442]	<211>	22
[0443]	<212>	RNA
[0444]	<213>	人工序列
[0445]	<220>	
[0446]	<223>	寡核苷酸
[0447]	<400>	55
[0448]	cugcauccag gaacaugggu cc	22
[0449]	<210>	56
[0450]	<211>	23
[0451]	<212>	RNA
[0452]	<213>	人工序列
[0453]	<220>	
[0454]	<223>	寡核苷酸
[0455]	<400>	56
[0456]	gucugcaucc aggaacaugg guc	23
[0457]	<210>	57
[0458]	<211>	22
[0459]	<212>	RNA
[0460]	<213>	人工序列
[0461]	<220>	
[0462]	<223>	寡核苷酸
[0463]	<400>	57
[0464]	gccgguugac uucauccugu gc	22
[0465]	<210>	58
[0466]	<211>	24
[0467]	<212>	RNA

[0468]	<213>	人工序列	
[0469]	<220>		
[0470]	<223>	寡核苷酸	
[0471]	<400>	58	
[0472]		uacuuacugu cuguagcucu uucu	24
[0473]	<210>	59	
[0474]	<211>	22	
[0475]	<212>	RNA	
[0476]	<213>	人工序列	
[0477]	<220>		
[0478]	<223>	寡核苷酸	
[0479]	<400>	59	
[0480]		cugcaauucc ccgagucucu gc	22
[0481]	<210>	60	
[0482]	<211>	24	
[0483]	<212>	RNA	
[0484]	<213>	人工序列	
[0485]	<220>		
[0486]	<223>	寡核苷酸	
[0487]	<400>	60	
[0488]		cacucauggu cuccugauag cgca	24
[0489]	<210>	61	
[0490]	<211>	23	
[0491]	<212>	RNA	
[0492]	<213>	人工序列	
[0493]	<220>		
[0494]	<223>	寡核苷酸	
[0495]	<400>	61	
[0496]		acugcuggac ccauguccug aug	23
[0497]	<210>	62	
[0498]	<211>	21	
[0499]	<212>	RNA	
[0500]	<213>	人工序列	
[0501]	<220>		
[0502]	<223>	寡核苷酸	
[0503]	<400>	62	
[0504]		cuaaguugag guauggagag u	21
[0505]	<210>	63	
[0506]	<211>	23	

[0507]	<212>	RNA	
[0508]	<213>	人工序列	
[0509]	<220>		
[0510]	<223>	寡核苷酸	
[0511]	<400>	63	
[0512]		uauucacaga ccugcaauuc ccc	23
[0513]	<210>	64	
[0514]	<211>	22	
[0515]	<212>	RNA	
[0516]	<213>	人工序列	
[0517]	<220>		
[0518]	<223>	寡核苷酸	
[0519]	<400>	64	
[0520]		uaggccacuu uguugcucuu gc	22
[0521]	<210>	65	
[0522]	<211>	26	
[0523]	<212>	RNA	
[0524]	<213>	人工序列	
[0525]	<220>		
[0526]	<223>	寡核苷酸	
[0527]	<400>	65	
[0528]		acaguggugc ugagauagua uaggcc	26
[0529]	<210>	66	
[0530]	<211>	19	
[0531]	<212>	RNA	
[0532]	<213>	人工序列	
[0533]	<220>		
[0534]	<223>	寡核苷酸	
[0535]	<400>	66	
[0536]		uucagagggc gcuuucuuc	19
[0537]	<210>	67	
[0538]	<211>	23	
[0539]	<212>	RNA	
[0540]	<213>	人工序列	
[0541]	<220>		
[0542]	<223>	寡核苷酸	
[0543]	<400>	67	
[0544]		gggcaggcca uuccuccuuc aga	23
[0545]	<210>	68	

[0546]	<211>	26	
[0547]	<212>	RNA	
[0548]	<213>	人工序列	
[0549]	<220>		
[0550]	<223>	寡核苷酸	
[0551]	<400>	68	
[0552]	cgggcugaau ugucugaaua ucacug		26
[0553]	<210>	69	
[0554]	<211>	24	
[0555]	<212>	RNA	
[0556]	<213>	人工序列	
[0557]	<220>		
[0558]	<223>	寡核苷酸	
[0559]	<400>	69	
[0560]	ucuucagggg uuguauguga uucu		24
[0561]	<210>	70	
[0562]	<211>	26	
[0563]	<212>	RNA	
[0564]	<213>	人工序列	
[0565]	<220>		
[0566]	<223>	寡核苷酸	
[0567]	<400>	70	
[0568]	cuguuggcac augugaucac acugag		26
[0569]	<210>	71	
[0570]	<211>	24	
[0571]	<212>	RNA	
[0572]	<213>	人工序列	
[0573]	<220>		
[0574]	<223>	寡核苷酸	
[0575]	<400>	71	
[0576]	gucuauaccu guuggcacau guga		24
[0577]	<210>	72	
[0578]	<211>	25	
[0579]	<212>	RNA	
[0580]	<213>	人工序列	
[0581]	<220>		
[0582]	<223>	寡核苷酸	
[0583]	<400>	72	
[0584]	ugcuuucugu aaaucaucug gaguu		25

[0585]	<210>	73	
[0586]	<211>	25	
[0587]	<212>	RNA	
[0588]	<213>	人工序列	
[0589]	<220>		
[0590]	<223>	寡核苷酸	
[0591]	<400>	73	
[0592]		ugugucaucc auucgugcau cucug	25
[0593]	<210>	74	
[0594]	<211>	26	
[0595]	<212>	RNA	
[0596]	<213>	人工序列	
[0597]	<220>		
[0598]	<223>	寡核苷酸	
[0599]	<400>	74	
[0600]		ccuccuuucu ggcauagacc uuccac	26
[0601]	<210>	75	
[0602]	<211>	25	
[0603]	<212>	RNA	
[0604]	<213>	人工序列	
[0605]	<220>		
[0606]	<223>	寡核苷酸	
[0607]	<400>	75	
[0608]		uuaaggccuc uugugcuaca ggugg	25
[0609]	<210>	76	
[0610]	<211>	23	
[0611]	<212>	RNA	
[0612]	<213>	人工序列	
[0613]	<220>		
[0614]	<223>	寡核苷酸	
[0615]	<400>	76	
[0616]		gggccucuuc uuuagcucuc uga	23
[0617]	<210>	77	
[0618]	<211>	22	
[0619]	<212>	RNA	
[0620]	<213>	人工序列	
[0621]	<220>		
[0622]	<223>	寡核苷酸	
[0623]	<400>	77	

[0624]	gacuuccaaa gucuugcauu uc	22
[0625]	<210> 78	
[0626]	<211> 26	
[0627]	<212> RNA	
[0628]	<213> 人工序列	
[0629]	<220>	
[0630]	<223> 寡核苷酸	
[0631]	<400> 78	
[0632]	cagagauuuc cucagcuccg ccagga	26
[0633]	<210> 79	
[0634]	<211> 24	
[0635]	<212> RNA	
[0636]	<213> 人工序列	
[0637]	<220>	
[0638]	<223> 寡核苷酸	
[0639]	<400> 79	
[0640]	gccacaugc ccaaacuucc uaag	24
[0641]	<210> 80	
[0642]	<211> 21	
[0643]	<212> RNA	
[0644]	<213> 人工序列	
[0645]	<220>	
[0646]	<223> 寡核苷酸	
[0647]	<400> 80	
[0648]	cuuacauca gcaccucaga g	21
[0649]	<210> 81	
[0650]	<211> 25	
[0651]	<212> RNA	
[0652]	<213> 人工序列	
[0653]	<220>	
[0654]	<223> 寡核苷酸	
[0655]	<400> 81	
[0656]	auuuggguua uccucugaau gucgc	25
[0657]	<210> 82	
[0658]	<211> 25	
[0659]	<212> RNA	
[0660]	<213> 人工序列	
[0661]	<220>	
[0662]	<223> 寡核苷酸	

[0663]	<400> 82	
[0664]	uccgccaucu guuagggucc gugcc	25
[0665]	<210> 83	
[0666]	<211> 22	
[0667]	<212> RNA	
[0668]	<213> 人工序列	
[0669]	<220>	
[0670]	<223> 寡核苷酸	
[0671]	<400> 83	
[0672]	cauaccucuu cauguaguuc uc	22
[0673]	<210> 84	
[0674]	<211> 26	
[0675]	<212> RNA	
[0676]	<213> 人工序列	
[0677]	<220>	
[0678]	<223> 寡核苷酸	
[0679]	<400> 84	
[0680]	cauuugagcu gcguccaccu ugucug	26
[0681]	<210> 85	
[0682]	<211> 26	
[0683]	<212> RNA	
[0684]	<213> 人工序列	
[0685]	<220>	
[0686]	<223> 寡核苷酸	
[0687]	<400> 85	
[0688]	uccugggcag acuggaugcu cuguuc	26
[0689]	<210> 86	
[0690]	<211> 23	
[0691]	<212> RNA	
[0692]	<213> 人工序列	
[0693]	<220>	
[0694]	<223> 寡核苷酸	
[0695]	<400> 86	
[0696]	uugccugggc uuccugaggc auu	23
[0697]	<210> 87	
[0698]	<211> 21	
[0699]	<212> RNA	
[0700]	<213> 人工序列	
[0701]	<220>	

[0702]	<223>	寡核苷酸	
[0703]	<400>	87	
[0704]		gacuugucaa aucagauugg a	21
[0705]	<210>	88	
[0706]	<211>	25	
[0707]	<212>	RNA	
[0708]	<213>	人工序列	
[0709]	<220>		
[0710]	<223>	寡核苷酸	
[0711]	<400>	88	
[0712]		uaguuucuga aauaacaauau accug	25
[0713]	<210>	89	
[0714]	<211>	24	
[0715]	<212>	RNA	
[0716]	<213>	人工序列	
[0717]	<220>		
[0718]	<223>	寡核苷酸	
[0719]	<400>	89	
[0720]		guuucugaaa uaacauauac cugu	24
[0721]	<210>	90	
[0722]	<211>	24	
[0723]	<212>	RNA	
[0724]	<213>	人工序列	
[0725]	<220>		
[0726]	<223>	寡核苷酸	
[0727]	<400>	90	
[0728]		uucugaaaua acauauaccu gugc	24
[0729]	<210>	91	
[0730]	<211>	23	
[0731]	<212>	RNA	
[0732]	<213>	人工序列	
[0733]	<220>		
[0734]	<223>	寡核苷酸	
[0735]	<400>	91	
[0736]		cgaaacuuca uggagacauc uug	23
[0737]	<210>	92	
[0738]	<211>	20	
[0739]	<212>	RNA	
[0740]	<213>	人工序列	

[0741]	<220>	
[0742]	<223>	寡核苷酸
[0743]	<400>	92
[0744]	caaugauuuu gcugugacug	20
[0745]	<210>	93
[0746]	<211>	25
[0747]	<212>	RNA
[0748]	<213>	人工序列
[0749]	<220>	
[0750]	<223>	寡核苷酸
[0751]	<400>	93
[0752]	cuuguagacg cugcucaaaa uuggc	25
[0753]	<210>	94
[0754]	<211>	20
[0755]	<212>	RNA
[0756]	<213>	人工序列
[0757]	<220>	
[0758]	<223>	寡核苷酸
[0759]	<400>	94
[0760]	caccagaaau acauaccaca	20
[0761]	<210>	95
[0762]	<211>	27
[0763]	<212>	RNA
[0764]	<213>	人工序列
[0765]	<220>	
[0766]	<223>	寡核苷酸
[0767]	<400>	95
[0768]	gucuuuauca ccauuuccac uucagac	27
[0769]	<210>	96
[0770]	<211>	24
[0771]	<212>	RNA
[0772]	<213>	人工序列
[0773]	<220>	
[0774]	<223>	寡核苷酸
[0775]	<400>	96
[0776]	ucuguacaau cugacgucca gucu	24
[0777]	<210>	97
[0778]	<211>	25
[0779]	<212>	RNA

[0780]	<213>	人工序列	
[0781]	<220>		
[0782]	<223>	寡核苷酸	
[0783]	<400>	97	
[0784]	ccgucugcuu uuucuguaca aucug		25
[0785]	<210>	98	
[0786]	<211>	20	
[0787]	<212>	RNA	
[0788]	<213>	人工序列	
[0789]	<220>		
[0790]	<223>	寡核苷酸	
[0791]	<400>	98	
[0792]	caugcacaca ccuuugcucc		20
[0793]	<210>	99	
[0794]	<211>	23	
[0795]	<212>	RNA	
[0796]	<213>	人工序列	
[0797]	<220>		
[0798]	<223>	寡核苷酸	
[0799]	<400>	99	
[0800]	ccaggcaacu ucagaaucca aa		23
[0801]	<210>	100	
[0802]	<211>	25	
[0803]	<212>	RNA	
[0804]	<213>	人工序列	
[0805]	<220>		
[0806]	<223>	寡核苷酸	
[0807]	<400>	100	
[0808]	cauucuuuc cuuucgcauc uuacg		25
[0809]	<210>	101	
[0810]	<211>	26	
[0811]	<212>	RNA	
[0812]	<213>	人工序列	
[0813]	<220>		
[0814]	<223>	寡核苷酸	
[0815]	<400>	101	
[0816]	cuguagcugc cagccauucu gucaag		26
[0817]	<210>	102	
[0818]	<211>	22	

[0819]	<212>	RNA	
[0820]	<213>	人工序列	
[0821]	<220>		
[0822]	<223>	寡核苷酸	
[0823]	<400>	102	
[0824]		uccauaucug uagcugccag cc	22
[0825]	<210>	103	
[0826]	<211>	26	
[0827]	<212>	RNA	
[0828]	<213>	人工序列	
[0829]	<220>		
[0830]	<223>	寡核苷酸	
[0831]	<400>	103	
[0832]		ugaucucuuu gucaauucca uaucug	26
[0833]	<210>	104	
[0834]	<211>	30	
[0835]	<212>	RNA	
[0836]	<213>	人工序列	
[0837]	<220>		
[0838]	<223>	寡核苷酸	
[0839]	<400>	104	
[0840]		uuucuguuac cugaaaagaa uuauaagaa	30
[0841]	<210>	105	
[0842]	<211>	30	
[0843]	<212>	RNA	
[0844]	<213>	人工序列	
[0845]	<220>		
[0846]	<223>	寡核苷酸	
[0847]	<400>	105	
[0848]		uucagugaua uagguuuuac cuuuccccag	30
[0849]	<210>	106	
[0850]	<211>	20	
[0851]	<212>	RNA	
[0852]	<213>	人工序列	
[0853]	<220>		
[0854]	<223>	寡核苷酸	
[0855]	<400>	106	
[0856]		ccaguuaqua uucagaagac	20
[0857]	<210>	107	

[0858]	<211>	21	
[0859]	<212>	RNA	
[0860]	<213>	人工序列	
[0861]	<220>		
[0862]	<223>	寡核苷酸	
[0863]	<400>	107	
[0864]	ucuucugcuc	gggaggugac a	21
[0865]	<210>	108	
[0866]	<211>	20	
[0867]	<212>	RNA	
[0868]	<213>	人工序列	
[0869]	<220>		
[0870]	<223>	寡核苷酸	
[0871]	<400>	108	
[0872]	ucuucaggug	caccuucugu	20
[0873]	<210>	109	
[0874]	<211>	25	
[0875]	<212>	RNA	
[0876]	<213>	人工序列	
[0877]	<220>		
[0878]	<223>	寡核苷酸	
[0879]	<400>	109	
[0880]	ugugaugugg	uccacauucu gguca	25
[0881]	<210>	110	
[0882]	<211>	20	
[0883]	<212>	RNA	
[0884]	<213>	人工序列	
[0885]	<220>		
[0886]	<223>	寡核苷酸	
[0887]	<400>	110	
[0888]	ccauguguuu	cugguauucc	20
[0889]	<210>	111	
[0890]	<211>	24	
[0891]	<212>	RNA	
[0892]	<213>	人工序列	
[0893]	<220>		
[0894]	<223>	寡核苷酸	
[0895]	<400>	111	
[0896]	uucuguguga	aauggcugca aauc	24

[0897]	<210>	112	
[0898]	<211>	25	
[0899]	<212>	RNA	
[0900]	<213>	人工序列	
[0901]	<220>		
[0902]	<223>	寡核苷酸	
[0903]	<400>	112	
[0904]		cguguagagu ccaccuuugg gcgua	25
[0905]	<210>	113	
[0906]	<211>	24	
[0907]	<212>	RNA	
[0908]	<213>	人工序列	
[0909]	<220>		
[0910]	<223>	寡核苷酸	
[0911]	<400>	113	
[0912]		uacuaauuuc cugcaguggu cacc	24
[0913]	<210>	114	
[0914]	<211>	25	
[0915]	<212>	RNA	
[0916]	<213>	人工序列	
[0917]	<220>		
[0918]	<223>	寡核苷酸	
[0919]	<400>	114	
[0920]		ugcugaauuu cagccuccag ugguu	25
[0921]	<210>	115	
[0922]	<211>	25	
[0923]	<212>	RNA	
[0924]	<213>	人工序列	
[0925]	<220>		
[0926]	<223>	寡核苷酸	
[0927]	<400>	115	
[0928]		ugaagucuuc cucuuucaga uucac	25
[0929]	<210>	116	
[0930]	<211>	20	
[0931]	<212>	RNA	
[0932]	<213>	人工序列	
[0933]	<220>		
[0934]	<223>	寡核苷酸	
[0935]	<400>	116	

[0936]	ccuucaaagg aauggaggcc	20
[0937]	<210> 117	
[0938]	<211> 20	
[0939]	<212> RNA	
[0940]	<213> 人工序列	
[0941]	<220>	
[0942]	<223> 寡核苷酸	
[0943]	<400> 117	
[0944]	uugucuguaa cagcugcugu	20
[0945]	<210> 118	
[0946]	<211> 20	
[0947]	<212> RNA	
[0948]	<213> 人工序列	
[0949]	<220>	
[0950]	<223> 寡核苷酸	
[0951]	<400> 118	
[0952]	guuguaaguu gucuccucuu	20
[0953]	<210> 119	
[0954]	<211> 24	
[0955]	<212> RNA	
[0956]	<213> 人工序列	
[0957]	<220>	
[0958]	<223> 寡核苷酸	
[0959]	<400> 119	
[0960]	cuggcuuucu cucaucugug auuc	24
[0961]	<210> 120	
[0962]	<211> 20	
[0963]	<212> RNA	
[0964]	<213> 人工序列	
[0965]	<220>	
[0966]	<223> 寡核苷酸	
[0967]	<400> 120	
[0968]	gcucuaauac cuugagagca	20
[0969]	<210> 121	
[0970]	<211> 21	
[0971]	<212> RNA	
[0972]	<213> 人工序列	
[0973]	<220>	
[0974]	<223> 寡核苷酸	

[0975]	<400> 121	
[0976]	cucccauccu guaggucacu g	21
[0977]	<210> 122	
[0978]	<211> 25	
[0979]	<212> RNA	
[0980]	<213> 人工序列	
[0981]	<220>	
[0982]	<223> 寡核苷酸	
[0983]	<400> 122	
[0984]	gcgccuccca uccuguaggu cacug	25
[0985]	<210> 123	
[0986]	<211> 31	
[0987]	<212> RNA	
[0988]	<213> 人工序列	
[0989]	<220>	
[0990]	<223> 寡核苷酸	
[0991]	<400> 123	
[0992]	uaggaggcgc cucccauccu guaggucacu g	31
[0993]	<210> 124	
[0994]	<211> 31	
[0995]	<212> RNA	
[0996]	<213> 人工序列	
[0997]	<220>	
[0998]	<223> 寡核苷酸	
[0999]	<400> 124	
[1000]	aggucuagga ggcgccuccc auccuguagg u	31
[1001]	<210> 125	
[1002]	<211> 25	
[1003]	<212> RNA	
[1004]	<213> 人工序列	
[1005]	<220>	
[1006]	<223> 寡核苷酸	
[1007]	<400> 125	
[1008]	cuaggaggcg ccucccaucc uguag	25
[1009]	<210> 126	
[1010]	<211> 26	
[1011]	<212> RNA	
[1012]	<213> 人工序列	
[1013]	<220>	

[1014]	<223>	寡核苷酸	
[1015]	<400>	126	
[1016]	ucaauaugcu gcuucccaaa cugaaa		26
[1017]	<210>	127	
[1018]	<211>	22	
[1019]	<212>	RNA	
[1020]	<213>	人工序列	
[1021]	<220>		
[1022]	<223>	寡核苷酸	
[1023]	<400>	127	
[1024]	uaccaguuuu ugcccuguca gg		22
[1025]	<210>	128	
[1026]	<211>	26	
[1027]	<212>	RNA	
[1028]	<213>	人工序列	
[1029]	<220>		
[1030]	<223>	寡核苷酸	
[1031]	<400>	128	
[1032]	cuucgaggag gucuaggagg cgccuc		26
[1033]	<210>	129	
[1034]	<211>	25	
[1035]	<212>	RNA	
[1036]	<213>	人工序列	
[1037]	<220>		
[1038]	<223>	寡核苷酸	
[1039]	<400>	129	
[1040]	cuuuauuuuc cuuucaucuc ugggc		25
[1041]	<210>	130	
[1042]	<211>	20	
[1043]	<212>	RNA	
[1044]	<213>	人工序列	
[1045]	<220>		
[1046]	<223>	寡核苷酸	
[1047]	<400>	130	
[1048]	cuuugagacc ucaaauccuu		20
[1049]	<210>	131	
[1050]	<211>	24	
[1051]	<212>	RNA	
[1052]	<213>	人工序列	

[1053]	<220>	
[1054]	<223>	寡核苷酸
[1055]	<400>	131
[1056]	gggcuuguga gacaugagug auuu	24
[1057]	<210>	132
[1058]	<211>	27
[1059]	<212>	RNA
[1060]	<213>	人工序列
[1061]	<220>	
[1062]	<223>	寡核苷酸
[1063]	<400>	132
[1064]	aucguuucuu cacggacagu gugcugg	27
[1065]	<210>	133
[1066]	<211>	22
[1067]	<212>	RNA
[1068]	<213>	人工序列
[1069]	<220>	
[1070]	<223>	寡核苷酸
[1071]	<400>	133
[1072]	accuucagag gacuccucuu gc	22
[1073]	<210>	134
[1074]	<211>	20
[1075]	<212>	RNA
[1076]	<213>	人工序列
[1077]	<220>	
[1078]	<223>	寡核苷酸
[1079]	<400>	134
[1080]	ggagagagcu uccuguagcu	20
[1081]	<210>	135
[1082]	<211>	23
[1083]	<212>	RNA
[1084]	<213>	人工序列
[1085]	<220>	
[1086]	<223>	寡核苷酸
[1087]	<400>	135
[1088]	ucacccuuuc cacagcgguu gca	23
[1089]	<210>	136
[1090]	<211>	25
[1091]	<212>	RNA

[1092]	<213>	人工序列	
[1093]	<220>		
[1094]	<223>	寡核苷酸	
[1095]	<400>	136	
[1096]		uauguguuac cuacccuugu cgguc	25
[1097]	<210>	137	
[1098]	<211>	20	
[1099]	<212>	RNA	
[1100]	<213>	人工序列	
[1101]	<220>		
[1102]	<223>	寡核苷酸	
[1103]	<400>	137	
[1104]		uuugugucuu ucugagaaac	20
[1105]	<210>	138	
[1106]	<211>	20	
[1107]	<212>	RNA	
[1108]	<213>	人工序列	
[1109]	<220>		
[1110]	<223>	寡核苷酸	
[1111]	<400>	138	
[1112]		aucugucaaa ucgccugcag	20
[1113]	<210>	139	
[1114]	<211>	20	
[1115]	<212>	RNA	
[1116]	<213>	人工序列	
[1117]	<220>		
[1118]	<223>	寡核苷酸	
[1119]	<400>	139	
[1120]		aaagacuuac cuuaagauac	20
[1121]	<210>	140	
[1122]	<211>	27	
[1123]	<212>	RNA	
[1124]	<213>	人工序列	
[1125]	<220>		
[1126]	<223>	寡核苷酸	
[1127]	<400>	140	
[1128]		ugcagaccuc cugccaccgc agauuca	27
[1129]	<210>	141	
[1130]	<211>	20	

[1131]	<212>	RNA	
[1132]	<213>	人工序列	
[1133]	<220>		
[1134]	<223>	寡核苷酸	
[1135]	<400>	141	
[1136]		uguuuuugag gauugcugaa	20
[1137]	<210>	142	
[1138]	<211>	20	
[1139]	<212>	RNA	
[1140]	<213>	人工序列	
[1141]	<220>		
[1142]	<223>	寡核苷酸	
[1143]	<400>	142	
[1144]		uccuguagaa uacuggcauc	20
[1145]	<210>	143	
[1146]	<211>	26	
[1147]	<212>	RNA	
[1148]	<213>	人工序列	
[1149]	<220>		
[1150]	<223>	寡核苷酸	
[1151]	<400>	143	
[1152]		ccaaugccau ccuggaguuc cuguaa	26
[1153]	<210>	144	
[1154]	<211>	20	
[1155]	<212>	RNA	
[1156]	<213>	人工序列	
[1157]	<220>		
[1158]	<223>	寡核苷酸	
[1159]	<400>	144	
[1160]		cuaccucuuu uuucugucug	20
[1161]	<210>	145	
[1162]	<211>	31	
[1163]	<212>	RNA	
[1164]	<213>	人工序列	
[1165]	<220>		
[1166]	<223>	寡核苷酸	
[1167]	<400>	145	
[1168]		caagcuuuuc uuuuaguugc ugcucuuuuc c	31
[1169]	<210>	146	

[1170]	<211>	28	
[1171]	<212>	RNA	
[1172]	<213>	人工序列	
[1173]	<220>		
[1174]	<223>	寡核苷酸	
[1175]	<400>	146	
[1176]	cugcuuccuc caaccuauaaa acaaaauuc		28
[1177]	<210>	147	
[1178]	<211>	30	
[1179]	<212>	RNA	
[1180]	<213>	人工序列	
[1181]	<220>		
[1182]	<223>	寡核苷酸	
[1183]	<400>	147	
[1184]	cucuuuuucca gguucaagug ggauacuagc		30
[1185]	<210>	148	
[1186]	<211>	20	
[1187]	<212>	RNA	
[1188]	<213>	人工序列	
[1189]	<220>		
[1190]	<223>	寡核苷酸	
[1191]	<400>	148	
[1192]	uccagguuca agugggauac		20
[1193]	<210>	149	
[1194]	<211>	30	
[1195]	<212>	RNA	
[1196]	<213>	人工序列	
[1197]	<220>		
[1198]	<223>	寡核苷酸	
[1199]	<400>	149	
[1200]	uauucuuuug uucuucuagc cuggagaaag		30
[1201]	<210>	150	
[1202]	<211>	20	
[1203]	<212>	RNA	
[1204]	<213>	人工序列	
[1205]	<220>		
[1206]	<223>	寡核苷酸	
[1207]	<400>	150	
[1208]	uuaccuugac uugcucaagc		20

[1209]	<210>	151	
[1210]	<211>	25	
[1211]	<212>	RNA	
[1212]	<213>	人工序列	
[1213]	<220>		
[1214]	<223>	寡核苷酸	
[1215]	<400>	151	
[1216]		gcucuucugg gcuuauggga gcacu	25
[1217]	<210>	152	
[1218]	<211>	21	
[1219]	<212>	RNA	
[1220]	<213>	人工序列	
[1221]	<220>		
[1222]	<223>	寡核苷酸	
[1223]	<400>	152	
[1224]		uuccaccagu aacugaaaca g	21
[1225]	<210>	153	
[1226]	<211>	27	
[1227]	<212>	RNA	
[1228]	<213>	人工序列	
[1229]	<220>		
[1230]	<223>	寡核苷酸	
[1231]	<400>	153	
[1232]		cuuccacuca gagcucagau cuucuaa	27
[1233]	<210>	154	
[1234]	<211>	30	
[1235]	<212>	RNA	
[1236]	<213>	人工序列	
[1237]	<220>		
[1238]	<223>	寡核苷酸	
[1239]	<400>	154	
[1240]		uguucagggc augaacucuu guggauccuu	30
[1241]	<210>	155	
[1242]	<211>	20	
[1243]	<212>	RNA	
[1244]	<213>	人工序列	
[1245]	<220>		
[1246]	<223>	寡核苷酸	
[1247]	<400>	155	

[1248]	gcaugaacuc uuguggaucc	20
[1249]	<210> 156	
[1250]	<211> 20	
[1251]	<212> RNA	
[1252]	<213> 人工序列	
[1253]	<220>	
[1254]	<223> 寡核苷酸	
[1255]	<400> 156	
[1256]	ccagguacu acuuacauua	20
[1257]	<210> 157	
[1258]	<211> 21	
[1259]	<212> RNA	
[1260]	<213> 人工序列	
[1261]	<220>	
[1262]	<223> 寡核苷酸	
[1263]	<400> 157	
[1264]	aucguguguc acagcaucca g	21
[1265]	<210> 158	
[1266]	<211> 29	
[1267]	<212> RNA	
[1268]	<213> 人工序列	
[1269]	<220>	
[1270]	<223> 寡核苷酸	
[1271]	<400> 158	
[1272]	ccacucagag cucagaucuu cuaacuucc	29
[1273]	<210> 159	
[1274]	<211> 25	
[1275]	<212> RNA	
[1276]	<213> 人工序列	
[1277]	<220>	
[1278]	<223> 寡核苷酸	
[1279]	<400> 159	
[1280]	gggauccagu auacuuacag gcucc	25
[1281]	<210> 160	
[1282]	<211> 27	
[1283]	<212> RNA	
[1284]	<213> 人工序列	
[1285]	<220>	
[1286]	<223> 寡核苷酸	

[1287]	<400>	160	
[1288]	accuuuaucc acuggagauu ugucugc		27
[1289]	<210>	161	
[1290]	<211>	24	
[1291]	<212>	RNA	
[1292]	<213>	人工序列	
[1293]	<220>		
[1294]	<223>	寡核苷酸	
[1295]	<400>	161	
[1296]	uucuguccaa gcccggguuga aauc		24
[1297]	<210>	162	
[1298]	<211>	21	
[1299]	<212>	RNA	
[1300]	<213>	人工序列	
[1301]	<220>		
[1302]	<223>	寡核苷酸	
[1303]	<400>	162	
[1304]	cacccaccau cacccucugu g		21
[1305]	<210>	163	
[1306]	<211>	22	
[1307]	<212>	RNA	
[1308]	<213>	人工序列	
[1309]	<220>		
[1310]	<223>	寡核苷酸	
[1311]	<400>	163	
[1312]	aucaucucgu ugauauccuc aa		22
[1313]	<210>	164	
[1314]	<211>	30	
[1315]	<212>	RNA	
[1316]	<213>	人工序列	
[1317]	<220>		
[1318]	<223>	寡核苷酸	
[1319]	<400>	164	
[1320]	acaucaagga agauggcauu ucuaguuugg		30
[1321]	<210>	165	
[1322]	<211>	25	
[1323]	<212>	RNA	
[1324]	<213>	人工序列	
[1325]	<220>		

[1326]	<223>	寡核苷酸	
[1327]	<400>	165	
[1328]		acaucaagga agauggcauu ucuag	25
[1329]	<210>	166	
[1330]	<211>	30	
[1331]	<212>	RNA	
[1332]	<213>	人工序列	
[1333]	<220>		
[1334]	<223>	寡核苷酸	
[1335]	<400>	166	
[1336]		cuccaacauc aaggaagaug gcauuucuag	30
[1337]	<210>	167	
[1338]	<211>	26	
[1339]	<212>	RNA	
[1340]	<213>	人工序列	
[1341]	<220>		
[1342]	<223>	寡核苷酸	
[1343]	<400>	167	
[1344]		accagaguaa cagucugagu aggagc	26
[1345]	<210>	168	
[1346]	<211>	36	
[1347]	<212>	RNA	
[1348]	<213>	人工序列	
[1349]	<220>		
[1350]	<223>	寡核苷酸	
[1351]	<400>	168	
[1352]		aucauuuuuu cucauaccuu cugcuaggag cuaaaa	36
[1353]	<210>	169	
[1354]	<211>	25	
[1355]	<212>	RNA	
[1356]	<213>	人工序列	
[1357]	<220>		
[1358]	<223>	寡核苷酸	
[1359]	<400>	169	
[1360]		aucauuuuuu cucauaccuu cugcu	25
[1361]	<210>	170	
[1362]	<211>	23	
[1363]	<212>	RNA	
[1364]	<213>	人工序列	

[1365]	<220>	
[1366]	<223>	寡核苷酸
[1367]	<400>	170
[1368]	cucauaccuu cugcuugaug auc	23
[1369]	<210>	171
[1370]	<211>	30
[1371]	<212>	RNA
[1372]	<213>	人工序列
[1373]	<220>	
[1374]	<223>	寡核苷酸
[1375]	<400>	171
[1376]	uccaacuggg gacgccucug uuccaaaucc	30
[1377]	<210>	172
[1378]	<211>	21
[1379]	<212>	RNA
[1380]	<213>	人工序列
[1381]	<220>	
[1382]	<223>	寡核苷酸
[1383]	<400>	172
[1384]	acuggggacg ccucuguucc a	21
[1385]	<210>	173
[1386]	<211>	20
[1387]	<212>	RNA
[1388]	<213>	人工序列
[1389]	<220>	
[1390]	<223>	寡核苷酸
[1391]	<400>	173
[1392]	ccguaaugau uguucuagcc	20
[1393]	<210>	174
[1394]	<211>	21
[1395]	<212>	RNA
[1396]	<213>	人工序列
[1397]	<220>	
[1398]	<223>	寡核苷酸
[1399]	<400>	174
[1400]	uccugcauug uugccuguaa g	21
[1401]	<210>	175
[1402]	<211>	20
[1403]	<212>	RNA

[1404]	<213>	人工序列	
[1405]	<220>		
[1406]	<223>	寡核苷酸	
[1407]	<400>	175	
[1408]		uguuaaaaaa cuuacuucga	20
[1409]	<210>	176	
[1410]	<211>	20	
[1411]	<212>	RNA	
[1412]	<213>	人工序列	
[1413]	<220>		
[1414]	<223>	寡核苷酸	
[1415]	<400>	176	
[1416]		aucccacuga uucugaaauuc	20
[1417]	<210>	177	
[1418]	<211>	22	
[1419]	<212>	RNA	
[1420]	<213>	人工序列	
[1421]	<220>		
[1422]	<223>	寡核苷酸	
[1423]	<400>	177	
[1424]		uuggcucugg ccuguccuaa ga	22
[1425]	<210>	178	
[1426]	<211>	27	
[1427]	<212>	RNA	
[1428]	<213>	人工序列	
[1429]	<220>		
[1430]	<223>	寡核苷酸	
[1431]	<400>	178	
[1432]		uguauaggga cccuccuucc augacuc	27
[1433]	<210>	179	
[1434]	<211>	25	
[1435]	<212>	RNA	
[1436]	<213>	人工序列	
[1437]	<220>		
[1438]	<223>	寡核苷酸	
[1439]	<400>	179	
[1440]		cugaaggugu ucuuguacuu caucc	25
[1441]	<210>	180	
[1442]	<211>	24	

[1443]	<212>	RNA	
[1444]	<213>	人工序列	
[1445]	<220>		
[1446]	<223>	寡核苷酸	
[1447]	<400>	180	
[1448]		cuguugccuc cgguucugaa ggug	24
[1449]	<210>	181	
[1450]	<211>	31	
[1451]	<212>	RNA	
[1452]	<213>	人工序列	
[1453]	<220>		
[1454]	<223>	寡核苷酸	
[1455]	<400>	181	
[1456]		cauucaacug uugccuccgg uucugaaggu g	31
[1457]	<210>	182	
[1458]	<211>	25	
[1459]	<212>	RNA	
[1460]	<213>	人工序列	
[1461]	<220>		
[1462]	<223>	寡核苷酸	
[1463]	<400>	182	
[1464]		cauucaacug uugccuccgg uucug	25
[1465]	<210>	183	
[1466]	<211>	25	
[1467]	<212>	RNA	
[1468]	<213>	人工序列	
[1469]	<220>		
[1470]	<223>	寡核苷酸	
[1471]	<400>	183	
[1472]		gauucugaau ucuuuaacu agaau	25
[1473]	<210>	184	
[1474]	<211>	22	
[1475]	<212>	RNA	
[1476]	<213>	人工序列	
[1477]	<220>		
[1478]	<223>	寡核苷酸	
[1479]	<400>	184	
[1480]		auucuuucaa cuagaauaaa ag	22
[1481]	<210>	185	

[1482]	<211>	27	
[1483]	<212>	RNA	
[1484]	<213>	人工序列	
[1485]	<220>		
[1486]	<223>	寡核苷酸	
[1487]	<400>	185	
[1488]		gguaucuuug auacuaaccu ugguuuc	27
[1489]	<210>	186	
[1490]	<211>	21	
[1491]	<212>	RNA	
[1492]	<213>	人工序列	
[1493]	<220>		
[1494]	<223>	寡核苷酸	
[1495]	<400>	186	
[1496]		uacuaaccuu gguuucugug a	21
[1497]	<210>	187	
[1498]	<211>	25	
[1499]	<212>	RNA	
[1500]	<213>	人工序列	
[1501]	<220>		
[1502]	<223>	寡核苷酸	
[1503]	<400>	187	
[1504]		cuaaccuugg uuucugugau uuucu	25
[1505]	<210>	188	
[1506]	<211>	31	
[1507]	<212>	RNA	
[1508]	<213>	人工序列	
[1509]	<220>		
[1510]	<223>	寡核苷酸	
[1511]	<400>	188	
[1512]		acgaugucag uacuuccaau auucacuaaa u	31
[1513]	<210>	189	
[1514]	<211>	25	
[1515]	<212>	RNA	
[1516]	<213>	人工序列	
[1517]	<220>		
[1518]	<223>	寡核苷酸	
[1519]	<400>	189	
[1520]		cgaugucagu acuuccaaua uucac	25

[1521]	<210>	190	
[1522]	<211>	31	
[1523]	<212>	RNA	
[1524]	<213>	人工序列	
[1525]	<220>		
[1526]	<223>	寡核苷酸	
[1527]	<400>	190	
[1528]		auuuccaucu acgaugucag uacuuccaau a	31
[1529]	<210>	191	
[1530]	<211>	31	
[1531]	<212>	RNA	
[1532]	<213>	人工序列	
[1533]	<220>		
[1534]	<223>	寡核苷酸	
[1535]	<400>	191	
[1536]		uuaugauuuc caucuacgau gucaguacuu c	31
[1537]	<210>	192	
[1538]	<211>	27	
[1539]	<212>	RNA	
[1540]	<213>	人工序列	
[1541]	<220>		
[1542]	<223>	寡核苷酸	
[1543]	<400>	192	
[1544]		ccaauauuca cuaaaucaac cuguuuaa	27
[1545]	<210>	193	
[1546]	<211>	25	
[1547]	<212>	RNA	
[1548]	<213>	人工序列	
[1549]	<220>		
[1550]	<223>	寡核苷酸	
[1551]	<400>	193	
[1552]		caucaggauu cuuaccugcc agugg	25
[1553]	<210>	194	
[1554]	<211>	18	
[1555]	<212>	RNA	
[1556]	<213>	人工序列	
[1557]	<220>		
[1558]	<223>	寡核苷酸	
[1559]	<400>	194	

[1560]	accugccagu ggaggauu	18
[1561]	<210> 195	
[1562]	<211> 30	
[1563]	<212> RNA	
[1564]	<213> 人工序列	
[1565]	<220>	
[1566]	<223> 寡核苷酸	
[1567]	<400> 195	
[1568]	caggauucuu accugccagu ggaggauuau	30
[1569]	<210> 196	
[1570]	<211> 31	
[1571]	<212> RNA	
[1572]	<213> 人工序列	
[1573]	<220>	
[1574]	<223> 寡核苷酸	
[1575]	<400> 196	
[1576]	cuuaccugcc aguggaggau uauauuccaa a	31
[1577]	<210> 197	
[1578]	<211> 18	
[1579]	<212> RNA	
[1580]	<213> 人工序列	
[1581]	<220>	
[1582]	<223> 寡核苷酸	
[1583]	<400> 197	
[1584]	accaucauc aggauucu	18
[1585]	<210> 198	
[1586]	<211> 24	
[1587]	<212> RNA	
[1588]	<213> 人工序列	
[1589]	<220>	
[1590]	<223> 寡核苷酸	
[1591]	<400> 198	
[1592]	ugucucagua aucuucuuac cuau	24
[1593]	<210> 199	
[1594]	<211> 24	
[1595]	<212> RNA	
[1596]	<213> 人工序列	
[1597]	<220>	
[1598]	<223> 寡核苷酸	

[1599]	<400>	199	
[1600]	ucuuaccuau gacuauggau gaga		24
[1601]	<210>	200	
[1602]	<211>	25	
[1603]	<212>	RNA	
[1604]	<213>	人工序列	
[1605]	<220>		
[1606]	<223>	寡核苷酸	
[1607]	<400>	200	
[1608]	cacuaauucca gucaaaauagg ucugg		25
[1609]	<210>	201	
[1610]	<211>	23	
[1611]	<212>	RNA	
[1612]	<213>	人工序列	
[1613]	<220>		
[1614]	<223>	寡核苷酸	
[1615]	<400>	201	
[1616]	ugcauguucc agucguugug ugg		23
[1617]	<210>	202	
[1618]	<211>	21	
[1619]	<212>	RNA	
[1620]	<213>	人工序列	
[1621]	<220>		
[1622]	<223>	寡核苷酸	
[1623]	<400>	202	
[1624]	ggccuaaaac acauacacau a		21
[1625]	<210>	203	
[1626]	<211>	25	
[1627]	<212>	RNA	
[1628]	<213>	人工序列	
[1629]	<220>		
[1630]	<223>	寡核苷酸	
[1631]	<400>	203	
[1632]	auuuaccaac cuucaggauc gagua		25
[1633]	<210>	204	
[1634]	<211>	21	
[1635]	<212>	RNA	
[1636]	<213>	人工序列	
[1637]	<220>		

[1638]	<223>	寡核苷酸	
[1639]	<400>	204	
[1640]		gauagguggu aucaacau cu g	21
[1641]	<210>	205	
[1642]	<211>	20	
[1643]	<212>	RNA	
[1644]	<213>	人工序列	
[1645]	<220>		
[1646]	<223>	寡核苷酸	
[1647]	<400>	205	
[1648]		ggugguauca acaucuguaa	20
[1649]	<210>	206	
[1650]	<211>	24	
[1651]	<212>	RNA	
[1652]	<213>	人工序列	
[1653]	<220>		
[1654]	<223>	寡核苷酸	
[1655]	<400>	206	
[1656]		gauagguggu aucaacau cu gua	24
[1657]	<210>	207	
[1658]	<211>	25	
[1659]	<212>	RNA	
[1660]	<213>	人工序列	
[1661]	<220>		
[1662]	<223>	寡核苷酸	
[1663]	<400>	207	
[1664]		gauagguggu aucaacau cu guaag	25
[1665]	<210>	208	
[1666]	<211>	20	
[1667]	<212>	RNA	
[1668]	<213>	人工序列	
[1669]	<220>		
[1670]	<223>	寡核苷酸	
[1671]	<400>	208	
[1672]		guaucacau cuguaagcac	20
[1673]	<210>	209	
[1674]	<211>	21	
[1675]	<212>	RNA	
[1676]	<213>	人工序列	

[1677]	<220>	
[1678]	<223>	寡核苷酸
[1679]	<400>	209
[1680]	caggagcuuc caaauugcugc a	21
[1681]	<210>	210
[1682]	<211>	29
[1683]	<212>	RNA
[1684]	<213>	人工序列
[1685]	<220>	
[1686]	<223>	寡核苷酸
[1687]	<400>	210
[1688]	cuugucuuca ggagcuucca aaugcugca	29
[1689]	<210>	211
[1690]	<211>	30
[1691]	<212>	DNA
[1692]	<213>	人工序列
[1693]	<220>	
[1694]	<223>	寡核苷酸
[1695]	<400>	211
[1696]	ctccaacatc aaggaagatg gcattttctag	30
[1697]	<210>	212
[1698]	<211>	20
[1699]	<212>	RNA
[1700]	<213>	人工序列
[1701]	<220>	
[1702]	<223>	寡核苷酸
[1703]	<400>	212
[1704]	ucaaggaaga uggcauuucu	20
[1705]	<210>	213
[1706]	<211>	20
[1707]	<212>	DNA
[1708]	<213>	人工序列
[1709]	<220>	
[1710]	<223>	寡核苷酸
[1711]	<400>	213
[1712]	tcaaggaaga tggcattttct	20
[1713]	<210>	214
[1714]	<211>	25
[1715]	<212>	DNA

[1716]	<213>	人工序列	
[1717]	<220>		
[1718]	<223>	寡核苷酸	
[1719]	<400>	214	
[1720]		gttgcctccg gttctgaagg tgttc	25
[1721]	<210>	215	
[1722]	<211>	25	
[1723]	<212>	RNA	
[1724]	<213>	人工序列	
[1725]	<220>		
[1726]	<223>	寡核苷酸	
[1727]	<400>	215	
[1728]		guugccuccg guucugaagg uguuc	25
[1729]	<210>	216	
[1730]	<211>	20	
[1731]	<212>	RNA	
[1732]	<213>	人工序列	
[1733]	<220>		
[1734]	<223>	寡核苷酸	
[1735]	<400>	216	
[1736]		ucaaggaaga uggcauuucu	20
[1737]	<210>	217	
[1738]	<211>	22	
[1739]	<212>	DNA	
[1740]	<213>	人工序列	
[1741]	<220>		
[1742]	<223>	寡核苷酸	
[1743]	<400>	217	
[1744]		caatgccatc ctggagttcc tg	22
[1745]	<210>	218	
[1746]	<211>	18	
[1747]	<212>	DNA	
[1748]	<213>	人工序列	
[1749]	<220>		
[1750]	<223>	寡核苷酸	
[1751]	<220>		
[1752]	<221>	misc_feature	
[1753]	<222>	(16) .. (16)	
[1754]	<223>	RNA	

[1755]	<400> 218	
[1756]	cgctgccc aa tgccaucc	18
[1757]	<210> 219	
[1758]	<211> 22	
[1759]	<212> DNA	
[1760]	<213> 人工序列	
[1761]	<220>	
[1762]	<223> PCR引物	
[1763]	<400> 219	
[1764]	cagaattctg ccaattgctg ag	22
[1765]	<210> 220	
[1766]	<211> 20	
[1767]	<212> DNA	
[1768]	<213> 人工序列	
[1769]	<220>	
[1770]	<223> PCR引物	
[1771]	<400> 220	
[1772]	ttcttcagct tgtgtcatcc	20
[1773]	<210> 221	
[1774]	<211> 22	
[1775]	<212> DNA	
[1776]	<213> 人工序列	
[1777]	<220>	
[1778]	<223> PCR探针	
[1779]	<400> 221	
[1780]	cttccgtctc catcaatgaa ct	22
[1781]	<210> 222	
[1782]	<211> 20	
[1783]	<212> DNA	
[1784]	<213> 人工序列	
[1785]	<220>	
[1786]	<223> PCR探针	
[1787]	<400> 222	
[1788]	gcttatgttg ccacctctga	20
[1789]	<210> 223	
[1790]	<211> 24	
[1791]	<212> DNA	
[1792]	<213> 人工序列	
[1793]	<220>	

[1794]	<223>	PCR探针	
[1795]	<400>	223	
[1796]		cagagcccct atccttcaca gcat	24
[1797]	<210>	224	
[1798]	<211>	25	
[1799]	<212>	DNA	
[1800]	<213>	人工序列	
[1801]	<220>		
[1802]	<223>	PCR引物	
[1803]	<400>	224	
[1804]		aaagcaaact ctctgtacct tatct	25
[1805]	<210>	225	
[1806]	<211>	23	
[1807]	<212>	DNA	
[1808]	<213>	人工序列	
[1809]	<220>		
[1810]	<223>	PCR引物	
[1811]	<400>	225	
[1812]		catcaacttc agccatccat ttc	23
[1813]	<210>	226	
[1814]	<211>	29	
[1815]	<212>	DNA	
[1816]	<213>	人工序列	
[1817]	<220>		
[1818]	<223>	PCR探针	
[1819]	<400>	226	
[1820]		tgtgattctg taatttcccg agtctctcc	29
[1821]	<210>	227	
[1822]	<211>	23	
[1823]	<212>	DNA	
[1824]	<213>	人工序列	
[1825]	<220>		
[1826]	<223>	PCR引物	
[1827]	<400>	227	
[1828]		gctgctgtgg ttatctccta tta	23
[1829]	<210>	228	
[1830]	<211>	23	
[1831]	<212>	DNA	
[1832]	<213>	人工序列	

[1833]	<220>	
[1834]	<223>	PCR引物
[1835]	<400>	228
[1836]	cctatgtaca tcgttctgct tct	23
[1837]	<210>	229
[1838]	<211>	21
[1839]	<212>	DNA
[1840]	<213>	人工序列
[1841]	<220>	
[1842]	<223>	PCR引物
[1843]	<400>	229
[1844]	gcagtaacat tgagccaagt g	21
[1845]	<210>	230
[1846]	<211>	21
[1847]	<212>	DNA
[1848]	<213>	人工序列
[1849]	<220>	
[1850]	<223>	PCR引物
[1851]	<400>	230
[1852]	tccagtctca tccagtctag g	21
[1853]	<210>	231
[1854]	<211>	24
[1855]	<212>	DNA
[1856]	<213>	人工序列
[1857]	<220>	
[1858]	<223>	PCR探针
[1859]	<400>	231
[1860]	aataagccag agatcgaagc ggcc	24
[1861]	<210>	232
[1862]	<211>	19
[1863]	<212>	DNA
[1864]	<213>	人工序列
[1865]	<220>	
[1866]	<223>	PCR探针
[1867]	<400>	232
[1868]	tgagtggaag gcggtaaac	19
[1869]	<210>	233
[1870]	<211>	19
[1871]	<212>	DNA

[1872]	<213>	人工序列	
[1873]	<220>		
[1874]	<223>	PCR引物	
[1875]	<400>	233	
[1876]		cgccctctgtt ccaaatacct	19
[1877]	<210>	234	
[1878]	<211>	25	
[1879]	<212>	DNA	
[1880]	<213>	人工序列	
[1881]	<220>		
[1882]	<223>	PCR探针	
[1883]	<400>	234	
[1884]		ccactattgg agcctgcaac aatgc	25
[1885]	<210>	235	
[1886]	<211>	21	
[1887]	<212>	DNA	
[1888]	<213>	人工序列	
[1889]	<220>		
[1890]	<223>	PCR引物	
[1891]	<400>	235	
[1892]		ccagcaatca agaggctaga a	21
[1893]	<210>	236	
[1894]	<211>	20	
[1895]	<212>	DNA	
[1896]	<213>	人工序列	
[1897]	<220>		
[1898]	<223>	PCR引物	
[1899]	<400>	236	
[1900]		agaagtttca gggccaagtc	20
[1901]	<210>	237	
[1902]	<211>	24	
[1903]	<212>	DNA	
[1904]	<213>	人工序列	
[1905]	<220>		
[1906]	<223>	PCR探针	
[1907]	<400>	237	
[1908]		tcattacgga tcgaacagtt ggcc	24
[1909]	<210>	238	
[1910]	<211>	20	

[1911]	<212>	DNA	
[1912]	<213>	人工序列	
[1913]	<220>		
[1914]	<223>	寡核苷酸	
[1915]	<220>		
[1916]	<221>	misc_feature	
[1917]	<222>	(1) .. (19)	
[1918]	<223>	RNA	
[1919]	<400>	238	
[1920]		augauguuug aaacuaauutt	20
[1921]	<210>	239	
[1922]	<211>	21	
[1923]	<212>	DNA	
[1924]	<213>	人工序列	
[1925]	<220>		
[1926]	<223>	寡核苷酸	
[1927]	<220>		
[1928]	<221>	misc_feature	
[1929]	<222>	(1) .. (19)	
[1930]	<223>	RNA	
[1931]	<400>	239	
[1932]		aauguuuca aacaucauct t	21
[1933]	<210>	240	
[1934]	<211>	19	
[1935]	<212>	RNA	
[1936]	<213>	人工序列	
[1937]	<220>		
[1938]	<223>	寡核苷酸	
[1939]	<400>	240	
[1940]		accugaucau uauagauaa	19
[1941]	<210>	241	
[1942]	<211>	21	
[1943]	<212>	DNA	
[1944]	<213>	人工序列	
[1945]	<220>		
[1946]	<223>	寡核苷酸	
[1947]	<220>		
[1948]	<221>	misc_feature	
[1949]	<222>	(2) .. (19)	

[1950]	<223>	RNA	
[1951]	<400>	241	
[1952]	tuaucuaauaa	ugaucaggut t	21
[1953]	<210>	242	
[1954]	<211>	25	
[1955]	<212>	DNA	
[1956]	<213>	人工序列	
[1957]	<220>		
[1958]	<223>	寡核苷酸	
[1959]	<400>	242	
[1960]	ggccaaacct	cggtttacct gaaat	25
[1961]	<210>	243	
[1962]	<211>	25	
[1963]	<212>	RNA	
[1964]	<213>	人工序列	
[1965]	<220>		
[1966]	<223>	寡核苷酸	
[1967]	<400>	243	
[1968]	ggccaaaccu	cggcuuaccu gaaau	25