



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년02월19일  
(11) 등록번호 10-2079284  
(24) 등록일자 2020년02월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7088 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01) C07H 21/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7029235
- (22) 출원일자(국제) 2013년03월07일  
심사청구일자 2018년03월05일
- (85) 번역문제출일자 2014년10월17일
- (65) 공개번호 10-2014-0138995
- (43) 공개일자 2014년12월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/029684
- (87) 국제공개번호 WO 2013/142087  
국제공개일자 2013년09월26일
- (30) 우선권주장  
61/613,385 2012년03월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2000056740 A1\*  
WO2011150408 A2\*  
JP2011217751 A  
JP2008513012 A  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
사렘타 제리퓨틱스, 인코퍼레이티드  
미국, 매사추세츠 02142, 캠브리지, 스위트 7,  
215 퍼스트 스트리트
- (72) 발명자  
헨슨, 군나르 제이.  
미국, 워싱턴 98011, 보셀, 8700 노스이스트 보셀  
웨이
- (74) 대리인  
특허법인한일

전체 청구항 수 : 총 19 항

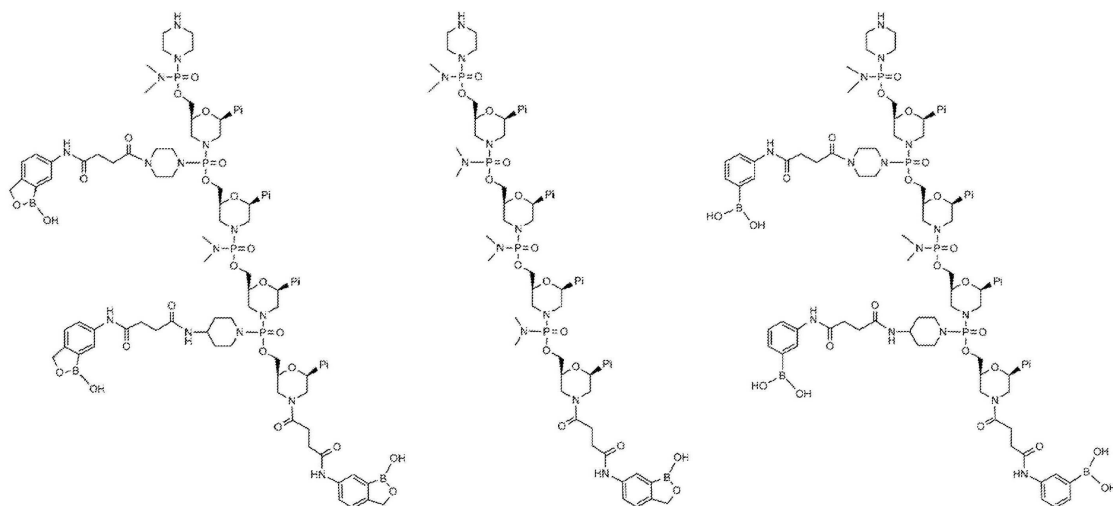
심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 **올리고뉴클레오타이드 유사체의 보론산 접합체**

(57) 요약

보론산 및/또는 보론산에스테르 부분을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 유사체가 제공된다. 기술된 화합물은 이상 mRNA 스플라이스의 단백질 발현 또는 수정의 억제가 유익한 치료효과를 제공하는 질환의 치료에 유용하다.

대표도



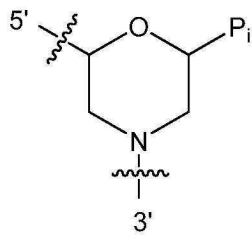
명세서

청구범위

청구항 1

골격, 3'-말단 및 5'-말단을 포함하는 올리고뉴클레오티드 유사체로서, 상기 골격은 인터서브유닛 결합에 의해 결합된 일련의 모르폴리노 환구조를 포함하고, 상기 인터서브유닛 결합은 인접한 모르폴리노 환구조의 5'-말단에 하나의 모르폴리노 환구조의 3'-말단을 결합하고, 여기서 각각의 모르폴리노 환구조는 상기 올리고뉴클레오티드 유사체가 표적 핵산에 서열 특이적 방식으로 결합할 수 있도록 염기쌍 형성 부분에 결합되고, 상기 인터서브유닛 결합, 3'-말단 또는 5'-말단 중 적어도 하나가 그에 공유결합된 보론산 또는 보론산 에스테르 부분을 포함하고,

상기 모르폴리노 환구조의 적어도 하나는 하기 화학식 (i)을 갖고:

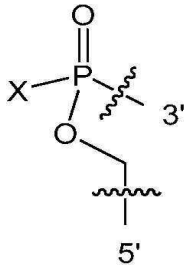


(i)

(상기 식에서,

$P_i$ 는 각각의 경우에 독립적으로 염기쌍 형성 부분이다);

상기 인터서브유닛 결합은 하기 구조식 (III)을 갖고:



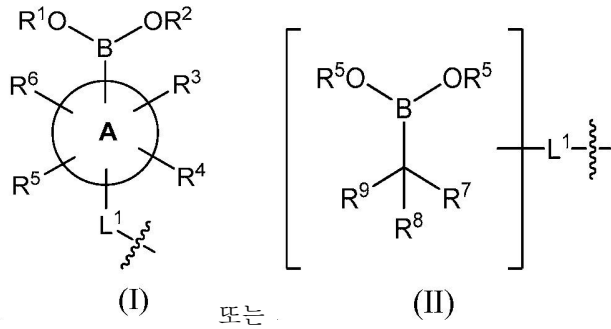
(III)

(상기 식에서,

X는 각각의 경우에 독립적으로 구조식 (I), 구조식 (II) 또는  $-NR^{10}R^{11}$ 이고;

$R^{10}$  및  $R^{11}$ 는 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이다);

상기 보론산 또는 보론산 에스테르 부분은 각각의 경우에 독립적으로 하기 구조식 (I) 또는 (II) 중의 하나를 갖거나 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 또는 호변이성질체인 올리고뉴클레오티드 유사체:



(상기 식에서,

$R^1$ 은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 알킬이고;

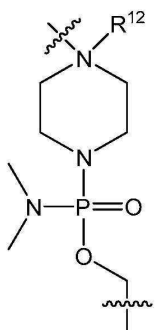
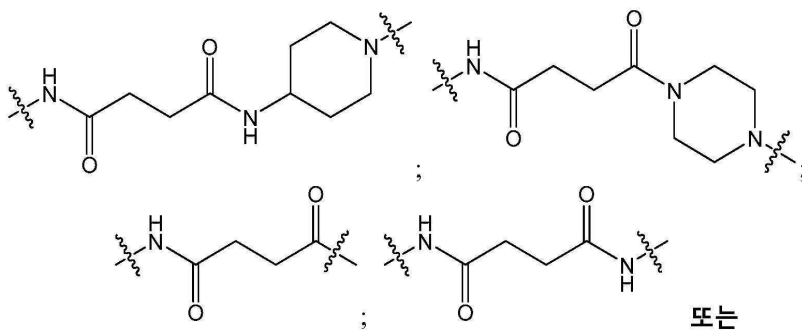
$R^2$ 는 H 또는 알킬이고, 여기서  $R^2$ 는  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  또는  $R^6$  중 하나와 결합하여 환을 형성할 수 있으며;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 각각의 경우에 독립적으로 부존재하거나, H, 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴옥시, 할로, 니트로, 시아노, 아미딜, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 아르알킬, 아르알킬아미노, 아르알킬옥시카르보닐아미닐, 알킬옥시카르보닐아미닐, 아릴옥시카르보닐아미닐,  $-CO_2H$ , 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 알킬옥시이미노 또는 헤테로아릴이며, 여기서  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  또는  $R^6$  중 하나는  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  또는  $R^6$  중 다른 하나와 결합되어 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 또한  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  또는  $R^6$  중의 하나는  $R^2$ 와 결합하여 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며;

$R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 각각의 경우에 독립적으로 알킬 또는 알킬 아미노이며;

A는 각각의 경우에 독립적으로 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며; 또한

$L^1$ 은 각각의 경우에 하기 구조식 중 하나를 갖는다:



상기 식에서,

R<sup>12</sup>는 부존재하거나, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다).

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

제1항에 있어서, 적어도 하나의 X는 구조식 (I) 또는 (II)인 올리고뉴클레오티드 유사체.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 적어도 하나의 X는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 올리고뉴클레오티드 유사체.

**청구항 7**

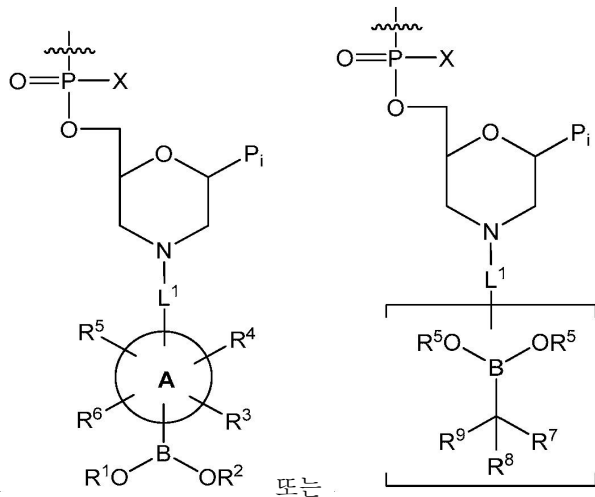
제1항에 있어서, 구조식 (I) 또는 (II)가 아닌 각각의 X는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 올리고뉴클레오티드 유사체.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 1 내지 5개의 인터서브유닛 결합에서 X는 구조식 (I) 또는 (II)인 올리고뉴클레오티드 유사체.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 3'-말단은 구조식 (I) 또는 구조식 (II)에 공유결합되며 하기 구조식 (IV) 또는 (V) 중의 하나를 갖는 올리고뉴클레오티드 유사체:

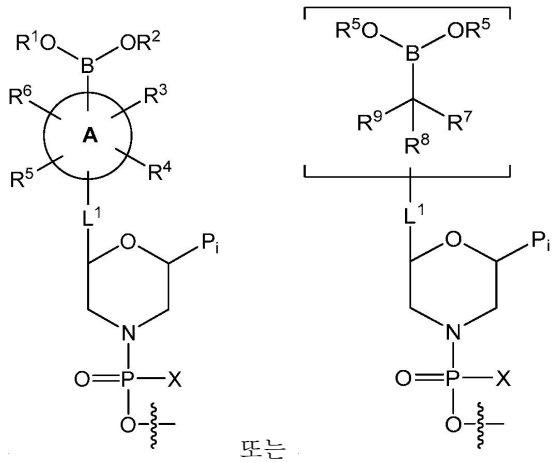


상기 식에서,

P<sub>i</sub>은 염기쌍 형성 부분이다.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 5'-말단은 구조식 (I) 또는 (II)에 공유결합되며 하기 구조식 (VI) 또는 (VII) 중의 하나를 갖는 올리고뉴클레오티드 유사체:

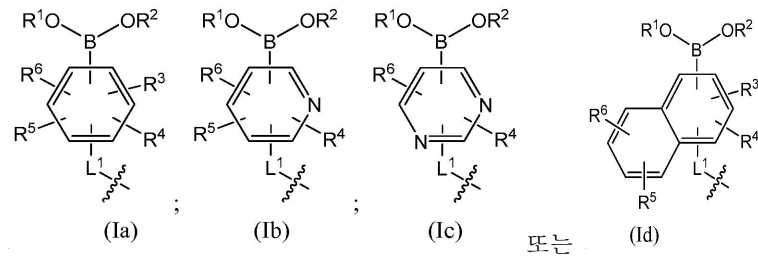


상기 식에서,

P<sub>i</sub>은 염기쌍 형성 부분이다.

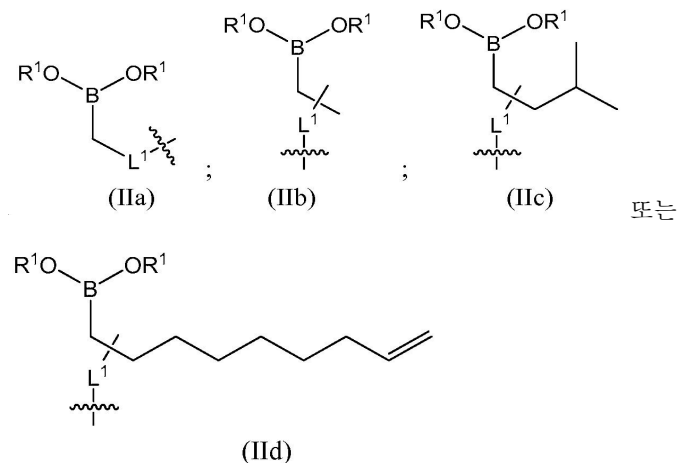
**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 구조식 (I)는 하기 구조식 (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id) 중의 하나를 갖는 올리고뉴클레오티드 유사체:



**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 구조식 (II)가 하기 구조식 (IIa), (IIb), (IIc) 또는 (IId) 중의 하나를 갖는 올리고뉴클레오티드 유사체:

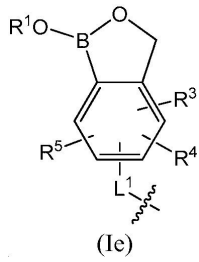


**청구항 13**

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup> 중의 하나와 결합하여 헤테로사이클릭 환을 형성하는 것인 올리고뉴클레오티드 유사체.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 구조식 (I)은 하기 구조식 (Ie)을 갖는 올리고뉴클레오티드 유사체:



**청구항 15**

제1항에 있어서, 적어도 하나의 R<sup>1</sup>은 H이거나 R<sup>2</sup>는 H인 올리고뉴클레오티드 유사체.

**청구항 16**

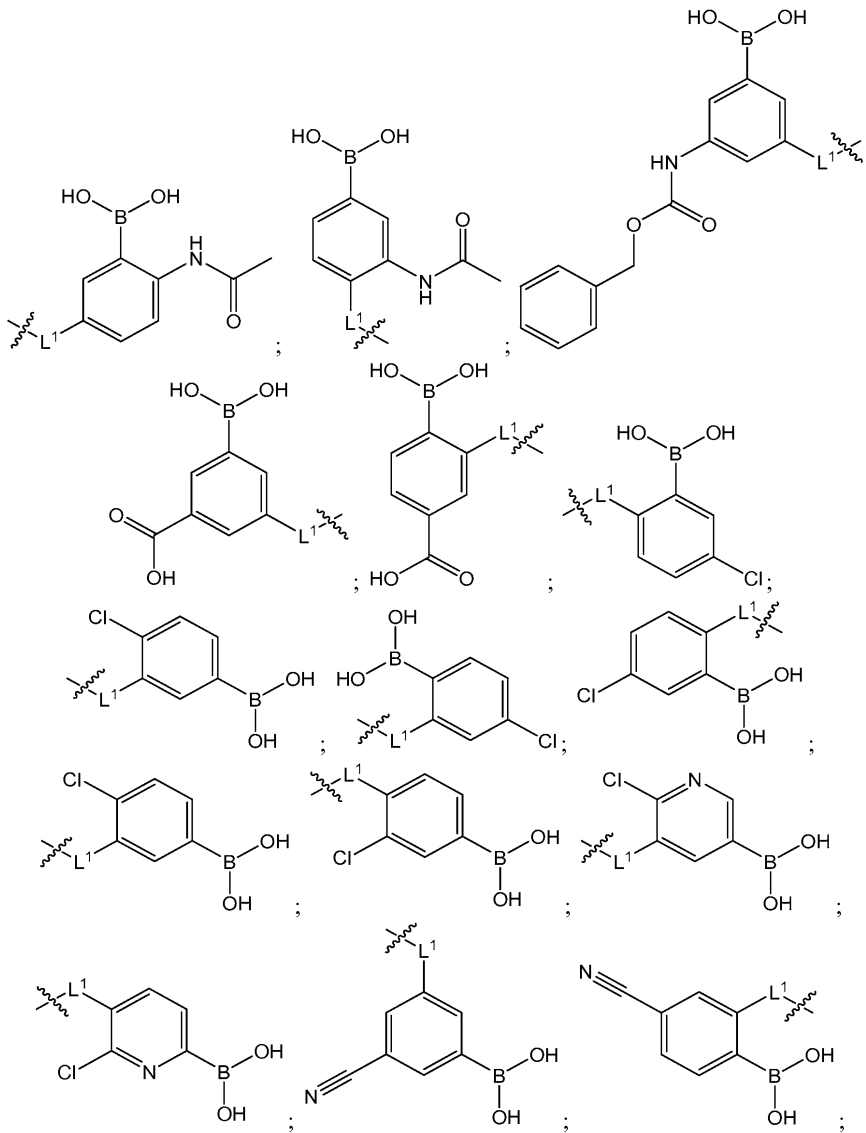
제1항에 있어서, 각각의 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H인 올리고뉴클레오티드 유사체.

**청구항 17**

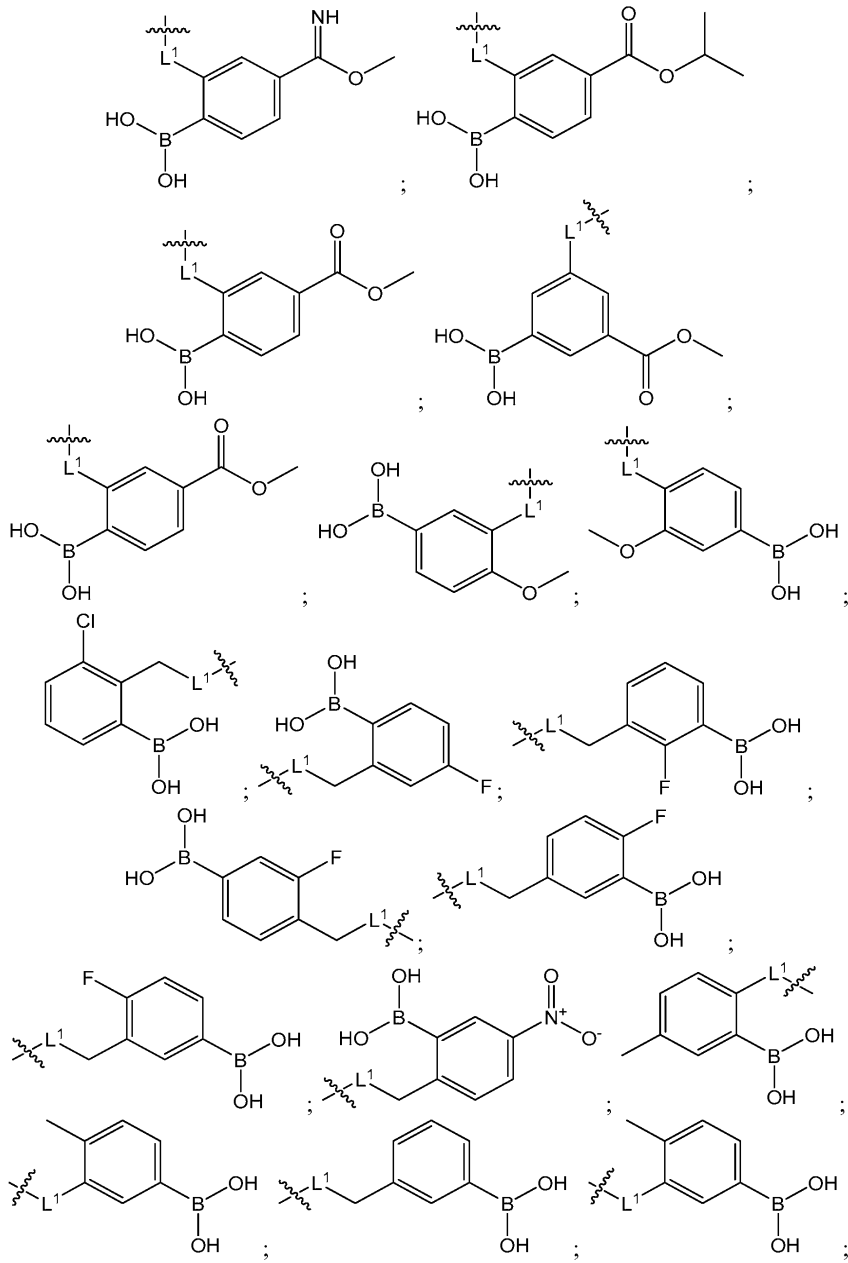
제1항에 있어서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 부존재하거나, H, 하이드록실, 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 니트로, 시아노, 아미딜, 아미노, 알킬아미노, 아릴옥시카르보닐아미닐, -CO<sub>2</sub>H, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시이미노 또는 헤테로아릴인 올리고뉴클레오티드 유사체.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 구조식 (I)는 하기 구조식 중 하나를 갖는 올리고뉴클레오타이드 유사체:









제1항, 제5항 내지 제19항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드 유사체의 치료학적 유효량을 활성 성분으로서 포함하는, 대상체의 신경근육 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

제22항에 있어서, 상기 신경근육 질환이 뒤시엔느(Duchenne)형 근육 이영양증인 조성물.

**발명의 설명**

**기술분야**

- [0001] 서열목록에 관한 진술
- [0002] 이 출원과 관련된 서열목록은 페이퍼 사본 대신에 text 형식으로 제공되며, 본 명세서에서 참고로 포함된다. 서열목록 을 함유하는 text 파일명은 120178\_497WO\_SEQUENCE\_LISTING.txt이다. text 파일은 8 KB이고, 2013년 3월 7일 생성되었으며, EFS-Web을 통해 전자문서로 제출된다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 발명은 일반적으로 안티센스 (antisense) 화합물로서 유용한 올리고뉴클레오티드 유사체 (올리고머), 더욱 특히 올리고뉴클레오티드 유사체의 보존산 접합체 및 안티센스 적용에서 이러한 올리고뉴클레오티드의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0005] 관련 기술의 설명
- [0006] 안티센스 올리고머는 일반적으로 질환 원인 단백질의 DNA 또는 RNA에 결합하여 이러한 단백질의 생성을 방지하도록 고안된다. 안티센스 치료의 성공적인 수행 요건은 (a) 생체내 안정성, (b) 충분한 막투과성 및 세포 섭취 (cellular uptake) 및 (c) 결합 친화성 및 서열 특이성의 양호한 밸런스를 포함한다. 천연 DNA의 포스포디에스테르가 뉴클레아제 분해에 내성이 있는 다른 결합으로 대체되는 많은 올리고뉴클레오티드 유사체가 개발되었다 [참조: 예를 들면, Barawkar, D.A. et al., *Proc. Na't'l Acad. Sci. USA* 95(19):11047-52 (1998); Linkletter, B.A. et al., *Nucleic Acids Res.* 29(11):2370-6 (2001); Micklefield, J., *Curr. Med. Chem.* 8(10):1157-79 (2001)]. 다른 다양한 골격 변형을 갖는 안티센스 올리고뉴클레오티드도 또한 제조되었다 (Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications*, New York, Marcel Dekker (2001); Micklefield, J., *Curr. Med. Chem.* 8(10):1157-79 (2001); Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology*, Boca Raton, CRC Press (2008)). 그 외에, 올리고뉴클레오티드는 세포 섭취를 증가시키기 위하여 펩티드 접합에 의해 변형되었다 (Moulton, H.M. et al., *Bioconjug Chem* 15(2):290-9 (2004); Nelson, M.H. et al., *Bioconjug. Chem.* 16(4):959-66 (2005); Moulton, H.M. et al., *Biochim Biophys Acta* (2010)).
- [0007] 안티센스 또는 항원약제로서 이러한 핵산 유사체의 성능은 다양한 유사체의 특정한 특성들에 의해 방해되었다. 예를 들면, 포스포로티오에이트 결합 유사체를 포함하는 음으로 하전된 결합을 갖는 유사체는 올리고머와 DNA 또는 RNA 표적의 음하전들 사이에 상당한 정전 반발을 갖는다. 포스포로티오에이트는 또한 단백질과 같은 다른 세포 성분들에 대하여 비특이적 결합을 나타낸다. 이들 특성은 천연 RNA, 천연 DNA 및 음하전 유사체로 구성된 안티센스 올리고머의 치료적 효능을 제한한다 (Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications*, New York, Marcel Dekker (2001); Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology*, Boca Raton, CRC Press (2008)). 비이온 메틸포스포네이트-결합된 올리고뉴클레오티드 유사체는 수동적 확산 및 /또는 액상 내포 작용(fluid phase endocytosis)에 의해 세포내로 수송될 수 있지만, 이들의 용도는 입체이성질체 복잡성 및 불량한 용해성에 의해 방해된다 (Crooke, S.T., *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications*, New York, Marcel Dekker (2001); Micklefield, J., *Curr. Med. Chem.*

8(10):1157-79 (2001)).

[0008] 여러가지 그룹들은 양으로 하전된 올리고뉴클레오티드의 합성을 보고하였다(Bailey, C.P. et al., *Nucleic Acids Res.* 26(21):4860-7 (1998); Micklefield, J., *Curr. Med. Chem.* 8(10):1157-79 (2001); Egli, M. et al., *Biochemistry* 44(25):9045-57 (2005)). 예를 들면, DNA 및 RNA 내의 포스페이트 결합을 아키랄 구아니디노 그룹으로 대체함으로써 형성된, 일종의 구아니디늄 결합 뉴클레오시드 (DNG로 지정됨)가 보고되었다(Dempcy, R.O. et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 91(17):7864-8 (1994); Dempcy, R.O. et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 93(9):4326-30 (1996); Barawkar, D.A. et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95(19):11047-52 (1998); Linkletter, B.A. et al., *Nucleic Acids Res.* 29(11):2370-6 (2001)). 양으로 하전된 메틸화 티오우레아 결합에 의해 결합된 올리고머가 또한 보고되었다 (Arya, D.P. et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci U S A* 96(8): 4384-9 (1999)). 이러한 양으로 하전된 올리고머의 비-서열 특이적 결합을 향한 성향을 감소시키기 위해 이들 결합의 일부를 중성 우레아 결합으로 대체하는 것이 보고되었다(Linkletter, B.A. et al., *Bioorg. Med. Chem.* 8(8):1893-901 (2000)). (1-피페라지노)포스포닐리덴옥시 및 (1-(4-( $\omega$ -구아니디노-알카노일))-피페라지노)포스포닐리덴옥시 결합을 함유하는 모르폴리노 올리고머가 이전에 기술되었다(참조, 예를 들면 국제공보 WO2008/036127).

[0009] 상당한 진보가 이루어졌지만, 당해 분야에서는 개선된 안티센스 또는 항원 성능을 갖는 올리고뉴클레오티드 유사체에 대한 필요성이 존재한다. 이러한 개선된 안티센스 또는 항원 성능은 서열 선택성을 손상시키지 않고 DNA 및 RNA에 대한 더 강한 친화성, 서열 선택성, 개선된 약물동태 및 조직 분포; 개선된 세포전달 및 믿을만한 조절가능한 생체내 분포를 포함한다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0010] 일반적으로, 본 발명은 당해 분야에서 현재 안티센스 분자의 개선을 제공한다. 이와 관련하여, 본 발명자들은 올리고머뉴클레오티드 유사체, 예를 들면 모르폴리노 올리고뉴클레오티드의 5' 및 3' 말단 및/또는 하나 이상의 인터서브유닛 결합에 보론산 또는 보론산 에스테르 부분이 접합하면 우수한 성질을 갖는 안티센스 올리고머를 생성하게 한다는 것을 밝혀냈다. 예를 들면, 특정의 실시형태에서, 상술한 올리고머는 다른 올리고뉴클레오티드 유사체에 비하여 개선된 세포 전달, 효능 및 조직 분포를 가지며 및/또는 표적 기관에 효과적으로 전달할 수 있다. 이들 우수한 특성들은 유리한 치료지수, 감소된 임상적 투여량 및 낮은 제품 가격을 야기한다.

#### 과제의 해결 수단

[0011] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 골격, 3'-말단 및 5'-말단을 포함하는 올리고뉴클레오티드 유사체로서, 상기 골격은 인터서브유닛 (intersubunit) 결합에 의해 결합된 모르폴리노 환구조의 서열을 포함하고, 상기 인터서브유닛 결합은 인접한 모르폴리노 환구조의 5'-말단에 하나의 모르폴리노 환구조의 3'-말단을 결합하고, 여기서 각각의 모르폴리노 환구조는 상기 올리고뉴클레오티드 유사체가 표적 핵산에 서열 특이적 방식으로 결합할 수 있도록 염기쌍 형성 부분에 결합되고, 상기 인터서브유닛 결합, 3'-말단 또는 5'-말단 중 적어도 하나가 본 명세서에 공유결합된 보론산 또는 보론산에스테르 부분을 포함하는 것인 올리고뉴클레오티드 유사체를 제공한다.

[0012] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 단백질을 인코딩하는 핵산을 본 발명의 올리고머에 노출시키는 것을 포함하는 단백질의 생성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0013] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 바와 같은 올리고머의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 대상체의 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 올리고머를 제조하는 방법 및 이들의 사용방법이 또한 제공된다.

[0014] 본 발명의 이들 및 다른 측면들은 하기의 상세한 설명을 참조하면 명확해질 것이다. 이것을 위하여, 특정의 배경 정보, 절차, 화합물 및/또는 조성물을 더욱 자세하게 설명하는 다양한 문헌들이 본 명세서에 기술되며, 이들 각각은 본 명세서에서 전부 참고로 도입된다.

**도면의 간단한 설명**

- [0015] 도 1은 전형적인 보론산-뉴클레오티드 접합체의 짧은 서열을 도시한다.
- 도 2는 전형적인 보론산-뉴클레오티드 접합체의 짧은 서열을 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0016] 1. 정의
- [0017] 하기의 설명에서, 다양한 실시형태의 철저한 이해를 제공하기 위하여 특정의 구체적 상세 설명들이 기술된다. 그러나 당해 분야의 기술자는 본 발명이 이들 상세 설명 없이도 실시할 수 있는 것으로 이해할 것이다. 다른 예에서, 잘 알려진 구조들은 실시형태의 설명을 불필요하게 불명확하게 하는 것을 피하기 위하여 상세하게 나타내거나 기술하지 않았다. 본 명세서 및 이후의 특허청구범위 전반을 통하여 문맥상 별도로 요구되지 않는 한, 단어 "~들을 포함하다"(comprise) 및 그의 변형어, 예를 들면 "~을 포함하다"(comprises) 및 "포함하는"은 포괄적인 의미의 개방형으로, 즉 "~을 포함하지만, ~로 제한되지 않는다"로 해석할 것이다. 추가로, 본 명세서에서 제공된 제목들은 단지 편의상인 것이지 특허청구된 발명의 범위 또는 의미를 해석하는 것이 아니다.
- [0018] 본 명세서 전반을 통하여 지시대상 "하나의 실시형태" 또는 "실시형태"는 실시형태와 관련하여 기술된 특수한 특징, 구조 또는 특징이 적어도 하나의 실시형태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서 본 명세서 전반을 통해 다양한 곳에서 문구 "하나의 실시형태에서" 또는 "실시형태에서"의 표현은 동일한 실시형태를 필수적으로 모두 언급하는 것은 아니다. 더욱이, 특별한 특징, 구조 또는 특징들은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적절한 방식으로 결합될 수 있다. 또한 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 단수 형태 "하나"(an, an) 및 "상기"(the)는 문맥상 별도로 명확하게 언급되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 또한 용어 "또는"은 문맥상 별도로 명확하게 언급되지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 일반적으로 사용된다.
- [0019] 본 명세서에서 사용되는 하기 용어들은 별도로 언급되지 않는 한 하기와 같은 의미를 갖는다:
- [0020] "아미노"는 -NH<sub>2</sub> 라디칼을 일컫는다.
- [0021] "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 라디칼을 일컫는다.
- [0022] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 라디칼을 일컫는다.
- [0023] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 라디칼을 일컫는다.
- [0024] "니트로"는 -NO<sub>2</sub> 라디칼을 일컫는다.
- [0025] "옥소"는 =O 치환기를 일컫는다.
- [0026] "보론산"은 -B(OH)<sub>2</sub> 라디칼을 포함하는 부분이다.
- [0027] "보론산 에스테르"는 -(OR<sub>s</sub>)<sub>2</sub> 라디칼을 포함하는 부분이며, 여기서 R<sub>s</sub>는 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 하기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다.
- [0028] "알킬"은 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는, 포화 또는 불포화된 (즉 하나 이상의 이중 및/또는 삼중결합을 포함하는) 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 일컫는다. 1 내지 30개의 탄소원자를 포함하는 알킬이 포함된다. 30개 하기의 탄소원자를 포함하는 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>알킬로 언급되며, 마찬가지로 예를 들면, 12개 하기의 탄소원자를 포함하는 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬이다. 다른 탄소원자수를 포함하는 알킬 (및 본 명세서에서 정의된 다른 부분)은 유사하게 표시된다. 알킬기는 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 및 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 알킬을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대표적인 알킬기는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(*iso*-프로필), *n*-부틸, *i*-부틸, *s*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-디메틸에틸(*t*-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐, 에티닐, 프로피닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 헥티닐, 헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 알킬은 포화, 불포화 및 사이클릭(사이클로알킬)알킬을 포함한다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬기는 하기에 기술되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0029] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 결합하는 직선형 또는 분지형 이가 (divalent) 탄

화수소 사슬을 일컫는다. 알킬렌은 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, 하나 이상의 이중 및/또는 삼중결합을 포함한다). 대표적인 알킬렌은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub> 알킬렌을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대표적인 알킬렌기는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *n*-부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, *n*-부테닐렌, 프로피닐렌, *n*-부티닐렌 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 알킬렌 사슬은 단일 또는 이중 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고 단일 또는 이중 결합을 통해 라디칼 기에 결합된다. 분자의 나머지에 및 라디칼기에 알킬렌 사슬의 부착 지점은 사슬 내에서 하나의 탄소 또는 임의의 두 개의 탄소를 통하는 것일 수 있다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 사슬은 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

- [0030] "알콕시"는 식 -OR<sub>a</sub>의 라디칼을 일컫으며, 여기서 R<sub>a</sub>는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0031] "알콕시알킬"은 식 -R<sub>b</sub>OR<sub>a</sub>의 라디칼을 일컫으며, 여기서 R<sub>a</sub>는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고 R<sub>b</sub>는 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시알킬기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0032] "알킬카르보닐"은 식 -C(=O)R<sub>a</sub>의 라디칼을 일컫으며, 여기서 R<sub>a</sub>는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬카르보닐기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0033] "알킬옥시카르보닐"은 식 -((=O)OR<sub>a</sub>)의 라디칼을 일컫으며, 여기서 R<sub>a</sub>는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬옥시카르보닐기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0034] "알킬옥시카르보닐아미닐"은 식 -NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>a</sub>의 라디칼을 일컫으며, 여기서 R<sub>a</sub>는 수소 또는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고 R<sub>b</sub>는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬옥시카르보닐기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0035] "알킬옥시이미노"는 식 -C(=NH)O-R<sub>a</sub>의 라디칼을 일컫으며, 여기서 R<sub>a</sub>는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬옥시이미노기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0036] "알킬아미노"는 식 -NHR<sub>a</sub> 또는 -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>의 라디칼을 일컫으며, 여기서 각각의 R<sub>a</sub>는 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬아미노기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0037] "아미딜"은 식 -N(R<sub>a</sub>)C(=O)R<sub>b</sub>의 라디칼을 일컫으며, 여기서 R<sub>a</sub>는 수소 또는 알킬 또는 아릴 라디칼이고, R<sub>b</sub>는 알킬 또는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬 또는 아릴 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아미딜 기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0038] "아미노알킬"은 식 -R<sub>b</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>의 라디칼을 일컫으며, 여기서 R<sub>b</sub>는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이고, 각각의 R<sub>a</sub>는 독립적으로 수소 또는 알킬 라디칼이다.
- [0039] "아미노카르보닐"은 식 -C(=O)NH<sub>2</sub>의 라디칼을 일컫는다.
- [0040] "알킬아미노카르보닐"은 식 -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>의 라디칼이며, 여기서 각각의 R<sub>a</sub>는 독립적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬아미노카르보닐기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0041] "아릴"은 수소, 6 내지 30개의 탄소원자 및 적어도 하나의 방향족환을 포함하는 탄화수소 환 시스템으로부터 유도된 라디칼을 일컫는다. 아릴 라디칼은 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있으며, 이들은 융합 또는 가교 환 시스템을 포함할 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세벤안트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오로안텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 펜알렌, 펜안트렌, 플레이아텐, 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 환 시스템으로부터 유도된 아

릴 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두어 "아르-"(예를 들면, "아르알킬"에서)는 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

- [0042] "아르알킬"은 식  $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들면, 벤질, 디페닐메틸, 트리틸 등이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아르알킬기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0043] "아릴아미노"는 식  $-NHR_a$  또는  $-NR_aR_a$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서 각각의  $R_a$ 는 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 아릴 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴아미노기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0044] "아릴아미노카르보닐"은 식  $-C(=O)NR_aR_b$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_a$ 는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 아릴 라디칼이고,  $R_b$ 는 수소 또는 임의의 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴아미노카르보닐기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0045] "아르알킬아미노"는 식  $-NR_bR_a$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서 각각의  $R_a$ 는 아릴 라디칼이고  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴아미노기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0046] "아르알킬아미노카르보닐"은 식  $-C(=O)NR_bR_a$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서 각각의  $R_a$ 는 아릴 라디칼이고  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴아미노기는 하기에 기술된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0047] "아릴카르보닐"은 식  $-C(=O)R_c$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들면, 페닐이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴카르보닐기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0048] "아릴옥시카르보닐"은 식  $-C(=O)OR_c$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들면, 페닐이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴옥시카르보닐기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0049] "아릴옥시카르보닐아미닐"은 식  $-NR_aC(=O)OR_c$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_a$ 는 수소 또는 알킬 라디칼이고  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 아릴 라디칼, 예를 들면 페닐이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴옥시카르보닐기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0050] "아르알킬카르보닐"은 식  $-C(=O)R_b-R_c$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴, 예를 들면 페닐이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아르알킬카르보닐기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0051] "아르알킬옥시카르보닐"은 식  $-C(=O)OR_b-R_c$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고,  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들면 페닐이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아르알킬옥시카르보닐기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0052] "아르알킬옥시카르보닐아미닐"은 식  $-NR_aC(=O)OR_b-R_c$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_a$ 는 수소 또는 알킬 라디칼이고,  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌이고  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들면 페닐이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아르알킬옥시카르보닐은 임의로 치환될 수 있다.
- [0053] "아릴옥시"는 식  $-OR_c$ 의 라디칼을 일컫으며, 여기서  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼, 예를 들면 페닐이다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴카르보닐기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0054] "사이클로알킬"은 안정한 비-방향족, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 카르보사이클릭 환을 일컫으며, 이것은 융합 또는 가교 환 시스템을 포함할 수 있고, 포화 또는 불포화되며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된

다. 대표적인 사이클로알킬은 3 내지 15개의 탄소원자 및 3 내지 8개의 탄소원자를 갖는 사이클로알킬을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 모노사이클릭 사이클로알킬 라디칼은 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 라디칼은 예를 들면 아다만틸, 노르보닐, 데칼리닐 및 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0055] "카르보사이클릭"은 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 및 아릴을 포함한다.

[0056] "융합"(fused)은 기존의 환 구조에 융합되는 본 명세서에 기술된 임의의 환 구조를 일컫는다. 융합된 환이 헤테로사이클릭 환 또는 헤테로아릴 환인 경우, 융합된 헤테로사이클릭 환 및 융합된 헤테로아릴 환의 일부가 되는 기존의 환 구조 상의 임의의 탄소원자는 질소원자로 대체될 수 있다.

[0057] "헤테로사이클릭", "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭 환"은 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자 및 2 내지 23개의 탄소원자를 포함하는 안정한 3- 내지 24-원 비-방향족 라디칼을 일컫는다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릭 라디칼은 융합 또는 가교 환 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있으며; 또한 헤테로사이클릭 라디칼에서 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 상기 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있으며; 또한 헤테로사이클릭 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 디옥솔란일, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 아미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피란일, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 12-크라운-4, 15-크라운-5, 18-크라운-6, 21-크라운-7, 아자-18-크라운-6, 디아자-18-크라운-6, 아자-21-크라운-7 및 디아자-21-크라운-7을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릭기는 임의로 치환될 수 있다.

[0058] '헤테로아릴'은 일종의 헤테로사이클이며 또한 수소원자, 1 내지 13개의 탄소원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자 및 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는 5- 내지 14-원 환 시스템을 일컫는다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 융합 또는 가교 환 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 비사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 환 시스템일 수 있으며; 또한 헤테로아릴 라디칼에서 질소, 탄소 또는 황원자는 임의로 치환될 수 있으며; 상기 질소원자는 임의로 4급화될 수 있다. 이의 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸란일, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프란일, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피란일, 벤조피라노닐, 벤조푸란일, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오펜일), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신노리닐, 디벤조푸란일, 디벤조티오펜일, 푸란일, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥사아제피닐, 옥사졸릴, 옥시란일, 1-옥시도피리딘일, 1-옥시도피리미딘일, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 펜아진일, 페노티아지닐, 펜옥사진일, 프탈아진일, 프테리딘일, 퓨린일, 피롤릴, 피라졸릴, 피리딘일, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜일 (즉, 티에닐)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0059] "하이드록시알킬"은 식 -R<sub>b</sub>-OH의 라디칼 (여기서 R<sub>b</sub>는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이다)을 일컫는다. 하이드록시알킬은 일차, 이차 및 3차 알킬 알코올을 포함한다.

[0060] 모든 상기 기들은 치환 또는 비치환될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "치환된"은 상기 기들 (즉, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시카르보닐아미닐, 알킬옥시이미노, 알킬아미노, 아미딜, 아미노알킬, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴, 아르알킬, 아릴아미노, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노, 아르알킬아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알킬카르보닐, 아르알킬옥시카르보닐, 아르알킬옥시카르보닐아미딜, 아릴옥시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴 및/또는 하이드로알킬)의 임의의 것이 추가로 작용화될 수 있으며, 여기서 적어도 하나의 수소원자가 결합에 의해 비-수

소원자 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 본 명세서에서 별도로 구체적으로 언급되지 않는 한, 치환된 기는 옥소(=O), -CO<sub>2</sub>H, 니트릴, 니트로, -CONH<sub>2</sub>, 하이드록실, 할로, 티오옥시(=S), 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 아릴, 아르알킬, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아르알킬카르보닐, 아르알킬옥시카르보닐, 아릴옥시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬카르보닐, 사이클로알킬알킬카르보닐, 사이클로알킬옥시카르보닐, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드 및 엔아민으로부터 선택된 하나 이상의 치환기: 트리알킬실릴기, 디알킬아릴실릴기, 알킬디아릴실릴기, 트리아릴실릴기, 퍼플루오로알킬 또는 퍼플루오로알콕시, 예를 들면 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시와 같은 기들 중의 실리콘 원자를 포함할 수 있다. "치환된"은 또한 하나 이상의 수소 원자가 고차 결합(예, 이중- 또는 삼중 결합)에 의해 옥소 중의 산소, 카르보닐, 카르복실 및 에스테르 기; 및 이민, 옥심, 히드라존 및 니트릴과 같은 기 중의 질소로 대체될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, "치환된"은 하나 이상의 수소원자가 -NR<sub>g</sub>C(=O)NR<sub>h</sub>, -NR<sub>g</sub>C(=O)OR<sub>h</sub>, -NR<sub>g</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>h</sub>, -OC(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, -OR<sub>g</sub>, -SR<sub>g</sub>, -SOR<sub>g</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, -SO<sub>2</sub>OR<sub>g</sub>, =NSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub> 및 -SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>로 대체되는 상기 기들 중의 임의의 것을 포함한다. "치환된"은 또한 하나 이상의 수소원자가 -C(=O)R<sub>g</sub>, -C(=O)OR<sub>g</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, -SH, -SR<sub>g</sub> 또는 -SSR<sub>g</sub>로 대체되는 상기 기들 중의 임의의 것을 의미한다. 전술한 설명에서, R<sub>g</sub> 및 R<sub>h</sub>는 동일하거나 상하기며 또한 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. 그 외에, 전술한 치환기의 각각은 또한 상기 치환기들의 하나 이상과 임의로 치환될 수 있다. 더욱이, 상기 기들 중의 임의의 것은 하나 이상의 내부 산소 또는 황 원자를 포함하도록 치환될 수 있다. 예를 들면, 알킬기는 하나 이상의 내부산소 원자와 치환되어 에테르 또는 폴리에테르기를 형성할 수 있다. 유사하게, 알킬기는 하나 이상의 내부 황원자와 치환되어 티오에테르, 디설파이드 등을 형성할 수 있다.

[0061] 용어 "안티센스 올리고머" 또는 "안티센스 화합물"은 서로 교환적으로 사용되며 또한 서브유닛의 서열을 일컫으며, 각각은 리보오스 또는 다른 펜토오스 당 또는 모르폴리노기로 이루어진 골격 서브유닛상에 연결된 염기를 가지며, 또한 상기 골격기들은 상기 화합물중의 염기를 왓슨 크릭(Watson-Crick) 염기쌍 형성에 의해 핵산(전 형적으로 RNA)중의 표적 서열에 혼성화시키는 인터서브유닛 결합에 의해 결합되어 표적 서열 내에 핵산:올리고머 헤테로듀플렉스를 형성한다. 올리고머는 표적서열에 대해 정확한 상보성 또는 근사한 상보성을 가질 수 있다. 이러한 안티센스 올리고머는 표적 서열을 포함하는 mRNA의 번역을 차단하거나 저해하도록 고안되며 또한 혼성화하는 서열에 "지향되는"(directed) 것이라고 말할 수 있다.

[0062] "모르폴리노 올리고머" 또는 "PMO"는 대표적인 폴리뉴클레오티드에 수소 결합할 수 있는 염기를 지지하는 골격을 갖는 폴리머 분자를 일컫으며, 여기서 상기 폴리머는 펜토오스 당 골격 부분이 결여되며, 더욱 구체적으로 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드를 대표하는 포스포디에스테르 결합에 의해 연결된 리보오스가 결여되어 있지만, 대신 환 질소를 통해 커플링된 환 질소를 함유한다. 전형적인 "모르폴리노" 올리고머는 인접한 서브유닛의 5'-엑소사이클릭 탄소에 하나의 서브유닛의 모르폴리노 질소를 결합하는, (티오)포스포로아미데이트 또는 (티오)포스포로디아미데이트 결합에 의해 함께 연결된 모르폴리노 서브유닛 구조를 포함하며, 이때 각각의 서브유닛은, 염기-특이적 수소결합에 의해, 폴리뉴클레오티드내의 염기에 결합하는데 유효한 퓨린 또는 피리미딘 염기쌍 형성 부분을 포함한다. 모르폴리노 올리고머 (안티센스 올리고머를 포함함)는 예를들면 미국특허 제5,698,685호; 제5,217,866호; 제5,142,047호; 제5,034,506호; 제5,166,315호; 제5,185,444호; 제5,521,063호; 및 제5,506,337호, 미국특허출원 공보 제2009/0131632호; 제2009/0131624호; 및 제2012/0065169호; 및 PCT 공개공보 WO/2009/064471호에 상세하게 기술되어 있으며, 이들 모두는 모든 목적을 위해 본 명세서에서 전적으로 참고로 포함된다. 대표적인 PMO는 인터서브유닛 결합이 디메틸아미노 부분을 포함하는 PMO를 포함한다.

[0063] "포스포로아미데이트"기는 3개의 부착된 산소원자 및 하나의 부착된 질소원자를 갖는 인을 포함하며, 반면 "포스포로디아미데이트"기 (참조, 예를 들면 도 1D-E)는 2개의 부착된 산소원자 및 2개의 부착된 질소원자를 포함한다. 본 명세서 및 미국특허출원 제61/349,783호 및 제11/801,885호에 기술된 올리고머의 비하전 또는 개질된 인터서브유닛 결합에서, 하나의 질소가 항상 골격 사슬에 매달린다. 포스포로디아미데이트 결합에서 두번째 질소는 전형적으로 모르폴리노 환 구조에서 환 질소이다.

[0064] "인터서브유닛 결합"은 2개의 모르폴리노 서브유닛, 예를 들면 화학식(I)을 연결하는 결합을 일컫는다.

[0065] 올리고뉴클레오티드 또는 안티센스 올리고머는, 37°C 이상, 45°C 이상, 바람직하게는 적어도 50°C 및 전형적으로 60°C-80°C 또는 그 이상의 T<sub>m</sub> 으로, 생리학적 조건하에, 올리고뉴클레오티드를 표적으로 혼성화 하는 경우,

표적 폴리뉴클레오티드에 "특이적으로 혼성화"한다. 올리고머의 "Tm"은 상보적 폴리뉴클레오티드에 50% 혼성화하는 온도이다. Tm은 예를 들면 Miyada *et al.*, *Methods Enzymol.* **154**:94-107 (1987)에 기술된 바와 같은 생리 식염수 중에서 표준 조건하에 측정한다. 이러한 혼성화는 표적 서열에 안티센스 올리고머의 "거의" 또는 "실질적" 상보성 뿐만 아니라 정확한 상보성으로 일어날 수 있다.

[0066] 폴리뉴클레오티드는 두 개의 단일 가닥 폴리뉴클레오티드 사이에 반평형 구성으로 혼성화가 발생하는 경우에 서로 "상보적"인 것으로 기술된다. 상보성 (하나의 폴리뉴클레오티드가 서로 상보적인 정도)는 일반적으로 허용되는 염기쌍 형성 규칙에 따라 서로 수소 결합을 형성하는 것으로 기대되는 반대 가닥의 염기의 비율에 대하여 정량화할 수 있다.

[0067] 제1 서열은 제2 서열에 대하여 "안티센스 서열"이며, 단 폴리뉴클레오티드는 그의 서열이 제1 서열인 경우 생리적 조건하에 제2 폴리뉴클레오티드 서열에 결합하거나 제2 폴리뉴클레오티드 서열과 특이적으로 혼성화 한다.

[0068] 용어 "표적화 서열"은 RNA 게놈 내의 표적 서열에 상보적인 (추가로, 실질적으로 상보적인 것을 의미함) 올리고뉴클레오티드 유사체 내의 서열이다. 유사체 화합물의 전체 서열 또는 단지 일부가 표적 서열에 상보적일 수 있다. 예를 들면, 20개의 염기를 갖는 유사체에서, 단지 12-14개가 표적화 서열일 수 있다. 전형적으로, 표적화 서열은 유사체 내에 연속 염기로 구성되지만, 대안적으로 예를 들어 유사체의 반대쪽으로부터 함께 배치되는 경우 표적 서열을 포괄하는 서열을 구성하는 불연속 서열로 구성될 수 있다.

[0069] 표적 및 표적화 서열은 반평형 구성으로 혼성화가 발생하는 경우 서로 "상보적"인 것으로 기술된다. 표적화 서열은 표적 서열에 "거의" 또는 "실질적" 상보성을 가질 수 있으며 또한 본 명세서에 기술된 방법을 목적으로 작용하며, 즉 여전히 "상보적"일 것이다. 바람직하게는, 본 명세서에 기술된 방법에서 사용되는 올리고뉴클레오티드 유사체 화합물은 10개의 뉴클레오티드 중에서 표적서열과 많아야 하나의 미스매치를 갖고, 바람직하게는 20개 중에서 표적서열과 많아야 하나의 미스매치를 갖는다. 대안적으로, 사용된 안티센스 올리고머는 본 명세서에 기술된 전형적인 표적화 서열과, 적어도 90%의 서열 상동성을 갖고, 바람직하게는 95%의 서열 상동성을 갖는다. RNA 표적에 상보적 결합을 위하여 및 하기에 기술된 바와 같이, 구아닌 염기는 시토신 또는 우라실 RNA 염기에 상보적일 수 있다.

[0070] "헤테로듀플렉스" (heteroduplex)는 올리고뉴클레오티드 유사체와 표적 RNA의 상보적 부분 사이에 듀플렉스를 일컫는다. "뉴클레아제 내성 헤테로듀플렉스"는 헤테로듀플렉스가 이중 가닥 RNA/RNA 또는 RNA/DNA 복합체를 개열할 수 있는, RNAse H와 같은 세포 내 및 세포 외 뉴클레아제에 의해 생체내 분해에 실질적으로 내성이 있도록 안티센스 올리고머 또는 그의 상보적 표적에 안티센스 올리고머의 결합에 의해 형성된 헤테로듀플렉스를 일컫는다.

[0071] 약제는 세포막 사이의 수동적 확산 보다는 메카니즘에 의해 약제가 세포에 진입할 수 있을 때 "포유동물 세포에 의해 능동적으로 섭취된다". 약제는 예를 들면 ATP-의존성 운반 기전에 의한 포유동물 세포막 사이의 약제의 운반을 의미하는 "능동 수송"에 의해 또는 수송 단백질에 약제의 결합을 요구하는 수송 기전에 의한 세포막에 걸쳐 안티센스 약제의 수송을 의미하는 것으로 언급되는, 그 후 막사이의 결합 약제의 통과를 촉진하는 "촉진 수송"에 의해 수송된다.

[0072] 용어 "발현을 조절하는" 및/또는 "안티센스 활성"은 RNA의 발현 또는 번역을 간섭함으로써, 소정의 단백질의 발현을 증가시키거나 또는 더욱 전형적으로 감소시키는 안티센스 올리고머의 능력을 일컫는다. 감소된 단백질 발현의 경우에, 안티센스 올리고머는 소정의 유전자의 발현을 직접 차단할 수 있거나 또는 상기 유전자로부터 전사된 RNA의 촉진 파괴에 기여한다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 모르폴리노올리고머는 전자의 (입체 차단)기구를 통해 작용하는 것으로 여겨진다. 입체 차단성 올리고머를 위한 바람직한 안티센스 표적은 다른 영역이 모르폴리노 올리고머를 사용하여 성공적으로 표적화되었을 지라도 AGT 시작 코돈 영역, 스플라이스 부위, 스플라이스 부위에 밀접하게 인접한 영역 및 mRNA의 5'-비번역 영역을 포함한다.

[0073] "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 전형적으로 선택된 표적 핵산 서열의 번역을 억제함으로써, 원하는 치료효과를 생성시키기 위해 충분한, 단일 투여량으로서 또는 일련의 투여량의 일부로서 포유동물 대상체에게 투여된 안티센스 올리고머의 양을 의미한다.

[0074] 개체 (예를 들면 인간과 같은 포유동물) 또는 세포의 "치료"는 개체 또는 세포의 자연 과정을 변화시키기 위한 시도에서 사용되는 임의의 간섭 유형이다. 치료는 약학적 조성물의 투여를 포함하지만 이로 제한되지 않으며, 또한 예방적으로 수행되거나 또는 병리학적 사건의 개시 이후 또는 병인체와 접촉 이후에 수행될 수 있다.

[0075] II. 안티센스 올리고머

[0076] A. 보론산 또는 보론산 에스테르 부분을 포함하는 올리고머

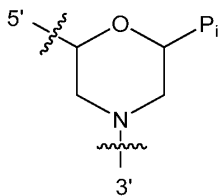
[0077] 상기에서 언급한 바와 같이, 본 발명의 한 실시형태는 보론산 또는 보론산에스테르 부분을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 유사체 (본 명세서에서는 "올리고머"로 언급됨)에 관한 것이다. 보론산은 탄수화물에 대해 특별한 친화성을 갖는 것으로 알려져 있다: 이들은 당내에 존재하는 1,2-디올 또는 1,3-디올 유닛에 공유, 이좌 (bidentate) 방식으로 결합한다. 따라서 보론산은 합성 핵틴으로 간주될 수 있다. 진핵 또는 원핵 세포의 표면은 보론산과의 반응에 이용가능한 많은 탄수화물 구조를 포함한다. 본 발명의 화합물은 세포표면 탄수화물, 인산염 헤드기 및 황산화 다당류에 공유 결합하는 것인 보론산 (또는 생체내에서 보론산을 개열하는 것으로 기대되는 보론산 에스테르)를 함유하는 안티센스 포스포로디아미데이트이며, 일단 결합되면, 본 발명의 화합물은 세포의 내부에 섭취 및 내재화한 하기 생물학적 작용이 일어나는 핵 및 세포질로 이동한다. 보론산(들) 부분의 존재는 매우 중요한 오랜 기간 기술적 과제 즉 세포 전달을 해결하는 것으로 기대된다. 본 발명의 화합물은 1) 세포막에 효율적으로 침투하여 세포질 및 핵으로 이동할 수 있으며, 2) 혈장 내에 오랜 잔류시간을 얻을 수 있으며, 따라서 신장에 의한 분비 및 신장내의 축적을 방지한다. 다양한 결합 유형 및 올리고머의 구조적 특징 및 성질들은 하기 논의에서 더욱 상세하게 기술된다.

[0078] 도 1 및 도 2는 본 발명의 올리고머의 실시예를 제공한다. 단순화를 위해, 기술된 올리고머는 전형적인 것보다 더 짧다. 전형적으로, 올리고머는 약 10 내지 약 30개의 서브유닛 (즉, 염기)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고머는 약 18 내지 약 25개의 서브유닛을 포함한다. 추가로, 도 1 및 2에서 제공된 실시예는 말단부에서 및 인터서브유닛 결합에서 보론산 접합체를 나타낸다. 본 발명의 실제 실시예 있어서, 보론산 (또는 에스테르) 부분은 5'-말단, 3'-말단 또는 그의 임의의 조합에 위치할 수 있다. 올리고머에서 보론산 또는 보론산 에스테르 접합체의 실제 숫자는 이들 접합체의 적어도 하나를 포함한다. 다양한 결합 유형 및 올리고머의 구조적 특징 및 성질들은 하기 논의에서 더욱 자세하게 기술된다.

[0079] 특정의 실시형태에서, 본 발명은 골격, 3'-말단 및 5'-말단을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 유사체로서, 상기 골격은 인터서브유닛 결합에 의해 결합된 모르폴리노 환 구조의 서열을 포함하고, 인터서브유닛 결합은 인접한 모르폴리노 환 구조의 5'-말단에 하나의 모르폴리노 환 구조의 3'-말단을 결합하고, 여기서 각각의 모르폴리노 환 구조는 상기 올리고뉴클레오타이드 유사체가 표적 핵산에 서열 특이적 방식으로 결합할 수 있도록 염기쌍 형성 부분에 결합되고, 상기 인터서브유닛 결합, 3'-말단 또는 5'-말단 중 적어도 하나가 본 명세서에 공유결합된 보론산 또는 보론산에스테르 부분을 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드 유사체를 제공한다.

[0080] 일부 실시예에서, 상기 올리고머는 공유 결합된 보론산 또는 보론산 에스테르 부분을 포함하는 적어도 하나의 결합 (보론-함유 결합)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 올리고머는 적어도 두 개의 연속적인 보론 함유 결합을 포함한다. 추가의 실시형태에서, 올리고머에서 결합의 적어도 5%는 보론 함유 결합이며, 예를 들면, 일부 실시형태에서 결합의 5% 내지 95%, 10% 내지 90%, 10% 내지 50% 또는 10% 내지 35%는 보론 함유 결합일 수 있다.

[0081] 다른 실시형태에서, 모르폴리노 환 구조의 적어도 하나는 하기 화학식 (i)을 갖는다.

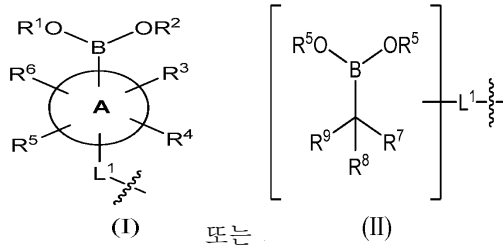


[0082] 상기 식에서,

[0083] 상기 식에서,  
 [0084] P<sub>i</sub>은 각각의 경우에 독립적으로 염기쌍 형성 부분이다.

[0085] 전술한 올리고뉴클레오타이드 유사체의 또 다른 실시형태에서, 보론산 또는 보론산 에스테르 부분은 각각의 경우에 독립적으로 하기 구조식 (I) 또는 (II)의 하나를 갖거나 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질

체 또는 호변이성질체이다.



[0086]

[0087]

[0088]

[0089]

[0090]

[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

[0096]

[0097]

[0098]

[0099]

[0100]

상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 H 또는 알킬이고, 여기서 R<sup>2</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup> 중 하나와 결합하여 환을 형성하며;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각의 경우에 독립적으로 부존재하거나, H, 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 니트로, 시아노 아미딜, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 아르알킬옥시카르보닐아미닐, 알킬옥시카르보닐아미닐, 아릴옥시카르보닐아미닐, -CO<sub>2</sub>H, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시이미노 또는 헤테로아릴이며, 여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup> 중 하나는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup> 중 다른 하나와 결합되어 카르복실릭 환 또는 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 또한 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup> 중의 하나는 R<sup>2</sup>와 결합하여 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각의 경우에 독립적으로 알킬 또는 알킬 아미노이며;

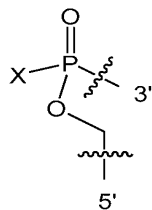
A는 각각의 경우에 독립적으로 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 환을 나타내며; 또한

L<sup>1</sup>은 각각의 경우에 독립적으로 알킬, 아릴, 하이드록시, 알콕시, 에테르, 아미노, 헤테로아릴, 인, 알킬아미노, 구아니디닐, 아미디닐, 아미드, 에스테르, 카르보닐, 설��파이드, 디설��파이드, 카르보닐, 카르바메이트, 포스포로디아미데이트, 포스포로아미데이트, 포스포로티오에이트, 피페라진, 포스포디에스테르 및 헤테로사이클릭 부분으로부터 선택된 부분들을 포함하는 길이 18개 하기의 원자의 임의의 링커이며,



은 인터서브유닛 결합, 3'-말단 또는 5'-말단의 하나에 L<sup>1</sup>의 공유결합 점을 나타낸다.

올리고뉴클레오타이드 유사체의 임의의 것에서, 인터서브유닛 결합은 하기 구조식 (III)을 갖거나 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체 또는 호변이성질체이다.



(III)

상기 식에서,

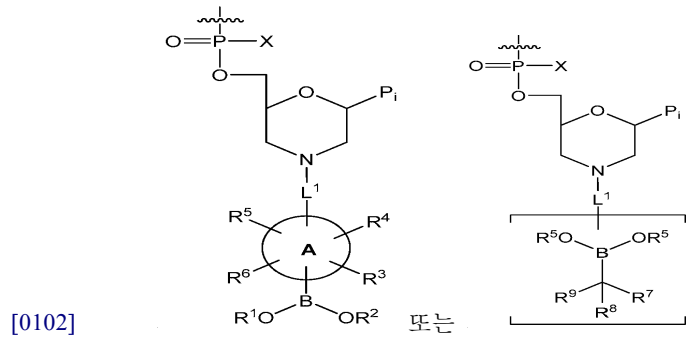
X는 각각의 경우에 독립적으로 구조식(I), 구조식(II) 또는 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>이고; 또한

R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>는 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

특정의 실시형태에서, 적어도 하나의 X는 구조식 (I) 또는 (II)이다. X가 구조식 (I) 또는 (II)인 경우, L1는

구조식 (III) 중의 P원자를 구조식 (I) 또는 (II)의 나머지에 공유결합하도록 링커로서 작용한다. 특정의 실시 형태에서, 적어도 하나의 X는  $-N(CH_3)_2$ 이다. 특정의 더욱 구체적인 실시 형태에서, X는 구조식 (I) 또는 (II) 또는  $-N(CH_3)_2$ 이며, 즉 구조식 (I) 또는 (II)가 아닌 각각의 X는  $-N(CH_3)_2$ 이다. 또 다른 실시 형태에서, 올리고뉴클레오타이드 유사체는 구조식(I) 또는 (II)를 포함하는 1 내지 5개의 인터서브유닛 결합을 포함하며, 예를 들면 일부 실시 형태에서, 1 내지 5개의 인터서브유닛 결합에서 X는 구조식 (I) 또는 (II)이다.

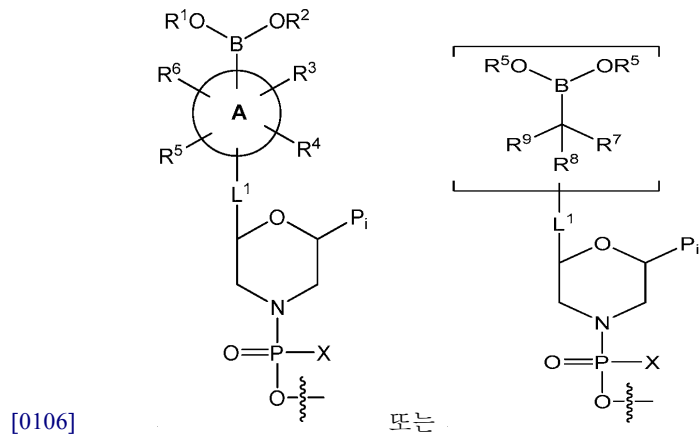
[0101] 특정의 실시 형태에서, 3'-말단은 (링커  $L^1$ 을 거쳐) 구조식 (I) 또는 구조식 (II)에 공유결합되며 또한 하기 구조식 (IV) 또는 (V)의 하나를 갖는다.



[0103] 상기 식에서,

[0104]  $P_i$ 은 염기쌍 형성 부분이다.

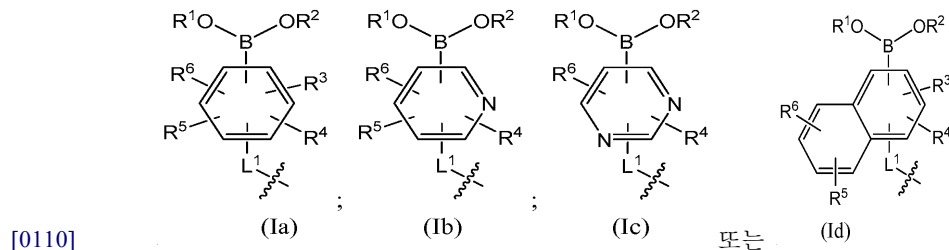
[0105] 다른 실시 형태에서, 5'-말단은 (링커  $L^1$ 을 거쳐) 구조식 (I) 또는 (II)에 공유결합되며 또한 하기 구조식 (VI) 또는 (VII)의 하나를 가진다:



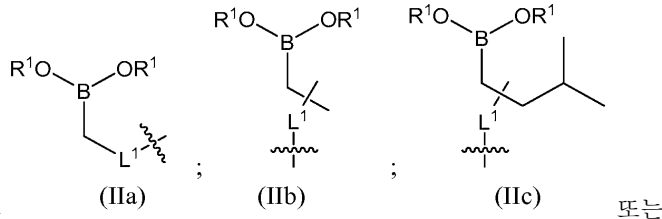
[0107] 상기 식에서,

[0108]  $P_i$ 은 염기쌍 형성 부분이다.

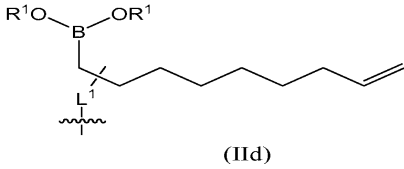
[0109] 또 다른 실시 형태에서, 구조식(I)는 하기 구조식 (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (Id)중의 하나를 갖는다:



[0111] 다른 실시형태는 구조식 (II)가 하기 구조식 (IIa), (IIb), (IIc) 또는 (IIId) 중의 하나를 갖는 예를 포함한다:

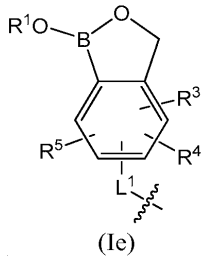


[0112]



[0113]

[0114] 구조식(I)의 상기 실시형태의 임의의 것에서, R<sup>2</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>의 하나와 결합하여 헤테로사이클릭 환을 형성한다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 구조식 (I)은 하기 구조식(Ie)을 갖는다:



[0115]

[0116] 구조식(I) 또는 (II)의 전술한 실시형태 중 임의의 것의 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 R<sup>1</sup>이 H이거나 또는 R<sup>2</sup>가 H이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 각각의 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H이다.

[0117] 상기의 또 다른 실시형태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 부존재하거나, H, 하이드록실, 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 니트로, 시아노 아미딜, 아미노, 알킬아미노, 아릴옥시카르보닐아미닐, -CO<sub>2</sub>H, 알킬옥시카르보닐, 알킬옥시이미노 또는 헤테로아릴이다.

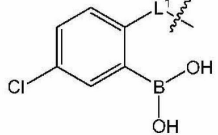
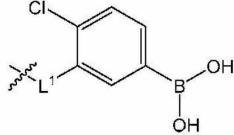
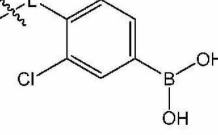
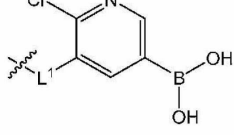
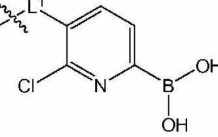
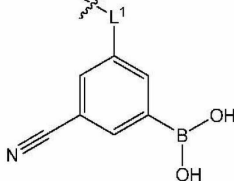
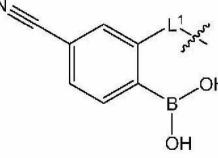
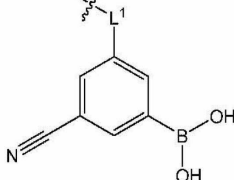
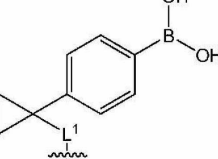
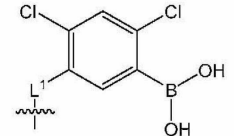
[0118] 상기의 더욱 구체적인 실시형태에서, 구조식 (I)은 하기 표 1에 나타난 것들 중 임의의 것으로부터 선택된 구조를 갖는다.

[0119] 표 1. 대표적인 보론-함유 부분

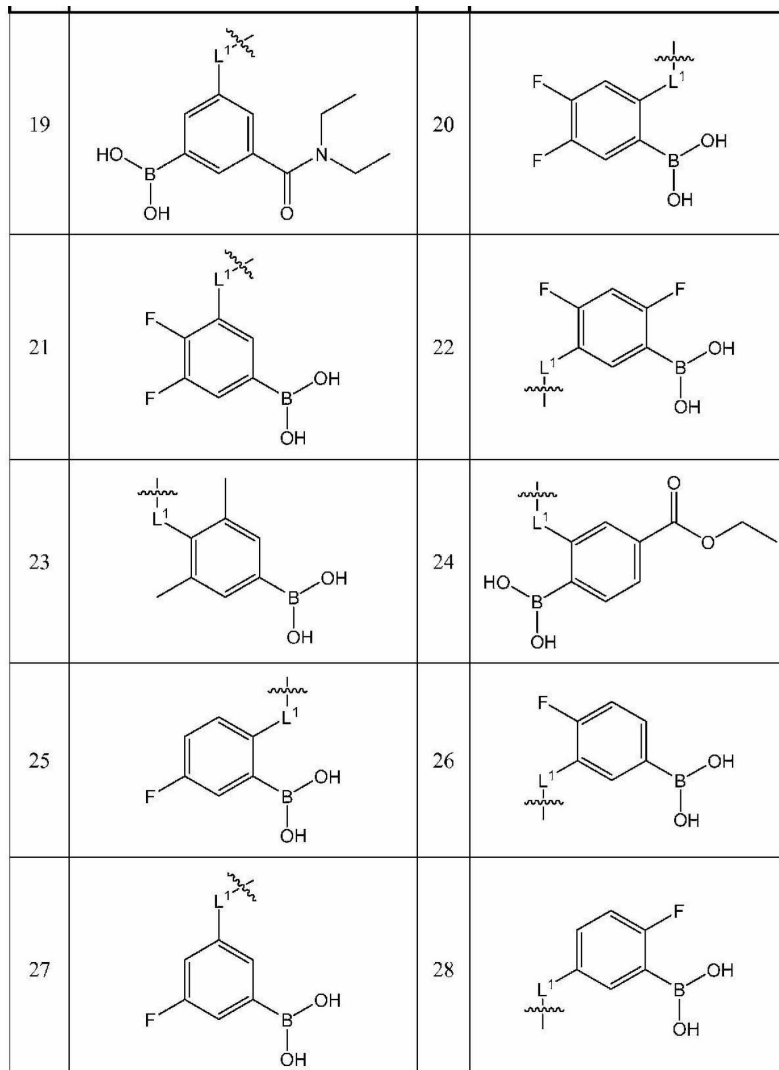
[0120]

번호	구조식	번호	구조식
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

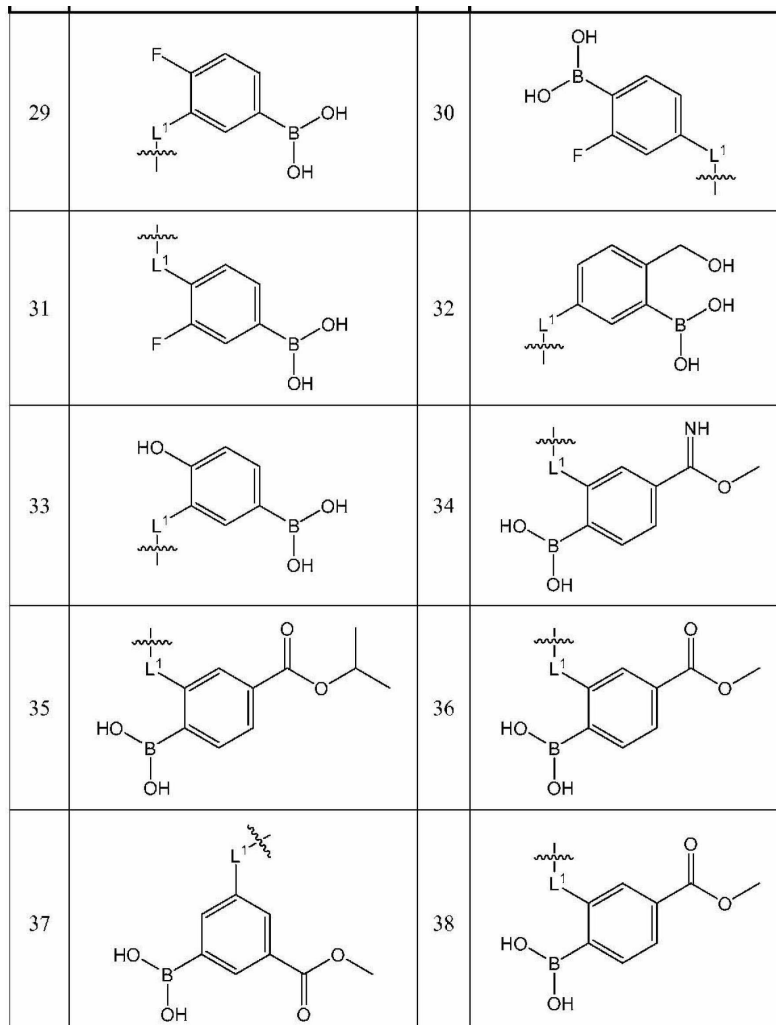
[0121]

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

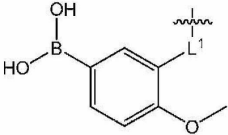
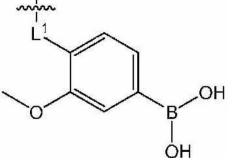
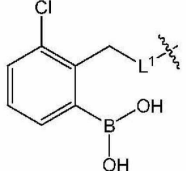
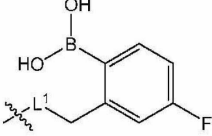

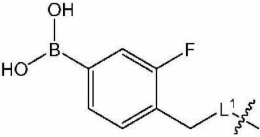
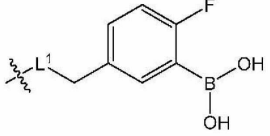

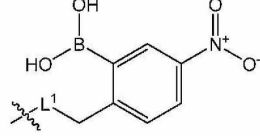
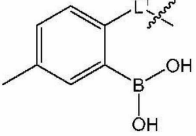
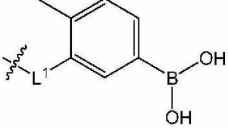
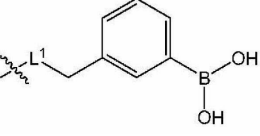
[0122]



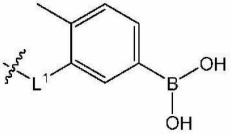
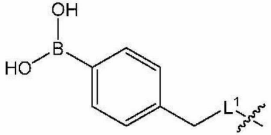
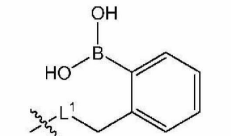
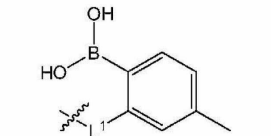
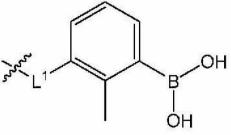
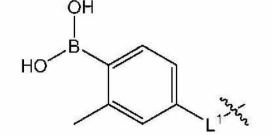
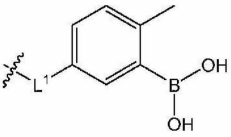
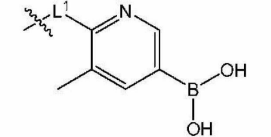
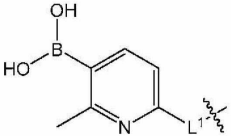
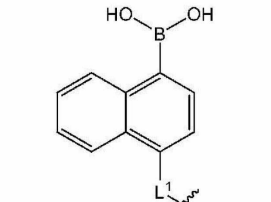
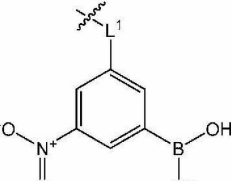
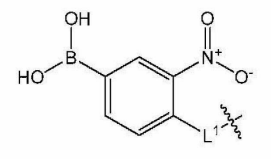
[0123]



[0124]

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

[0125]

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

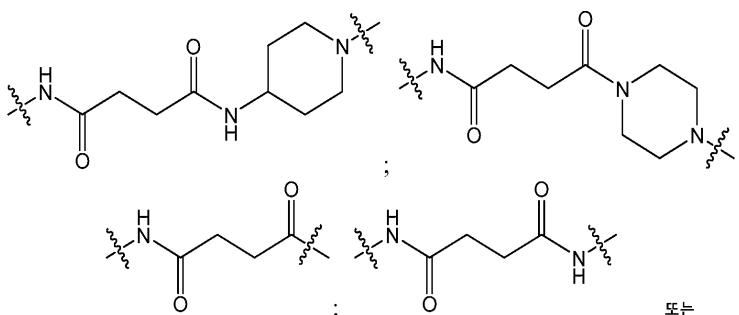
[0126]

63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73			

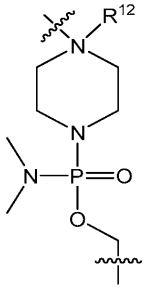
[0127]

[0128]

상기 언급한 바와 같이, 링커 L<sup>1</sup>은 선택적이며 또한 구조식 (I) 또는 (II)의 나머지 부분과 올리고뉴클레오티드 유사체의 인터서브유닛 결합, 3'-말단 또는 5'-말단 사이에 공유 결합점으로 작용한다. 링커의 실제 구조 및 길이는 공유결합 점을 제공하는 한 중요하지 않으며 또한 그의 표적 서열에 올리고뉴클레오티드 유사체의 결합을 간섭하지 않는다. 아마이드 결합은 올리고뉴클레오티드 유사체에 (I) 또는 (II)의 공유결합을 위한 용이한 방법을 제공하며, 또한 일부 실시형태에서, L<sup>1</sup>은 아마이드 결합을 포함한다. 다른 더욱 구체적인 실시형태에서, L<sup>1</sup>은 하기 구조식 중의 하나를 갖는다:



[0129]



[0130]

[0131]

상기 식에서,

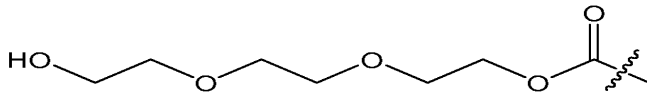
[0132]

R<sup>12</sup>는 부존재하거나, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0133]

상기 올리고머의 일부 실시형태에서, 3' 또는 5'-말단은 용해성을 개선하기 위해 특정 부위를 함유하도록 변형될 수 있다. 이러한 부분은 트리에틸렌 글리콜을 포함하며, 이것은 L1 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 결합될 수 있다. 따라서 일부 실시형태는 3' 또는 5'-말단에 공유결합된 하기 부분들을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함한다:

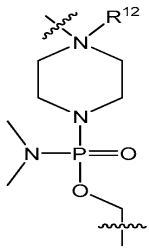
[0134]



[0135]

구체적 실시형태에서, 상기 트리에틸렌 글리콜 부분은 하기 L<sup>1</sup> 링커를 통해 5' 말단에 공유결합된다.

[0136]



[0137]

상기 실시형태 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 유사체 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물이 또한 고려된다. 약제학적 조성물은 하기에 더욱 상세하게 기술된다.

[0138]

B. 올리고머의 성질

[0139]

상기 언급한 바와 같이, 본 발명은 올리고머에 바람직한 성질들 (예를 들면, 양호한 세포 침투, 잔류 시간 등)을 부여하는 보론산 또는 보론산 에스테르 부분을 포함하는 올리고머에 관한 것이다. 특징의 실시형태에서, 상기 올리고머는 인터서브유닛 결합에 의해 결합된 모르폴리노 환 구조의 서열을 포함하는 골격을 포함하며, 이때 상기 인터서브유닛 결합은 인접한 모르폴리노 환 구조의 5' 말단에 하나의 모르폴리노 환 구조의 3'-말단을 결합하며, 여기서 각각의 모르폴리노 환 구조는 올리고머가 표적 핵산에 서열 특이적 방식으로 결합할 수 있도록 염기쌍 형성 부분에 결합된다. 모르폴리노 환 구조는 하기 구조식 (i)을 가질 수 있다:

[0140]

(i)

[0141]

상기 식에서, Pi는 각각의 경우에 독립적으로 염기쌍 형성 부분이다.

[0142]

각각의 모르폴리노 환 구조는, 전형적으로 치료되는 대상체에서 또는 세포에서 선택된 안티센스 표적에 혼성화하도록 고안된, 염기쌍 형성 부분의 서열을 형성하도록 염기쌍 형성 부분 (Pi)를 지지한다. 상기 염기쌍 형성

부분은 천연 DNA 또는 RNA (A, G, C, T 또는 U) 또는 유사체, 예를 들어 하이폭산틴 (뉴클레오시드 이노신의 염기 성분) 또는 5-메틸 시토신에서 발견된 퓨린 또는 피리미딘일 수 있다. 올리고머에 개선된 결합 친화성을 부여하는 유사체 염기가 또한 이용될 수 있다. 이와 관련하여 전형적인 유사체는 C5-프로피닐-변형 피리미딘, 9-(아미노에톡시)페녹사진(G-클램프) 등을 포함한다.

- [0143] 상기에서 정의한 바와 같이, 올리고머는 구조식 (I) 또는 (II)를 포함하는 하나 이상의 결합, 예를 들면 2 내지 5개 결합마다 약 1개 하기, 전형적으로 10개 결합마다 3 내지 5개를 포함하도록 본 발명의 측면에 따라 변형할 수 있다. 특정의 실시형태는 또한 구조식 (I) 또는 (II)를 포함하는 하나 이상의 결합을 포함한다.
- [0144] 하나의 실시형태에서, 구조식 (I) 또는 (II)를 포함하는 결합은 골격을 따라 배치된다. 일부 실시형태에서, 상기 올리고머는 그의 전체 길이를 따라 구조식 (I) 또는 (II) 결합을 포함하는 엄격히 교호적인 형태의 결합을 갖지 않는다. 상기 올리고머는 경우에 따라 5' 및/또는 3' 말단에 공유결합된 구조를 포함한다.
- [0145] 안티센스 적용에 사용하기 위한 올리고머는 일반적으로 약 10 내지 약 40 서브유닛, 더욱 바람직하게는 약 15 내지 약 25개 서브유닛 길이의 범위이다. 예를 들면, 안티센스 올리고머의 유용한 길이인 19 내지 20개 서브유닛을 갖는 본 발명의 올리고머는 이상적으로는 구조식 (I) 또는 (II)을 포함하는 2내지 7개, 예를 들면 4 내지 6개 또는 3 내지 5개의 결합을 가질 수 있다. 14 내지 15개의 서브유닛을 갖는 올리고머는 이상적으로는 구조식 (I) 또는 (II)를 포함하는 2 내지 5개, 예를 들면 3 또는 4개의 결합을 가질 수 있다.
- [0146] 안티센스 적용을 위한 일부 실시형태에서, 올리고머는 핵산 표적 서열에 100% 상보적일 수 있거나 또는 올리고머와 핵산 표적 서열 사이에 형성된 헤테로듀플렉스가 세포 뉴클레아제의 작용 및 생체내에서 일어날 수 있는 다른 양상의 분해를 견디기에 충분히 안정한 한, 예를 들면 변이체를 수용하도록 미스매치를 포함할 수 있다. 미스매치(mismatch)는, 존재한다면, 중앙에서보다 하이브리드 듀플렉스의 말단부를 향해 덜 불안정화된다. 허용된 미스매치의 수는, 듀플렉스 안정성의 잘 알려진 원칙에 따라, 올리고머의 길이, 듀플렉스 중의 G:C 염기쌍의 백분율 및 듀플렉스 중의 미스매치(들)에 따라 달라질 것이다. 이러한 안티센스 올리고머가 핵산 표적 서열에 100% 상보적일 필요는 없더라도, 핵산 표적의 생물학적 활성, 예를 들면 인코딩된 단백질(들)의 발현이 조절되도록 표적 서열에 안정하게 특이적으로 결합하는데 효과적이다.
- [0147] 올리고머와 표적 서열 사이에 형성된 듀플렉스의 안정성은 세포 효소 개열 (cleavage)에 대한 듀플렉스의 민감성 및 결합  $T_m$ 의 함수이다. 상보적 서열 RNA에 관하여 안티센스 화합물의  $T_m$ 은 통상적인 방법, 예를 들어 Hames *et al.*, *Nucleic Acid Hybridization*, IRL Press, 1985, pp.107-108에 기술되거나 또는 Miyada C.G. and Wallace R.B., 1987, *Oligonucleotide hybridization techniques*, *Methods Enzymol.* Vol. 154 pp. 94-107에 기술된 방법에 의해 측정한다.
- [0148] 일부 실시형태에서, 각각의 안티센스 올리고머는 체온 이상 또는 다른 실시형태에서 50°C 이상인, 상보적 서열 RNA에 대한 결합  $T_m$ 을 갖는다. 다른 실시형태에서,  $T_m$ 은 60-80°C 또는 그 이상 범위이다. 잘 알려진 원칙에 따르면, 상보적 기반 RNA 하이브리드에 관한 올리고머 화합물의  $T_m$ 은 듀플렉스 중에 G:C 대립 염기의 비를 증가시킴으로써 및/또는 헤테로듀플렉스의 길이 (염기쌍 내)를 증가시킴으로써 증가될 수 있다. 동시에, 세포 섭취를 최적화할 목적으로, 올리고머의 크기를 제한하는 것이 유리할 수 있다. 이 때문에, 20개 염기 또는 그 미만의 길이에서 높은  $T_m$  (50°C 또는 그 이상)을 나타내는 화합물은 일반적으로 높은  $T_m$ 값에 대해 20개 이상의 염기를 필요로 하는 것들보다 바람직하다. 일부 적용에 있어서, 예를 들면 더 긴 올리고머, 예를 들면 20 개 염기보다 더 긴 올리고머는 특정의 이점들을 가질 수 있다., 예를 들면, 특정한 실시형태에서, 더 긴 올리고머는 엑손 스킵핑(exon skipping) 또는 스플라이스 조절에 사용하기 위한 특수한 용도를 발견할 수 있다.
- [0149] 표적화 서열 염기는 정상 DNA 염기 또는 그의 유사체, 예를 들면 표적 서열 RNA 염기에 왓슨-크릭 염기쌍 형성을 할 수 있는 우라실 및 이노신일 수 있다.
- [0150] 올리고머는 또한 표적 뉴클레오티드가 우라실 잔기인 경우 아데닌 대신에 구아닌 염기를 도입할 수 있다. 이것은 표적 서열이 상이한 바이러스 종에 따라 변화하며 또한 소정의 뉴클레오티드 잔기에서 변화가 시토신 또는 우라실인 경우 유용하다. 변이성의 위치에서 표적화 올리고머 중에 구아닌을 이용함으로써, 우라실과 염기쌍을 형성 할 수 있는 구아닌의 잘 알려진 능력 (C/U:G 염기쌍 형성으로 명명됨)이 이용될 수 있다. 이들 위치에 구아닌을 도입함으로써, 단일 올리고머는 광범위한 RNA 표적 변이성을 효과적으로 표적화할 수 있다.
- [0151] 올리고머는 상이한 이성체 형태, 예를 들면 구조적 이성질체 (예를 들면, 호변이성질체)로 존재할 수 있다. 입체 이성질체에 관하여, 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있으며 또한 라세미체, 거울상이성질체가 풍부한 혼합물,

개개의 거울상 이성질체, 혼합물 또는 부분입체 이성질체 또는 개개의 부분입체 이성질체로서 발생할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 형태는 그의 혼합물을 포함하여 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상기 화합물은 또한 측 키랄성을 가질 수 있으며, 그 결과 아트로프 성질체가 될 수 있다. 더욱이, 상기 화합물의 결정성 형태의 일부는 본 발명에 포함되는 다형체로서 존재할 수 있다. 그 외에, 상기 화합물의 일부는 또한 물 또는 다른 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있다. 이러한 용매화물은 본 발명의 범위내에 유사하게 포함된다.

[0152] 본 명세서에 기술된 올리고머는 단백질의 생성 또는 바이러스의 복제를 억제하는 방법에서 사용될 수 있다. 따라서, 하나의 실시형태에서 이러한 단백질을 인코딩하는 핵산은 본 명세서에서 기술된 바와 같이 올리고머에 노출된다. 전술한 것의 추가 실시형태에서, 안티센스 올리고머는 단백질의 생성을 억제하는데 효과적인 위치에서 표적 핵산의 일부에 혼성화하는데 효과적인 서열을 형성하는 염기쌍 형성 부분 B를 포함한다. 하나의 실시형태에서, 상기 위치는 mRNA의 ATG 시작 코돈 영역, 프리-mRNA의 스플라이스 부위 또는 하기에 기술된 바이러스 표적 서열이다.

[0153] 하나의 실시형태에서, 올리고머는 표적 서열에 결합하는 것에 대하여 약 50°C 이상의 T<sub>m</sub>을 가지며 또한 포유동물 세포 또는 박테리아 세포에 의해 섭취된다. 모르폴리노 올리고머의 제조 및 성질은 하기에 및 미국특허 제 5,185,444호 및 WO/2009/064471에 상세하게 기술되어 있으며, 이들 각각은 본 명세서에서 전부 참고로 포함된다.

[0154] C. 올리고머의 제제 및 투여

[0155] 본 발명은 또한 기술된 올리고머의 제제 및 전달을 제공한다. 따라서 하나의 실시형태에서 본 발명은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 올리고머 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0156] 표적 핵산에 안티센스 올리고머의 효과적인 전달은 치료의 중요한 측면이다. 안티센스 올리고머 전달의 경로는 경구 및 비경구 경로를 포함하는 다양한 전신 경로, 예를 들면 정맥내, 피하, 복강내 및 근육내 뿐만 아니라 흡입, 경피 및 외용 전달을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적절한 경로는 당해 분야의 기술자에 의해 치료 중인 대상체의 증상에 적절한 것으로 결정할 수 있다. 예를 들면, 피부의 바이러스 감염 치료에서 안티센스 올리고머의 적절한 전달 경로는 외용 전달인 반면, 바이러스 호흡기 감염의 치료를 위한 안티센스 올리고머의 전달은 흡입이다. 올리고머는 또한 바이러스 감염 부위에 또는 혈류에 직접 전달할 수 있다.

[0157] 안티센스 올리고머는 생리학적으로 및/또는 약제학적으로 허용가능한 임의의 통상적인 부형제 중에 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 당해 분야의 기술자에 의해 사용되는 다양한 표준 약제학적으로 허용가능한 담체의 임의의 것을 포함할 수 있다. 그의 예는 식염수, 인산 완충 식염수(PBS), 물, 수성 에탄올, 에멀전, 예를 들어 오일/물 에멀전 또는 트리글리세라이드 에멀전, 정제 및 캡슐을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적절한 생리학적으로 허용가능한 담체의 선택은 선택된 투여방식에 따라 달라질 것이다.

[0158] 본 발명의 화합물 (예를 들어, 올리고머)는 일반적으로 유리산 또는 유리 염기로서 이용될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 산 또는 염기 부가염 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 유리 아미노 화합물의 산 부가염은 당해 분야에 잘 알려진 방법으로 제조할 수 있으며, 또한 유기 및 무기산으로부터 형성될 수 있다. 적절한 유기산은 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 메탄설폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 프로피온산, 타타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 만델산, 신남산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 글리콜산, 글루탐산 및 벤젠설폰산을 포함한다. 적절한 무기산은 염산, 브롬화 수소산, 황산, 인산 및 질산을 포함한다. 염기 부가염은 카르복실레이트 음이온으로 형성되는 염들을 포함하며 또한 유기 및 무기산과 함께 형성된 염들, 예를 들면 알칼리 및 알칼리 토금속 (예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 바륨 및 칼슘)으로부터 선택된 것들은 물론 마그네슘 이온 및 그의 치환된 유도체 (예를 들면, 디벤질암모늄, 벤질암모늄, 2-하이드록시에틸암모늄 등)을 포함한다. 따라서 화학식(I)의 "약제학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 임의의 및 모든 허용가능한 염 형태를 포함하는 것이다.

[0159] 그 외에, 전구약물이 또한 본 발명의 문맥 내에 포함된다. 전구약물은 이러한 전구약물이 환자에게 투여될 때 생체내에서 구조식(I)의 화합물을 방출하는 임의의 공유결합 담체이다. 전구약물은 일반적으로 일상적인 조작에 의해 또는 생체내에서 모 화합물을 생성시켜, 변형이 개월되는 방식으로 작용기를 변형시켜 제조된다. 전구약물은 예를 들면 본 발명의 화합물을 포함하며, 여기서 하이드록시, 아민 또는 설프히드릴기는 환자에게 투여되었을 때 개월되어 하이드록시, 아민 또는 설프히드릴기를 형성하는 임의의 기에 결합된다. 따라서 전구약물의 대표적인 예는 구조식(I)의 화합물의 아세테이트 (및 일반적으로 에스테르, 예를 들면 보론산 에스테르), 포르메

이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 추가로, 카르복실산 (-COOH)의 경우에, 에스테르, 예를 들면 메틸 에스테르, 에틸 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0160] 일부 경우에, 리포솜은 세포 내에 안티센스 올리고뉴클레오티드의 섭취를 촉진하기 위해 사용될 수 있다. (참조, 예를 들면, Williams, S.A., *Leukemia* 10(12):1980-1989, 1996; Lappalainen et al., *Antiviral Res.* 23:119, 1994; Uhlmann et al., 안티센스 올리고뉴클레오티드: 새로운 치료원칙, *Chemical Reviews*, Volume 90, No. 4, pages 544-584, 1990; Gregoriadis, G., Chapter 14, *Liposomes, Drug Carriers in Biology and Medicine*, pp. 287-341, Academic Press, 1979). 하이드로겔은 또한 예를 들면 WO 93/01286에 기술된 바와 같이 안티센스 올리고머 투여용 부형제로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 올리고뉴클레오티드는 마이크로스피어 또는 마이크로 입자로 투여될 수 있다 (참조, 예를 들면, Wu, G.Y. and Wu, C.H., *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432, 1987). 대안적으로, 안티센스 올리고머로 착화된 가스 충전 미세기포의 사용은 미국특허 제6,245,747호에 기술된 바와 같이 표적 조직에 대한 전달을 증강할 수 있다. 서방성 조성물이 또한 사용될 수 있다. 이들은 필름 또는 마이크로캡슐과 같은 성형품의 형태로 반투과성 고분자 매트릭스를 포함할 수 있다.

[0161] 하나의 실시형태에서, 안티센스 억제제는 특이적 바이러스의 복제를 억제하는데 효과적인 안티센스 약제와 바이러스 감염된 세포를 접촉시킴으로써 바이러스에 의한 숙주 동물의 감염을 치료하는데 효과적이다. 안티센스 약제는 적절한 약학 담체중에, 소정의 바이러스로 감염된, 포유동물 대상체, 예를 들면 인간 또는 가축에 투여된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는 숙주 내의 RNA 바이러스의 성장을 억제하는 것으로 사료된다. RNA 바이러스는 숙주의 정상 성장 또는 발달에 거의 또는 전혀 유해한 영향을 미치지 않고 제거되거나 수적으로 감소될 수 있다.

[0162] 본 방법의 한 가지 측면에서, 대상체는 인간 대상체, 예를 들면 국부적 또는 전신적 바이러스 감염을 갖는 것으로 진단된 환자이다. 환자의 증상은 또한 예를 들면 (1) 면역억제되거나, (2) 화상 피해자이거나, (3) 유치 카테터를 갖거나 또는 (4) 수술을 하려고 하거나 최근에 수술을 하였던 환자의 경우에, 본 발명의 안티센스 올리고머의 예방적 투여에 영향을 미친다. 하나의 바람직한 실시형태에서, 올리고머는 약제학적으로 허용가능한 담체 중에 함유된 포스포로아미데이트 모르폴리노이며 또한 경구적으로 전달된다. 또 하나의 바람직한 실시형태에서, 올리고머는 약제학적 담체 중에 함유된 포스포로디아미데이트이고 또한 정맥내(i.v.)에 전달된다.

[0163] 상기 방법의 다른 적용에서, 대상체는 가축동물, 예를 들면, 닭, 칠면조, 암소 또는 염소 등이며 또한 그 치료는 예방적 또는 치료적이다. 본 발명은 또한 상술한 유형의 항바이러스 안티센스 화합물의 치료량 하기의 양으로 보충된 식료 곡물을 함유하는 가축 및 가금류 조성물을 포함한다. 또한 치료량 하기의 수준의 항바이러스제로 보충된 식료곡물을 가축 및 가금류에 공급하는 방법에서 고려되며, 여기서 식료 곡물은 상술한 바와 같은 항바이러스성 올리고뉴클레오티드 조성물의 치료량 하기의 양으로 보충된다는 것이 개시된다.

[0164] 하나의 실시형태에서, 안티센스 화합물은 적어도 200-400nM 안티센스 올리고머의 최고 혈중농도를 초래 하는데 효과적인 양 및 방법으로 투여된다. 전형적으로, 1회 또는 그 이상의 투여량의 안티센스 올리고머가 일반적으로 약 1 내지 2주 동안 규칙적인 간격으로 투여된다. 경구투여를 위한 바람직한 투여량은 70kg당 약 1-1000 mg 올리고머이다. 일부의 경우에, 1000 mg 올리고머/환자 이상의 투여가 필요할 수 있다. 정맥내 투여의 경우, 바람직한 투여량은 70kg 당 약 0.5 mg 내지 1000 mg 올리고머이다. 상기 안티센스 올리고머는 단기간 동안 규칙적인 간격으로 예를 들면 2주 동안 매일 또는 그 미만으로 투여할 수 있다. 그러나 일부의 경우에, 올리고머는 장기간에 걸쳐 간헐적으로 투여된다. 투여는 항생물질의 투여 또는 다른 치료학적 치료를 수반하거나 또는 이와 동시에 할 수 있다. 상기 치료 요법은 치료중인 대상체의 면역분석, 다른 생화학 시험 및 생리적 검사의 결과를 기초하여 지시된 바와 같이 (투여량, 횟수, 경로 등) 투여할 수 있다.

[0165] 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 사용하는 유효한 생체내 치료 요법은 투여기간, 투여량, 투여횟수 및 투여경로는 물론 치료 중인 대상체의 증상 (즉, 예방적 투여 대 국부적 또는 전신적 감염에 대응하는 투여)에 따라 변화할 수 있다. 따라서 이러한 생체내 치료법은 흔히 최적 치료성적을 달성하기 위하여 투여량 또는 치료 요법에서 상응하는 조절 치료중 바이러스 감염의 특수한 유형에 적합한 시험에 의해 모니터링 필요가 있을 것이다. 치료는, 예를 들어 완전 혈구 측정(CBC), 핵산 검출방법, 면역진단 시험, 바이러스 배양 또는 헤테로듀플렉스의 검출과 같은 질환 및/또는 감염의 일반적 지표에 의해 모니터링할 수 있다.

[0166] 하나 이상의 RNA 바이러스의 성장을 억제하거나 제거함에 있어서, 본 발명의 생체내 투여된 항바이러스성 안티센스 올리고머의 효능은 안티센스 올리고머의 투여 전에, 투여 중에 및 투여 후에 대상체로부터 취한 생물학적 시료 (조직, 혈액, 뇨 등)로부터 결정될 수 있다. 이러한 시료의 분석은 (1) 당해 분야의 기술자들에게 알려진 절차들, 예를 들면 전기영동적 겔 이동성 분석을 사용하여 표적 및 비표적과의 헤테로듀플렉스 형성의 존재 또

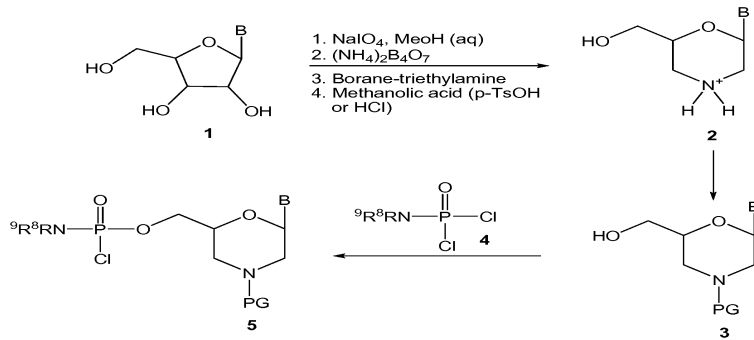
는 부존재를 모니터하고; (2) ELISA 또는 웨스턴 블롯법과 같은 표준 기술에 의해 측정시 바이러스성 단백질 생성량을 모니터하거나 또는 (3) 예를 들면 Spearman-Karber의 방법에 의해 바이러스 역가에 대한 효과를 측정하는 것을 포함한다. (참조, 예를 들면, Pari, G.S. et al., *Antimicrob. Agents and Chemotherapy* 39(5):1157-1161, 1995; Anderson, K.P. et al., *Antimicrob. Agents and Chemotherapy* 40(9):2004-2011, 1996, Cottral, G.E. (ed) in: *Manual of Standard Methods for Veterinary Microbiology*, pp. 60-93, 1978).

[0167] 일부 실시형태에서, 상기 올리고머는 포유동물 세포에 의해 능동적으로 섭취된다. 추가의 실시형태에서, 상기 올리고머는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 이러한 섭취를 촉진하기 위하여 수송 부위 (예를 들면, 수송 펩티드)에 접합될 수 있다.

[0168] D. 올리고머의 제조

[0169] 모르폴리노 서브유닛, 변형 인터서브유닛 결합 및 이들을 포함하는 올리고머는 실시예에 기술되고 또한 본 명세서에서 전부 참고로 인용되는 미국특허 제5,185,444호 및 제7,943,762호에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 모르폴리노 서브유닛은 하기와 같은 반응 도식 I에 따라 제조할 수 있다:

[0170] 반응 도식 I. 모르폴리노 서브유닛의 제조



[0171] B가 염기쌍 형성 부분을 나타내고 PG가 보호기를 나타내는 반응 도식 I에 관하여, 모르폴리노 서브유닛은 도시된 바와 같이 상응하는 리보뉴클레오시드(1)로부터 제조할 수 있다. 모르폴리노 서브유닛(2)은 필요에 따라 적절한 보호기 전구체, 예를 들면 염화 트리틸과 반응시켜 보호할 수 있다. 3' 보호기는 더욱 상세하게 기술된 바와 같이 일반적으로 고체상 올리고머 합성 도중에 제거된다. 염기 쌍 형성 부분은 고체상 올리고머 합성을 위해 적절히 보호할 수 있다. 적절한 보호기는 아데닌 및 시토신의 경우 벤조일, 구아닌의 경우 페닐아세틸 및 하이포산틴(I)의 경우 피발로일옥시메틸을 포함한다. 피발로일옥시메틸기는 하이포산틴 헤테로사이클릭 염기의 N1위 치상에 도입될 수 있다. 비보호된 하이포산틴 서브유닛이 사용될 수 있으며, 활성화 반응에서 수율은 염기가 보호될 때 훨씬 더 우수하다. 다른 적합한 보호기는 본 명세서에서 전부 참고로 인용되는 계류중인 미국출원 제 12/271,040호에 기술된 것들을 포함한다.

[0173] 활성화된 인 화합물 4와 3의 반응은 원하는 결합 부분 (5)를 갖는 모르폴리노 서브유닛을 생기게 한다. 구조식 4의 화합물은 당해 분야의 기술자들에게 알려진 다수의 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 이러한 화합물은 상응하는 아민 및 옥시염화인의 반응에 의해 제조할 수 있다. 이와 관련하여, 아민 출발물질은 당해 분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들면 실시예 및 미국특허 제7,943,762호에 기술된 방법들을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 도식이 타입(B)의 결합 (예를 들면, X는  $-NR^8R^9$ 이다)의 제조를 도시하고 있지만, 타입 (A)의 결합 (예를 들면, X는 디메틸아민이다)은 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

[0174] 구조식 5의 화합물은 인터서브유닛 결합을 포함하는 올리고머의 제조를 위한 고체상 자동화 올리고머 합성에서 사용될 수 있다. 이러한 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 간략하게, 구조식 5의 화합물은 고체 지지체에 링커를 함유하도록 5' 말단에서 변형될 수 있다. 예를 들면, 화합물 5는 L<sup>1</sup>을 포함하는 링커에 의해 고체 지지체에 결합될 수 있다. 전형적인 방법은 도 3 및 4에서 입증된다. 이러한 방식으로, 상기 올리고는 올리고머 합성이 완료되고 상기 올리고머가 고체 지지체로부터 전달된 후에 5' 말단 변형을 포함할 수 있다. 일단 지지되면, 5(예를 들면, 트리틸)의 보호기가 제거되고 유리 아민은 구조식 5의 제2 화합물의 활성화된 인 부분과 반응한다. 이러한 순서는 원하는 길이의 올리고가 얻어질 때까지 반복된다. 5' 변형을 원하는 경우에 5' 말단에서 보호기는 제거되거나 잔류할 수 있다. 상기 올리고는 임의 다수의 방법을 사용하여 고체 지지체로부터 제거할 수 있으며,

예를 들면, 염기로 처리하여 고체 지지체에 대한 결합을 개열할 수 있다.

[0175] 보론산 또는 보론산 에스테르 부분을 함유하는 모르폴리노 올리고머의 제조는 실시예에서 더욱 자세하게 기술된다. 일반적으로, 보론산 (또는 에스테르) 부분은 당해 분야에 알려진 방법에 따라 제조된다. 적절한 결합, 예를 들면 카르복실산-함유 부분은 보론산 부분에 공유적으로 부착된다. 이어서 보론산 부분의 접합은 유리 아민을 함유하는 올리고머의 존재하에 적절한 활성화제 (예를 들면, EDC 등)로 보론산을 활성화시킴으로써 완료된다.

[0176] E. 올리고머에 의한 질환의 치료방법

[0177] 다른 실시형태에서, 본 발명은 청구범위의 청구항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드 유사체의 치료학적 유효량을 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물 대상체의 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0178] 본 발명은 또한 단백질을 인코딩하는 핵산을 본 명세서에서 기술된 바와 같은 올리고머에 노출시키는 것을 포함하는 단백질 생성 억제 방법을 제공한다. 따라서 하나의 실시형태에서, 이러한 단백질을 인코딩하는 핵산은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 보론산 또는 보론산 에스테르 부분을 포함하는 안티센스 올리고머에 노출되며, 여기서 염기쌍 형성 부분 Pi는 단백질의 생성을 억제하는데 효과적인 위치에서 핵산의 일부를 혼성화 하는데 효과적인 서열을 형성한다. 상기 올리고머는 예를 들면 mRNA의 ATG 시작 코돈 영역, 프리-mRNA의 스플라이스 부위 또는 하기에 기술된 바와 같은 바이러스 표적 서열을 표적화할 수 있다.

[0179] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 염기쌍 형성 부분을 지지하는, 인터서브 유닛 결합에 의해 결합된, 모르폴리노 서브유닛의 서열을 갖는 올리고머의 안티센스 활성을 증가시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 올리고머를 적어도 하나의 보론산 또는 보론산 에스테르 부분으로 변형시키는 것을 포함한다.

[0180] 일부 실시형태에서, 안티센스 활성의 증가는 하기 (i) 또는 (ii)에 의해 입증될 수 있다:

[0181] (i) 안티센스 올리고머의 그의 표적서열에 대한 결합이 인코딩된 단백질에 대한 번역 시작코돈을 차단하는데 효과적인 경우, 상응하는 비변형된 올리고머에 의해 제공되는 것과 비교하여, 인코딩된 단백질의 발현의 감소 또는

[0182] (ii) 안티센스 올리고머의 그의 표적 서열에 대한 결합이 정확하게 스플라이싱 되었을 때 프리-mRNA 내의 이상 스플라이싱 부위를 차단하는데 효과적인 경우, 상응하는 비변형된 올리고머에 의해 제공되는 것과 비교하여, 인코딩된 단백질의 발현의 증가. 이들 효과의 측정에 적합한 분석은 하기에 추가로 기술된다. 하나의 실시형태에서, 변형은 무세포 번역 분석, 세포 배양물내의 스플라이스 수정 번역 분석 또는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 기능 동물 모델 시스템의 스플라이스 수정 증가에서 이러한 활성을 제공한다. 하나의 실시형태에서, 활성은 적어도 2개, 적어도 5개 또는 적어도 10개의 인자에 의해 증가된다.

[0183] 본 발명의 올리고머의 다양한 예시적 적용들이 하기에 설명된다. 이러한 설명은 어떤 식으로든지 본 발명을 제한하는 것이 아니고 본 명세서에 기술된 변형 인터서브유닛 결합을 포함하는 올리고머를 사용하여 대응할 수 있는 인간 및 동물 질환 증상의 범위를 예시하는 역할을 한다.

[0184] 1. 신경근육 질환

[0185] 특정의 실시형태에서, 상기 질환은 신경근육 질환, 예를 들면 뒤시엔누(Duchenne)형 근육 이영양증이다. 일부 실시형태에서, 신경근육 질환을 치료하기 위한 올리고뉴클레오티드는 하기 (a) 및 (b)로 이루어진 군에서 선택될 수 있다:

[0186] (a) 이전에 기술된 바와 같이 근육쇠약 증상을 치료하기 위한, 서열번호 1로 표시되는 인간 미오스타틴 mRNA의 표적영역에서 적어도 12개의 연속하는 염기에 상보적인 염기서열을 갖는 인간 미오스타틴에 대해 표적화된 안티센스 올리고머 (참조, 예를 들면 본 명세서에서 참고로 포함되는 미국특허출원 제12/493,140호; 및 PCT 공보 WO 2006/086667). 전형적인 쥐 표적화 서열은 서열번호 2-4로 표시된다.

[0187] (b) 이전에 기술된 바와 같이 MDM을 치료하기 위한, 이영양증 단백질의 부분적 활성을 복원하기 위해 서열번호 5-18 및 39로부터 선택된 서열을 갖는 PMO와 같은 DMD 단백질 (이상영양)에서 엑손 스킵핑을 생성할 수 있는 안티센스 올리고머 (참조, 예를 들면, PCT 공보 WO/2010/048586 및 WO/2006/000057 또는 미국특허공개 제

09/061960호, 이들 모두 본 명세서에서 참고로 포함됨).

- [0188] 여러 가지 다른 신경근육 질환은 본 발명의 올리고머를 사용하여 치료할 수 있다. 척추 근육위축증 (SMA) 및 근육 긴장성 이상영양(DM)을 치료하는 전형적인 화합물은 하기에서 기술된다.
- [0189] SMA는 척추에서 알파 운동 뉴런의 만성 상실이 원인이 되는 상염색체 열성질환이며 또한 어린이 및 성인에게 모두 영향을 미칠 수 있다. 생존 모터 뉴런 (SMN)의 발현의 감소는 상기 질환과 관련되어 있다 (Hua, Sahashi et al. 2010). SMA 원인이 되는 변이는 SMN1 유전자 내에 위치하지만, 이원성 유전자 SMN2는 엑손 7 (델타 7 SMN2)이 없는 대체 스플라이스 형태로부터 발현된 경우 SMN1의 상실을 보상함으로써 생존 가능할 수 있다. 인트론 6, 엑손 7 및 인트론 7로 표적화된 안티센스 화합물은 모두 다양한 정도로 엑손 7 내포를 유발하는 것으로 나타났다. 인트론 7로 표적화된 안티센스 화합물은 특정의 실시형태에서 사용된다 (참조, 예를 들면 PCT공보 WO/2010/148249, WO/2010/120820, WO/2007/002390 및 미국특허 제7838657호). SMN2 전구체 mRNA (pre-mRNA)를 표적화하고 개선된 엑손 7 내포를 유발하는 전형적인 안티센스 서열은 서열번호 19-21로서 하기에 열거된다. 본 명세서에서 기술된 보론산 또는 보론산 에스테르 부분을 사용하는 이들 올리고머의 선택된 변형은 당해 분야에 알려진 것들과 비교하여 개선된 특성들을 갖는 것으로 사료된다. 더욱이, SMN2 유전자의 인트론 7로 표적화되고 본 발명의 특징을 포함하는 임의의 올리고머는 엑손 7 내포를 유발하는 잠재성을 가지며 또한 SMA 환자들에게 치료 효과를 제공하는 것으로 사료된다. 근육 긴장성 이영양증 타입 1 (DM1) 및 타입 2 (DM2)는 신경근육 변성을 유도하는 독성 RNA의 발현에 기인하는 우성 유전성 장애이다. DM1 및 DM2는 각각 전사 근육 이영양증 단백질 키나제(DMPK) 및 핑거 아연 단백질 9 (ZNF9)의 3'-UTR 및 인트론 1 영역에서 긴 폴리 CUG 및 폴리CCUG 반복과 연관되어 있다 (참조, 예를 들면 WO2008/036406). 정상 개체들은 무려 30 개의 CTG 반복을 가지지만, DM1 환자들은 50 내지 수천 개 범위의 반복을 갖는다. 질환의 중증도 및 발병 연령은 반복 수와 관련되어 있다. 성인기에 발병한 환자들은 더 가벼운 증상을 보이며 또한 100 개 미만의 반복을 가지며, 청소년기에 발병한 DM1 환자들은 무려 500 개의 반복을 가지며 또한 선천성 사례는 통상 일천 개의 CTG 반복을 가진다. CUG 반복을 함유하는 확장된 전사는 2차 구조를 형성하며, 핵병소 및 분리된 RNA-결합 단백질(RNA-BP) 형태로 핵내에 축적된다. 여러가지 RNA-BP는 머슬블라인드(muscleblind) 유사 (MBNL) 단백질 및 CUG-결합 단백질(CUGBP)을 포함하는 질환에 연루되어 있다. MBNL 단백질은 광수용체 및 근육분화에 필요한 초파리 머슬블라인드((Drosophila muscleblind) (Mbl) 단백질에 상동성이 있다. MBNL 및 CUGBP는 심장 트로포닌 T (cTNT), 인슐린 수용체 (IR) 및 근육 특이적 염소 채널(C1C-1)과 같은 DM1에 영향을 미치는 전사물의 길항 스플라이스 조절인자로서 확인되었다.
- [0190] DMPK 유전자의 확장된 반복으로 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오티드는DM1의 동물 모델에서 RNA-BP 분리를 대체할 수 있고, 근육 긴장증을 반전시킬 수 있는 것으로 알려져 있다 (WO2008/036406). 본 발명의 특징들을 포함하는 올리고머는 DM1 및 DM2 환자에게 개선된 활성 및 치료 능력을 제공하는 것으로 고려된다. 상기에 기술된 폴리CUG 및 폴리 CCUG 반복으로 표적화된 전형적인 서열은 하기에서 서열번호 22-38로 나열되고 또한 본 명세서에서 전부 참고로 포함되는 미국특허출원 제13/101,942호에 추가로 설명되어 있다.
- [0191] 신경근육 장애를 치료하기 위한 본 발명의 추가적인 실시형태가 고려되고 또한 다른 DNA 반복 불안정성 유전적 장애를 치료하기 위해 고안된 올리고머를 포함한다. 이들 질환은 WO2008/018795에 기술된 바와 같은 헌팅톤병, 소뇌 운동 실조증, X-결합 구척수성 근위축증(spinal and bulbar muscular atrophy) 및 척수 소뇌성 운동실조 타입 10 (SCA10)을 포함한다.

[0192] 표 2. 전형적인 올리고머뉴클레오티드 서열

명칭	서열 (5'에서 3')	서열 번호
huMSTN 표적	GAAAAAGATTATATTGATTTTAAAAATCATGCAAAAACGCAACTCTGTGTT	1
muMSTN25-104	CATACATTTGCAGTTTTTGCATCAT	2
muMSTN25-183	TCATTTTTAAAAATCAGCACAATCTT	3
muMSTN25-194	CAGTTTTTGCATCATTTTTAAAAATC	4
Exon44-A	GATCTGTCAAAATCGCCITGCAGGTAA	5
Exon44-B	AAACTGTTTCTGTAGCCAC	6
Exon44-C	TTGTGCTTTTCTGAGAAAACGTTCA	7
Exon45-A	CTGACAACAGTTTGCCTGCCCAA	8
Exon45-B	CCAAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	9
Exon45-C	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCTGCT	10
Exon50-A	CTTACAGGCTCCAATAGTGGTCAGT	11
Exon50-B	CCACTCAGAGCTCAGATCTTCTAACTCC	12
Exon50-C	GGGATCCAGTATACTTACAGGCTCC	13
Exon51-A	ACATCAAGGAAGATGGCATTCTAGTTGG	14
Exon51-B	CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG	15
Exon51-C	GAGCAGGTACCTCCAACATCAAGGAA	16
Exon53-A	CTGAAGGTTCTTGTACTTCTATCC	17
Exon53-B	TGTTCTGTACTTCTATCCACTGATTCTGA	18
SMN2-A	CTTTCATAATGCTGGCAG	19
SMN2-B	CATAATGCTGGCAG	20
SMN2-C	GCTGGCAG	21
CAG 9mer	CAG CAG CAG	22
CAG 12mer	CAG CAG CAG CAG	23
CAG 15mer	CAG CAG CAG CAG CAG	24
CAG 18mer	CAG CAG CAG CAG CAG CAG	25
AGC 9mer	AGC AGC AGC	26
AGC 12mer	AGC AGC AGC AGC	27
AGC 15mer	AGC AGC AGC AGC AGC	28
AGC 18mer	AGC AGC AGC AGC AGC AGC	29
GCA 9mer	GCA GCA GCA	30
GCA 12mer	GCA GCA GCA GCA	31
GCA 15mer	GCA GCA GCA GCA GCA	32
GCA 18mer	GCA GCA GCA GCA GCA GCA	33
AGC 25mer	AGC AGC AGC AGC AGC AGC AGC AGC A	34
CAG 25mer	CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG C	35
CAGG 9mer	CAG GCA GGC	36
CAGG 12mer	CAG GCA GGC AGG	37
CAGG 24mer	CAG GCA GGC AGG CAG GCA GGC AGG	38
M23D	GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT	39

[0193]

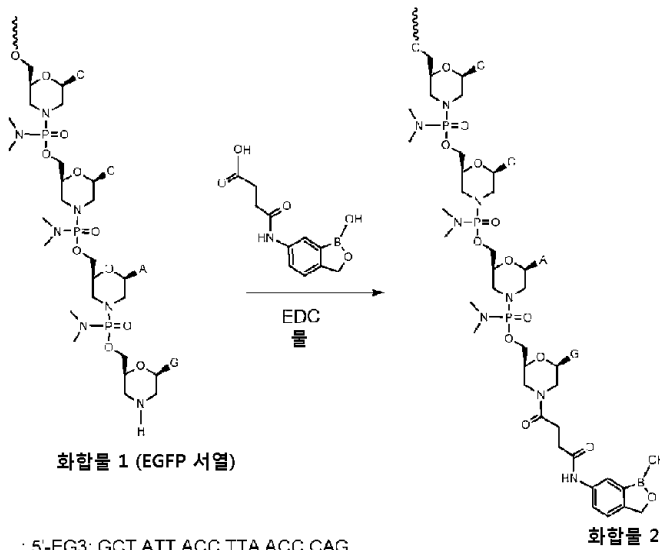
[0194] 실시예

[0195] 별도로 언급이 없는 한, 모든 화학물질은 Sigma-Aldrich-Fluka로부터 입수하였다. 벤조일 아데노신, 벤조일 시 티딘 및 페닐아세틸 구아노신은 영국 Carbosynth Limited로부터 입수하였다.

[0196] 본 명세서에서 기술된 바와 같은 PMO 및 추가의 변형을 포함하는 PMO의 합성은 당해 분야에 알려지고 또한 미국특허 제5,698,685호; 제5,217,866호; 제5,142,047호; 제5,034,506호; 제5,166,315호; 제5,185,444호; 제 5,521,063호; 및 제5,506,337호, 미국특허출원공개 제2009/0131632호; 제2009/0131624호; 및 제2012/0065169호; 및 PCT공개번호 WO/2009/064471호에 기술된 방법들을 사용하여 수행하였다. 이들 특허문헌들은 모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 도입된다.

[0197] 실시예 1

[0198] 5'-말단에 보론산의 접합



EGFP 서열 : 5'-EG3: GCT ATT ACC TTA ACC CAG

( 서열번호 40 )

[0199]

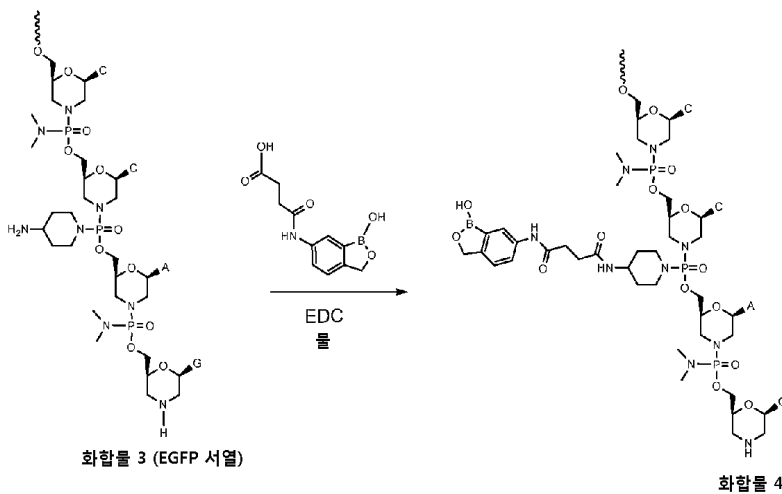
[0200] 화합물 1, EGFP 서열을 갖는 5-EG3-PMO (EG3 = 트리에틸렌 글리콜)(3'-유리 염기, 30 mg, 4.8 mmol)을 실온에서 물(500 mL) 중에 용해한다. 본 명세서에 WJ Lennarz and HR Snyder, Journal of the American Chemical Society (1960), 82, 2172의 방법에 의해 제조된 EDC (4 mg, 24 mmol) 및 N-숙시닐-5-아미노보로노프탈라이드 (6 mg, 24 mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물은 실온에서 18 시간 동안 교반시킨다. 반응 진행은 LC-MS (ESI)로 모니터링한다.

[0201] 완료 시에, 물(1.5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 이 용액을 SPE 칼럼(2 cm)상에 부하한다. 칼럼을 물 (3 x 2mL)로 행군다. 생성물인 화합물 2를 물 (6mL) 중의 45% 아세토니트릴로 용리한다. PMO-BA 화합물을 함유하는 분획은 UV 광학밀도 측정으로 동정하였다. 생성물을 동결건조로 분리한다. 순도 및 동일성은 MALDI-MS, LC-MS (ESI) 및 HPLC (C-18 및/또는 SAX)로 측정한다.

[0202] 5'-말단에 보론산 또는 보론산 에스테르 부분의 접합은 유사한 방식으로 수행한다.

[0203] 실시예2

[0204] 보론산 인터유닛 결합을 함유하는 PMO의 제조



EGFP 서열 : 5'-EG3: GCT ATT ACC TTA ACC CAG

( 서열번호 40 )

[0205]

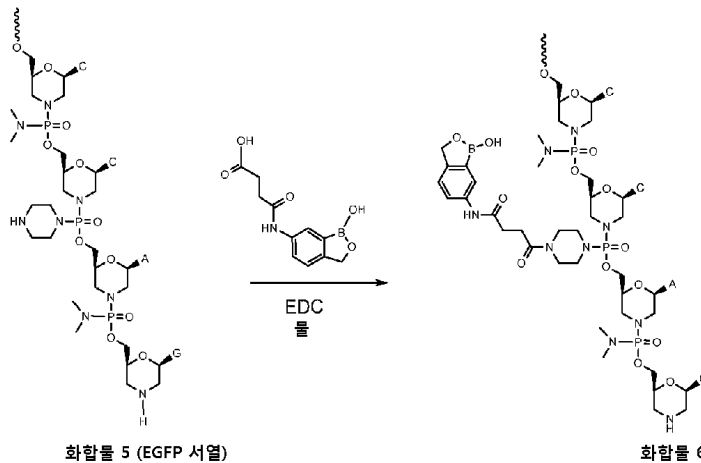
[0206] 화합물 3 (3'-유리염기, 30 mg, 4.8 mmol)을 미국공보 제2012/0065169호에 기술된 바와 같이 제조하고 실온에서 물(500 mL)에 용해한다. 본 명세서에 WJ Lennarz and HR Snyder, Journal of the American Chemical Society (1960), 82, 2172의 방법에 의해 제조된 EDC (4 mg, 24 mmol) 및 N-숙시닐-5-아미노보로노프탈라이드 (6 mg, 24 mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반시킨다. 반응 진행은 LC-MS (ESI)로 모니터링한다.

[0207] 완료시에, 물(1.5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 이 용액을 SPE 칼럼(2 cm)상에 부하한다. 칼럼을 물(3 x 2mL)로 행구었다. 생성물인 화합물4를 물 (6 mL)중의 45% 아세토니트릴로 용리한다. PMO-BA 화합물을 함유하는 분획은 UV 광학 밀도 측정으로 동정한다. 생성물은 동결건조에 의해 분리한다. 순도 및 동일성은 MALDI-MS, LC-MS (ESI) 및 HPLC (C-18 및/또는 SAX)로 측정한다.

[0208] 3'-모르폴리노는 3'-말단에 보론산 부분의 임의의 원하지 않는 결합을 피하기 위하여 보호될 수 있다 (예를 들면, 트리틸).

[0209] 실시예 3

[0210] 보론산 인터서브유닛 결합을 함유하는 PMO의 제조



EGFP 서열 : 5'-EG3: GCT ATT ACC TTA ACC CAG

( 서열번호 40 )

[0211] 화합물 5 (3'-유리염기, 30 mg, 4.8 mmol)는 미국특허 제7,943,762호에 기술된 바와 같이 제조하고 실온에서 물 (500 mL) 중에 용해한다. 본 명세서에 WJ Lennarz and HR Snyder, Journal of the American Chemical Society (1960), 82, 2172의 방법에 의해 제조된 EDC (4 mg, 24 mmol) 및 N-숙시닐-5-아미노보로노프탈라이드(6 mg, 24 mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시킨다. 반응 진행은 LC-MS (ESI)로 모니터링한다.

[0213] 완료시에 물(1.5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 이 용액을 SPE 칼럼 (2 cm)상에 부하한다. 칼럼을 물(3 x 2mL)로 행구다. 생성물인 화합물 6을 물(6 mL) 중에 45% 아세토니트릴로 용리한다. PMO-BA를 함유하는 분획을 UV 광학 밀도 측정으로 동정한다. 생성물을 동결건조로 분리한다. 순도 및 동일성은 MALDI-MS, LC-MS (ESI) 및 HPLC (C-18 및/또는 SAX)로 측정한다.

[0214] 3'-모르폴리노는 3'-말단에 보론산 부분의 임의의 원치않는 결합을 피하기 위하여 보호될 수 있다 (예를 들면, 트리틸).

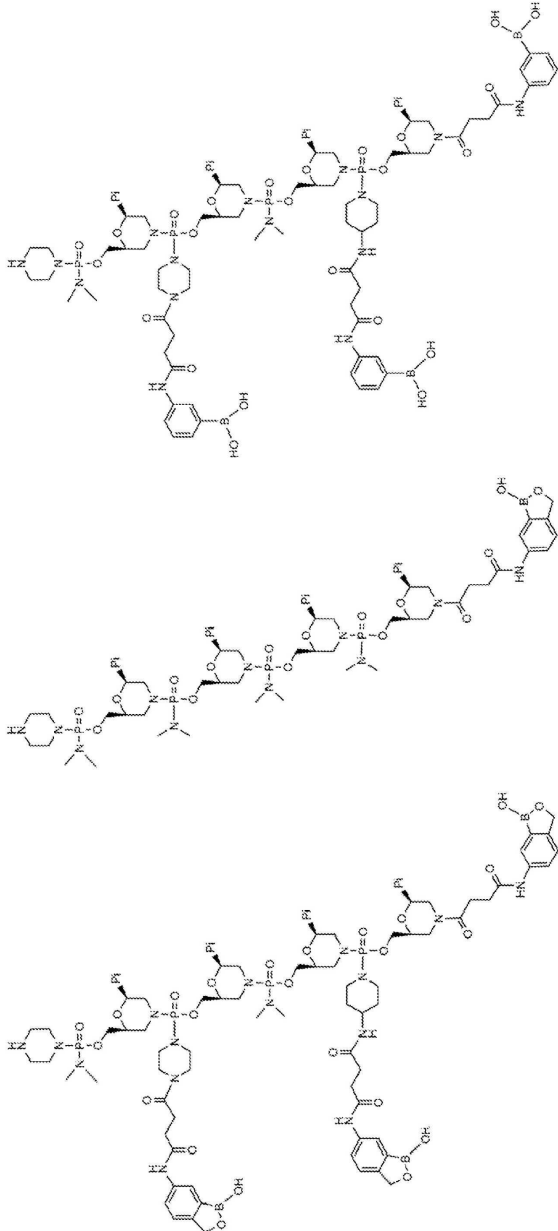
[0215] 2012년 3월 20일자 출원된 미국가특허출원 제61/613,385호의 기술내용이 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함된다.

[0216] 상기에 기술된 다양한 실시형태는 결합하여 추가의 실시형태를 제공할 수 있다. 본 명세서에 인용되고 및/또는 출원 데이터 시트에 나열된 미국특허, 미국특허출원공보, 미국특허출원, 외국특허, 외국특허출원 및 비특허 공보는 이들의 전문이 본 명세서에서 참고로 포함된다. 실시형태의 측면들은 필요에 따라 다양한 특허, 출원 및 공보들을 이용하여 변형함으로써 추가의 다른 실시형태를 제공할 수 있다. 상술한 설명을 참조하여 실시형태에

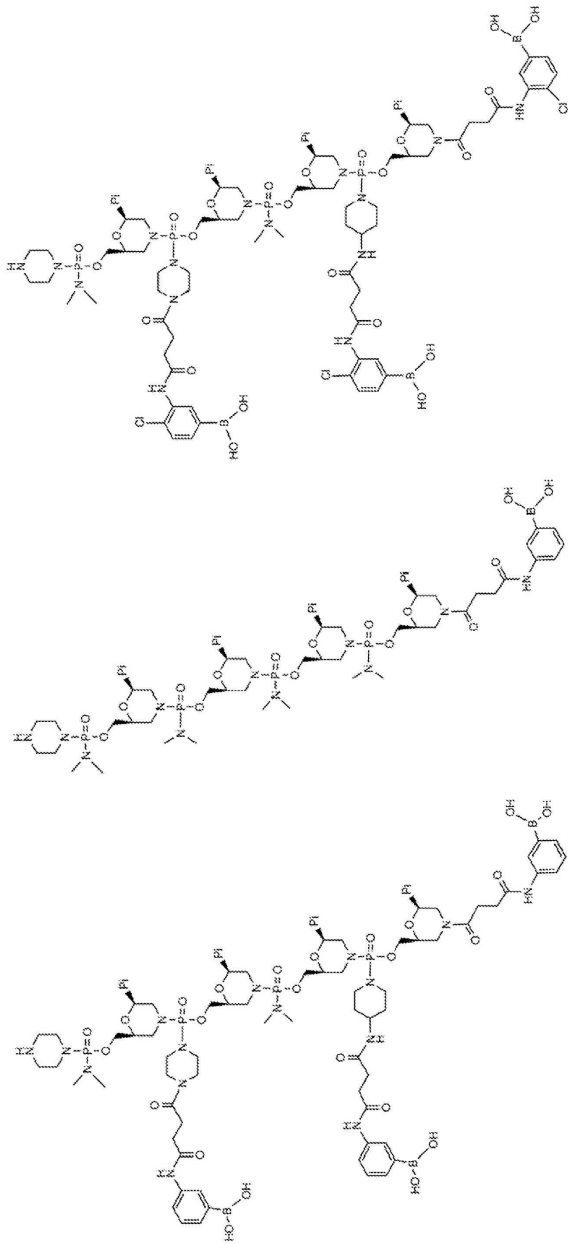
대한 이러한 변화 및 다른 변화가 이루어질 수 있다. 일반적으로, 전술한 특허청구범위에서, 사용된 용어들은 본 명세서 및 특허청구범위에서 기술된 특정 실시형태로 특허청구범위를 제한하는 것으로 해석해서는 아니되며, 이러한 청구범위에서 청구된 것과 균등물의 전 범위에 따라 모든 가능한 실시형태를 포함하는 것으로 해석하여야 한다. 따라서 특허청구범위는 본 설명으로 제한되지 않는다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

<110> Sarepta Therapeutics, Inc.

<120> BORONIC ACID CONJUGATES OF OLIGONUCLEOTIDE ANALOGUES

<130> IPA141007-US

<150> US 61/613,385

<151> 2012-03-20

<160> 40

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 52  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 1  
 gaaaaaagat tatattgatt ttaaaatcat gcaaaaactg caactctgtg tt 52  
 <210> 2  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 2  
  
 catacatttg cagtttttgc atcat 25  
 <210> 3  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 3  
 tcatttttaa aaatcagcac aatctt 26  
 <210> 4  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 4  
 cagtttttgc atcattttta aaaatc 26  
 <210> 5  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 5

gatctgtcaa atcgctgca ggtaa 25

<210> 6

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Morpholino Sequence

<400> 6

aaactgttca gcttctgtta gccac 25

<210> 7

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Morpholino Oligonucleotide

<400> 7

ttgtgtcttt ctgagaaact gttca 25

<210

> 8

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Morpholino Oligonucleotide

<400> 8

ctgacaacag tttgccgctg cccaa 25

<210> 9

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Morpholino Oligonucleotide

<400> 9

ccaatgcat cctggagttc ctgtaa 26

<210> 10

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Morpholino Oligonucleotide

<400> 10	
cattcaatgt tctgacaaca gtttgccgct	30
<210> 11	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Morpholino Oligonucleotide	
<400> 11	
cttacaggct ccaatagtgg tcagt	25
<210> 12	
<211> 29	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Morpholino Oligonucleotide	
<400> 12	
ccactcagag ctcagatctt ctaacttcc	29
<210> 13	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Morpholino Oligonucleotide	
<400> 13	
gggatccagt ataacttacag gctcc	25
<210> 14	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Morpholino Oligonucleotide	
<400> 14	
acatcaagga agatggcatt tctagtttgg	30
<210> 15	
<211> 30	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 15  
 ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag 30  
 <210> 16  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 16  
 gagcaggtac ctccaacatc aaggaa 26  
  
 <210> 17  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 17  
 ctgaaggtgt tcttgactt catcc 25  
 <210> 18  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 18  
 tgttcttgta cttcatccca ctgattctga 30  
 <210> 19  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 19  
 ctttcataat gctggcag 18  
  
 <210> 20

<211> 14  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 20  
 cataatgctg gcag 14  
 <210> 21  
 <211> 8  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 21  
 gctggcag 8  
 <210> 22  
 <211> 9  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 22  
 cagcagcag 9  
  
 <210> 23  
 <211> 12  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 23  
 cagcagcagc ag 12  
 <210> 24  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 24  
 cagcagcagc agcag 15

<210> 25  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 25  
 cagcagcagc agcagcag 18

<210> 26  
 <211> 9  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 26  
 agcagcagc 9

<210> 27  
 <211> 12  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 27  
 agcagcagca gc 12

<210> 28  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 28  
 agcagcagca gcagc 15

<210> 29  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide

<400> 29	
agcagcagca gcagcagc	18
<210> 30	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Morpholino Oligonucleotide	
<400> 30	
gcagcagca	9
<210> 31	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Morpholino Oligonucleotide	
<400> 31	
gcagcagcag ca	12
<210> 32	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Morpholino Oligonucleotide	
<400> 32	
gcagcagcag cagca	15
<210> 33	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Morpholino Oligonucleotide	
<400> 33	
gcagcagcag cagcagca	18
<210> 34	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 34  
 agcagcagca gcagcagcag cagca 25  
  
 <210> 35  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 35  
 cagcagcagc agcagcagca gcagc 25  
 <210> 36  
 <211> 9  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 36  
 caggcaggc 9  
 <210> 37  
 <211> 12  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 37  
 caggcaggca gg 12  
  
 <210> 38  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Morpholino Oligonucleotide  
 <400> 38  
 caggcaggca ggcaggcagg cagg 24  
 <210> 39  
 <211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Morpholino Oligonucleotide

<400> 39

ggccaaacct cggttacct gaaat 25

<210> 40

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Morpholino Oligonucleotide

<400> 40

gctattacct taaccag 18