(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0090217
(43) 공개일자 2021년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 21/02 (2006.01) *A61K 31/7115* (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01) *C12N 15/113* (2010.01)
C12N 15/117 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07H 21/02 (2013.01)
A61K 31/7115 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7017323
(22) 출원일자(국제) 2019년11월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년06월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/060283
(87) 국제공개번호 WO 2020/097342
국제공개일자 2020년05월14일
(30) 우선권주장
62/757,632 2018년11월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알리고스 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 1 코퍼레이트 드라이브 2층
(72) 발명자
베이겔먼 레오니드
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 1 코퍼레이트 드라이브 2층 알리고스 테라퓨틱스 인코포레이티드 내
팬디 라젠드라
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 1 코퍼레이트 드라이브 2층 알리고스 테라퓨틱스 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주김장리

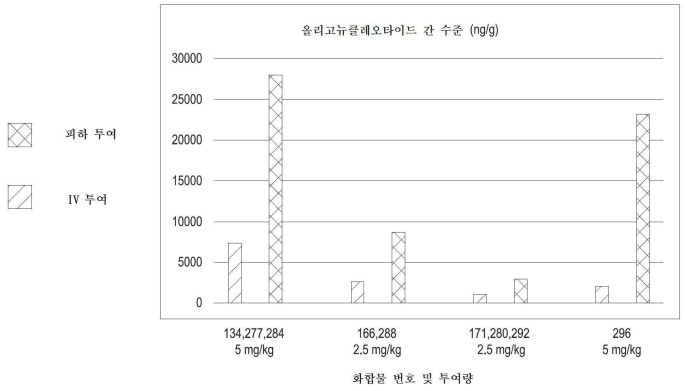
전체 청구항 수 : 총 104 항

(54) 발명의 명칭 **S-항원 수송 저해 올리고뉴클레오타이드 중합체 및 방법**

(57) 요 약

다양한 실시형태는 S-항원 수송 저해 올리고뉴클레오타이드 중합체인 STOPS™ 중합체, 이를 제조하는 방법 및 질환 및 병태를 치료하기 위해 이를 사용하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, STOPS™ 변형된 올리고뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함한다. HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같이, STOPS™ 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태의 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 더 크다.

대 표 도 - 도12



화합물 번호(투여량)	134,277,284 5 mg/kg		166,288 2.5 mg/kg		171,280,292 2.5 mg/kg		296 5 mg/kg	
경로	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
간 수준 (ng/g)	7350.5	27,942.5	2603	8711	1024.5	2938.5	1995.5	23,191.5

(52) CPC특허분류
A61P 31/20 (2018.01)
C12N 15/1131 (2013.01)
C12N 15/117 (2013.01)
C12N 2310/17 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/319 (2013.01)
C12N 2310/323 (2013.01)
C12N 2310/3231 (2013.01)
C12N 2310/3341 (2013.01)

(72) 발명자
라지완쉬 비베크 쿠마르
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 1 코퍼레이트 드라이브 2층 알리고스 테라퓨틱스 인코포레이티드 내
스미스 데이비드 버나드
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 1 코퍼레이트 드라이브 2층 알리고스 테라퓨틱스 인코포레이티드 내
블랫 로렌스 엠.
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 1 코퍼레이트 드라이브 2층 알리고스 테라퓨틱스 인코포레이티드 내
홍 진
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 1 코퍼레이트 드라이브 2층 알리고스 테라퓨틱스 인코포레이티드 내

(30) 우선권주장
62/855,323 2019년05월31일 미국(US)
62/907,845 2019년09월30일 미국(US)

명 세 서

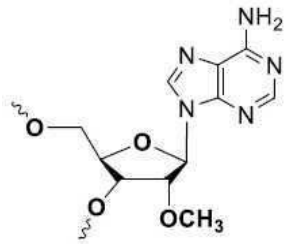
청구범위

청구항 1

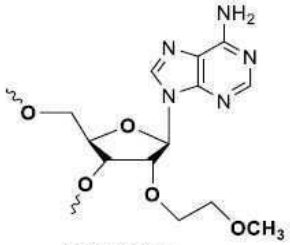
B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체로서,

교대성(alternating)의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하되,

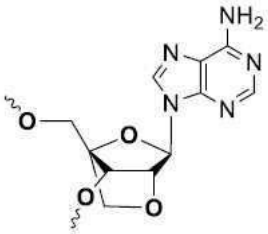
상기 A 단위는 다음으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하고:



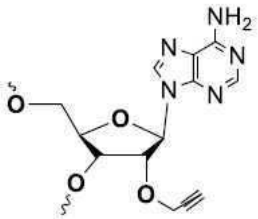
2'-OMe-A



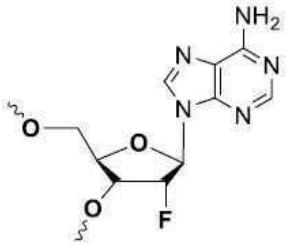
2'-O-MOE-A



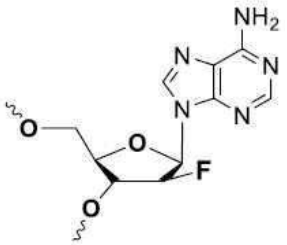
LNA-A



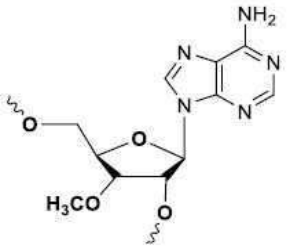
2'-O-프로파길-A



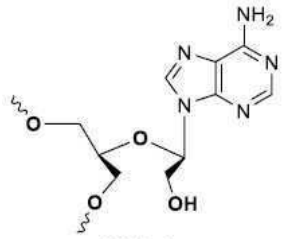
2'-F A



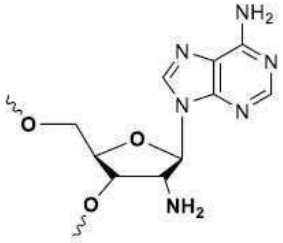
2'-아라F A



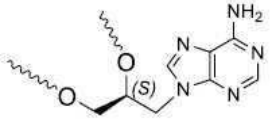
3'-OMe-A



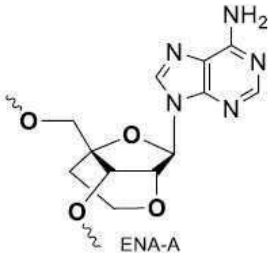
UNA-A



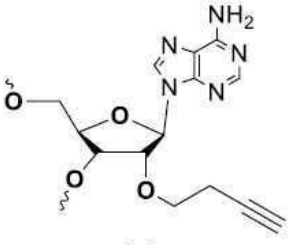
2'-NH2-A



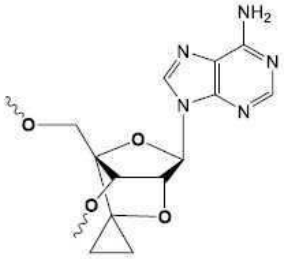
GNA-A



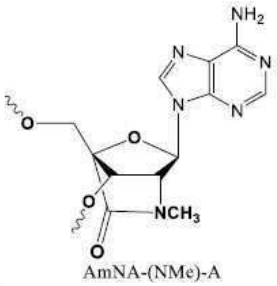
ENA-A



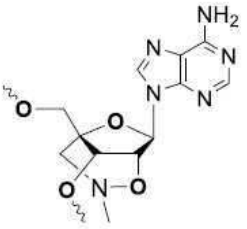
2'-O-뷰티닐-A



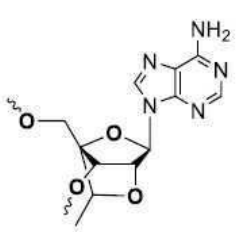
scp-BNA-A



AmNA-(NMe)-A

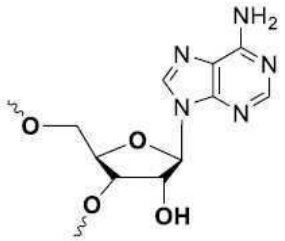


nmLNA-A



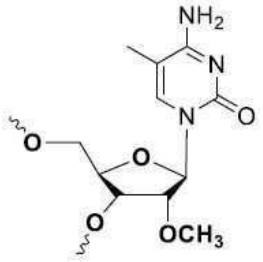
4etl-A

및

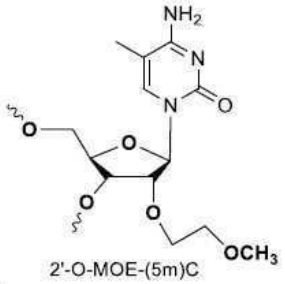


리보-A ;

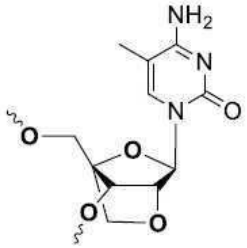
상기 C 단위는 다음으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하며:



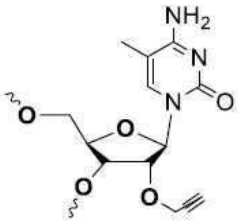
2'-OMe-(5m)C ,



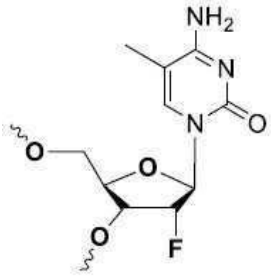
2'-O-MOE-(5m)C ,



LNA-(5m)C ,



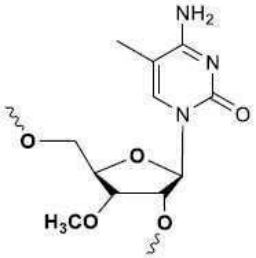
2'-O-프로파길-(5m)C ,



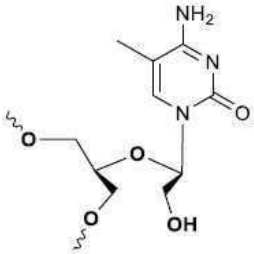
2'-F-(5m)C ,



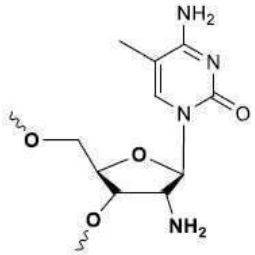
2'-아라F-(5m)C ,



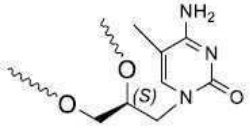
3'-OMe-(5m)C ,



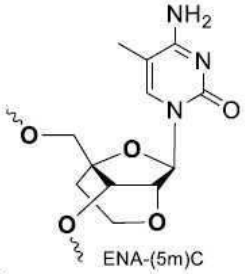
UNA-(5m)C ,



2'-NH_2-(5m)C ,



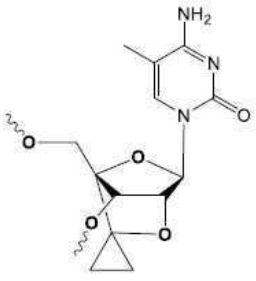
GNA-(5m)C ,



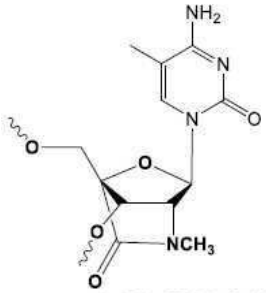
ENA-(5m)C ,



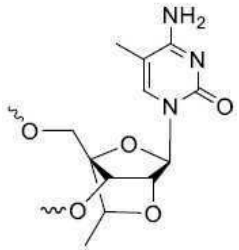
2'-O-뷰티닐-(5m)C ,



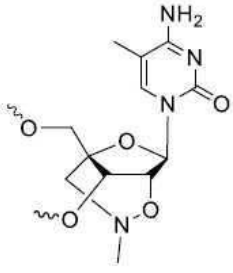
scp-BNA-(5m)C ,



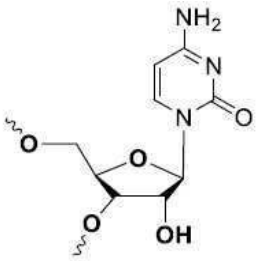
AmNA-(NMe)-(5m)C ,



4etl-(5m)C ,

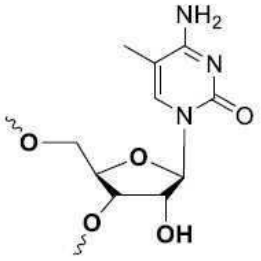


nmLNA-(5m)C ,



리보-C

및



리보-(5m)C

;

각각의 말단  는 독립적으로 하이드록실, 0,0-다이하이드로겐 포스포로티오에이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 말단캡 또는 연결기이고;

각각의 내부  는 인접한 A 또는 C 단위에 대한 인-함유 연결이되, 상기 인-함유 연결은 포스포다이에스터, 포스포로다이티오에이트, 메틸포스포네이트, 다이포스포로티오에이트 5'-포스포르아미데이트, 3',5'-포스포르다이아미데이트, 5'-티오포스포르아미데이트, 3',5'-티오포스포르다이아미데이트 또는 다이포스포다이에스터로부터 선택되는 포스포로티오에이트 연결 또는 변형된 연결이며; 그리고

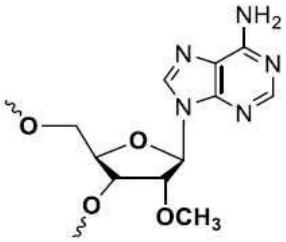
HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 상기 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물의 활성보다 더 크되;

단, 상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 서열이 리보-A 단위를 포함하는 경우, 상기 서열은 리보-A 단위가 아닌 적어도 하나의 A 단위를 더 포함하고; 그리고

단, 상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 서열이 리보-C 단위를 포함하는 경우, 상기 서열은 리보-C 단위가 아닌 적어도 하나의 C 단위를 더 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

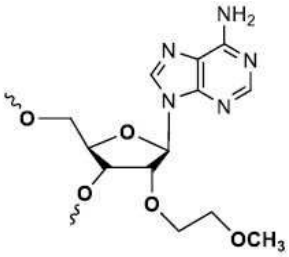
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 A 단위는



2'-OMe-A

및

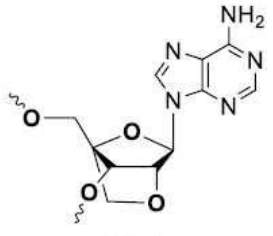


2'-O-MOE-A

로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

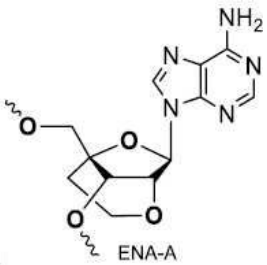
청구항 3

제1항에 있어서, 상기 A 단위는



LNA-A

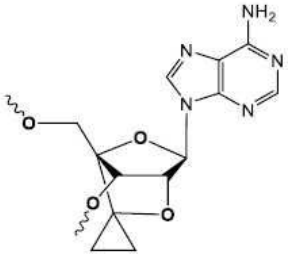
및



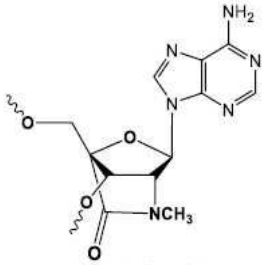
ENA-A

로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 4



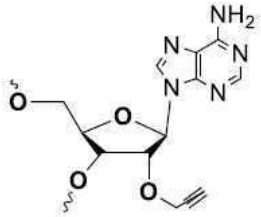
scp-BNA-A



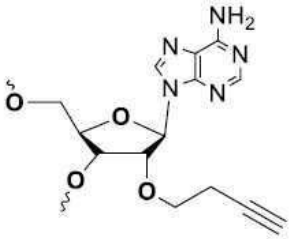
AmNA-(NMe)-A

제1항에 있어서, 상기 A 단위는 및 로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 5



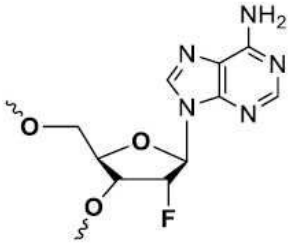
2'-O-프로파길-A



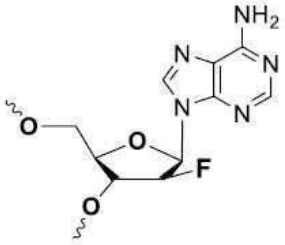
2'-O-뷰티닐-A

제1항에 있어서, 상기 A 단위는 및 로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 6



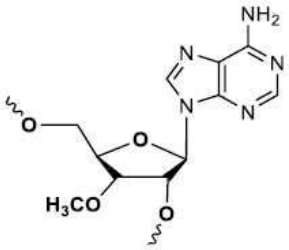
2'-F A



2'-아라F A

제1항에 있어서, 상기 A 단위는 및 로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

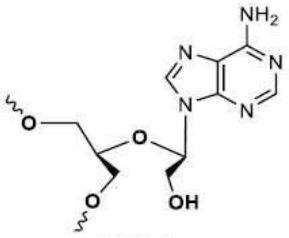
청구항 7



3'-OMe-A

제1항에 있어서, 상기 A 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

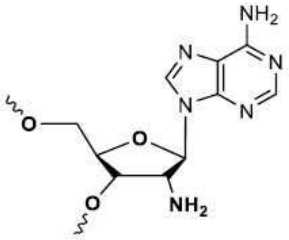
청구항 8



UNA-A

제1항에 있어서, 상기 A 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

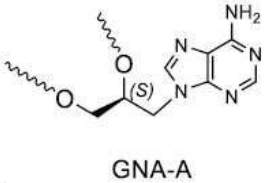
청구항 9



2'-NH_2-A

제1항에 있어서, 상기 A 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

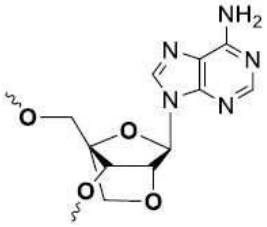
청구항 10



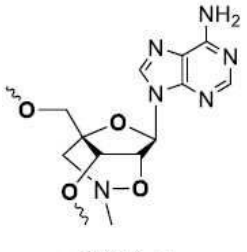
GNA-A

제1항에 있어서, 상기 A 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

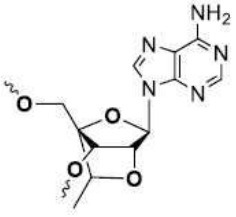
청구항 11



LNA-A



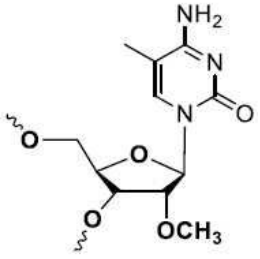
nmLNA-A



4etl-A

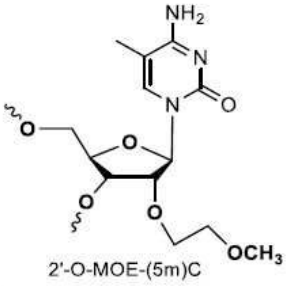
제1항에 있어서, 상기 A 단위는 , , 및 로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 12



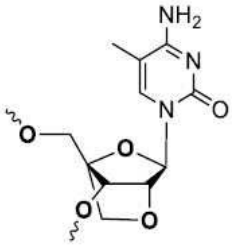
2'-OMe-(5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 및

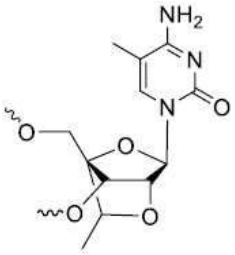


2'-O-MOE-(5m)C 으로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 13

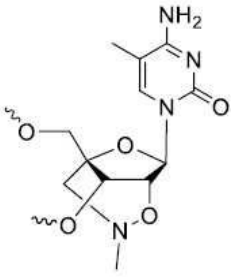


LNA-(5m)C ,



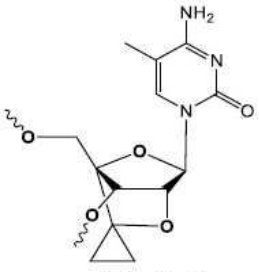
4etl-(5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 및



nmLNA-(5m)C 로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

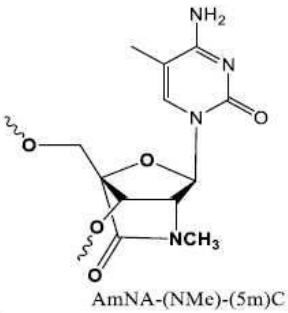
청구항 14



scp-BNA-(5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 15



AmNA-(NMe)-(5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레

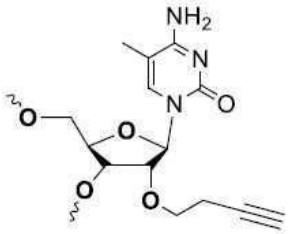
오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 16



2'-O-프로파길-(5m)C

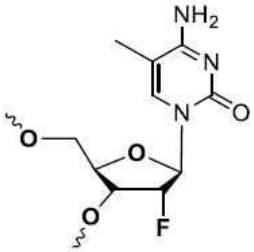
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는



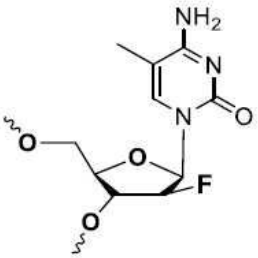
2'-O-뷰티닐-(5m)C

로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 17



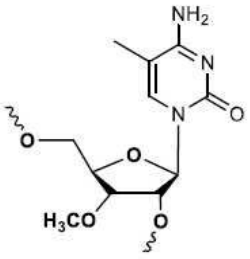
2'-F(5m)C



2'-아라F(5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 및 로부터 선택되는 하나 이상인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

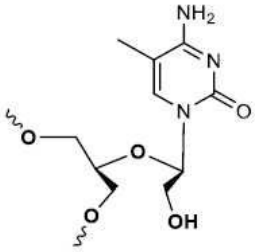
청구항 18



3'-OMe-(5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

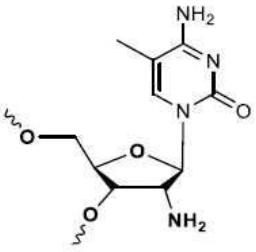
청구항 19



UNA-(5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

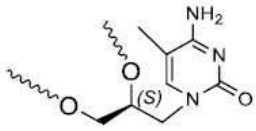
청구항 20



2'-NH_2 (5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

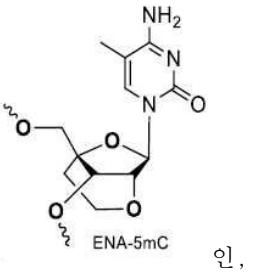
청구항 21



GNA-(5m)C

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 22



ENA-5mC

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위는 인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 부분적으로 포스포로티오에이트화된, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 24

제23항에 있어서, 적어도 약 85% 포스포로티오에이트화된, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 완전히 포스포로티오에이트화된, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결을 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 27

제26항에 있어서, 적어도 6개의 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결을 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 적어도 하나의 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결은 R 배열을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 29

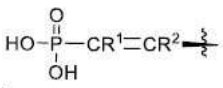
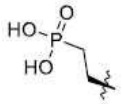
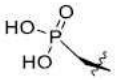
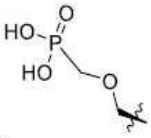
제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 적어도 하나의 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결은 S 배열을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 5' 말단캡을 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 5' 말단캡은,

및 로부터 선택되되, R^1 및 R^2는 각각 개별적으로 수소, 중수소, 포스페이트, 티오C_{1-6}알킬 및 사이아노로부터 선택되는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

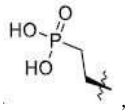
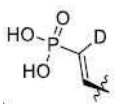
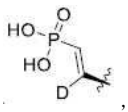
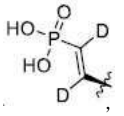
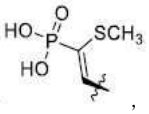
청구항 32

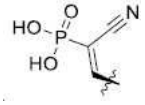
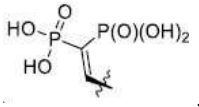
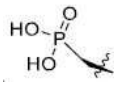
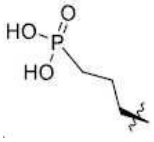
제31항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2는 둘 다 수소인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

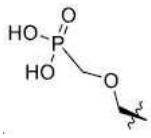
청구항 33

제31항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2는 둘 다 수소가 아닌, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 34

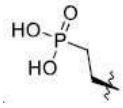
제31항에 있어서, 상기 5' 말단캡은 





및  로부터 선택되는, 변형된 올리고

뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 35

제31항에 있어서, 상기 5' 말단캡은  인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 약 8개 단위 내지 약 200개 단위 범위의 서열 길이를 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 37

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 18개 단위 내지 60개 단위 범위의 서열 길이를 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 38

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 30개 단위 내지 50개 단위 범위의 서열 길이를 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 39

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 34개 단위 내지 46개 단위 범위의 서열 길이를 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 40

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 36개 단위 내지 44개 단위 범위의 서열 길이를 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 말단  는 연결기인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 연결기를 통해 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드에 부착되는 적어도 하나의 제2 올리고뉴클레오타이드를 더 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 연결기를 통해 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드에 부착되는 표적화 리간드를 더 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNac), 트라이안테너리-GalNAc, 토코페롤 또는 콜레스테롤을 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 A 단위의 적어도 일부는 리보스 고리상에서 2'O-메틸화되지 않는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C 단위의 적어도 일부는 리보스 고리상에서 2'O-메틸화되지 않는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 포스포로티오에이트 연결에 대한 하나 이상의 변형을 더 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 포스포로티오에이트 연결에 대한 변형은 포스포다이에스터, 포스포로다이티오에이트, 메틸포스포네이트, 다이포스포로티오에이트 5'-포스포르아미데이트, 3',5'-포스포르다이아미데이트, 5'-티오포스포르아미데이트, 3',5'-티오포스포르다이아미데이트 또는 다이포스포다이에스터로부터 선택되는 변형된 연결인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 변형된 연결은 포스포다이에스터 연결인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 50

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 연쇄동일서열(concatemer)을 형성하기 위해 함께 연결된 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 2개의 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 더 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 적어도 2-배 더 큰, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 적어도 5-배 더 큰, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 EC_{50} 값을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 54

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 내지 100nM 미만의 범위인 EC_{50} 값을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 55

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 100nM 내지 300nM 미만의 범위인 EC_{50} 값을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 56

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 300nM보다 큰 EC_{50} 값을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 57

제1항에 있어서, 상기 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 표 6 내지 표 33 및 도 6a 내지 도 6b에 제시된 바와 같은 서열 길이 및 교대성의 A 단위와 C 단위를 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 참조 화합물은 REP 2139로 알려진 포스포로티오에이트화된 AC 40-머 올리고뉴클레오타이드인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 59

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 참조 화합물은 5'mApsmCpsmApsmC 3'(2'-OMe-A; 2'-OMe-C)인, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 60

제1항 내지 제59항에 있어서, 상기 복합체는 킬레이트 복합체인, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 복합체.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 복합체는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 칼슘, 마그네슘 또는 아연 킬레이트 복합체인, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 복합체.

청구항 62

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체는 1가의 반대이온 복합체인, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 복합체.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 복합체는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 리튬, 소듐 또는 포타슘 복합체인, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 복합체.

청구항 64

제1항에 있어서,

상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 85% 포스포로티오에이트화되고;

상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 36개 단위 내지 44개 단위 범위의 서열 길이를 가지며;

상기 A 단위는 적어도 12개의 2'-OMe-A 단위 및 적어도 1개의 리보-A 단위를 포함하고;

상기 C 단위는 적어도 15개의 LNA-5mC 단위를 포함하며; 그리고

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 EC_{50} 값을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 65

제1항에 있어서,

상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 85% 포스포로티오에이트화되고;

상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 36개 단위 내지 44개 단위 범위의 서열 길이를 가지며;

상기 A 단위는 적어도 15개의 2'-OMe-A 단위를 포함하고;

상기 C 단위는 적어도 7개의 LNA-5mC 단위를 포함하며; 그리고

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 50nM 미만인 EC_{50} 값을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 66

제1항에 있어서,

상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 85% 포스포로티오에이트화되고;

상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 36개 단위 내지 44개 단위 범위의 서열 길이를 가지며;

상기 A 단위는 적어도 15개의 2'-OMe-A 단위를 포함하고;

상기 C 단위는 적어도 3개의 LNA-5mC 단위를 포함하며; 그리고

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 100nM인 EC_{50} 값을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 67

제1항에 있어서,

상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 85% 포스포로티오에이트화되고;

상기 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 36개 단위 내지 44개 단위 범위의 서열 길이를 가지며;

상기 A 단위는 적어도 18개의 2'-OMe-A 단위를 포함하고;

상기 C 단위는 적어도 15개의 LNA-5mC 단위를 포함하며; 그리고

상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM인 EC_{50} 값을 갖는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 68

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 복합체는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 소듐 또는 포타슘 복합체를 포함하는 1가의 반대이온 복합체인, 변형된 올리고뉴클레오타이드의 복합체.

청구항 69

약제학적 조성물로서,

B형 간염에 감염된 대상체를 치료하는데 효과적인 양의 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 70

약제학적 조성물로서,

D형 간염에 감염된 대상체를 치료하는데 효과적인 양의 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 71

B형 간염, D형 간염 또는 둘 다에 대한 치료제로서,

유효량의 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 제69항 또는 제70항의 약제학적 조성물을 포함하는, 치료제.

청구항 72

B형 간염을 치료하는 방법으로서,

유효량의 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 제69항 또는 제70항의 약제학적 조성물, 또는 제71항의 치료제를 B형 간염의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, B형 간염을 치료하는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 비경구 경로에 의해 상기 대상체에 투여되는, B형 간염을 치료하는 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 정맥내로 상기 대상체에 투여되는, B형 간염을 치료하는 방법.

청구항 75

제72항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 피하로 상기 대상체에 투여되는, B형 간염을 치료하는 방법.

청구항 76

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 상기 B형 간염에 대한 제2 치료제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 더 포함하는, B형 간염을 치료하는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 B형 간염에 대한 제2 치료제는 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 제2 올리고뉴클레오타이드, siRNA 올리고뉴클레오타이드, 안티-센스 올리고뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 인터페론, 면역조절제, 캡시드 어셈블리 조절제 또는 이들의 조합을 포함하는, B형 간염을 치료하는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 B형 간염에 대한 제2 치료제는 안티-센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하는, B형 간염을 치료하는 방법.

청구항 79

제77항에 있어서, 상기 B형 간염에 대한 제2 치료제는 캡시드 어셈블리 조절제를 포함하는, B형 간염을 치료하는 방법.

청구항 80

D형 간염을 치료하는 방법으로서,

유효량의 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 제69항 또는 제70항의 약제학적 조성물, 또는 제71항의 치료제를 D형 간염의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 비경구 경로에 의해 상기 대상체에 투여되는, D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 정맥내로 상기 대상체에 투여되는, D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 83

제80항에 있어서, 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 피하로 상기 대상체에 투여되는, D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 84

제80항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 상기 D형 간염에 대한 제2 치료제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 더 포함하는, D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 D형 간염에 대한 제2 치료제는 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 제2 올리고뉴클레오타이드, 안티-센스 올리고뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 인터페론, 캡시드 어셈블리 조절제 또는 이들의 조합을 포함하는, D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 B형 간염에 대한 제2 치료제는 안티-센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하는, D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 87

제85항에 있어서, 상기 B형 간염에 대한 제2 치료제는 캡시드 어셈블리 조절제를 포함하는, D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 88

B형 간염 또는 D형 간염을 치료하는 방법으로서,

유효량의 항바이러스 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 B형 간염 또는 D형 간염의 치료를 필요로 하는 대상체에 피하로 투여하는 단계를 포함하되, 올리고뉴클레오타이드의 항바이러스 활성은 주로 서열 독립적 작용 기작에 의해 발생하는, B형 간염 또는 D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 항바이러스 올리고뉴클레오타이드는 REP 2139, REP 2055, REP 2165 또는 이의 킬레이트 복합체인, B형 간염 또는 D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 90

제88항에 있어서, 상기 항바이러스 올리고뉴클레오타이드는 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 제69항 또는 제70항의 약제학적 조성물, 또는 제71항의 치료제인, B형 간염 또는 D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 91

제88항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 안전하고 유효한 양의 항바이러스 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 B형 간염 또는 D형 간염의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 피하로 투여하는 단계를 포함하는, B형 간염

또는 D형 간염을 치료하는 방법.

청구항 92

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, B형 간염의 치료에 사용하기 위한, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 93

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, D형 간염의 치료에 사용하기 위한, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체.

청구항 94

B형 간염의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체의 용도.

청구항 95

D형 간염의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체의 용도.

청구항 96

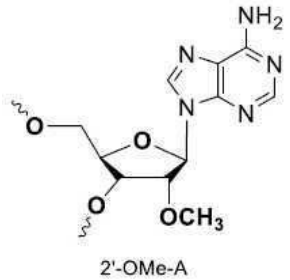
제92항 또는 제93항, 또는 제94항 또는 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 용도는 안전하고 유효한 양의 항바이러스 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 A형 간염 또는 B형 간염의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 피하로 투여하는 것을 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 용도.

청구항 97

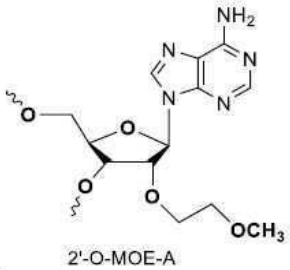
다이뉴클레오타이드로서,

입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결에 의해 연결된 A 단위 및 C 단위로 구성되되,

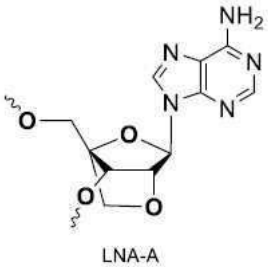
상기 A 단위는 다음으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하고:



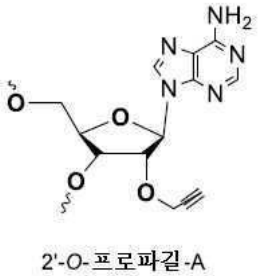
2'-OMe-A



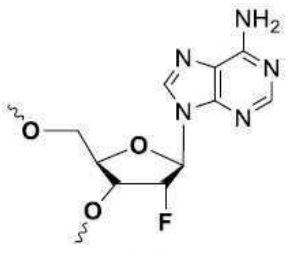
2'-O-MOE-A



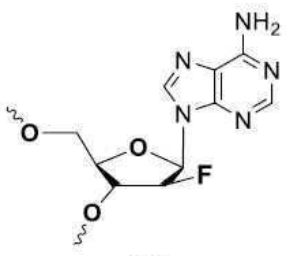
LNA-A



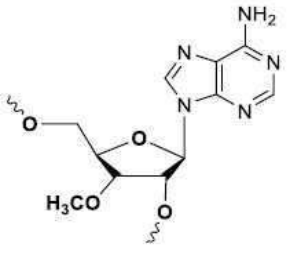
2'-O-프로파길-A



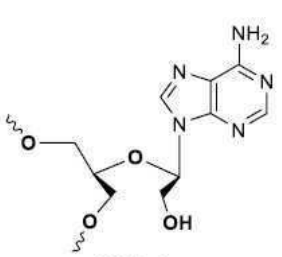
2'-F A



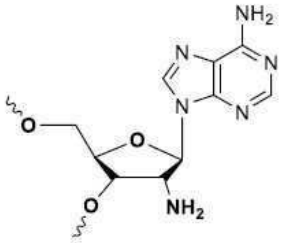
2'-아라F A



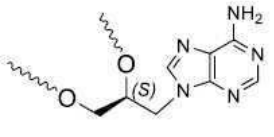
3'-OMe-A



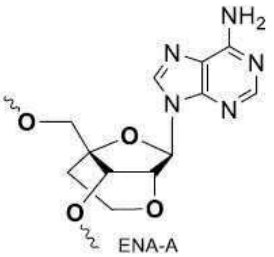
UNA-A,



2'-NH_2-A,



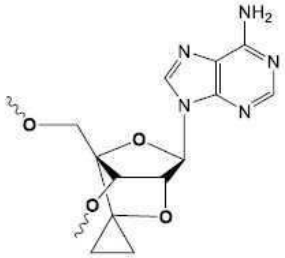
GNA-A,



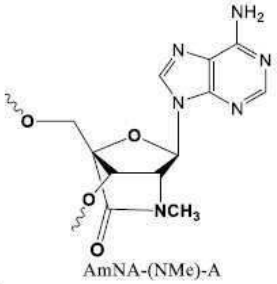
ENA-A,



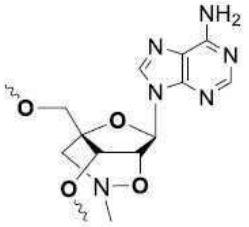
2'-O-뷰티닐-A,



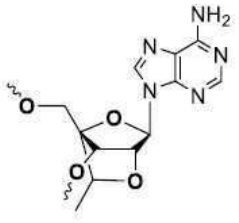
scp-BNA-A,



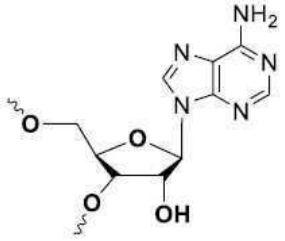
AmNA-(NMe)-A,



nmLNA-A,

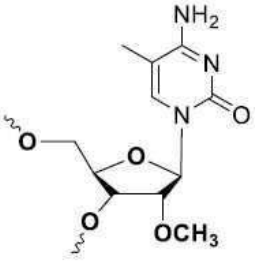


4etl-A 및

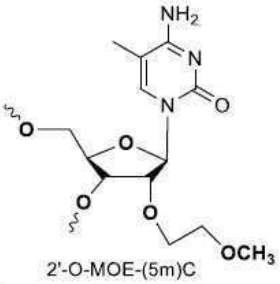


리보-A ;

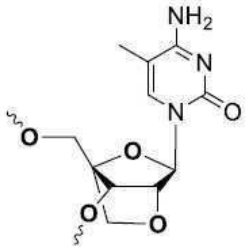
상기 C 단위는 다음으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하며;



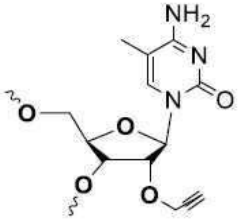
2'-OMe-(5m)C,



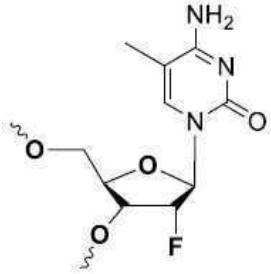
2'-O-MOE-(5m)C,



LNA-(5m)C,



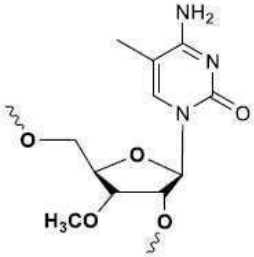
2'-O-프로파길-(5m)C,



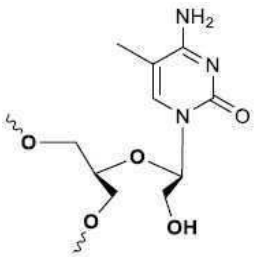
2'-F-(5m)C,



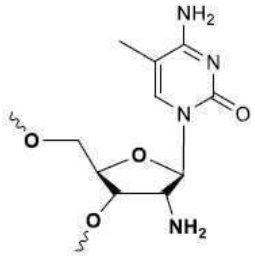
2'-아라F-(5m)C,



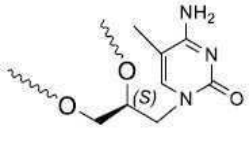
3'-OMe-(5m)C,



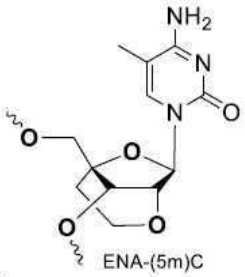
UNA-(5m)C,



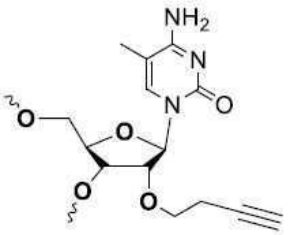
2'-NH_2- (5m)C,



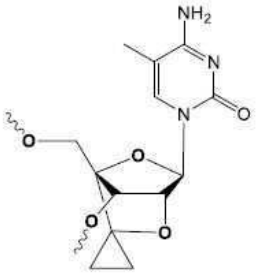
GNA-(5m)C,



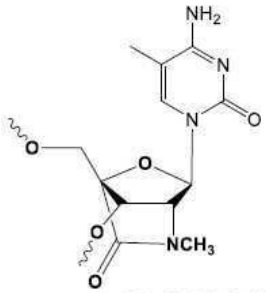
ENA-(5m)C,



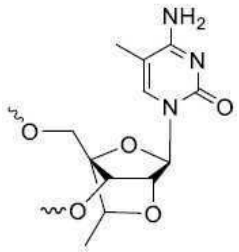
2'-O-**뷰티닐**- (5m)C,



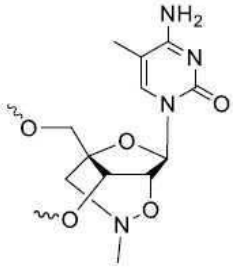
scp-BNA-(5m)C,



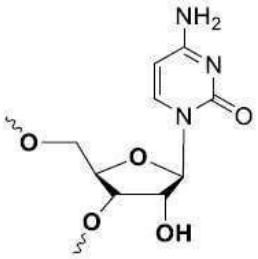
AmNA-(NMe)-(5m)C,



4etl-(5m)C,

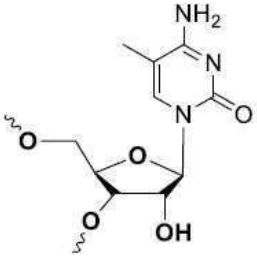


nmLNA-(5m)C,



리보-C

및



리보-(5m)C ; 그리고

각각의 〰O는 독립적으로 하이드록실, 0,0-다이하이드로겐 포스포로티오에이트, 포스포라미다이트, 다이메톡시트라이틸 에터 또는 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결인, 다이뉴클레오타이드.

청구항 98

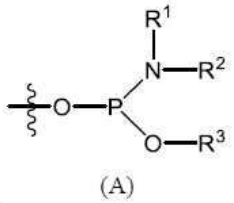
제97항에 있어서, 단, 다이뉴클레오타이드는 리보-A 단위 및 리보-C 단위 둘 다를 포함하지 않는, 다이뉴클레오타이드.

청구항 99

제97항에 있어서, 표 4 및 표 5에 기재된 빌딩 블록 단량체 중 임의의 2개를 포함하거나 또는 이로 구성된 다이뉴클레오타이드로부터 선택되는, 다이뉴클레오타이드.

청구항 100

제97항 또는 제98항에 있어서, 상기 〰O는 하기 화학식 (A)의 포스포라미다이트인, 다이뉴클레오타이드:



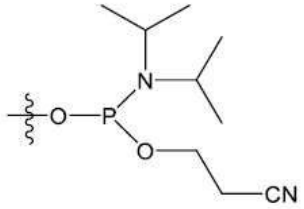
(A)

식 중, R^2는 각각 개별적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고

R^3은 C_{1-6} 알킬 또는 사이아노C_{1-6} 알킬이다.

청구항 101

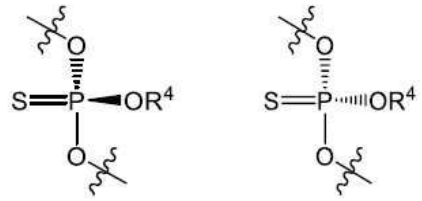
제100항에 있어서, 상기 화학식 (A)의 포스포라미다이트는 하기 화학식 (A1)의 포스포라미다이트인, 다이뉴클레오타이드:



(A1).

청구항 102

제97항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결은 하기 화학식 (B1) 또는 화학식 (B2)의 포스포로티오에이트인, 다이뉴클레오타이드:

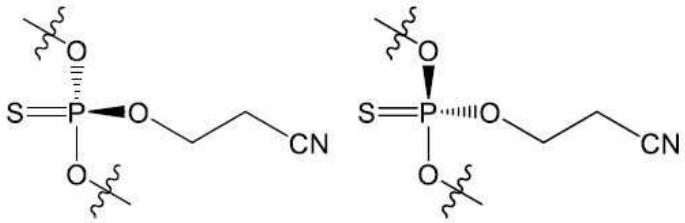


(B1) (B2)

식 중, R^4는 C_{1-6} 알킬 또는 사이아노C_{1-6} 알킬이다.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 화학식 (B1)의 포스포로티오에이트는 하기 화학식 (B3)의 포스포로티오에이트이거나, 또는 화학식 (B2)의 포스포로티오에이트는 화학식 (B4)의 포스포로티오에이트인, 다이뉴클레오타이드:



(B3) (B4).

청구항 104

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제조하는 방법으로서, 제97항 내지 제103항 중 어느 한 항에 따른 다이뉴클레오타이드를 결합시키는 단계를 포함하는, 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제조하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원 정보**

[0002] 본 출원은 2018년 11월 8일자로 출원된 미국 가출원 제62/757,632호; 2019년 5월 31일자로 출원된 미국 가출원 제62/855,323호; 및 2019년 9월 30일자로 출원된 미국 가출원 제62/907,845호의 우선권을 주장한다. 이들 각각은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 출원은 S-항원 수송 저해 올리고뉴클레오타이드 중합체(S-antigen transport inhibiting oligonucleotide polymer)인 STOPS™ 항바이러스 화합물, 이의 제조 방법 및 질환 및 병태를 치료하기 위해 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

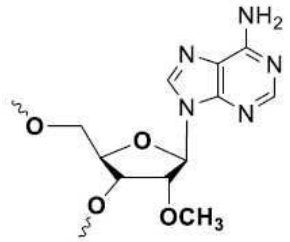
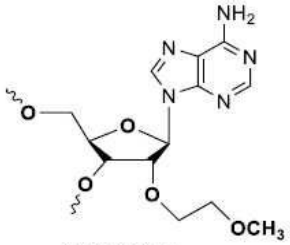
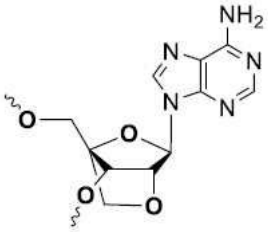
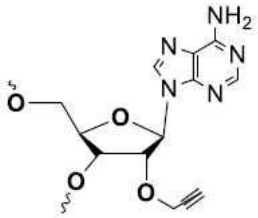
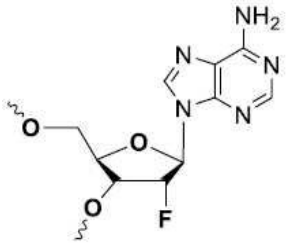
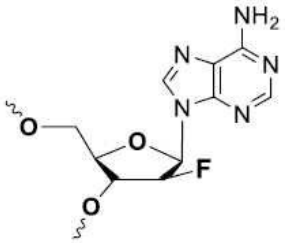
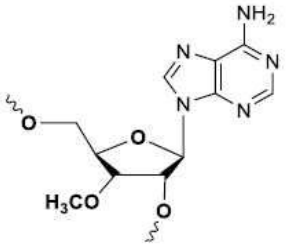
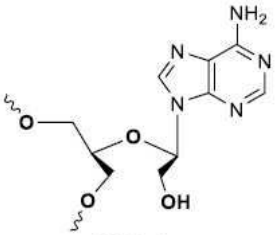
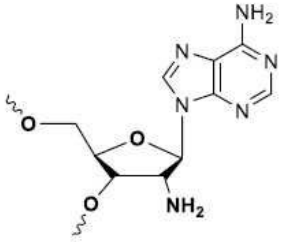
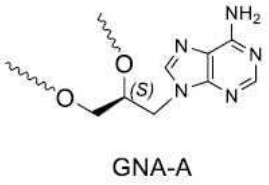
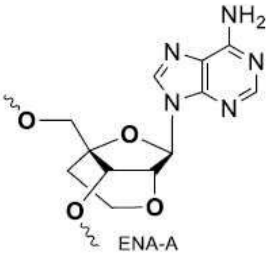
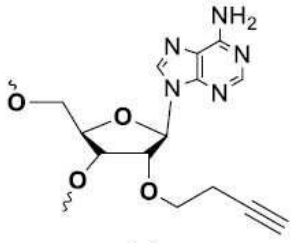
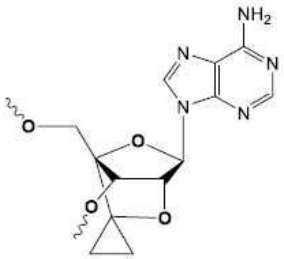
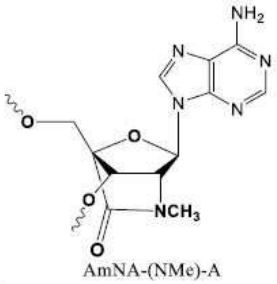
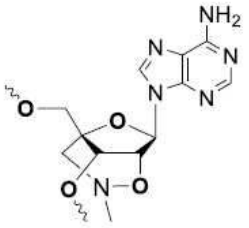
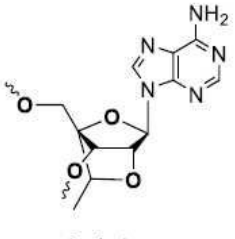
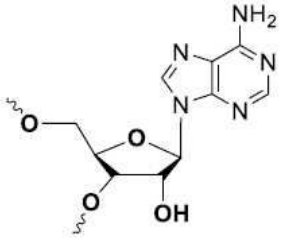
[0005] 본 명세서에 기재된 STOPS™ 화합물은 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화되고, 비-서열 의존적 작용 방식에 의해 항바이러스 활성을 발휘할 수 있는 항바이러스 올리고뉴클레오타이드이다. 문헌[A. Vaillant, "Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection", Antiviral Research 133, 32-40 (2016)] 참조. 용어 "핵산 중합체"(Nucleic Acid Polymer: NAP)는 이러한 올리고뉴클레오타이드를 지칭하기 위해 문헌에서 사용되어 왔지만, 그 용어가 반드시 항바이러스 활성을 의미하지는 않는다. 2000년대 초에 출원된 다수의 특허 출원은 소정의 특정 화합물의 구조를 개시하고, 향후 실험을 위한 잠재적 영역으로서 다양한 구조적 옵션을 확인하였다. 예를 들어, 미국 특허 제7,358,068호; 제8,008,269호; 제8,008,270호 및 제8,067,385호 참조. 이러한 노력으로 모든 사이토신의 5-메틸화 및 모든 리보스의 2'-O 메틸 변형을 갖는 반복되는 아데노신-사이티딘(adenosine-cytidine: AC) 단위를 갖는 포스포로티오에이트화된 40-머(40-mer)인 REP 2139로서 당업자에게 알려진 화합물과 이의 임상 전구물질로서 알려진 화합물인 REP 2055이 확인되었다. 문헌[I. Roehl et al., "Nucleic Acid Polymers with Accelerated Plasma and Tissue Clearance for Chronic Hepatitis B Therapy", Molecular Therapy: Nucleic Acids Vol. 8, 1-12 (2017)] 참조. 이 간행물의 저자들은 이들 화합물의 구조적 특징이 B형 간염(HBV) 및 D형 간염(HBD)의 치료에 최적화되었다고 지적하였다. 또한, 문헌[A. Vaillant, "Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection", Antiviral Research 133 (2016) 32-40] 참조. 이들 저자 및 관련 문헌에 따르면, 이러한 화합물은 HBV에 대한 항바이러스 활성을 보존하면서, 선천적인 면역 반응에 의한 인식을 방지하여 페길화된 인터페론과 같은 면역요법과 함께 안전하게 사용할 수 있게 한다. 그러나, 이러한 클래스에서 더 효과적인 화합물에 대한 오랜 요구가 남아있다.

발명의 내용

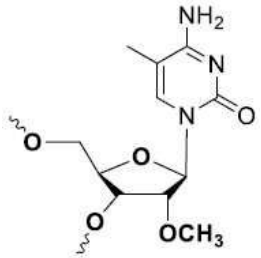
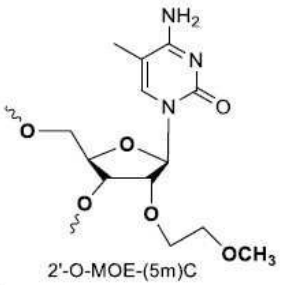
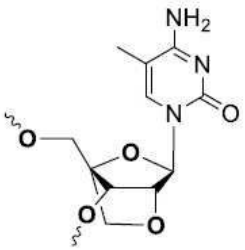
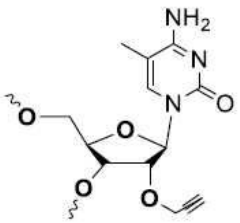
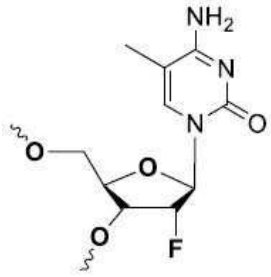
[0006] 항바이러스 화합물에 대한 바람직한 구조적 특징의 최적의 조합에 관한 당업계의 교시와는 달리, 본 명세서에 기재된 바와 같은 STOPS™ 화합물을 제공하도록 변형함으로써 현저하게 개선된 특성이 얻어질 수 있다는 것이 이제 발견되었다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 HBV에 대한 새로운 STOPS™ 화합물의 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물의 활성보다 더 크다. REP 2139의 당업계에서 인정된 최적화된 구조에서 절정에 이르는 수년간의 연구를 고려할 때, 본 명세서에 기재된 변형된 STOPS™ 화합물의 실시형태가 효력에 있어서 이러한 개선을 합리적으로 나타낼 것이라고 당업자는 거의 예상하지 못하였다. 따라서, 새로운 STOPS™ 화합물의 구조 및 이를 사용하여 HBV 및 HBD를 치료하는 방법은 놀랍고 예상치 못한 일이다.

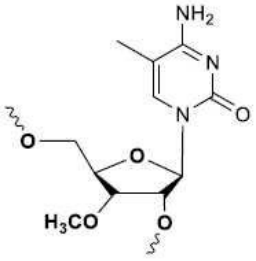
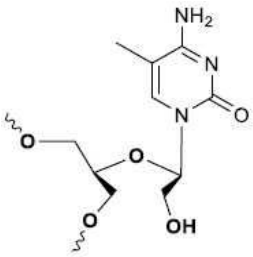
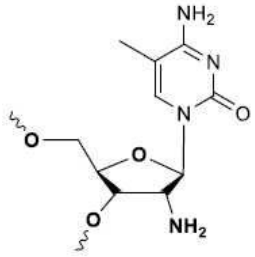
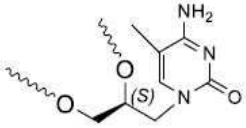
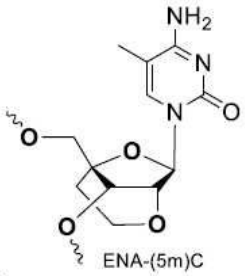
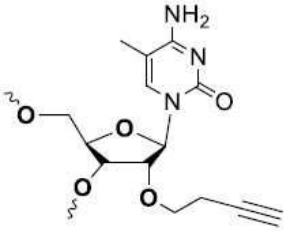
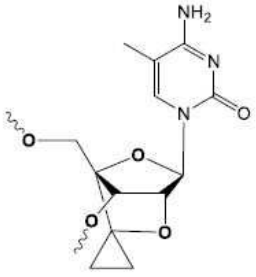
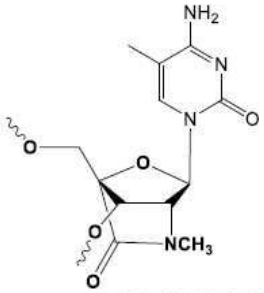
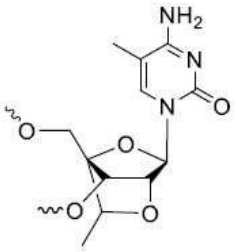
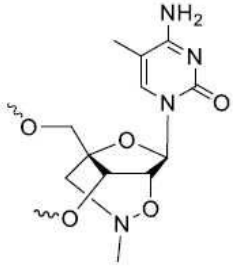
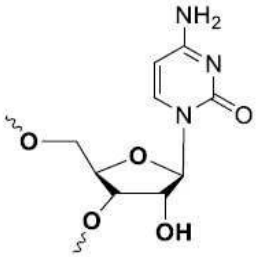
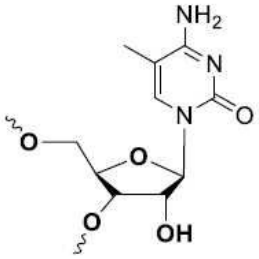
[0007] 본 명세서에 기재된 일부 실시형태는 교대성(alternating)의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함할 수 있는, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체에 관한 것이되:

[0008] A 단위는 다음으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하고:

[0009] 
2'-OMe-A,

2'-O-MOE-A,

LNA-A,

2'-O-프로파길-A,

2'-F A,

2'-아라F A,

3'-OMe-A,

UNA-A,

2'-NH2-A,

GNA-A,

ENA-A,

2'-O-뷰티닐-A,

scp-BNA-A,

AmNA-(NMe)-A,

nmLNA-A,

4etl-A
및

리보-A
;

[0010] C 단위는 다음으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하며

[0011] 
2'-OMe-(5m)C ,

2'-O-MOE-(5m)C ,

LNA-(5m)C ,

2'-O-프로파길-(5m)C ,

2'-F-(5m)C ,

2'-아라F-(5m)C ,

3'-OMe-(5m)C ,

UNA-(5m)C ,

2'-NH2-(5m)C ,

GNA-(5m)C ,

ENA-(5m)C ,

2'-O-뷰티닐-(5m)C ,

scp-BNA-(5m)C ,

AmNA-(NMe)-(5m)C ,

4etl-(5m)C ,

nmLNA-(5m)C ,

리보-C 및

리보-(5m)C ;

[0012] 각각의 말단  는 독립적으로 하이드록실, 0,0-다이하이드로겐 포스포로티오에이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 말단캡(endcap) 또는 연결기이고;

[0013] 각 내부의  는 인접한 A 또는 C 단위에 대한 인-함유 연결이며, 인-함유 연결은 포스포다이에스터, 포스포

로다이티오에이트, 메틸포스포네이트, 다이포스포로티오에이트, 5'-포스포르아미데이트, 3',5'-포스포르다이아미데이트, 5'-티오포스포르아미데이트, 3',5'-티오포스포르다이아미데이트 또는 다이포스포다이에스터로부터 선택되는 포스포로티오에이트 연결 또는 변형된 연결이며; 그리고

[0014] HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물의 활성보다 크되;

[0015] 단, 교대성의 A 단위와 C 단위의 서열이 리보-A 단위를 포함하는 경우, 서열은 리보-A 단위가 아닌 적어도 하나의 A 단위를 더 포함하고; 그리고

[0016] 단, 교대성의 A 단위와 C 단위의 서열이 리보-C 단위를 포함하는 경우, 서열은 리보-C 단위가 아닌 적어도 하나의 C 단위를 더 포함한다.

[0017] 본 명세서에 기재된 일부 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 HBV 및/또는 HDV 감염을 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에 투여하는 단계를 포함할 수 있는, HBV 및/또는 HDV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0018] 본 명세서에 개시된 일부 실시형태는 HBV 및/또는 HDV에 감염된 세포를 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, HBV 및/또는 HDV의 복제를 저해하는 방법에 관한 것이다.

[0019] 다른 실시형태가 아래에 더 상세히 설명된다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 C_{2-6}알킬렌 연결을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다.

도 2는 프로필렌 옥사이드 연결을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다.

도 3a는 5' 테트라에틸렌 글리콜(tetraethylene glycol: TEG) 연결을 통해 부착된 콜레스테롤을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다.

도 3b는 3' TEG 연결을 통해 부착된 콜레스테롤을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다.

도 3c는 5' TEG 연결을 통해 부착된 토코페롤(바이타민 E)을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다.

도 3d는 3' TEG 연결을 통해 부착된 토코페롤(바이타민 E)을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다.

도 4a 및 도 4b는 연결기를 통해 부착된 GalNac을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다.

도 5는 5'-EP 빌딩 블록을 제조하기 위한 반응식의 실시형태를 도시한다.

도 6a는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태 및 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성(HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같음) 및 세포독성에 상응하는 값을 도시한다.

도 6b는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태 및 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성(HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같음) 및 세포독성에 상응하는 값을 도시한다.

도 7은 화합물 5'-VP를 제조하기 위한 반응식의 실시형태를 도시한다.

도 8은 화합물 **8-5** 및 **8-6**을 제조하기 위한 반응식의 실시형태를 도시한다.

도 9a는 화합물 **9R**을 제조하기 위한 반응식의 실시형태를 도시한다.

도 9b는 화합물 **9S**를 제조하기 위한 반응식의 실시형태를 도시한다.

도 10은 화합물 **10-5** 및 **10-6**을 제조하기 위한 반응식의 실시형태를 도시한다.

도 11a는 화합물 **11R**을 제조하기 위한 반응식의 실시형태를 도시한다.

도 11b는 화합물 11S를 제조하기 위한 반응식의 실시형태를 도시한다.

도 12는 비-인간 영장류에 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 피하 투여 후 간 노출 결과를 도시한다.

도 13은 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 14는 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 15는 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 16은 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 17은 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 18은 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 19는 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 20은 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 21은 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 22는 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 실시형태의 면역 반응을 나타내는 PBMC 검정 결과를 도시한다.

도 23은 실시예 B3 및 B4에 기재된 HBsAg 분비 검정과 관련하여 사용된 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 정의

[0022] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 참조된 모든 특허, 출원, 공개 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 그 전문이 참조에 의해 원용된다. 본 명세서에서 용어에 대한 복수의 정의가 있는 경우, 달리 언급하지 않는 한 이 부문의 정의가 우선한다.

[0023] B형 간염 바이러스(hepatitis B virus: HBV)는 DNA 바이러스이며, 헤파드나비리다에(*Hepadnaviridae*) 과의 구성원이다. HBV는 전 세계적으로 3억 명 이상을 감염시키며, 만성 간염(chronic hepatitis), 간경변(cirrhosis) 및 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)과 같은 간암 및 간 질환의 원인 인자이다. HBV는 급성 및/또는 만성일 수 있다. 급성 HBV 감염은 무증상이거나 또는 증상이 있는 급성 간염을 동반할 수 있다. HBV는 A부터 H까지 8개의 유전자형으로 분류된다.

[0024] HBV는 약 3.2킬로베이스(kb) 쌍의 부분적으로 이중-가닥의 원형 DNA이다. HBV 복제 경로는 매우 자세히 연구되었다. 문헌[*T.J. Liang, Heptaology (2009) 49(5 Suppl):S13-S21*]. 복제의 한 부분은 공유적으로 폐쇄된 원형 DNA(covalently closed circular DNA: cccDNA) 형태의 형성을 포함한다. cccDNA의 존재는 숙주 유기체의 일생 동안 바이러스의 재발의 위험을 야기한다. HBV는 수년 동안 질환을 전파할 수 있다. 2억 5천 7백만 명으로 추정되는 사람들이 B형 간염 바이러스 감염을 가지고 살고 있으며, 전 세계적으로 75만 명이 넘는 사람들이 매년 B형 간염으로 사망하는 것으로 추정된다. 또한, 면역억제된 개체 또는 화학요법을 받는 개체는 특히 HBV 감염의 재활성화 위험이 있다.

[0025] HBV는 혈액, 정액 및/또는 다른 체액에 의해 전파될 수 있다. 이는 직접적인 혈액 대 혈액 접촉, 보호되지 않은 성관계, 바늘의 공유를 통해 그리고 감염된 산모로부터 분만 과정에서 아기에게 발생할 수 있다. HBV 표면 항원(HBV surface antigen: HBsAg)은 이러한 감염의 존재를 선별하는데 가장 자주 사용된다. 현재 이용 가능한 약물은 HBV 및/또는 HDV 감염을 치료할 수 없다. 대신에, 약물은 바이러스의 복제를 억제한다.

[0026] D형 간염 바이러스(hepatitis D virus:HDV)는 DNA 바이러스이며, 또한 헤파드나비리다에 과의 바이러스에도 속한다. HDV는 HBV가 있는 경우에만 전파될 수 있다. HDV의 전파 경로는 HBV에 대한 전파 경로와 유사하다. HDV의 전파는 HBV로의 동시 감염(simultaneous infection)(동시감염(coinfection))을 통해 또는 만성 B형 간염 또는 B형 간염 보균 상태(중복감염)에 더하여 발생할 수 있다. HDV에 의한 중복감염 및 동시감염 모두 HBV 단독 감염에 비해 더 심각한 합병증을 유발한다. 이러한 합병증은 급성 감염에서 간 부전(liver failure)을 경험할 더 큰 가능성, 만성 감염에서 간암 발생 위험이 증가하는 간경화증(liver cirrhosis)으로의 급속한 진행을 포함한다.

B형 간염과 함께, D형 간염은 모든 간염 감염 중 사망률이 20%로 가장 높다. 현재 D형 간염에 대한 치료법이나 백신은 없다.

[0027] 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 물질의 맥락에서 본 명세서에서 사용되는 용어 "항바이러스"는 당업자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 가지며, 따라서 전형적으로 적어도 하나의 바이러스에 대한 감염성 바이러스 입자의 형성에 적합한 시스템에서 형성되는 감염성 바이러스 입자의 수를 감소시킴으로써 바이러스 입자의 생성을 저해하는 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 물질의 존재의 효과를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 항바이러스 올리고뉴클레오타이드는 여러 상이한 바이러스, 예를 들어, HBV 및 HDV 둘 다에 대해 항바이러스 활성을 갖는다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 용어 "올리고뉴클레오타이드"(또는 "올리고")는 당업자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 가지며, 따라서 올리고데옥시뉴클레오타이드, 올리고데옥시리보뉴클레오타이드 및 올리고리보뉴클레오타이드를 포함하는 화합물의 클래스를 지칭한다. 따라서, "올리고뉴클레오타이드"는 자연-발생적 핵염기, 당 및 포스포다이에스터(PO) 뉴클레오사이드간(백본) 연결로 구성된 올리고뉴클레오타이드뿐만 아니라 유사하게 기능하는 비-자연-발생적 부분을 갖는 "변형된" 또는 치환된 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급을 포함하여, 리보핵산(RNA) 또는 데옥시리보핵산(DNA) 또는 이들의 모방체의 올리고머 또는 중합체를 지칭한다. 따라서, 용어 "변형된"(또는 "치환된") 올리고뉴클레오타이드는 당업자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 가지고, 하나 이상의 다양한 변형, 예를 들어, 안정화 변형을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, 따라서 뉴클레오사이드간 연결 및/또는 리보스 및/또는 염기에 적어도 하나의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 리보스의 2'-위치에서의 변형, 비고리형 뉴클레오타이드 유사체, 염기의 메틸화, 포스포로티오에이트화(PS) 연결, 포스포로다이티오에이트 연결, 메틸포스포네이트 연결, 황 또는 질소를 통해 당 고리에 연결되는 연결 및/또는 본 명세서의 다른 곳에 기재되는 바와 같은 기타 변형을 포함할 수 있다. 따라서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 PO 연결 대신에 또는 이에 더하여, 하나 이상의 포스포로티오에이트화된(PS) 연결을 포함할 수 있다. 비변형된 올리고뉴클레오타이드와 마찬가지로, 이러한 PS 연결을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 PO 연결의 인-산소 이중 결합 대신에 인-황 이중 결합을 함유하더라도, PS 및 PO 연결 모두 산소 원자를 통해 당 고리에 연결되기 때문에 동일한 클래스의 화합물로 간주된다.

[0029] 변형된 올리고뉴클레오타이드의 맥락에서 본 명세서에서 사용되는 용어 "포스포로티오에이트화된" 올리고뉴클레오타이드는 당업자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 가지며, 따라서 모든 포스포다이에스터 뉴클레오사이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결로 대체된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다. 따라서, 당업자는 용어 "포스포로티오에이트화된" 올리고뉴클레오타이드가 "완전히 포스포로티오에이트화된" 올리고뉴클레오타이드와 동의어임을 이해한다. 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드(또는 부분적으로 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드 내의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드의 서열)는 (예를 들어) 하나 이상의 포스포로티오에이트화된 뉴클레오사이드간 연결을 포스포다이에스터 연결로 대체하는 것을 포함하여 유사하게 변형될 수 있다. 따라서, 용어 "변형된 포스포로티오에이트화된" 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드에 대하여 본 명세서에 기재된 것과 유사한 방식으로, 예를 들어, 포스포로티오에이트화된 연결을 포스포다이에스터, 포스포로다이티오에이트, 메틸포스포네이트, 다이포스포로티오에이트, 5'-포스포르아미데이트, 3',5'-포스포르다이아미데이트, 5'-티오포스포르아미데이트, 3',5'-티오포스포르다이아미데이트 또는 다이포스포다이에스터와 같은 변형된 연결로 대체함으로써 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다. 변형된 올리고뉴클레오타이드의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 유사하게 변형될 수 있으며, 따라서, 예를 들어, 포스포다이에스터, 포스포로다이티오에이트, 메틸포스포네이트, 다이포스포로티오에이트 5'-포스포르아미데이트, 3',5'-포스포르다이아미데이트, 5'-티오포스포르아미데이트, 3',5'-티오포스포르다이아미데이트 또는 다이포스포다이에스터와 같은 비-포스포로티오에이트화된 연결을 함유하도록 변형될 수 있다. 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열에 대한 변형을 설명하는 맥락에서, 포스포다이에스터 연결의 포함에 의한 변형은 각각 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드 또는 변형된 포스포로티오에이트화된 서열을 생성하는 것으로 간주될 수 있다. 유사하게는, 올리고뉴클레오타이드 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 적어도 부분적으로 포스포다이에스터화된 서열에 대한 변형을 설명하는 맥락에서, 포스포로티오에이트화된 연결의 포함은 각각 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 변형된 포스포다이에스터화된 서열을 생성하는 것으로 간주될 수 있다.

[0030] 다이뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드의 맥락에서 본 명세서에서 사용되는 용어 "입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결"은 당업자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 가지며, 따라서 선택된 카이랄성(R 또는 S 배열)을 갖는 인 입체중심을 갖는 포스포로티오에이트 연결을 지칭한다. 이러한 다이뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드를 함유하는 조성물은 선택된 카이랄성을 갖는 분자가 풍부할 수 있다. 이러한 조성물의

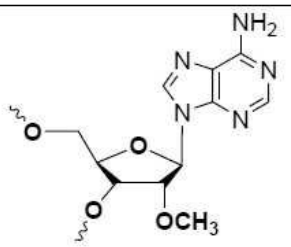
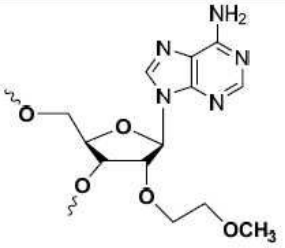
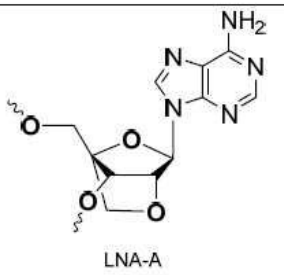
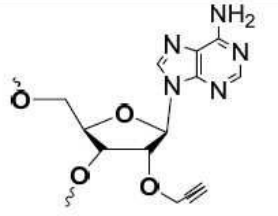
입체순도는 예를 들어, 약 51%에서 약 100%의 입체순도의 광범위한 범위에 걸쳐 변할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 입체순도는 55%, 65%, 75%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 초과하거나; 또는 종점으로서 전술한 입체순도 값 중 임의의 2개를 갖는 것으로 정의된 범위 내에 있다.

[0031] 용어 "서열 독립적" 항바이러스 활성은 당업자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 가지며, 따라서 올리고뉴클레오타이드의 서열과 무관한 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 변형된 올리고뉴클레오타이드)의 항바이러스 활성을 지칭한다. 올리고뉴클레오타이드의 항바이러스 활성이 서열 독립적인지 여부를 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 이는 이러한 테스트를 설명할 목적으로 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 미국 특허 제7,358,068호의 실시예 10; 제8,008,269호; 제8,008,270호 및 제8,067,385호에 기재된 바와 같이 올리고뉴클레오타이드가 비-서열 상보적 작용 방식에 의해 주로 작용하는지를 결정하기 위한 테스트를 포함한다.

[0032] 서열 독립적 항바이러스 활성을 가지며 A 단위 및 C 단위(예를 들어, 교대성의 A 단위와 C 단위, 또는 AC 단위)의 서열(예를 들어, 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열)을 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 설명하는 맥락에서, 용어 "A" 및 "C"는 각각 아래 표 1 및 표 2에 제시된 변형된 아데노신-함유(A) 단위 및 변형된 사이토신-함유(C) 단위를 지칭한다.

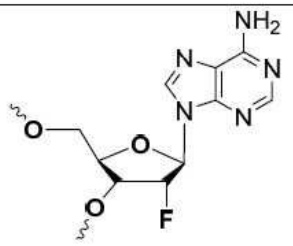
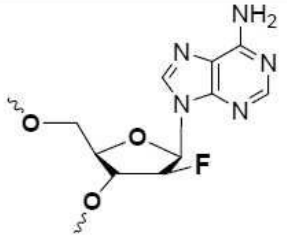
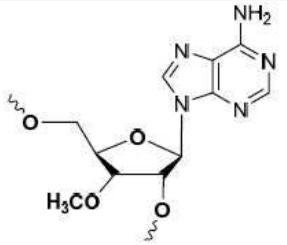
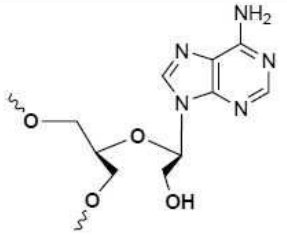
표 1

"A" 단위

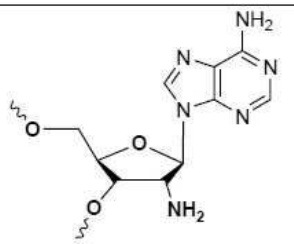
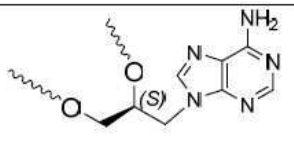
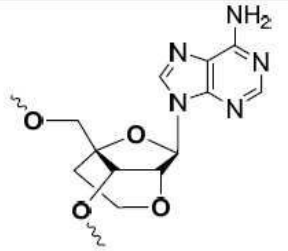
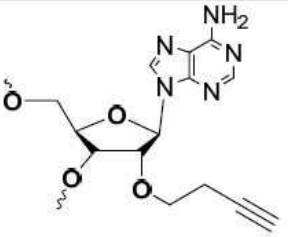
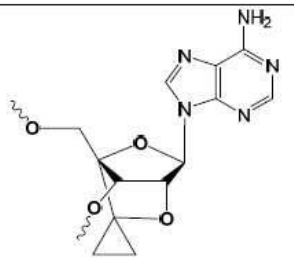
약어 (A 단위)	구조 (A 단위)
2'-OMe-A	
2'-O-MOE-A	
LNA-A	 LNA-A
2'-O-프로파길-A	

[0033]

[0034]

약어 (A 단위)	구조 (A 단위)
2'-F-A	
2'-아라 F-A	
3'-OMe-A	
UNA-A	

[0035]

약어 (A 단위)	구조 (A 단위)
2'-NH_2-A	
GNA-A	
ENA-A	
2'-O-뷰티닐-A	
scp-BNA-A	

[0036]

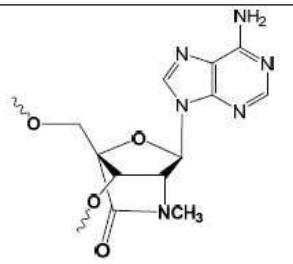
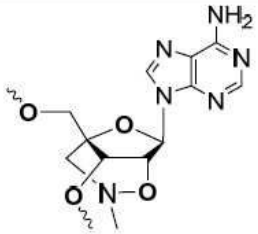
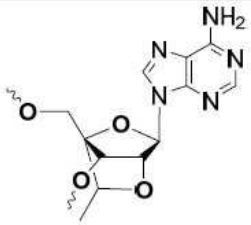
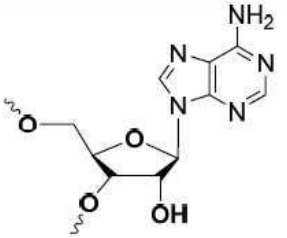
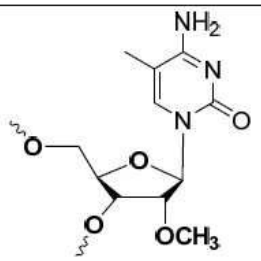
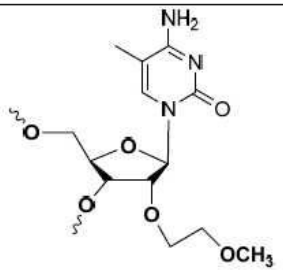
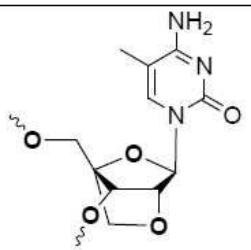
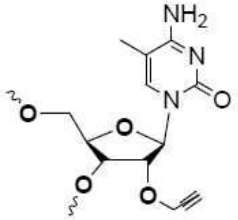
약어 (A 단위)	구조 (A 단위)
AmNA(NMe)-A	
nmLNA-A	
4etl-A	
리보-A	

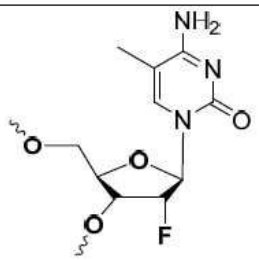
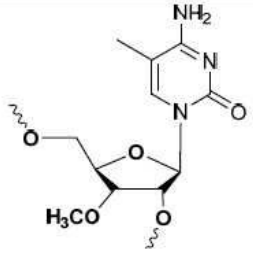
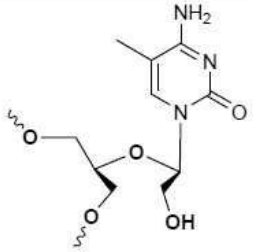
표 2

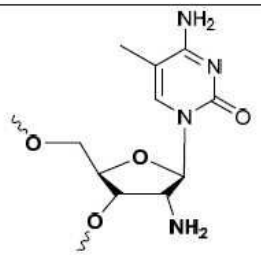
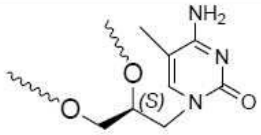
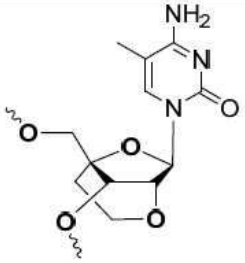
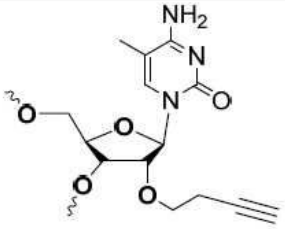
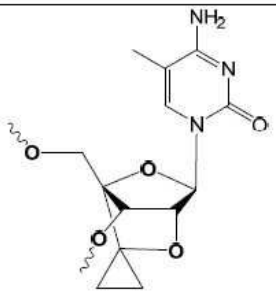
"C" 단위

약어 (C 단위)	구조 (C 단위)
2'-OMe-(5m)C	
2'-O-MOE-(5m)C	
LNA-(5m)C	 LNA-5mC
2'-O-프로파길-(5m)C	

[0037]

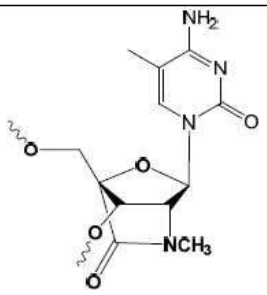
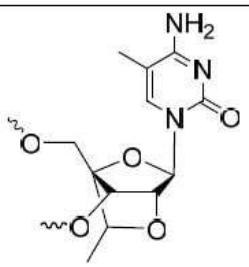
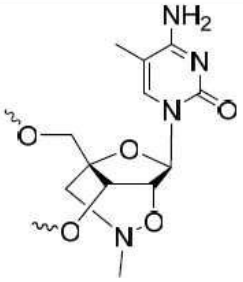
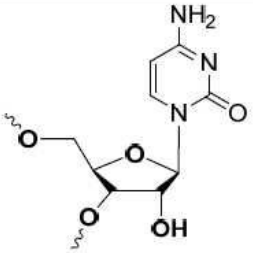
[0038]

약어 (C 단위)	구조 (C 단위)
2'-F-(5m)C	
2'-아라 F-(5m)C	
3'-OMe-(5m)C	
UNA-(5m)C	

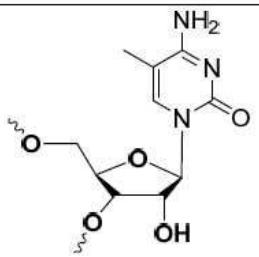
약어 (C 단위)	구조 (C 단위)
2'-NH_2-(5m)C	
GNA-(5m)C	
ENA-(5m)C	
2'-O-뷰티닐-(5m)C	
scp-BNA-(5m)C	

[0039]

[0040]

약어 (C 단위)	구조 (C 단위)
AmNA-(NMe)-(5m)C	
4etl-(5m)C	
nmLNA-(5m)C	
리보-C	

[0041]

약어 (C 단위)	구조 (C 단위)
리보-(5m)C	

[0042] 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물

[0043] 실시형태는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 STOPS™ 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물을 제공하되, A 단위는 표 1에 제시된 것들로부터 선택되는 임의의 하나 이상이고, C 단위는 표 2에 제시된 것들로부터 선택되는 임의의 하나 이상이다. 아래 표 3에 기재된 조합을 포함하여 A 단위와 C 단위의 다양한 조합이 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 AC 서열에 포함될 수 있다.

표 3

AC 단위의 예

[0044]

번호	A 단위	C 단위
1	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C
2	2'-OMe-A	2'-O-MOE-(5m)C
3	2'-OMe-A	LNA-(5m)C
4	2'-OMe-A	ENA-(5m)C

[0045]

번호	A 단위	C 단위
5	2'-OMe-A	scp-BNA-(5m)C
6	2'-OMe-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
7	2'-OMe-A	2'-O-프로파길-(5m)C
8	2'-OMe-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
9	2'-OMe-A	2'-F-(5m)C
10	2'-OMe-A	2'-아라 F-(5m)C
11	2'-OMe-A	3'-OMe-(5m)C
12	2'-OMe-A	UNA-(5m)C
13	2'-OMe-A	2'-NH_2-(5m)C
14	2'-OMe-A	GNA-(5m)C
15	2'-OMe-A	4etl-(5m)C
16	2'-OMe-A	nmLNA-(5m)C
17	2'-O-MOE-A	2'-OMe-(5m)C
18	2'-O-MOE-A	2'-O-MOE-(5m)C
19	2'-O-MOE-A	LNA-(5m)C
20	2'-O-MOE-A	ENA-(5m)C
21	2'-O-MOE-A	scp-BNA-(5m)C
22	2'-O-MOE-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
23	2'-O-MOE-A	2'-O-프로파길-(5m)C
24	2'-O-MOE-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
25	2'-O-MOE-A	2'-F-(5m)C
26	2'-O-MOE-A	2'-아라 F-(5m)C
27	2'-O-MOE-A	3'-OMe-(5m)C
28	2'-O-MOE-A	UNA-(5m)C
29	2'-O-MOE-A	2'-NH_2-(5m)C
30	2'- O-MOE-A	GNA-(5m)C

번호	A 단위	C 단위
31	2'-O-MOE-A	4etl-(5m)C
32	2'-O-MOE-A	nmLNA-(5m)C
33	LNA-A	2'-OMe-(5m)C
34	LNA-A	2'-O-MOE-(5m)C
35	LNA-A	LNA-(5m)C
36	LNA-A	ENA-(5m)C
37	LNA-A	scp-BNA-(5m)C
38	LNA-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
39	LNA-A	2'-O-프로파길-(5m)C
40	LNA-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
41	LNA-A	2'-F-(5m)C
42	LNA-A	2'-아라 F-(5m)C
43	LNA-A	3'-OMe-(5m)C
44	LNA-A	UNA-(5m)C
45	LNA-A	2'-NH_2-(5m)C
46	LNA-A	GNA-(5m)C
47	LNA-A	4etl-(5m)C
48	LNA-A	nmLNA-(5m)C
49	ENA-A	2'-OMe-(5m)C
50	ENA-A	2'- O-MOE-(5m)C
51	ENA-A	LNA-(5m)C
52	ENA-A	ENA-(5m)C
53	ENA-A	scp-BNA-(5m)C
54	ENA-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
55	ENA-A	2'-*O*-프로파길-(5m)C
56	ENA-A	2'-*O*-뷰티닐-(5m)C
57	ENA-A	2'-F-(5m)C

[0046]

[0047]

번호	A 단위	C 단위
58	ENA-A	2'-아라 F-(5m)C
59	ENA-A	3'-OMe-(5m)C
60	ENA-A	UNA-(5m)C
61	ENA-A	2'-NH_2-(5m)C
62	ENA-A	GNA-(5m)C
63	ENA-A	4etl-(5m)C
64	ENA-A	nmLNA-(5m)C
65	scp-BNA-A	2'-OMe-(5m)C
66	scp-BNA-A	2'- *O*-MOE-(5m)C
67	scp-BNA-A	LNA-(5m)C
68	scp-BNA-A	ENA-(5m)C
69	scp-BNA-A	scp-BNA-(5m)C
70	scp-BNA-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
71	scp-BNA-A	2'-*O*-프로파길-(5m)C
72	scp-BNA-A	2'-*O*-뷰티닐-(5m)C
73	scp-BNA-A	2'-F-(5m)C
74	scp-BNA-A	2'-아라 F-(5m)C
75	scp-BNA-A	3'-OMe-(5m)C
76	scp-BNA-A	UNA-(5m)C
77	scp-BNA-A	2'-NH_2-(5m)C
78	scp-BNA-A	GNA-(5m)C
79	scp-BNA-A	4etl-(5m)C
80	scp-BNA-A	nmLNA-(5m)C
81	AmNA(N-Me)-A	2'-OMe-(5m)C
82	AmNA(N-Me)-A	2'- O-MOE-(5m)C
83	AmNA(N-Me)-A	LNA-(5m)C
84	AmNA(N-Me)-A	ENA-(5m)C

번호	A 단위	C 단위
85	AmNA(N-Me)-A	scp-BNA-(5m)C
86	AmNA(N-Me)-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
87	AmNA(N-Me)-A	2'-O-프로파길-(5m)C
88	AmNA(N-Me)-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
89	AmNA(N-Me)-A	2'-F-(5m)C
90	AmNA(N-Me)-A	2'-아라-F-(5m)C
91	AmNA(N-Me)-A	3'-OMe-(5m)C
92	AmNA(N-Me)-A	UNA-(5m)C
93	AmNA(N-Me)-A	2'-NH_2-(5m)C
94	AmNA(N-Me)-A	GNA-(5m)C
95	AmNA(N-Me)-A	4etl-(5m)C
96	AmNA(N-Me)-A	nmLNA-(5m)C
97	2'-O-프로파길-A	2'-OMe-(5m)C
98	2'-O-프로파길-A	2'- O-MOE-(5m)C
99	2'-O-프로파길-A	LNA-(5m)C
100	2'-O-프로파길-A	ENA-(5m)C
101	2'-O-프로파길-A	scp-BNA-(5m)C
102	2'-O-프로파길-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
103	2'-O-프로파길-A	2'-O-프로파길-(5m)C
104	2'-O-프로파길-A	2'-O-뷰틴-(5m)C
105	2'-O-프로파길-A	2'-F-(5m)C
106	2'-O-프로파길-A	2'-아라 F-(5m)C
107	2'-O-프로파길-A	3'-OMe-(5m)C
108	2'-O-프로파길-A	UNA-(5m)C
109	2'-O-프로파길-A	2'-NH_2-(5m)C
110	2'-O-프로파길-A	GNA-(5m)C

[0048]

번호	A 단위	C 단위
111	2'-O-프로파길-A	4etl-(5m)C
112	2'-O-프로파길-A	nmLNA-(5m)C
113	2'-O-뷰티닐-A	2'-OMe-(5m)C
114	2'-O-뷰티닐-A	2'- O-MOE-(5m)C
115	2'-O-뷰티닐-A	LNA-(5m)C
116	2'-O-뷰티닐-A	ENA-(5m)C
117	2'-O-뷰티닐-A	scp-BNA-(5m)C
118	2'-O-뷰티닐-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
119	2'-O-뷰티닐-A	2'-O-프로파길-(5m)C
120	2'-O-뷰티닐-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
121	2'-O-뷰티닐-A	2'-F-(5m)C
122	2'-O-뷰티닐-A	2'-아라 F-(5m)C
123	2'-O-뷰티닐-A	3'-OMe-(5m)C
124	2'-O-뷰티닐-A	UNA-(5m)C
125	2'-O-뷰티닐-A	2'-NH_2-(5m)C
126	2'-O-뷰티닐-A	GNA-(5m)C
127	2'-O-뷰티닐-A	4etl-(5m)C
128	2'-O-뷰티닐-A	nmLNA-(5m)C
129	2'-F A	2'-OMe-(5m)C
130	2'-F A	2'- O-MOE-(5m)C
131	2'-F A	LNA-(5m)C
132	2'-F A	ENA-(5m)C
133	2'-F A	scp-BNA-(5m)C
134	2'-F A	AmNA-(NMe)-(5m)C
135	2'-F A	2'-O-프로파길-(5m)C

[0049]

[0050]

번호	A 단위	C 단위
136	2'-F A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
137	2'-F A	2'-F-(5m)C
138	2'-F A	2'-아라-F-(5m)C
139	2'-F A	3'-OMe-(5m)C
140	2'-F A	UNA-(5m)C
141	2'-F A	2'-NH_2-(5m)C
142	2'-F A	GNA-(5m)C
143	2'-F A	4etl-(5m)C
144	2'-F A	nmLNA-(5m)C
145	2'-아라 F A	2'-OMe-(5m)C
146	2'-아라 F A	2'- O-MOE-(5m)C
147	2'-아라 F A	LNA-(5m)C
148	2'-아라 F A	ENA-(5m)C
149	2'-아라 F A	scp-BNA-(5m)C
150	2'-아라 F A	AmNA-(NMe)-(5m)C
151	2'-아라 F A	2'-O-프로파길-(5m)C
152	2'-아라 F A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
153	2'-아라 F A	2'-F-(5m)C
154	2'-아라 F A	2'-아라 F-(5m)C
155	2'-아라 F A	3'-OMe-(5m)C
159	2'-아라 F A	UNA-(5m)C
157	2'-아라 F A	2'-NH_2-(5m)C
158	2'-아라 F A	GNA-(5m)C
159	2'-아라 F A	4etl-(5m)C
160	2'-아라 F A	nmLNA-(5m)C
161	3'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C

번호	A 단위	C 단위
162	3'-OMe-A	2'- O-MOE-(5m)C
163	3'-OMe-A	LNA-(5m)C
164	3'-OMe-A	ENA-(5m)C
165	3'-OMe-A	scp-BNA-(5m)C
166	3'-OMe-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
167	3'-OMe-A	2'-O-프로파길-(5m)C
168	3'-OMe-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
169	3'-OMe-A	2'-F-(5m)C
170	3'-OMe-A	2'-아라-F-(5m)C
171	3'-OMe-A	3'-OMe-(5m)C
172	3'-OMe-A	UNA-(5m)C
173	3'-OMe-A	2'-NH_2-(5m)C
174	3'-OMe-A	GNA-(5m)C
175	3'-OMe-A	4etl-(5m)C
176	3'-OMe-A	nmLNA-(5m)C
177	UNA-A	2'-OMe-(5m)C
178	UNA-A	2'- O-MOE-(5m)C
179	UNA-A	LNA-(5m)C
180	UNA-A	ENA-(5m)C
181	UNA-A	scp-BNA-(5m)C
182	UNA-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
183	UNA-A	2'-O-프로파길-(5m)C
184	UNA-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
185	UNA-A	2'-F-(5m)C
186	UNA-A	2'-아라 F-(5m)C
187	UNA-A	3'-OMe-(5m)C

[0051]

[0052]

번호	A 단위	C 단위
188	UNA-A	UNA-(5m)C
189	UNA-A	2'-NH_2-(5m)C
190	UNA-A	GNA-(5m)C
191	UNA-A	4etl-(5m)C
192	UNA-A	nmLNA-(5m)C
193	2'-NH_2-A	2'-OMe-(5m)C
194	2'-NH_2-A	2'-O-MOE-(5m)C
195	2'-NH_2-A	LNA-(5m)C
196	2'-NH_2-A	ENA-(5m)C
197	2'-NH_2-A	scp-BNA-(5m)C
198	2'-NH_2-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
199	2'-NH_2-A	2'-O-프로파길-(5m)C
200	2'-NH_2-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
201	2'-NH_2-A	2'-F-(5m)C
202	2'-NH_2-A	2'-아라-F-(5m)C
203	2'-NH_2-A	3'-OMe-(5m)C
204	2'-NH_2-A	UNA-(5m)C
205	2'-NH_2-A	2'-NH_2-(5m)C
206	2'-NH_2-A	GNA-(5m)C
207	2'-NH_2-A	4etl-(5m)C
208	2'-NH_2-A	nmLNA-(5m)C
209	GNA-A	2'-OMe-(5m)C
210	GNA-A	2'-O-MOE-(5m)C
211	GNA-A	LNA-(5m)C
212	GNA-A	ENA-(5m)C
213	GNA-A	scp-BNA-(5m)C
214	GNA-A	AmNA-(NMe)-(5m)C

[0053]

번호	A 단위	C 단위
215	GNA-A	2'-O-프로파길-(5m)C
216	GNA-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
217	GNA-A	2'-F-(5m)C
218	GNA-A	2'-아라-F-(5m)C
219	GNA-A	3'-OMe-(5m)C
220	GNA-A	UNA-(5m)C
221	GNA-A	2'-NH_2-(5m)C
222	GNA-A	GNA-(5m)C
223	GNA-A	4etl-(5m)C
224	GNA-A	nmLNA-(5m)C
225	nmLNA-A	2'-OMe-(5m)C
226	nmLNA-A	2'-O-MOE-(5m)C
227	nmLNA-A	LNA-(5m)C
228	nmLNA-A	ENA-(5m)C
229	nmLNA-A	scp-BNA-(5m)C
230	nmLNA-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
231	nmLNA-A	2'-O-프로파길-(5m)C
232	nmLNA-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
233	nmLNA-A	2'-F-(5m)C
234	nmLNA-A	2'-아라-F-(5m)C
235	nmLNA-A	3'-OMe-(5m)C
236	nmLNA-A	UNA-(5m)C
237	nmLNA -A	2'-NH_2-(5m)C
238	nmLNA-A	GNA-(5m)C
239	nmLNA-A	4etl-(5m)C
240	nmLNA-A	nmLNA-(5m)C

번호	A 단위	C 단위
241	4etl-A	2'-OMe-(5m)C
242	4etl-A	2'-O-MOE-(5m)C
243	4etl-A	LNA-(5m)C
244	4etl-A	ENA-(5m)C
245	4etl-A	scp-BNA-(5m)C
246	4etl-A	AmNA-(NMe)-(5m)C
247	4etl-A	2'-O-프로파길-(5m)C
248	4etl-A	2'-O-뷰티닐-(5m)C
249	4etl-A	2'-F-(5m)C
250	4etl-A	2'-아라-F-(5m)C
251	4etl-A	3'-OMe-(5m)C
252	4etl-A	UNA-(5m)C
253	4etl-A	2'-NH_2-(5m)C
254	4etl-A	GNA-(5m)C
255	4etl-A	4etl-(5m)C
256	4etl-A	nmLNA-(5m)C

[0054]

[0055] 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드의 길이는 광범위하게 변할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드는 약 8개 단위, 약 10개 단위, 약 12개 단위, 약 14개 단위, 약 16개 단위, 약 18개 단위, 약 20개 단위, 약 24개 단위, 약 30개 단위, 약 34개 단위, 약 36개 단위, 약 38개 단위, 약 40개 단위, 약 44개 단위, 약 50개 단위, 약 60개 단위, 약 76개 단위, 약 100개 단위, 약 122개 단위, 약 124개 단위, 약 150개 단위, 약 172개 단위, 약 200개 단위의 서열 길이 또는 앞서 언급한 값 중 임의의 두 값 사이의 범위에 있는 서열 길이를 갖는, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 8개 단위 내지 200개 단위 범위의 서열 길이를 갖는다. 다른 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 다음 범위 중 임의의 하나 이상(경우에 따라)인 서열 길이를 갖는다: 약 8개 단위 내지 약 36개 단위; 약 16개 단위 내지 약 36개 단위; 20개 단위 내지 36개 단위; 16개 단위 내지 30개 단위; 18개 단위 내지 60개 단위; 20개 단위 내지 30개 단위; 30개 단위 내지 50개 단위; 34개 단위 내지 46개 단위, 36개 단위 내지 44개 단위; 44개 단위 내지 200개 단위; 44개 단위 내지 150개 단위; 44개 단위 내지 120개 단위; 50개 단위 내지 200개 단위; 50개 단위 내지 150개 단위; 50개 단위 내지 120개 단위; 60개 단위 내지 200개 단위; 60개 단위 내지 150개 단위; 및/또는 60개 단위 내지 120개 단위.

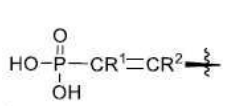
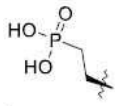
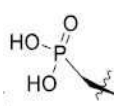
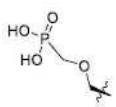
[0056] 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 일부 실시형태에서 교대성의 A 단위와 C 단위의 단일의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함할 수 있거나, 또는 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 함께 연결되어 있는 교대성의 A 단위와 C 단위의 복수의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함할 수 있다. 따라서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 단일의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 함유하는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 그 서열과 동일한 서열 길이를 가질 수 있다. 이러한 서열 길이의 예는 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다. 유사하게는, 교대성의 A 단위와 C 단위의 복수의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 함유하는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 서열을 연결한 결과인 서열 길이를 가질 수 있다. 교대성의 A 단위와 C 단위의 복수의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 함유하는 변형된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이의 예는 개별 서열의 길이의 맥락에서 그리고 또한 연결기의 길이를 고려하여 본 명세서의 다른 곳에 나타나 있다.

[0057] 본 명세서에 기재된 바와 같이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 교대성의 A 단위와 C 단위의 복수의 적어도 부분

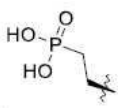
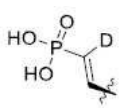
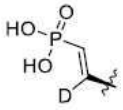
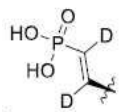
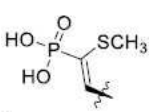
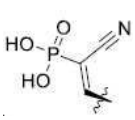
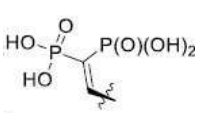
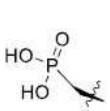
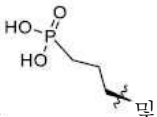
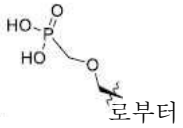
적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함할 수 있다. 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 서열이 리보-A 단위를 포함하는 경우, 서열은 리보-A 단위가 아닌 적어도 하나의 A 단위를 더 포함한다. 유사하게는, 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 서열이 리보-C 단위를 포함하는 경우, 서열은 리보-C 단위가 아닌 적어도 하나의 C 단위를 더 포함한다. 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 A 또는 C 단위가 아닌 하나 이상의 다양한 뉴클레오타이드 단위(당업자에게 공지된 것, 예를 들어, 티민, 사이토신, 아데닌, 구아닌 및 이들의 변형된 버전)를, 예를 들어, 교대성의 A 단위와 C 단위의 2개 이상의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열 사이의 말단기(들) 및/또는 연결기(들)로서 함유할 수 있다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열 중 적어도 2개 이상을 함께 연결하는 하나 이상의 사이토신 단위를 포함한다. 실시형태에서, 비-A/비-C 연결기에 의해 함께 연결된 교대성의 A 단위와 C 단위의 2개 이상의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 서로 동일하다. 이러한 변형된 올리고뉴클레오타이드의 예는 $(AC)_8$-사이토신-$(AC)_8$이다. 함께 연결된 복수의 동일한 서열을 포함하는 이러한 변형된 올리고뉴클레오타이드는 연쇄동일서열(concatemer)로 본 명세서에서 지칭될 수 있다. 함께 연결된 교대성의 A 단위와 C 단위의 2개 이상의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 또한 서로 상이할 수 있다. 이러한 변형된 올리고뉴클레오타이드의 예는 $(AC)_8$-사이토신-$(AC)_{16}$이다.

[0058] 변형된 올리고뉴클레오타이드는 2개 이상의 상이한 A 그룹 및/또는 2개 이상의 상이한 C 그룹을 포함할 수 있다. A 또는 C 그룹이 상이한 A 또는 C 그룹으로 대체되는 경우, 이러한 대체는 일반적으로 A 단위와 C 단위의 교대성의 서열을 중단시키는 것으로 간주되지 않는다. 예를 들어, 실시형태에서, A 단위의 적어도 일부는 리보스 고리에서 2'O-메틸화되지 않고/않거나 C 단위 중 적어도 일부는 리보스 고리에서 2'O-메틸화되지 않는다. 그러나, 일부 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 2개의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 연결하는 기는 그 자체가 A 단위와 C 단위의 교대성의 서열을 방해하는 A 또는 C 단위이다. 예를 들어, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 16-머는 A 단위에 의해 다른 이러한 16-머에 연결되어 $(AC)_8$-A-$(AC)_8$을 형성할 수 있다. 유사하게는, 이러한 16-머는 C 단위에 의해 다른 이러한 16-머에 연결되어 $(AC)_8$-C-$(AC)_8$을 형성할 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이, 서로 동일한 교대성의 A 단위와 C 단위의 복수의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열이 연결기에 의해 함께 결합되는 경우, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 연쇄동일서열로 본 명세서에서 지칭될 수 있다. 위에서 언급한 바와 같이, 함께 연결된 교대성의 A 단위와 C 단위의 2개 이상의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 또한 서로 상이할 수 있다. 이러한 변형된 올리고뉴클레오타이드의 예는 $(AC)_8$-A-$(AC)_{16}$ 및 $(AC)_8$-C-$(AC)_{16}$을 포함한다.

[0059] 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 5' 말단캡을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 5' 말단캡은

로부터 선택된다. 실시형태에서, R^1 및 R^2는 각각 수소, 중수소, 포스페이트, 티오C_{1-6}알킬 및 사이아노로부터 개별적으로 선택된다. 예를 들어, 실시형태에서, R^1 및 R^2는 둘 다 수소이며, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 바이닐 포스포네이트 말단캡을 포함한다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2는 둘 다 수소가 아니다. 일부 실시형태에서, 5' 말단캡은

로부터 선택된다.

[0060] 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 3' 및/또는 5' 연결기를 포함한다. 예를 들어, 각각 표 1 및 표 2의 A 단위 및 C 단위와 같은 본 명세서에 기재된 바와 같은 A 단위 및 C 단위를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물에 관하여, 적어도 하나의 말단  는 연결기일 수 있다. 변형된 올리고뉴클레오타이드를 다른 모이어티(예컨대, 하나 이상의 제2 올리고뉴클레오타이드 및/또는 표적화 리간드)에 연결하기 위해 당

업자에게 공지된 다양한 연결기가 사용될 수 있다. 실시형태에서, 연결기는 비-A/비-C 연결기 또는 위에서 논의된 바와 같이 A 단위와 C 단위의 교대성의 서열을 방해하는 A 또는 C 단위를 포함하거나, 또는 연결기는 C_{2-6}알킬렌 연결(도 1), C_{2-6}알킬렌 옥사이드 연결, 예컨대 프로필렌 옥사이드 연결(도 2) 또는 테트라에틸렌 글리콜(TEG) 연결(도 3a 내지 도 3d)을 포함한다.

[0061] 다양한 실시형태에서, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 변형된 올리고뉴클레오타이드가 다양한 방식으로 서로 연결될 수 있다. 예를 들어, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 3' 및/또는 5' 연결기를 통해 말단 대 말단으로 연결될 수 있고/있거나 연결기는 예를 들어, 도 1 및 도 2에 도시된 바와 같은 여러 변형된 올리고뉴클레오타이드의 하나의 3' 또는 5' 말단에 연결될 수 있다.

[0062] 다양한 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 연결기를 통해 변형된 올리고뉴클레오타이드에 부착된 표적화 리간드를 더 포함한다. 예를 들어, 다양한 실시형태에서, 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNac)(예를 들어, 트라이안테너리-GalNAc), 토코페롤 또는 콜레스테롤이거나 또는 이들을 포함한다. 도 3a 및 도 3b는 각각 5' TEG 연결기 및 3' TEG 연결기를 통해 부착된 콜레스테롤을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다. 도 3c 및 도 3d는 각각 5' TEG 연결기 및 3'TEG 연결기를 통해 부착된 토코페롤(바이타민 E)을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다. 도 4a 및 도 4b는 연결기를 통해 부착된 GalNac을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 실시형태를 도시한다. 실시형태에서, GalNac은 트라이안테너리 GalNac이다.

[0063] 다양한 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 하나 이상의 포스포로티오에이트화된 연결에 대한 변형(들)을 포함할 수 있다. 이러한 변형된 연결의 포함은 일반적으로 A 단위와 C 단위의 교대성의 서열을 방해하는 것으로 간주되지 않으며, 이는 당업자가 이러한 서열이 부분적으로만 포스포로티오에이트화될 수 있으므로 포스포로티오에이트 연결에 대한 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다는 것을 이해하기 때문이다. 다양한 실시형태에서, 포스포로티오에이트 연결에 대한 변형은 포스포다이에스터, 포스포로다이티오에이트, 메틸포스포네이트, 다이포스포로티오에이트 및 다이포스포다이에스터로부터 선택된 변형된 연결이다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 연결은 포스포다이에스터 연결이다.

[0064] 다양한 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 다양한 정도의 포스포로티오에이트화를 가질 수 있다. 예를 들어, 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 포스포로티오에이트화된다. 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 85% 포스포로티오에이트화된다. 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 완전히 포스포로티오에이트화된다.

[0065] 다양한 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 하나 이상의 포스포로티오에이트화된 연결에 대해 입체화학 변형(들)을 포함할 수 있다. 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결을 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결은 R 배열을 갖는다. 다양한 실시형태에서, 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결은 S 배열을 갖는다.

[0066] 당업자는 각각 표 1 및 표 2의 A 단위 및 C 단위와 같은 본 명세서에 기재된 A 단위 및 C 단위를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물이 A 단위 및 C 단위뿐만 아니라 3' 말단 및 5' 말단의 말단기 사이에 내부 연결을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 각각 표 1 및 표 2의 A 단위 및 C 단위와 같은 본 명세서에 기재된 A 단위 및 C 단위와 관련하여, 각각의  는 내부 또는 말단 를 나타낸다. 다양한 실시형태에서, 각 말단 는 독립적으로 하이드록실, O,O-다이하이드로겐 포스포로티오에이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 말단캡 또는 연결기이다. 다양한 실시형태에서, 각각의 내부 는 인접한 A 단위 또는 C 단위에 대한 인-함유 연결이며, 인-함유 연결은 포스포다이에스터, 포스포로다이티오에이트, 메틸포스포네이트, 다이포스포로티오에이트 5'-포스포르아미데이트, 3',5'-포스포르다이아미데이트, 5'-티오포스포르아미데이트, 3',5'-티오포스포르다이아미데이트 또는 다이포스포다이에스터로부터 선택되는 포스포로티오에이트 연결 또는 변형된 연결이다.

[0067] 위에서 언급한 바와 같이, 본 명세서에 기재된 STOPS™ 화합물은 항바이러스 올리고뉴클레오타이드이다. 다양한 실시형태에서, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는 본 명

세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 참조 화합물의 활성보다 큰 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는다. 예를 들어, 실시형태에서, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 적어도 2-배 더 크다. 다른 실시형태에서, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 2-배 더 크고 참조 화합물보다 5-배 더 큰 범위 내에 있다. 다른 실시형태에서, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 적어도 5-배 더 크다. 다른 실시형태에서, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 5-배 더 크고 참조 화합물보다 10-배 더 큰 범위 내에 있다. 다른 실시형태에서, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 적어도 10-배 더 크다. 다른 실시형태에서, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 10-배 더 크고 참조 화합물보다 25-배 더 큰 범위 내에 있다. 다른 실시형태에서, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성은 참조 화합물보다 적어도 25-배 더 크다. 이러한 맥락에서, 앞서 언급한 용어 2-배, 5-배, 10-배 및 25-배는 각각 참조 화합물의 절반, 1/5, 1/10 또는 1/25인 EC_{50} 값으로 표시되는, HBsAg 분비 검정에서 다른 화합물과 비교하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드의 증가된 효력을 지칭한다. 예를 들어, 참조 화합물보다 2-배 더 큰 효력을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에서 참조 화합물의 EC_{50} 값의 절반인 EC_{50} 값을 갖는다. 마찬가지로, 참조 화합물보다 5-배 더 큰 효력을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에서 참조 화합물의 1/5인 EC_{50} 값을 갖는다. 유사하게는, 참조 화합물보다 10-배 더 큰 효력을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에서 참조 화합물의 1/10인 EC_{50} 값을 갖는다. 마찬가지로, 참조 화합물보다 25-배 더 큰 효력을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에서 참조 화합물의 1/25인 EC_{50} 값을 갖는다. 일부 실시형태에서, 참조 화합물은 위에 논의된 바와 같이 REP 2139로 알려진 포스포로티오에이트화된 AC 40-머 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 참조 화합물은 5'mApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsm

[0075] 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 100nM 미만(예를 들어, 50nM 미만 또는 30nM 미만)인 EC_{50} 값을 갖는다.

[0076] 실시형태는 본 명세서에 기재된 바와 같은 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 제공하되;

[0077] 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 85% 포스포로티오에이트화되고;

[0078] 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 36개 단위 내지 44개 단위 범위의 서열 길이를 가지며;

[0079] A 단위는 적어도 15개의 2'-OMe-A 단위를 포함하고;

[0080] C 단위는 적어도 7개의 LNA-5mC 단위를 포함하며; 그리고

[0081] 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 100nM 미만(예를 들어, 50nM 미만 또는 30nM 미만)인 EC_{50} 값을 갖는다.

[0082] 실시형태는 본 명세서에 기재된 바와 같은 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 제공하되,

[0083] 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 85% 포스포로티오에이트화되고;

[0084] 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 36개 단위 내지 44개 단위 범위의 서열 길이를 가지며;

[0085] A 단위는 적어도 15개의 2'-OMe-A 단위를 포함하고;

[0086] C 단위는 적어도 3개의 LNA-5mC 단위를 포함하며; 그리고

[0087] 변형된 올리고뉴클레오타이드는 100nM 미만(예를 들어, 50nM 미만 또는 30nM 미만)인 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 EC_{50} 값을 갖는다.

[0088] 실시형태는 본 명세서에 기재된 바와 같은 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 제공하되,

[0089] 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 적어도 85% 포스포로티오에이트화되고;

[0090] 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열은 36개 단위 내지 44개 단위 범위의 서열 길이를 가지며;

[0091] A 단위는 적어도 18개의 2'-OMe-A 단위를 포함하고;

[0092] C 단위는 적어도 15개의 LNA-5mC 단위를 포함하며; 그리고

[0093] 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 100nM 미만(예를 들어, 50nM 미만 또는 30nM 미만)인 EC_{50} 값을 갖는다.

[0094] 합성

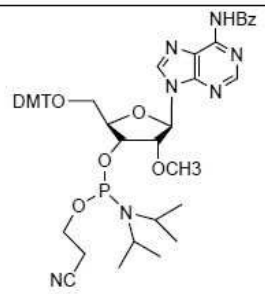
[0095] 본 명세서에 기재된 변형된 올리고뉴클레오타이드는 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 실시형태에서, 표 4 및 표 5에 기재된 빌딩 블록 단량체는 표준 포스포라미다이트 화학을 적용함으로써 본 명세서에 기재된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제조하기 위해 사용된다. 표 4 및 표 5에 기재된 빌딩 블록 및 다른 빌딩 블록 포스포라미다이트 단량체는 공지된 방법에 의해 제조되거나 또는 상업적 공급원(써모 피셔 사이언티픽 미국(Thermo Fischer Scientific US), 혼진 바이오테크놀로지 미국 인코포레이션(Hongene Biotechnology USA Inc.), 켐진스

코포레이션(Chemgenes Corporation))으로부터 얻어질 수 있다. 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제조하기 위한 예시적인 절차는 하기 실시예에 제시되어 있다.

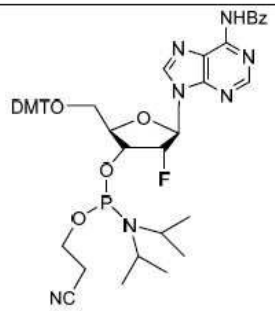
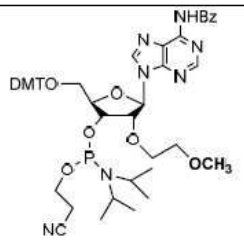
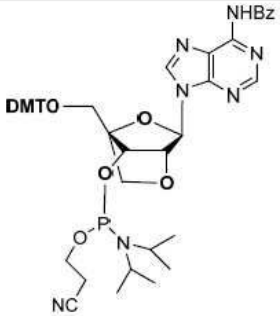
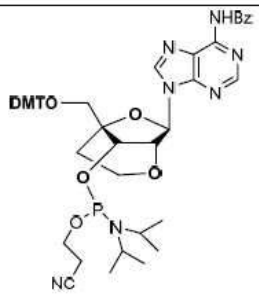
표 4

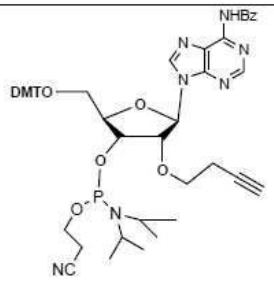
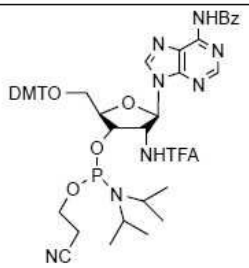
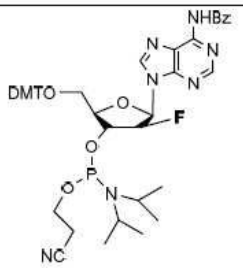
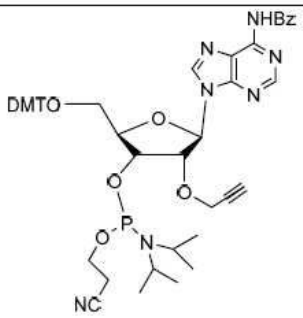
"A" 단위에 대한 빌딩 블록

[0096]

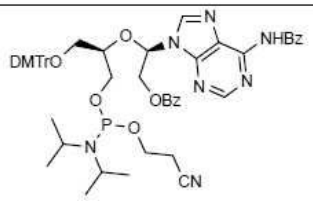
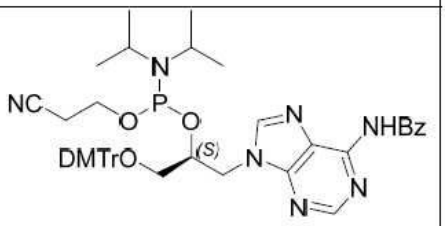
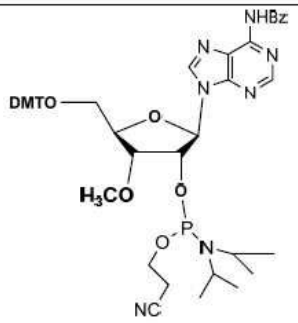
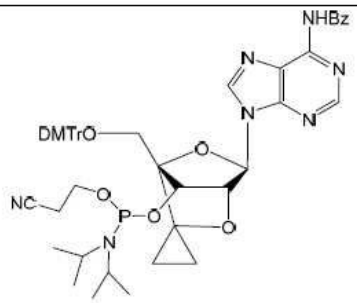
약어	구조
2'-OMe-A 포스포르아미다이트	

[0097]

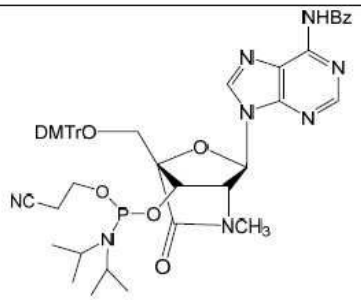
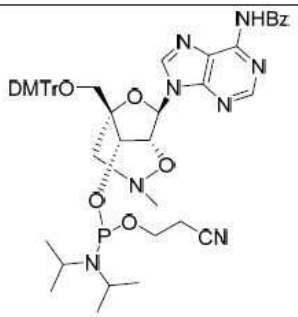
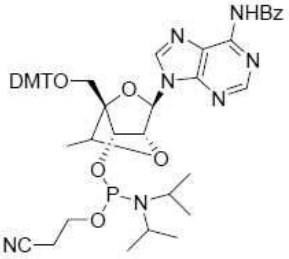
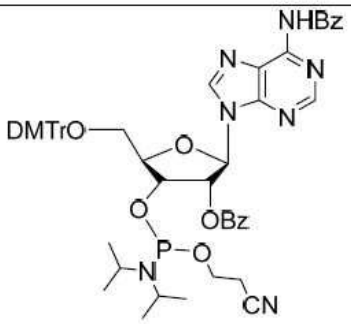
약어	구조
2'-F-A 포스포르아미다이트	
2'-O-MOE-A 포스포르아미다이트	
LNA-A 포스포르아미다이트	
ENA-A 포스포르아미다이트	

약어	구조
2'-O-뷰틴-A 포스포르아미다이트	
2'-NH_2-A 포스포르아미다이트	
2'-F-아라-A 포스포르아미다이트	
2'-O-프로파길-A 포스포르아미다이트	

[0098]

약어	구조
UNA-A 포스포르아미다이트	
GNA-A 포스포르아미다이트	
3'-O-메틸-A 포스포르아미다이트	
scp-BNA-A 포스포르아미다이트	

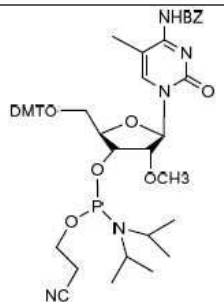
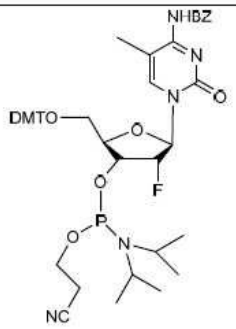
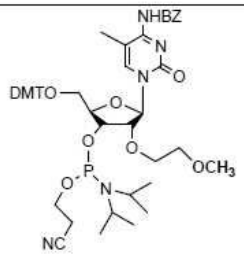
[0099]

약어	구조
AmNA-(N-Me)-A 포스포르아미다이트	
nmLNA-A 포스포르아미다이트	
4etl-A 포스포르아미다이트	
리보-A 포스포르아미다이트	

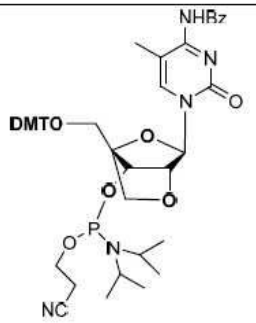
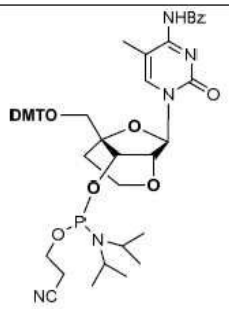
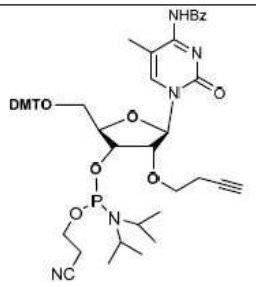
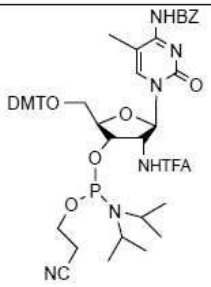
[0100]

표 5

"C" 단위에 대한 빌딩 블록

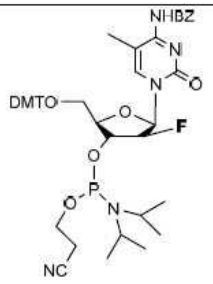
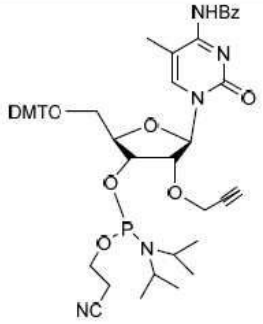
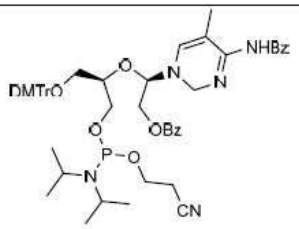
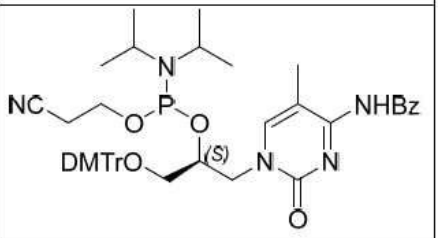
약어	구조
2'-OMe-(5m)C 포스포르아미다이트	
2'-F-(5m)C 포스포르아미다이트	
2'-O-MOE-(5m)C 포스포르아미다이트	

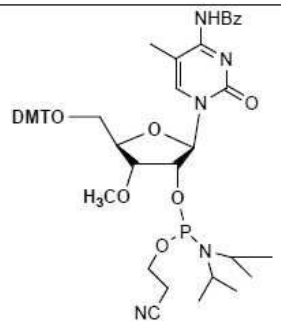
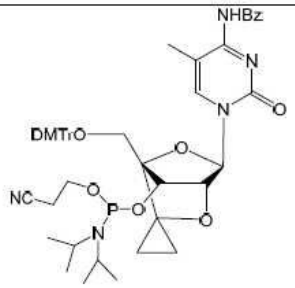
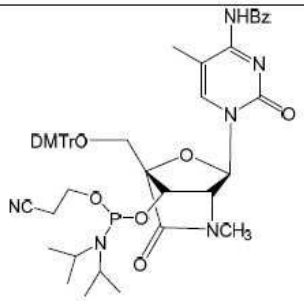
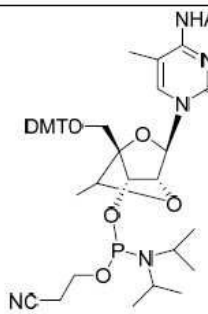
[0101]

약어	구조
LNA-(5m)C 포스포르아미다이트	
ENA-(5m)C 포스포르아미다이트	
2'-O-뷰틴-(5m)C 포스포르아미다이트	
2'-NH_2-(5m)C 포스포르아미다이트	

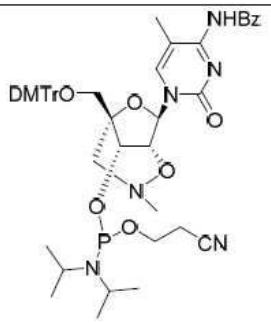
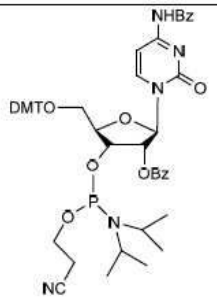
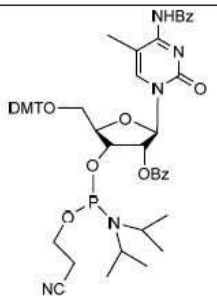
[0102]

[0103]

약어	구조
2'-F-아라-(5m)C 포스포르아미다이트	
2'-O-프로파길-(5m)C 포스포르아미다이트	
UNA-(5m)C 포스포르아미다이트	
GNA-(5m)C 포스포르아미다이트	

약어	구조
3'-O-메틸-(5m)C 포스포르아미다이트	
scp-BNA-(5m)C 포스포르아미다이트	
AmNA-(Nme)-(5m)C 포스포르아미다이트	
4etl-(5m)C 포스포르아미다이트	

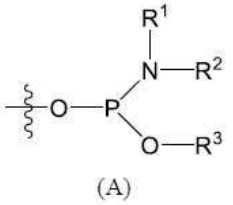
[0104]

약어	구조
nmLNA-(5m)C 포스포르아미다이트	
리보-C 포스포르아미다이트	
리보-(5m)C 포스포르아미다이트	

[0105]

[0106] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 STOPS™ 변형된 올리고뉴클레오타이드는 또한 표 4 및 표 5에 기재된 빌딩 블록 단량체 중 임의의 2개를 포함하거나 또는 이로 구성된 다이뉴클레오타이드를 사용하여 제조될 수 있다. 다이뉴클레오타이드 및 상응하는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제조하기 위한 예시적인 절차는 하기 실시예에 제시되어 있다.

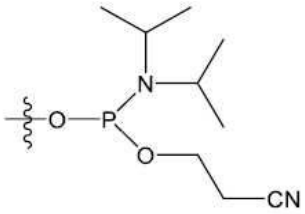
[0107] 실시형태는 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결에 의해 연결된 A 단위 및 C 단위를 포함하거나 또는 이로 구성된 다이뉴클레오타이드를 제공하되, A 단위는 표 4에 기재된 임의의 빌딩 블록 단량체로부터 선택되고, C 단위는 표 5에 기재된 임의의 빌딩 블록 단량체로부터 선택되며, 각각의  는 독립적으로 하이드록실, 0,0-다이하이드로겐 포스포로티오에이트, 0,0-다이하이드로겐 포스페이트, 포스포라미다이트, 다이메톡시트라이틸 에터 또는 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결이다. 실시형태에서, 는 하기 화학식 (A)의 포스포라미다이트이다:



(A)

[0108]

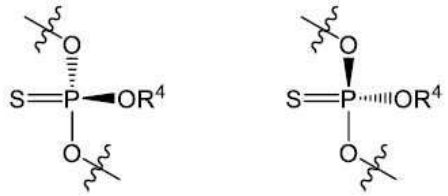
[0109] 다양한 실시형태에서, 화학식 (A)의 R^1 및 R^2는 각각 개별적으로 C_{1-6}알킬이고, R^3은 C_{1-6}알킬 또는 사이아노C_{1-6}알킬이다. 예를 들어, 실시형태에서, 화학식 (A)의 포스포라미다이트는 하기 화학식 (A1)의 포스포라미다이트이다:



(A1)

[0110] .

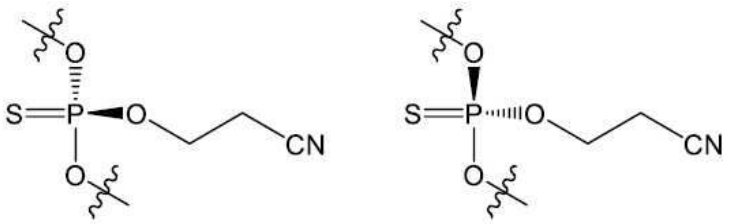
[0111] 다른 실시형태에서, ~O는 포스포로티오에이트인 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결이다. 예를 들어, 실시형태에서, 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결은 하기 화학식 (B1) 또는 화학식 (B2)의 포스포로티오에이트이다:



(B1) (B2)

[0112] .

[0113] 다양한 실시형태에서, 화학식 (B1) 및 화학식 (B2)의 R^4는 C_{1-6} 알킬 또는 사이아노C_{1-6} 알킬이다. 예를 들어, 실시형태에서, 화학식 (B1) 및 화학식 (B2)의 포스포로티오에이트는 각각 하기 화학식 (B3) 또는 화학식 (B4)의 포스포로티오에이트이다:



(B3) (B4)

[0114] .

[0115] 다양한 실시형태가 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 다이뉴클레오타이드를 결합하는 단계를 포함하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 결합을 수행하는 예시적인 방법은 하기 실시예에 예시되어 있다.

[0116] 약제학적 조성물

[0117] 본 명세서에 기재된 일부 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 STOPS™ 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물 또는 이의 복합체) 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 인간 및/또는 수의학 적용에 적합하다.

[0118] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "담체"는 화합물의 세포 또는 조직으로의 혼입을 용이하게 하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 제한 없이, 다이메틸 설폭사이드(DMSO)는 많은 유기 화합물의 대상체의 세포 또는 조직으로의 흡수를 용이하게 하는 일반적으로 사용되는 담체이다.

[0119] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "희석제"는 약리학적 활성이 부족하지만 약제학적으로 필요하거나 또는 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 내의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 희석제는 제조 및/또는 투여를 위해 질량이 너무 작은 강력한 약물의 부피를 증가시키는데 사용될 수 있다. 또한, 이는 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여되는 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 당업계에서 일반적인 형태의 희석제는 제한 없이 인간 혈액의 조성을 모방한 포스페이트 완충 식염수와 같은 완충 수용액이다.

[0120] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "부형제"는 제한 없이 조성물에 부피, 일관성, 안정성, 결합 능력, 윤활, 붕

해 능력 등을 제공하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 지칭한다. "희석제"는 일종의 부형제이다.

[0121] 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 다르다. 본 명세서에 기재된 화합물의 제형 및 투여 기법은 당업자에게 공지되어 있다. 근육내, 피하, 정맥내, 연수내 주사, 척수강내, 직접적인 심실내, 복강내, 비강내 및 안구내 주사를 포함하는 경구, 직장, 국부, 에어로졸, 주사 및 비경구 전달을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 화합물을 투여하는 여러 기법이 당업계에 존재한다. 약제학적 조성물은 일반적으로 특정한 의도된 투여 경로에 맞춰질 것이다.

[0122] 또한, 전신 방식보다는 국소 방식으로, 예를 들어, 화합물의 감염된 부위로의 직접적인 주사를 통해, 선택적으로 데포 또는 서방형 제형으로 화합물을 투여할 수 있다. 또한, 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어, 조직-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 화합물을 투여할 수 있다. 리포솜은 장기에 표적화되고 선택적으로 흡수될 수 있다.

[0123] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 레비게이팅(levigating), 유화, 캡슐화, 포획(entrapping) 또는 압축(tableting) 공정에 의해 자체 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은, 약제학적 조성물에 사용되는 화합물은 약제학적으로 적합한 반대이온과의 염으로 제공될 수 있다.

[0124] 사용 방법

[0125] 본 명세서에 기재된 일부 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물을 HBV 및/또는 HDV 감염을 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에 투여하는 단계를 포함할 수 있는, HBV 및/또는 HDV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 사용하는 것에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0126] 본 명세서의 다른 곳에 나타나 있는 바와 같이 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 필요로 하는 대상체에 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 투여하기 위해 다양한 경로가 사용될 수 있다. 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 비경구 경로에 의해 대상체에 투여된다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 정맥내로 대상체에 투여된다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 피하로 대상체에 투여된다. 놀랍게도, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체의 실시형태는 치료에 안전하고 효과적인 양으로 영장류에 피하로 투여될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이전에, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체(예컨대, REP 2139, REP 2055 또는 미국 특허 제7,358,068호; 제8,008,269호; 제8,008,270호 및 제8,067,385호에 개시된 것들)를 영장류에 피하 투여하는 것은 효능을 달성하는데 필요한 상대적으로 높은 용량과 바람직하지 않은 주사 부위 반응과 같은 안전 문제의 잠재적 위험이 수반되는 증가로 인해 안전하고 효과적이지 않은 것으로 간주되었다. 따라서, 예를 들어, 인간에게 REP 2139를 투여하는 것과 관련된 선행의 임상 연구는 정맥내 경로만을 활용한 것으로 여겨진다. 효능에 필요한 것으로 여겨지는 용량 수준에서, 바람직하지 않은 주사 부위 반응과 같은 안전성 문제가 피하 투여를 배제하였을 것으로 여겨진다.

[0127] 예기치 않게, 도 12 및 하기 실시예 B5에 예시된 바와 같이, 비-인간 영장류에 대한 피하 투여 후 간 노출이 달리 비교 가능한 정맥내 투여로 인한 간 노출 수준에 기초하여 예상보다 훨씬 더 높다는 것이 이제 밝혀졌다. 이러한 결과는 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체의 실시형태, 특히 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 복합체의 실시형태가 이전에 효과적인 것으로 생각된 것보다 낮은 용량으로 피하 투여를 통해 영장류에 안전하고 효과적으로 투여될 수 있음을 의미한다. 이러한 낮은 용량은 위험 프로파일을 감소시키며(예를 들어, 주사 부위 반응의 위험을 감소시킴), 따라서 인간 사용을 위한 임상적으로 허용 가능한 안전성 프로파일을 제공한다.

[0128] 본 명세서에 개시된 일부 실시형태는 HBV 및/또는 HDV에 감염된 세포를 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, HBV 및/또는

HDV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 실시형태에서, HBV 및/또는 HDV 감염을 치료하는 이러한 방법은 하기의 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 "A" 활성 범위가 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는, 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0129] 본 명세서에 기재된 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 사용하는 것에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 실시형태에서, 이러한 용도는 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 "A" 활성 범위가 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0130] 본 명세서에 개시된 일부 실시형태는 HBV 및/또는 HDV에 감염된 세포를 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, HBV 및/또는 HDV의 복제를 저해하는 방법에 관한 것이다. 실시형태에서, HBV 및/또는 HDV의 복제를 저해하는 이러한 방법은 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0131] 본 명세서에 기재된 다른 실시형태는 또한 HBV 및/또는 HDV의 복제를 저해하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 사용하는 것에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV의 복제를 저해하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 실시형태에서, HBV 및/또는 HDV의 복제를 저해하기 위한 이러한 용도는 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체이다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0132] 일부 실시형태에서, HBV 감염은 급성 HBV 감염일 수 있다. 일부 실시형태에서, HBV 감염은 만성 HBV 감염일 수 있다.

[0133] 본 명세서에 개시된 일부 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물을 간경화증을 앓고 있는 대상체에 투여하고/하거나 간경화증을 앓고 있는 대상체의 HBV 및/또는 HDV에 감염된 세포와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 실시형태에서, HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간경화증을 치료하는 이러한 방법은 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 "A" 활성 범위가 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0134] 본 명세서에 기재된 다른 실시형태는 유효량의 변형된 올리고뉴클레오타이드(들)를 사용한 HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간경화증을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 사용하는 것에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간경화증을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 실시형태에서, 간경화증을 치료하기 위한 이러한 용도는 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 "A" 활성 범위가 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0135] 본 명세서에 개시된 일부 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물을 간암을 앓고 있는 대상체에 투여하고/하거나 간암을 앓고 있는 대상체의 HBV 및/또는 HDV에 감염된 세포와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간암(예컨대, 간세포 암종)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 실시형태에서, HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간암(예컨대, 간세포 암종)을 치료하는 이러한 방법은 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 "A" 활성 범위가 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0136] 본 명세서에 기재된 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간암(예컨대, 간세포 암종)을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 사용하는 것에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간암(예컨대, 간세포 암종)을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 실시형태에서, 간암(예컨대, 간세포 암종)을 치료하기 위한 이러한 용도는 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 것을 포함한다.

예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 "A" 활성 범위가 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0137] 본 명세서에 개시된 일부 실시형태는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물을 간 부전을 앓고 있는 대상체에 투여하고/하거나 간 부전을 앓고 있는 대상체의 HBV 및/또는 HDV에 감염된 세포와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있는, HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간 부전을 치료하는 방법에 관한 것이다. 실시형태에서, HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간 부전을 치료하는 이러한 방법은 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 "A" 활성 범위가 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0138] 본 명세서에 기재된 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간 부전을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 사용하는 것에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 또 다른 실시형태는 HBV 및/또는 HDV 감염으로 인해 발생한 간 부전을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체, 또는 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 실시형태에서, 간 부전을 치료하기 위한 이러한 용도는 달리 비교 가능한 정맥내 투여 후 관찰된 간 수준에 기초하여 달리 예상되는 것보다 낮은 투여량으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체를 인간에게 안전하고 효과적으로 피하 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 REP-2139 또는 이의 복합체이다. 다른 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 매우 강력한 STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체를 포함한다. 예를 들어, 실시형태에서, STOPS™ 화합물 또는 이의 복합체는 "A" 활성 범위가 HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같은 30nM 미만인 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 교대성의 A 단위와 C 단위의 적어도 부분적으로 포스포로티오에이트화된 서열을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체이다.

[0139] HBV 및/또는 HDV 감염을 치료하는 방법의 효과를 결정하기 위한 다양한 지표가 또한 당업자에게 공지되어 있다. 적합한 지표의 예는 HBV DNA(또는 부하), HBV 표면 항원(HBsAg) 및 HBV e-항원(HBeAg)에 의해 나타나는 바이러스 부하(viral load)의 감소, 혈장 바이러스 부하의 감소, 바이러스 복제의 감소, 혈청전환(seroconversion) 시간의 감소(환자의 혈청에서 바이러스 검출 불가), 요법에 대한 지속적인 바이러스 반응률의 증가, 간 기능의 개선 및/또는 임상 결과에서 이환율 또는 사망률의 감소를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0140] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체의 유효량은 지속적인 바이러스 반응, 예를 들어, 치료 완료 12개월 후 지속적인 바이러스 반응을 달성하는데 효과적인 양이다.

[0141] HBV 및/또는 HDV 감염으로 임상적으로 진단된 대상체는 "미경험(naive)" 대상체(예를 들어, 이전에 HBV 및/또는 HDV에 대해 치료되지 않은 대상체) 및 HBV에 대한 사전 치료에 실패한 대상체 및/또는 HDV("치료 실패" 대상체)를 포함한다. 치료 실패 대상체는 "비-반응자(non-responder)"(ALT 수준의 충분한 감소를 달성하지 못한 대상체, 예를 들어, 항-HBV 및/또는 항-HDV 요법을 시작한 후 6개월 내에 기준선으로부터 한번 이상의 로그10 감소를 달성하는데 실패한 대상체) 및 "재발자(relapser)"(ALT 수준이 증가된, 예를 들어, ALT가 정상 상한의 2배이고, 혼성화 검정에 의해 혈청 HBV DNA를 검출 가능한 HBV 및/또는 HDV에 대해 이전에 치료를 받은 대상체)를 포함한다. 대상체의 추가의 예는 무증상인 HBV 및/또는 HDV 감염이 있는 대상체를 포함한다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 HBV 및/또는 HDV를 앓고 있는 치료 실패 대상체에 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 HBV 및/또는 HDV를 앓고 있는 비-반응자 대상체에 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 HBV 및/또는 HDV를 앓고 있는 재발자 대상체에 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 HBeAg 양성의 만성 B형 간염을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 HBeAg 음성의 만성 B형 간염을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 간경화증을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 무증상일 수 있고, 예를 들어, 대상체는 HBV 및/또는 HDV에 감염될 수 있지만 바이러스 감염의 임의의 증상을 나타내지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 면역력이 약화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 화학요법을 받고 있을 수 있다.

[0143] HBV 및/또는 HDV를 치료하는데 사용될 수 있는 작용제의 예는 인터페론(예컨대, IFN-α 및 PEG-IFN-α-2a를 포함하는 페길화된 인터페론) 및 뉴클레오사이드/뉴클레오타이드(예컨대, 라미부딘, 텔비부딘, 아데포비어 디피복실, 클레부딘, 엔테카비어, 테노포비어 알라페나마이드 및 테노포비어 다이소프록실)을 포함한다. 그러나, 인터페론 치료와 관련된 몇 가지 단점은 부작용, 피하 투여의 필요성 및 높은 비용이다. 뉴클레오사이드/뉴클레오타이드 치료의 단점은 저항성의 발생일 수 있다.

[0144] 저항성은 치료 실패의 원인이 될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "저항성"은 항-바이러스제에 대해 지연된, 감소된 및/또는 무반응을 나타내는 바이러스 균주를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 하나 이상의 항-HBV 및/또는 항-HDV 작용제에 저항성이 있는 HBV 및/또는 HDV 균주에 감염된 대상체에 제공될 수 있다. 저항성이 발생할 수 있는 항-바이러스제의 예는 라미부딘, 텔비부딘, 아데포비어 디피복실, 클레부딘, 엔테카비어, 테노포비어 알라페나마이드 및 테노포비어 다이소프록실을 포함한다. 일부 실시형태에서, 저항성 HBV 및/또는 HDV 균주의 발생은 기재된 것들과 같은 다른 HBV 및/또는 HDV 항-바이러스제에 저항성이 있는 HBV 및/또는 HDV 균주의 발생과 비교하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드로 치료될 때 지연된다.

[0145] 병용 요법

[0146] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 복제 HBV 및/또는 HDV를 치료 및/또는 저해하기 위한 하나 이상의 추가적인 작용제(들)와 조합하여 사용될 수 있다. 추가적인 작용제는 인터페론, 뉴클레오사이드/뉴클레오타이드 유사체, 캡시드 어셈블리 조절제, 서열 특이적 올리고뉴클레오타이드(예컨대, 안티-센스 올리고뉴클레오타이드 및/또는 siRNA), 침입 저해제(entry inhibitor) 및/또는 소분자 면역조절제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 HBV에 대한 하나 이상의 제2 치료제(들)와 조합하여 제1 치료제로 사용될 수 있되, 제2 치료제는 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성을 갖는 제2 올리고뉴클레오타이드, siRNA 올리고뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드), 안티-센스 올리고뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 인터페론, 면역조절제, 캡시드 어셈블리 조절제 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가적인 작용제의 예는 재조합 인터페론 알파 2b, IFN-α, PEG-IFN-α-2a, 라미부딘, 텔비부딘, 아데포비어 디피복실, 클레부딘, 엔테카비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 다이소프록실, JNJ-3989(ARO-HBV), RG6004, GSK3228836, AB-729, VIR-2218, DCR-HBVS, JNJ-6379, GLS4, ABI-HO731, JNJ-440, NZ-4, RG7907, AB-423, AB-506 및 ABI-H2158을 포함한다. 실시형태에서, 추가적인 작용제는 캡시드 어셈블리 조절제(capid assembly modulator: CAM)이다. 실시형태에서, 추가적인 작용제는 안티-센스 올리고뉴클레오타이드(ASO)이다.

[0147] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 하나 이상의 추가적인 작용제(들)와 함께 단일의 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체는 2개 이상의 별개의 약제학적 조성물로 하나 이상의 추가적인 작용제(들)와 함께 투여될 수 있다. 또한, 하나 이상의 추가적인 작용제(들)와 함께 본 명세서에 기재된 바와 같은 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 복합체의 투여 순서는 다양할 수 있다.

[0148] **실시예**

[0149] 추가적인 실시형태는 청구범위의 범위를 어떠한 식으로든 제한하도록 의도되지 않은 다음 실시예에서 더욱 상세하게 개시된다.

[0150] **실시예 1 내지 실시예 116**

[0151] 교대성의 A 단위와 C 단위의 포스포로티오에이트화된 서열을 함유하는 일련의 변형된 올리고뉴클레오타이드를

표준 포스포라미다이트 화학을 사용하여 ABI 394 합성기에서 합성하였다. 고체 지지체는 제어된 기공 유리(controlled pore glass: CPG, 1000A, 글렌 리서치(Glen Research), 버지니아주 스털링 소재)였고, 빌딩 블록 단량체는 표 4 및 표 5에 기재되어 있다. 시약 (다이메틸아미노-메틸리덴) 아미노)-3H-1,2,4-다이티아졸린-3-티온(DDTT)을 올리고리보뉴클레오타이드 포스포로티오에이트(PS 연결)의 합성을 위한 황 전달제로서 사용하였다. 5-(에틸티오)-1H-테트라졸 활성화제의 존재하에 CH_3CN에서 0.1M 포스포라미다이트 용액을 고체 결합된 올리고뉴클레오타이드에 연장 결합시킨 다음 표준 캡핑, 산화 및 탈보호시켜 변형된 올리고뉴클레오타이드를 얻었다. 모든 변형된 포스포라미다이트의 단계적 결합 효율은 95% 초과였다. 교대성의 A 단위와 C 단위의 서열을 함유하지만 포스포로티오에이트(PS) 연결 대신 포스포다이에스터(PO) 연결을 갖는 여러 변형된 올리고뉴클레오타이드를 또한 제조하였다.

[0152] 탈보호

[0153] 합성 완료 후, 제어된 기공 유리(CPG)를 스크류 캡 바이알 또는 스크류 캡 RNase가 없는 마이크로퓨즈 튜브로 옮겼다. 55℃에서 5시간 내지 15시간 동안 1.0㎖의 에탄올성 암모니아(암모니아: 에탄올(3:1))의 혼합물을 이용한 염기 및 포스페이트기의 동시 탈보호로 지지체로부터 올리고뉴클레오타이드를 절단하였다. 바이알을 얼음 위에서 잠시 냉각한 다음, 에탄올성 암모니아 혼합물을 새로운 마이크로퓨즈 튜브로 옮겼다. CPG를 탈이온수의 2×0.1㎖ 부분으로 세척하고, 드라이 아이스에 10분 동안 넣은 다음 고속 진공에서 건조시켰다.

[0154] 미정제 올리고머의 정량화 또는 원 분석(Analysis)

[0155] 샘플을 탈이온수(1.0㎖)에 용해시키고, 다음과 같이 정량화하였다: 블랭킹을 먼저 물 단독(1㎖)으로 수행하였다. 20㎕의 샘플과 980㎕의 물을 마이크로퓨즈 튜브에서 잘 혼합하고, 큐벳으로 옮기고, 260㎚에서 흡광도 판독값을 얻었다. 미정제 물질을 건조시켜 -20℃에 보관하였다.

[0156] 올리고머의 HPLC 정제

[0157] 미정제 올리고머를 분석하고, HPLC(Dionex PA 100)에 의해 정제하였다. 완충액 시스템은 A=물, B=0.25M Tris-HCl(pH 8), 클로레이트당 C: 0.375M 소듐, 흐름 5.0 ㎖/분, 파장 260㎚이다. 먼저 소량의 물질(약 5 OD)을 주입하고, LC-MS에 의해 분석한다. 이 물질의 정체가 확인되면, 미정제 올리고머는 더 많은 양의 물질을 사용하여(예를 들어, 실행당 60 OD, 5㎖/분의 유속) 정제될 수 있다. 그런 다음, 전장 올리고뉴클레오타이드를 함유하는 분획을 함께 모으고, 증발시켜 최종적으로 아래 기재된 바와 같이 탈염하였다.

[0158] 정제된 올리고머의 탈염

[0159] 그런 다음, 정제된 건조 올리고머를 Sephadex G-25M(아머샴 바이오사이언시스(Amersham Biosciences))을 사용하여 탈염하였다. 카트리지를 10㎖의 물로 컨디셔닝하였다. 2.5㎖의 RNAse가 없는 물에 완전히 용해된 정제된 올리고머를 매우 천천히 적가 용리하면서 카트리지에 적용하였다. 무염 올리고머를 3.5㎖의 물을 사용하여 스크류 캡 바이알에 직접 용리시켰다.

[0160] HPLC 분석 및 전기분무 LC/MS

[0161] 대략 0.2 OD의 올리고머를 먼저 건조시키고, 물(50㎕)에 재용해시킨 다음, HPLC 및 LC-MS 분석을 위한 특정 바이알에 피펫팅하였다.

[0162] 표 6은 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위 및 생성된 예시된 변형된 올리고뉴클레오타이드에 대한 백본이 포스포로티오에이트(PS) 또는 포스포다이에스터(PO)인지를 요약한 것이다.

표 6

[0163]

번호	길이	A 변형	C 변형	백본
1	(AC)20	2'-OMe	2'-Ome	PS
2	(AC)15	2'-Ome	2'-Ome	PS
3	(AC)25	2'-Ome	2'-Ome	PS
4	(AC)30	2'-Ome	2'-Ome	PS
5	(AC)20	2'-O-MOE	2'-O-MOE	PS
6	(AC)20	LNA	LNA	PS
7	(AC)20	2'-F	2'-F	PS
8	(AC)20	2'-O-프로파길	2'-O-프로파길	PS
9	(AC)20	2'-O-뷰틴	2'-O-뷰틴	PS
10	(AC)20	2'-F-아라	2'-F-아라	PS
11	(AC)20	UNA	UNA	PS
12	(AC)20	ENA	ENA	PS
13	(AC)20	2'-Ome	2'-O-MOE	PS
14	(AC)20	2'-Ome	LNA	PS
15	(AC)20	2'-Ome	2'-F	PS
16	(AC)20	2'-Ome	2'-O-프로파길	PS
17	(AC)20	2'-Ome	2'-O-뷰틴	PS
18	(AC)20	2'-Ome	2'-F-아라	PS
19	(AC)20	2'-Ome	UNA	PS
20	(AC)20	2'-Ome	ENA	PS
21	(AC)20	2'-Ome	2'-NH_2	PS
22	(AC)20	2'-O-MOE	2'-Ome	PS
23	(AC)20	2'-O-MOE	LNA	PS
24	(AC)20	2'-O-MOE	2'-F	PS
25	(AC)20	2'-O-MOE	2'-O-프로파길	PS
26	(AC)20	2'-O-MOE	2'-O-뷰틴	PS
27	(AC)20	2'-O-MOE	2'-F-아라	PS
28	(AC)20	2'-O-MOE	UNA	PS
29	(AC)20	2'-O-MOE	ENA	PS
30	(AC)20	2'-O-MOE	2'-NH_2	PS
31	(AC)20	LNA	2'-Ome	PS
32	(AC)20	LNA	2'-O-MOE	PS
33	(AC)20	LNA	2'-F	PS
34	(AC)20	LNA	2'-O-프로파길	PS
35	(AC)20	LNA	2'-O-뷰틴	PS
36	(AC)20	LNA	2'-F-아라	PS
37	(AC)20	LNA	UNA	PS

[0164]

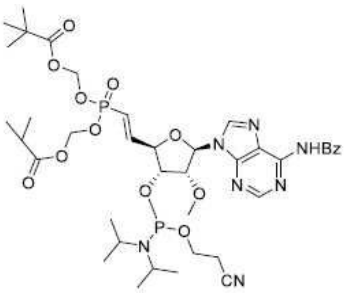
번호	길이	A 변형	C 변형	백본
38	(AC)20	LNA	ENA	PS
39	(AC)20	LNA	2'-NH_2	PS
40	(AC)20	2'-F	LNA	PS
41	(AC)20	2'-F	2'-Ome	PS
42	(AC)20	2'-F	2'-O-MOE	PS
43	(AC)20	2'-F	2'-O-프로파길	PS
44	(AC)20	2'-F	2'-O-뷰틴	PS
45	(AC)20	2'-F	2'-F-아라	PS
46	(AC)20	2'-F	UNA	PS
47	(AC)20	2'-F	ENA	PS
48	(AC)20	2'-F	2'-NH_2	PS
49	(AC)20	2'-O-프로파길	2'-Ome	PS
50	(AC)20	2'-O-프로파길	2'-O-MOE	PS
51	(AC)20	2'-O-프로파길	LNA	PS
52	(AC)20	2'-O-프로파길	2'-F	PS
53	(AC)20	2'-O-프로파길	2'-O-뷰틴	PS
54	(AC)20	2'-O-프로파길	2'-F-아라	PS
55	(AC)20	2'-O-프로파길	UNA	PS
56	(AC)20	2'-O-프로파길	ENA	PS
57	(AC)20	2'-O-프로파길	2'-NH_2	PS
58	(AC)20	2'-O-뷰틴	2'-Ome	PS
59	(AC)20	2'-O-뷰틴	2'-O-MOE	PS
60	(AC)20	2'-O-뷰틴	LNA	PS
61	(AC)20	2'-O-뷰틴	2'-F	PS
62	(AC)20	2'-O-뷰틴	2'-O-프로파길	PS
63	(AC)20	2'-O-뷰틴	2'-F-아라	PS
64	(AC)20	2'-O-뷰틴	UNA	PS
65	(AC)20	2'-O-뷰틴	ENA	PS
66	(AC)20	2'-O-뷰틴	2'-NH_2	PS
67	(AC)20	2'-F-아라	2'-Ome	PS
68	(AC)20	2'-F-아라	2'-O-MOE	PS
69	(AC)20	2'-F-아라	LNA	PS
70	(AC)20	2'-F-아라	2'-F	PS
71	(AC)20	2'-F-아라	2'-O-프로파길	PS
72	(AC)20	2'-F-아라	2'-O-뷰틴	PS
73	(AC)20	2'-F-아라	UNA	PS
74	(AC)20	2'-F-아라	ENA	PS
75	(AC)20	2'-F-아라	2'-NH_2	PS
76	(AC)20	UNA	2'-Ome	PS
77	(AC)20	UNA	2'-O-MOE	PS
78	(AC)20	UNA	LNA	PS
79	(AC)20	UNA	2'-F	PS

번호	길이	A 변형	C 변형	백본
80	(AC)20	UNA	2'-O-프로파길	PS
81	(AC)20	UNA	2'-O-뷰틴	PS
82	(AC)20	UNA	2'-F-아라	PS
83	(AC)20	UNA	ENA	PS
84	(AC)20	UNA	2'-NH_2	PS
85	(AC)20	ENA	2'-Ome	PS
86	(AC)20	ENA	2'-O-MOE	PS
87	(AC)20	ENA	LNA	PS
88	(AC)20	ENA	2'-F	PS
89	(AC)20	ENA	2'-O-프로파길	PS
90	(AC)20	ENA	2'-O-뷰틴	PS
91	(AC)20	ENA	2'-F-아라	PS
92	(AC)20	ENA	UNA	PS
93	(AC)20	ENA	2'-NH_2	PS
94	(AC)20	LNA	2'-O-MOE	PS
95	(AC)20	2'-F	LNA	PS
96	(AC)25	2'-Ome	2'-Ome	PO
97	(AC)25	2'-Ome	2'-Ome	PS
98	(AC)20	2'-F	2'-Ome	PS
99	(AC)20	LNA	2'-O-Me	PS
100	(AC)20	2'-Ome	2'-F	PS
101	(AC)20	2'-Ome	2'-Ome	PO
102	(AC)20	2'-F	2'-O-MOE	PS
103	(AC)30	2'-Ome	2'-Ome	PS
104	(AC)15	2'-Ome	2'-Ome	PS
105	(AC)20	2'-Ome	LNA	PS
106	(AC)20	LNA	LNA	PS
107	(AC)20	2'-Ome	2'-O'MOE	PS
108	(AC)20	2'-O-MOE	2'-Ome	PS
109	(AC)20	2'-Ome	2'-Ome	PS
110	(AC)30	2'-Ome	2'-O-뷰틴	PO
111	(AC)20	2'-F	2'-F	PS
112	(AC)20	2'-Ome	2'-Ome	PS
113	(AC)15	2'-Ome	2'-Ome	PO
114	(AC)20	2'-O-MOE	2'-O-MOE	PS
115	(AC)20	2'-O-MOE	2'-F	PS
116	(AC)20	LNA	2'-F	PS

[0165]

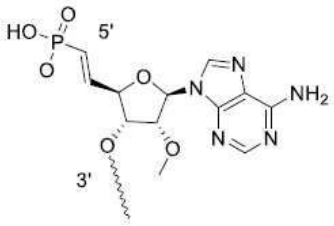
[0166] **실시예 117 내지 실시예 130**

[0167] 실시예 1 내지 실시예 116에 기재된 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조함으로써 5' 변형의 효과를 평가하였다. 5'-바이닐 포스포네이트 말단캡을 혼입시키기 위해, 5'-바이닐 포스포네이트 빌딩 블록을 사용하여 말단 캡핑된 올리고뉴클레오타이드를 제조하였다:



5'-바이닐 포스포네이트 빌딩 블록 (5'-VP)

[0168]



[0169] 5'-바이닐 포스포네이트 앤드캡으로 변형된 올리고

[0170] 도 7을 참조하여, 5'-바이닐 포스포네이트 빌딩 블록(5'-VP)은 다음과 같이 제조하였다:

[0171] 화합물 **7-2**의 제조: 건조 피리딘(150㎖) 중 **7-1**(15.0g, 53.3mmol)의 용액에 TBSCl(20.0g, 133.3mmol) 및 이미다졸(10.8g, 159.9mmol)을 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. TLC는 **7-1**이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM(500㎖)으로 반응 중지시켰다. DCM 층을 H_2O(1ℓ×2)로 2회 세척하고, 염수로 세척하였다. DCM 층을 진공에서 농축시켜 황색 오일로서 미정제 **7-2**(27.2g, 53.3mmol)를 수득하였다. 미정제 **7-2**를 다음 단계에서 직접 사용하였다. ESI-LCMS m/z 510.5 $[M+H]^+$.

[0172] 화합물 **7-3**의 제조: 피리딘(183㎖) 중 **7-2**(26.2g, 51.3mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드(15.8g, 113.0mmol)를 5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 **7-2**가 완전히 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 H_2O(4㎖)로 반응 중지시켰다. 그런 다음, $NH_3.H_2O$(20㎖)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, 피리딘을 감압하에 농축에 의해 혼합물로부터 제거하였다. 잔류물을 H_2O(100㎖)에 첨가하고, EA(150㎖×3)로 추출하고, EA 층을 합하였다. EA 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 여과 및 농축시켜 미정제 **7-3**(45.0g)을 수득하였다. ESI-LCMS m/z=614.5 $[M+H]^+$.

[0173] 화합물 **7-4**의 제조: THF(440㎖) 중 **7-3**(44.0g, 미정제)의 혼합물 용액에 H_2O(220㎖) 및 TFA(220㎖)를 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. TLC는 **7-3**이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물의 pH를 $NH_3.H_2O$를 사용하여 7 내지 8로 조정하였다. 그런 다음, 혼합물을 EA(300㎖×7)로 추출하였다. 합친 EA 층을 염수로 세척하고, 진공에서 농축시켜 미정제 물질을 수득하였다. 미정제 물질을 칼럼 크로마토그래피(EA: PE=1:5 내지 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 **7-4**(15.8g)를 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ=11.24(s, 1H, D_2O와 교환), 8.77(s, 2H), 8.04-8.06(m, 2H), 7.64-7.66(m, 2H), 7.54-7.58(m, 2H), 6.14-6.16(d, *J*=5.9 Hz, 1H), 5.20-5.23(m, 1H), 4.58-4.60(m, 1H), 4.52-4.55(m,1H), 3.99-4.01(m, 1H), 3.69-3.75(m, 1H), 3.57-3.61(m, 1H), 3.34(s, 4H), 0.93(s, 9H), 0.14-0.15(d, *J*=1.44 Hz, 6H). ESI-LCMS m/z=500.3 $[M+H]^+$.

[0174] 화합물 **7-5**의 제조: 500㎖의 둥근-바닥 플라스크에 DMSO(132㎖) 및 **7-4**(13.2g, 26.4mmol), EDCI(15.19g, 79.2mmol)를 차례로 실온에서 첨가하였다. 그런 다음, 피리딘(2.09g, 26.4mmol, 2.1㎖)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 5분간 교반한 후, TFA(1.51g, 13.2mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 **7-4**가 완전히 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 얼음물(500㎖)에 첨가하고, EA(300㎖×3)로 3회 추출하였다. 합친 EA 층을 H_2O로 2회 세척하고, 염수로 세척하였다. Na_2SO_4상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축시켜 백색 고체로서 미정제 **7-5**(14.6g)를 수득하였다. ESI-LCMS m/z=516.3 $[M+H]^+$.

[0175] 화합물 **7-6**의 제조: **5A**(24.4g, 38.5mmol)를 THF(50㎖) 중 NaH(2.5g, 64.3mmol, 60% 순도)의 혼합물 용액에 0℃에서 첨가하였다. 15분간 교반한 후, THF(60㎖) 중 **7-5**(16.0g, 32.1mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 **7-5**가 완전히 소모되었음을 보여주었다. 그런 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(500㎖)로 반응 중지시키고, EA(400㎖×3)로 3회 추출하였다. 합친 EA 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 미정제 물질을 수득하였다. 미정제 물질을 c.c(EA: PE=1:5 내지 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 **7-6**(10.0g, 12.4mmol, 38.6% 수율)을 수득

하였다. ESI-LCMS m/z=804.4 $[M+H]^+$; ^{31}P NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ 17.01.

[0176] 화합물 **7-7**의 제조: 500mℓ의 둥근-바닥 플라스크에 **7-6**(9.0g, 11.2mmol) 및 H_2O(225mℓ), HCOOH(225mℓ)를 차례로 첨가하였다. 반응 혼합물을 26℃에서 15시간 동안 교반하였다. LC-MS는 **7-6**이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물의 pH를 $NH_3.H_2O$를 사용하여 6 내지 7로 조정하였다. 그런 다음, 혼합물을 EA(300mℓ×3)로 3회 추출하였다. 합친 EA 층을 Na_2SO_4상에서 건조시키고 여과하고, 여과액을 농축시켜 미정제 물질을 수득하였다. 미정제 물질을 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=100:1 약 60:1)로 정제하여 생성물 **7-7**(7.0g, 10.1mmol, 90.6% 수율)을 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ=11.11(s, 1H, D_2O와 교환됨), 8.71-8.75(d, *J*=14.4, 2H), 8.04-8.06(m, 2H), 7.64-7.65(m, 1H), 7.54-7.58(m, 2H), 6.88-7.00(m, 1H), 6.20-6.22(d, *J*=5.4, 2H), 6.06-6.16(m, 1H), 5.74-5.75(d, *J*=5.72, 2H), 5.56-5.64(m, 4H), 4.64-4.67(m, 1H), 4.58-4.59(m, 1H), 4.49-4.52(m, 1H), 3.37(s, 3H), 1.09-1.10(d, *J*=1.96, 18H). ^{31}P NMR(162 MHz, DMS O-d_6) δ 17.45. ESI-LCMS m/z=690.4 $[M+H]^+$.

[0177] 화합물 **5'-VP**의 제조: DCM(55mℓ) 중 **7-7**(5.5g, 7.9mmol)의 용액에 DCI(750mg, 6.3mmol)를 첨가한 후, CEP[N(iPr)$_2$]$_2$(3.1g, 10.3mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 3.5%의 **7.7**이 남아 있음을 보여주었다. 반응 혼합물을 H_2O(40mℓ×2) 및 염수(50mℓ×2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 물질을 수득하였다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 30분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/5를 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0으로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=3/1에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 생성물을 농축시키고, EA(50mℓ×3)로 추출하였다. 합친 EA 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 농축시켜 백색 고체로서 생성물 **5'-VP**(6.0g, 98% 순도)를 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ=11.27(s, 1H, D_2O과 교환됨), 8.72-8.75(m, 2H), 8.04-8.06(m, 2H), 7.54-7.68(m, 3H), 6.85-7.05(m, 1H), 6.09-6.26(m, 2H), 5.57-5.64(m, 4H), 4.70-4.87(m, 3H), 3.66-3.88(m, 4H), 3.37-3.41(m, 3H), 2.82-2.86(m, 2H), 1.20-1.21(m, 12H), 1.08-1.09(m, 18H). ^{31}PNMR(162 MHz, DMSO-d_6): 149.99, 149.16, 17.05, 16.81. ESI-LCMS m/z=890.8 $[M+H]^+$.

[0178] 표 7은 생성된 예시된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위 및 5' 변형을 요약한 것이다.

표 7

번호	길이	A	C	5'-변형
117	(AC)17	LNA-A	LNA-(5m)C	OH
118	(AC)18	LNA-A	LNA-(5m)C	OH
119	(AC)19	LNA-A	LNA-(5m)C	OH
120	(AC)17	LNA-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A
121	(AC)18	LNA-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A
122	(AC)19	LNA-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A
123	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A
124	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	OH
125	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	OH
126	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	OH
127	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A
128	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A
129	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A
130	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A

[0179]

[0180] **실시예 131 내지 실시예 174**

[0181] 실시예 1 내지 116에 전술된 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조함으로써 서열 길이, LNA 혼입 및 5'-변형의 효과를 평가하였다. 표 8은 생성된 예시된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 LNA 단위의 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위, 5' 변형 및 길이 및 위치를 요약한 것이다.

표 8

번호	길이	A	C	5'-변형	LNA 변형
131	(AC)17	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	OH	
132	(AC)18	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	OH	
133	(AC)19	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	OH	
134	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	OH	
135	(AC)17	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
136	(AC)18	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
137	(AC)19	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
138	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
139	(AC)17	LNA-A	2'-OMe-(5m)C	OH	
140	(AC)18	LNA-A	2'-OMe-(5m)C	OH	
141	(AC)19	LNA-A	2'-OMe-(5m)C	OH	
142	(AC)20	LNA-A	2'-OMe-(5m)C	OH	
143	(AC)17	LNA-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
144	(AC)18	LNA-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
145	(AC)19	LNA-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
146	(AC)20	LNA-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
147	(AC)17	UNA-A	LNA-(5m)C	OH	
148	(AC)18	UNA-A	LNA-(5m)C	OH	
149	(AC)19	UNA-A	LNA-(5m)C	OH	
150	(AC)20	UNA-A	LNA-(5m)C	OH	

[0182]

[0183]

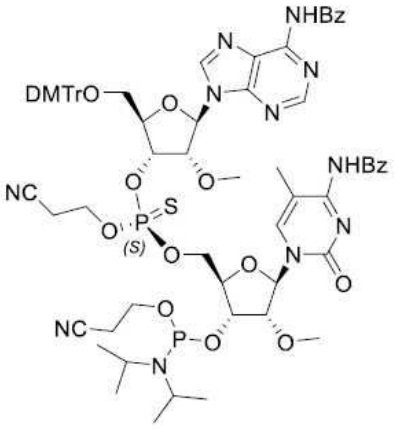
번호	길이	A	C	5'-변형	LNA 변형
151	(AC)17	UNA-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
152	(AC)18	UNA-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
153	(AC)19	UNA-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
154	(AC)20	UNA-A	LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
155	(AC)17	LNA-A	UNA-(5m)C	OH	
156	(AC)18	LNA-A	UNA-(5m)C	OH	
157	(AC)19	LNA-A	UNA-(5m)C	OH	
158	(AC)20	LNA-A	UNA-(5m)C	OH	
159	(AC)20	LNA-A	UNA-(5m)C	OH	4 LNA 의 블록
160	(AC)17	LNA-A	UNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
161	(AC)18	LNA-A	UNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
162	(AC)19	LNA-A	UNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
163	(AC)20	LNA-A	UNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	
164	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	OH	3 번째 염기마다 LNA 임
165	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	3 번째 염기마다 LNA 임
166	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	OH	4 번째 염기마다 LNA 임
167	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	4 번째 염기마다 LNA 임
168	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	중간에 5 개의 (5m)lnC
169	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	중간에 6 개의 lnAps(5m)C
170	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	중간에 6 개의 lnAps(5m)C
171	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA(5m)C	OH	중간에 5 개의 (5m)lnC
172	(AC)20	LNA-A 2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA(5m)C	OH	중간에 10 개의 lnAps(5m)C

[0184]

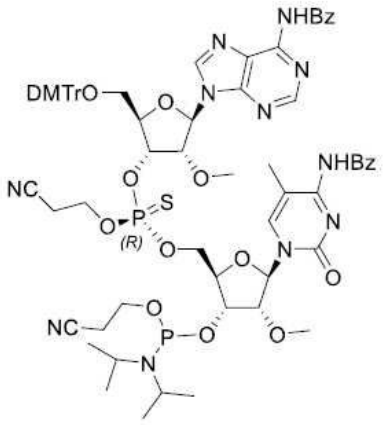
번호	길이	A	C	5'-변형	LNA 변형
173	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	중간에 5 개의 (5m)lnC
174	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	바이닐-포스포네이트-A	중간에 10 개의 lnAps(5m)C

[0185] **실시예 175 내지 실시예 216**

[0186] 다음과 같은 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결에 의해 연결된 A 단위 및 C 단위로 구성된 다이뉴클레오타이드 빌딩 블록을 사용하는 수정된 방법에 의해 제조한 것을 제외하고, 실시예 1 내지 실시예 116에 전술된 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조함으로써 서열 길이, LNA 혼입, 입체화학 변형 및 5' 변형을 평가하였다:



2'-OMeApsR(5m)mC 포스포라미다이트 (9R)



2'-OMeApsS(5m)mC 포스포라미다이트 (9S)

[0187]

[0188] 도 8, 도 9a 및 도 9b를 참조하여, 다이뉴클레오타이드 빌딩 블록 **9R 및 9S**를 다음과 같이 제조하였다:

[0189] 화합물 **8-2**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 3000㎖의 건조 다이옥세인 중 **8-1**(300.0g, 445.1mmol)의 용액에 레불린산(309.3g, 2.67mol)을 실온에서 적가하였다. 그런 다음, 다이사이클로헥실카보다이이미드(274.6g, 1.33mol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(27.1g, 222.0mmol)을 실온에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 5000㎖의 다이클로로메테인으로 희석하고, 여과하였다. 유기상을 2×3000㎖의 2% 수성 소듐 바이카보네이트 및 1×3000㎖의 물로 각각 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 345.0g(미정제)의 **8-2**를 백색 고체로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI-LCMS: m/z 774 $[M+H]^+$.

[0190] 화합물 **8-3**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 3000㎖의 다이클로로메테인에 용해된 **8-2**(345g, 445.1mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(84.6g, 445.1mmol)을 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 3000㎖의 다이클로로메테인으로 희석하고, 2×2000㎖의 포화 수성 소듐 바이카보네이트 및 1×2000㎖의 포화 수성 소듐 클로라이드로 각각 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 다이클로로메테인: 메탄올=30:1)로 정제하여 백색 고체로서 **8-3**(210.0g, 2 단계에 걸쳐 90%)을 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ=12.88(s, 1H), 8.17-8.10(m, 3H), 7.62-7.60(m, 1H), 7.58-7.48(m, 2H), 5.97-5.91(m, 1H), 5.42(d, J=5.9 Hz, 1H), 5.25(s, 1H), 4.21-4.08(m, 2H), 3.78-3.59(m, 2H), 2.75-2.74(m, 2H), 2.57(m, 2H), 2.13(d, *J*=2.3 Hz, 3H), 2.02(s, 3H), 1.81(m, 1H), 1.77-1.56(m, 1H), 1.33-0.98(m, 1H). ESI-LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$.

[0191] 화합물 **8-4**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 2000㎖의 아세토나이트릴 중 **8-3**(210.0g, 444.9mmol)의 용액에 **8-3a**(360.0g, 405.4mmol) 및 ETT(58.0g, 445.9mmol)를 0℃에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI-LCMS: m/z 1258 $[M+H]^+$.

[0192] 화합물 **8-5** 및 **8-6**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 2000㎖의 아세토나이트릴 중 **8-4**(509.9g, 405.4mmol)의 용액에 피리딘(128.0g, 1.62mol) 및 5-아미노-3H-1,2,4-다이티아졸-3-티온(121.8g, 810.9mmol)을 실온에서 순서대로 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0으로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이로 인해 **8-5 및 8-6**(430.0g, 2단계에 걸쳐 90%)의 혼합물이 백색 고체로 생성되었다. 분획을 3000㎖의 다이클로로메테인에 희석하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 SFC에 의해 정제하였다: CHIRALPAK IB N-5(IB50CD-VD008)/SFC 0.46cm I.D.×25cm L 10.0㎕의 이동상:(DCM/EtOAc=80/20(V/V)), 검출기, UV 254nm. 감압하에 잔류 용매가 남지 않을 때까지 분획을 농축시켰다. 105.0g(35.0%)의 **8-5**를 백색 고체로서 수득하고, 아래 기재된 바와 같이 **9R**을 제조하는데 사용하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ=12.88(s,

1H), 11.26(s, 1H), 8.62(d, *J*=8.06 Hz, 2H), 8.18(m, 2H), 8.05(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.79(s, 1H), 7.67-7.48(m, 6H), 7.40(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.28-7.18(m, 7H), 6.86-6.83(m, 4H), 6.21(d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.91(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.44-5.41(m, 1H), 5.28-5.26(m, 1H), 5.06(m, 1H), 4.45-4.24(m, 7H), 3.71(s, 6H), 3.39(s, 4H), 3.31(s, 3H), 2.98(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.56(m, 2H), 2.01(s, 3H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ =67.17. ESI-LCMS: m/z 1292 $[M+H]^+$; 170.0g(56.6%)의 **8-6**을 백색 고체로서 수득하고, 아래 기재된 바와 같이 **9S**를 제조하는데 사용하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ=12.86(s, 1H), 11.25(s, 1H), 8.62(d, *J*=16.6 Hz, 2H), 8.18(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.05(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.67-7.48(m, 6H), 7.40(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.28-7.18(m, 7H), 6.87-6.85(m, 4H), 6.21(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.91(d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.43-5.39(m, 1H), 5.28-5.26(m, 1H), 5.06(m, 1H), 4.48-4.21(m, 7H), 3.72(s, 6H), 3.36(s, 4H), 3.26(s, 3H), 2.95(m, 2H), 2.73(m, 2H), 2.55(m, 2H), 2.04(s, 3H); ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ=66.84; ESI-LCMS: m/z 1292 $[M+H]^+$.

[0193] 화합물 **9-1**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 700mℓ의 아세토나이트릴 중 **8-5**(100.0g, 77.4mmol)의 용액에 피리딘/아세트산(3:2) 중 0.5M 하이드라진 하이드레이트(20.0g, 0.4mol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물에 2,4-펜테인다이온을 한번에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고 15분 더 교반하였다. 용액을 DCM(2000mℓ)으로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl로 2회 세척하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 그런 다음, 용액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 백색 고체로서 **9-1**(67.0g, 80%)을 생성하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ =12.97(s, 1H), 11.26(s, 1H), 8.62(d, *J*=11.2 Hz, 2H), 8.19(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.05(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.67-7.48.(m, 6H), 7.40(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.28-7.18(m, 7H), 6.85(m, 4H), 6.21(m, 1H), 5.90(d, *J*= 3.2 Hz, 1H), 5.49-5.43(m, 2H), 5.05(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.40-4.30(m, 4H), 4.18-4.11(m, 2H), 3.93(m, 1H), 3.71(s, 6H), 3.40-3.32(m, 8H), 2.98(m, 2H), 2.04(s, 3H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ=67.30. ESI-LCMS: m/z 1194 $[M+H]^+$.

[0194] 화합물 **9R**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 600mℓ의 다이클로로메테인 중 **9-1**(58.0g, 48.6mmol)의 용액에 CEP[$N(iPr)_2$]$_2$(18.7g, 62.1mmol) 및 DCI(5.1g, 43.7mmol)를 실온에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1000mℓ의 다이클로로메테인으로 희석하고, 2×1000mℓ의 포화 수성 소듐 바이카보네이트 및 1×1000mℓ의 포화 수성 소듐 클로라이드로 각각 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 잔류 용매가 남아있지 않을 때까지 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 백색 고체로서 **9R**(51.2g, 70%)을 생성하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ =12.94(m, 1H), 11.26(s, 1H), 8.62(m, 2H), 8.19(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.05(m, 2H), 7.77(m, 1H), 7.69-7.46(m, 6H), 7.39(d, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.26-7.20(m, 7H), 6.84(m, 4H), 6.20(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.43(m, 1H), 5.06(s, 1H), 4.46-4.17(m, 7H), 4.12(m, 1H), 3.82-3.80(m, 2H), 3.73-3.66(s, 6H), 3.64-3.58(m, 2H), 3.48-3.29(m, 8H), 2.98(s, 2H), 2.82-2.77(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.24-1.15(m, 12H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ=149.87, 149.80, 67.43, 67.33. ESI-LCMS: m/z 1394 $[M+H]^+$.

[0195] 화합물 **9-2**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 700mℓ의 아세토나이트릴 중 **8-6**(110.0g, 85.1mmol)의 용액에 피리딘/아세트산(3:2) 중 0.5M 하이드라진 하이드레이트(21.1g, 423.6mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물에 2,4-펜테인다이온을 한번에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 15분 더 교반하고, 용액을 DCM(2000mℓ)으로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl로 2회 세척하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 그런 다음, 용액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5%

NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 백색 고체로서 **9-2**(72.0g, 80%)를 생성하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ=12.94(s, 1H), 11.24(s, 1H), 8.61-8.57(m, 2H), 8.18(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.03(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 7.66-7.47(m, 6H), 7.40(d, *J*= 7.1 Hz, 2H), 7.27-7.20(m, 7H), 6.86(m, 4H), 6.20(d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.87(d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 5.42(m, 2H), 5.05(m, 1H), 4.45(m, 2H), 4.40-4.24(m, 1H), 4.22-4.06(m, 4H), 3.92(m, 1H), 3.71(s, 6H), 3.40-3.32(m, 8H), 2.94(m, 2H), 2.03(m, 3H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ=66.87. ESI-LCMS: m/z 1194 $[M+H]^+$.

[0196] 화합물 **9S**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 600mℓ의 다이클로로메테인 중 **9-2**(62.0g, 51.9mmol)의 용액에 $CEP[N(iPr)_2]_2$(19.0g, 63.1mmol) 및 DCI(5.55g, 47.0mmol)를 실온에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1000mℓ의 다이클로로메테인으로 희석하고, 2×1000mℓ의 포화 수성 소듐 바이카보네이트 및 1×1000mℓ의 포화 수성 소듐 클로라이드로 각각 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 잔류 용매가 남아있지 않을 때까지 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 백색 고체로서 **9S**(51.5g, 70%)를 생성하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ=12.90(s, 1H), 11.25(s, 1H), 8.60(m, 2H), 8.19(d, *J*=6.6 Hz, 2H), 8.04(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.67-7.48(m, 6H), 7.41(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.29-7.19(m, 7H), 6.85(m, 4H), 6.21(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.91-5.87(m, 1H), 5.41(m, 1H), 5.06(m, 1H), 4.46-4.21(m, 7H), 4.10(m, 1H), 3.83-3.75(m, 2H), 3.73-3.68(s, 6H), 3.68-3.59(m, 2H), 3.40-3.32(m, 8H), 2.93(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.18-1.13(m, 12H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ=149.96, 149.73, 66.99, 66.86. ESI-LCMS: m/z 1394 $[M+H]^+$.

[0197] 수정된 방법은 또한 더 긴 결합 시간(8분) 및 아미다이트의 더 많은 당량수(8 당량)를 사용하였다. 표 9는 생성된 예시된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위, 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트(PS) 연결의 수와 유형(R 또는 S) 및 5'-변형을 요약하고 있다.

표 9

번호	길이	A	C	PS 변형	5'-변형
175	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5 R 이성질체	OH
176	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6 R 이성질체	OH
177	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	4 R 이성질체	OH
178	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	4 R 이성질체	OH
179	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5 R 이성질체	OH
180	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6 R 이성질체	OH
181	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6 R 이성질체	바이닐-포스포네이트-A
182	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	7 R 이성질체	OH
183	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	13 R 이성질체	OH
184	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20 R 이성질체	OH
185	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20 R 이성질체	바이닐-포스포네이트-A
186	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	19 R 이성질체	바이닐-포스포네이트-A
187	(AC)17	LNA-A	LNA-(5m)C	5 R 이성질체	OH
188	(AC)18	LNA-A	LNA-(5m)C	6 R 이성질체	OH
189	(AC)19	LNA-A	LNA-(5m)C	6 R 이성질체	OH
190	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	4 R 이성질체	OH
191	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	5 R 이성질체	OH
192	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	6 R 이성질체	OH
193	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	6 R 이성질체,	바이닐-포스포네이트-A
194	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	13 R 이성질체	OH
195	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	20 R 이성질체	OH

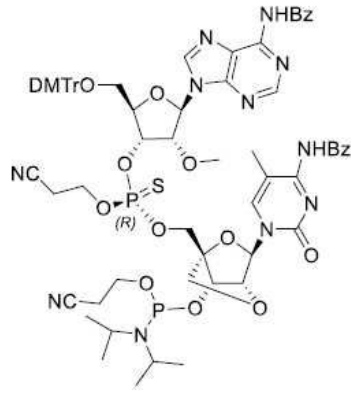
[0198]

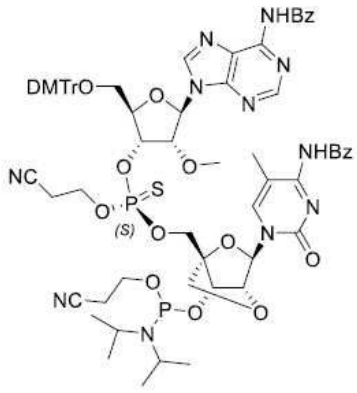
번호	길이	A	C	PS 변형	5'-변형
196	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	20 R 이성질체	바이닐-포스포네이트-A
197	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5 S 이성질체	OH
198	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6 S 이성질체	OH
199	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6 S 이성질체	OH
200	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	4 S 이성질체	OH
201	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5 S 이성질체	OH
202	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6 S 이성질체	OH
203	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	7 S 이성질체	OH
204	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	13 S 이성질체	OH
205	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20 S 이성질체	OH
206	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20 S 이성질체	바이닐-포스포네이트-A
207	(AC)17	LNA-A	LNA-(5m)C	5 S 이성질체	OH
208	(AC)18	LNA-A	LNA-(5m)C	6 S 이성질체	OH
209	(AC)19	LNA-A	LNA-(5m)C	6 S 이성질체	OH
210	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	4 S 이성질체	OH
211	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	5 S 이성질체	OH
212	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	6 S 이성질체	OH
213	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	6 S 이성질체	바이닐-포스포네이트-A
214	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	13 S 이성질체	OH
215	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	20 S 이성질체	OH
216	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	20 S 이성질체	바이닐-포스포네이트-A

[0199]

[0200] **실시예 217 내지 실시예 234**

[0201] 다음과 같이 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트 연결에 의해 연결된 A 단위 및 C 단위로 구성된 다이뉴클레오타이드 빌딩 블록을 사용하는 수정된 방법에 의해 제조한 것을 제외하고는, 실시예 175 내지 실시예 216에 전술된 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조함으로써 서열 길이, LNA 혼입, 입체화학 변형 및 5' 변형의 효과를 평가하였다:





[0202] 2'-OMeAps**R**(5m)lnC 포스포라미다이트 (**11R**) 2'-OMeAps**S**(5m)lnC 포스포라미다이트 (**11S**)

[0203] 도 10, 도 11a 및 도 11b를 참고하여, 다이뉴클레오타이드 빌딩 블록 **11R** 및 **11S**를 다음과 같이 제조하였다:

[0204] 화합물 **10-2**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 500㎖의 건조 다이옥세인 중 **10-1**(50.0g, 74.0mmol)의 용액에 레불린산(51.5g, 44.4mol)을 실온에서 적가하였다. 그런 다음, 다이사이클로헥실카보다이이미드(45.7g, 0.2mol) 및 4-다이메틸아미노피리딘(4.6g, 37.0mmol)을 실온에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 3000㎖의 다이클로로메테인으로 희석하고 여과하였다. 유기상을 2×1000㎖의 2% 수성 소듐 바이카보

네이트 및 1×1000㎖의 물로 각각 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 52.0g(미정제)의 **10-2**를 백색 고체로서 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI-LCMS: m/z 774 $[M+H]^+$.

[0205] 화합물 **10-3**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 400㎖의 다이클로로메테인에 용해시킨 **10-2**(52.0g, 67.0mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(51.5g, 0.4mol)을 0℃에서 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 2000㎖의 다이클로로메테인으로 희석하고, 2×1000㎖의 포화 수성 소듐 바이카보네이트 및 1×1000㎖의 포화 수성 소듐 클로라이드로 각각 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 다이클로로메테인: 메탄올=30:1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **10-3**(32.0g, 2단계에 걸쳐 80%)을 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ=13.05(s, 1H), 8.20-7.91(m, 4H), 7.60-7.49(m, 4H), 5.57(m, 2H), 5.32(d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.88(s, 1H), 4.49(s, 1H), 4.18(s, 1H), 3.91-3.78(m, 5H), 2.74-2.69(m, 4H), 2.59-2.49(m, 7H), 2.10(s, 5H), 2.06(s, 4H), 1.74-1.49(m, 3H), 1.26-1.02(m, 3H). ESI-LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$.

[0206] 화합물 **10-4**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 300㎖의 아세토나이트릴 중 **10-3**(28.0g, 59.4mmol)의 용액에 **8-3a**(50.0g, 56.3mmol) 및 ETT(7.9g, 59.4mmol)를 0℃에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI-LCMS: m/z 1258 $[M+H]^+$.

[0207] 화합물 **10-5** 및 **10-6**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 300㎖의 아세토나이트릴 중 **10-4**(70.9g, 56.3mmol)의 용액에 피리딘(17.8g, 225.2mmol) 및 5-아미노-3H-1,2,4-다이티아졸-3-티온(16.9g, 112.6mmol)을 실온에서 순서대로 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0으로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 **10-5** 및 **10-6**의 혼합물을 생성하였다. 분획을 3000㎖의 다이클로로메테인으로 희석하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 SFC에 의해 정제하였다: CHIRAL CEL OD-H/SFC 20mm*250mmL 5 ㎛(상 A: CO_2; 상 B: 50% 에탄올-50% 아세토나이트릴), 검출기, UV 220nm. 분획을 감압하에 잔류 용매가 남아있지 않을 때까지 농축시켰다. 9.0g(25.7%)의 **10-5**를 백색 고체로서 수득하고, 아래 기재된 바와 같이 **11R**을 제조하는데 사용하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ=13.06(s, 1H), 11.28(s, 1H), 8.63(d, *J*=20 Hz, 2H), 8.20(m, 2H), 8.05(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.84(s, 1H), 7.67-7.39(m, 8H), 7.28-7.19(m, 7H), 6.86-6.83(m, 4H), 6.24(d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.66(s, 2H), 5.45-5.43(m, 1H), 5.10-5.03(m, 2H), 4.82-4.76(m, 1H), 4.60(s, 1H), 4.50-4.33(m, 4H), 4.03-3.96(m, 2H), 3.72(s, 6H), 3.41-3.35(m, 7H), 3.03-3.00(m, 2H), 2.75-2.72(m, 2H), 2.56-2.53(m, 2H),2.08-2.05(m, 6H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ=67.02. ESI-LCMS: m/z 1290 $[M+H]^+$.

15.0g(42.8%)의 **10-6**을 백색 고체로서 수득하고, 아래 기재된 바와 같이 **11S**를 제조하는데 사용하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ=13.05(s, 1H), 11.26(s, 1H), 8.63(d, *J*=24 Hz, 2H), 8.-7.96(m, 4H), 7.76(s, 1H), 7.67-7.39(m, 8H), 7.28-7.19(m, 7H), 6.86(d, *J*=7.2 Hz, 4H), 6.24(d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.76(s, 1H), 5.63(s, 1H), 5.43-5.41(m, 1H), 5.12(m, 1H), 4.97(s, 1H), 4.82-4.79(m, 1H), 4.57-4.49(m, 3H), 4.27-4.25(m, 2H), 4.07-4.03(m, 2H), 3.72(s, 6H), 3.44-3.36(m, 6H), 2.96(m, 2H), 2.74-2.71(m, 2H), 2.55-2.53(m, 2H),2.08(s, 3H), 1.94(s, 3H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ=66.58. ESI-LCMS: m/z 1290 $[M+H]^+$.

[0208] 화합물 **11-1**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 100㎖의 아세토나이트릴 중 **10-5**(10.0g, 7.7mmol)의 용액에 피리딘/아세트산(3:2) 중 0.5M 하이드라진 하이드레이트(1.8g, 37.5mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물에 2,4-펜테인다이온을 한번에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 15분 더 교반하였다. 용액을 DCM(500㎖)으로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl로 2회 세척하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 그런 다음, 용액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5%

NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0으로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 백색 고체로서 **11-1**(6.0g, 65%)을 생성하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ =13.13(s, 1H), 11.28(s, 1H), 8.63(d, *J*=20 Hz, 2H), 8.21(d, *J*=8 Hz, 2H), 8.06-7.95(m, 3H), 7.80(s, 1H), 7.67-7.48.(m, 8H), 7.40(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.32-7.19(m, 10H), 6.85(m, 5H), 6.24(d, *J*=8 Hz, 1H), 6.04(d, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.57(s, 2H), 5.44-5.42(m, 1H), 5.19-5.17(m, 2H), 5.10-5.08(m, 1H), 4.80-4.76(m, 2H), 4.50(d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.37-4.32(m, 4H), 4.06-3.99(m, 2H), 3.81(m, 1H), 3.72(s, 7H), 3.40-3.36(m, 8H), 3.03-3.00(m, 2H), 2.05(m, 3H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ =67.21. ESI-LCMS: m/z 1192 $[M+H]^+$.

[0209] 화합물 **11R**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 60mℓ의 다이클로로메테인 중 **11-1**(6.0g, 5.0mmol)의 용액에 CEP[$N(iPr)_2$]$_2$(1.9g, 6.5mmol) 및 DCI(0.6g, 5.0mmol)를 실온에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1000mℓ의 다이클로로메테인으로 희석하고, 2×250mℓ의 포화 수성 소듐 바이카보네이트 및 1×250mℓ의 포화 수성 소듐 클로라이드로 각각 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 잔류 용매가 남아있지 않을 때까지 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0으로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 백색 고체로서 **11R**(5.0g, 70%)을 생성하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ =13.10(s, 1H), 11.28(s, 1H), 8.20(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.04(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.79(d, *J*=14 Hz, 2H), 7.67-7.48(m, 6H), 7.39(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.27-7.18(m, 7H), 6.85-6.82(m, 4H), 6.23-6.20(m, 1H), 5.64(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.44-5.41(m, 1H), 5.08-5.07(m, 1H), 4.82-4.77(m, 1H), 4.56-4.46(m, 3H), 4.36-4.30(m, 2H), 4.22(d, *J*=7.2 Hz, 1H),3.98(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.71(s, 7H), 3.59-3.55(m, 2H), 3.40-3.34(m, 10H), 3.02-2.98(m, 2H), 2.77-2.72(m, 2H), 2.08-2.05(m, 3H), 1.13-1.08(m, 12H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ =148.71, 148.11, 67.51, 67.44. ESI-LCMS: m/z 1392 $[M+H]^+$.

[0210] 화합물 **11-2**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 100mℓ의 아세토나이트릴 중 **10-6**(10.0g, 7.7mmol)의 용액에 피리딘/아세트산(3:2) 중 0.5M 하이드라진 하이드레이트(1.8g, 37.5mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물에 2,4-펜테인다이온을 한번에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 15분 더 교반하였다. 용액을 DCM(500mℓ)으로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl로 2회 세척하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시켰다. 그런 다음, 용액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0으로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 백색 고체로서 **11-2**(7.5g, 80%)를 생성하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ =13.11(s, 1H), 11.26(s, 1H), 8.63(d, *J*=20 Hz, 2H), 8.20(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.15(m, 3H), 7.73(s, 1H), 7.66-7.47.(m, 8H), 7.41(d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.32-7.19(m, 10H), 6.85(m, 5H), 6.24(m, 1H), 5.99(s, 1H), 5.54(s, H), 5.41(m, 1H), 5.10(m, 1H), 4.79-4.75(m, 1H), 4.57-4.49(m, 3H), 4.30-4.24(m, 4H), 4.02(m, 2H), 3.85(m, 1H), 3.72(s, 7H), 3.38-3.35(m, 7H), 2.95(m, 2H), 1.98(m, 3H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ =66.79. ESI-LCMS: m/z 1192 $[M+H]^+$.

[0211] 화합물 **11S**의 제조: 질소의 불활성 분위기하에 70mℓ의 다이클로로메테인 중 **11-2**(7.0g, 5.0mmol)의 용액에 CEP[$N(iPr)_2$]$_2$(2.0g, 6.5mmol) 및 DCI(0.6g, 5.0mmol)를 실온에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 1000mℓ의 다이클로로메테인으로 희석하고, 2×250mℓ의 포화 수성 소듐 바이카보네이트 및 1×250mℓ의 포화 수성 소듐 클로라이드로 각각 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 잔류 용매가 남아있지 않을 때까지 농축시켰다. 잔류물을 다음 조건을 사용하여 플래시-분취-HPLC에 의해 정제하였다(IntelFlash-1): 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 20분 내에 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/1을 CH_3CN/H_2O (0.5% NH_4HCO_3)=1/0으로 증가시킴, 용리된 생성물은 CH_3CN/H_2O(0.5% NH_4HCO_3)=1/0에서 수집함; 검출기, UV 254nm. 이는 백색 고체로서 **11S**(6.3g, 70%)를 생성하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ

=13.10(s, 1H), 11.27(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.19(m, 2H), 8.02(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.76-7.73(m, 1H), 7.66-7.47(m, 6H), 7.40(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.28-7.19(m, 7H), 6.86-6.85(m, 4H), 6.24(d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.62(m, 1H), 5.43-5.41(m, 1H), 5.10(s, 1H), 4.84-4.78(m, 1H), 4.66-4.49(m, 3H), 4.30-4.18(m, 3H), 4.04-3.95(m, 2H), 3.83-3.77(m, 1H), 3.72(s, 7H), 3.62-3.54(m, 2H), 3.44-3.32(m, 6H), 2.96-2.92(m, 2H), 2.77-2.72(m, 2H), 1.98-1.97(m, 3H), 1.12-1.11(m, 12H). ^{31}P-NMR(162 MHz, DMSO-d_6) δ =148.53, 148.09, 67.04. ESI-LCMS: m/z 1392 $[M+H]^+$.

[0212] 실시예 175 내지 실시예 216에서와 같이, 수정된 방법은 또한 더 긴 결합 시간(8분) 및 아미다이트의 더 큰 당량 수(8 당량)를 사용하였다. 표 10은 생성된 예시된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위, 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트(PS) 연결의 수와 유형(R 또는 S) 및 5' 변형을 요약하고 있다.

표 10

[0213]

번호	길이	A	C	PS 변형	5'-변형
217	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5; 2'-OMeApsR(5m)lnC	OH
218	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsR(5m)lnC	OH
219	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsR(5m)lnC	OH
220	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsR(5m)lnC	OH
221	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20; 2'-OMeApsR(5m)lnC	OH
222	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5; 2'-OMeApsR(5m)lnC	바이닐-포스포네이트-A
223	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsR(5m)lnC	바이닐-포스포네이트-A
224	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsR(5m)lnC	바이닐-포스포네이트-A
225	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsR(5m)lnC	바이닐-포스포네이트-A
226	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20; 2'-OMeApsR(5m)lnC	바이닐-포스포네이트-A
227	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5; 2'-OMeApsS(5m)lnC	OH
228	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsS(5m)lnC	OH
229	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsS(5m)lnC	OH
230	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsS(5m)lnC	OH
231	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20; 2'-OMeApsS(5m)lnC	OH
232	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5; 2'-OMeApsS(5m)lnC	바이닐-포스포네이트-A
233	(AC)18	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsS(5m)lnC	바이닐-포스포네이트-A
234	(AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	6; 2'-OMeApsS(5m)lnC	바이닐-포스포네이트-A

[0214] **실시예 235 내지 실시예 240**

[0215] 2개의 올리고뉴클레오타이드가 연결기를 통해 서로 부착된 분지된 이중 디자인을 갖는 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조함으로써 분지(branching)의 효과를 평가하였다. 이중 디자인을 갖는 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드의 예는 도 1에 도시되어 있다. 표 11은 생성된 예시된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위 및 5' 변형을 요약하고 있다.

표 11

[0216]

번호	길이	A	C	5'-변형
235	(AC)9-(5m)lnC	LNA-A	LNA-(5m)C	5' OH, 19 머
236	(AC)15-(5m)lnC	LNA-A	LNA-(5m)C	5' OH, 31 머
237	(AC)20-(5m)lnC	LNA-A	LNA-(5m)C	5' OH, 41 머
238	(AC)9-(5m)mC	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5' OH, 19 머
239	(AC)15-(5m)mC	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5' OH, 31 머
240	(AC)20-(5m)mC	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5' OH, 41 머

[0217] **실시예 241 내지 실시예 246**

[0218] 3개의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드가 연결기를 통해 서로 부착된 분지된 3중 디자인을 갖는 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조함으로써 분지의 효과를 평가하였다. 3중 디자인을 갖는 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드의 예는 도 2에 도시되어 있다. 표 12는 생성된 예시된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위, 5' 변형을 요약하고 있다.

표 12

[0219]

번호	길이	A	C	5'-변형
241	(AC)10-TREB-(5m)mC	LNA-A	LNA-(5m)C	5' OH, 31 머
242	(AC)13- TREB- (5m)mC	LNA-A	LNA-(5m)C	5' OH, 40 머
243	(AC)15- TREB- (5m)mC	LNA-A	LNA-(5m)C	5' OH, 46 머
244	(AC)10-TREB-(5m)mC	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5' OH, 31 머
245	(AC)13- TREB- (5m)mC	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5' OH, 40 머
246	(AC)15- TREB- (5m)mC	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5' OH, 46 머

[0220] **실시예 247 내지 실시예 252**

[0221] 일련의 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조함으로써 아미도-브리지 핵산(AmNA-(N-Me)) 변형 및 스피로사이클로프로필렌-브리지된 핵산(scp-BNA) 변형의 효과를 평가하였다. AmNA-N-Me 6-*N*-벤조일아데노신(A^{Bz}), 4-*N*-벤조일-5-메틸 사이티딘은 코럭스나 바이오테크 컴퍼니 리미티드(Luxna Biotech Co, Ltd)로부터 얻었고, 6-*N*-벤조일아데노신(A^{Bz})을 갖는 scp-BN포스포라미다이트 단량체, 4-*N*-벤조일-5-메틸 사이티딘은 문헌 [Takao Yamaguchi, Masahiko Horiba and Satoshi Obika; *Chem. Commun*. 2015, 51, 9737-9740, 및 Masahiko Horiba, Takao Yamaguchi, and Satoshi Obika; *Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81, 11000-11008]에 기재된 절차를 사용하여 합성하였다. 단량체를 건조제로 진공 건조기에서 건조시켰다(P_2O_5, 24시간 동안 실온에서). AmNA 및 scp-BN변형을 위해, 0.3M 5-(벤질티오)-1H-테트라졸 활성화제(결합 시간 16분 내지 20분)의 존재하에 무수 CH_3CN에 0.12M의 농도로 희석된 포스포라미다이트 단량체를 사용하여 3'에서 5' 방향으로 1μM 규모로 합성을 수행하여 고체 결합된 올리고뉴클레오타이드에 이어서 변형된 캡핑, 산화 및 탈보호를 통해 변형된 올리고뉴클레오타이드를 수득하였다. 모든 변형된 포스포라미다이트의 단계적 결합 효능은 97% 초과였다. DDTT (다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1, 2,4-다이티아졸린-3-티온을 올리고리보뉴클레오타이드 포스포로티오에이트의 합성을 위한 황 전달제로 사용하였다. 올리고뉴클레오타이드-보유 고체 지지체를 아세토나이트릴 중 20% DEA 용액으로 16분간 세척한 후, 칼럼을 AcCN으로 완전히 세척하였다. 지지체를 열 블록에서 다이아이소프로필아민:물:메탄올(1:1:2)과 함께 65℃에서 5시간 동안 가열하여 지지체를 절단하고, 염기에 불안정한 보호기를 탈보호하였다. 표 13은 생성된 예시된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위 및 5' 변형을 요약하고 있다.

표 13

번호	길이	A	C	5'-변형
247	(AmAps(5m)AmC)20	AmNA(NMe)-A	AmNA(NMe)-(5m)C	5' OH, 40 머, 모두 AmNA
248	(ScpAps(5m)scpC)20	Scp-BNA-A	Scp-BNA-(5m)C	5' OH, 40 머, 모두 Scp-BNA
249	AmAps(5m)mC (AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-말단에 하나의 AmNA, 40 머
250	(AC)19-mAps(5m)AmC	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	3'-말단에 하나의 AmNA, 40 머
251	ScpAps(5m)mC (AC)19	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-말단에 하나의 ScpA, 40 머
252	(AC)19-mAps(5m)ScpC	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	3'-말단에 하나의 ScpC, 40 머

[0222]

[0223] 일련의 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조함으로써 표적화 리간드를 부착시키는 효과를 평가하였다. 포스포라미다이트의 최종 결합이 5'-접합된 올리고뉴클레오타이드를 제공하는 동안 3'-접합을 위해 TEG 링커에 의해 부착된 콜레스테롤 및 토코페롤 지지체에서 고체상 합성을 수행한 것을 제외하고, 표적화 리간드, 콜레스테롤 및 토코페롤(바이타민 E)을 실시예 1 내지 실시예 116에 전술한 방법에 따라 알킬렌 옥사이드 연결기(테트라에틸렌 글리콜, TEG)를 통해 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 부착하였다. 도 3a 내지 도 3d 및 표 14는 구조를 도시하며, 생성된 예시된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위 및 표적화 리간드를 요약하고 있다.

표 14

번호	길이	A	C	표적화 리간드
253	Chol-(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-콜레스테롤, 40 머
254	(AC)20- Chol	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	3'-콜레스테롤, 40 머
255	Toco-(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-토코페롤, 40 머
256	(AC)20-Toco	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	3'-토코페롤, 40 머

[0224]

[0225] **실시예 257 내지 실시예 268**

[0226] 일련의 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 표적화 리간드를 부착하는 것의 효과를 평가하였다. N-아세틸갈락토사민(GalNac)을 도 4a에 도시된 바와 같은 GalNAc 빌딩 블록과의 반응에 의해 다양한 연결기를 통해 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 부착하였다. GalNAc-3 및 GalNAc-5 아미다이트는 에이엠 케미칼스 엘엘씨(AM Chemicals LLC) 및 글렌 리서치로부터 각각 구입하였다. GalNAc-4 및 GalNAc-6는 에이엠 케미칼스 엘엘씨로부터 얻었다. 표 15는 구조를 도시하며, 생성된 예시된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위 및 표적화 리간드를 요약하고 있다.

표 15

번호	길이	A	C	표적화 리간드
257	GalNAc3ps-GalNAc3ps-GalNAc3po-(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-GalNAc-3; 40 머
258	(AC)20-po-GalNAc3ps-GalNAc3ps-GalNAc3	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	3'-GalNAc-3; 40 머
259	GalNAc3ps-GalNAc3ps-GalNAc3po-(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	5'-GalNAc-3; 40 머
260	(AC)20-po-GalNAc3ps-GalNAc3ps-GalNAc3	LNA-A	LNA-(5m)C	3'-GalNAc-3; 40 머
261	GalNAc4ps-GalNAc4ps-GalNAc4po-(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-GalNAc-4; 40 머
262	(AC)20-po-GalNAc4ps-GalNAc4ps-GalNAc4	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	3'-GalNAc-4; 40 머
263	GalNAc4ps-GalNAc4ps-GalNAc4po-(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	5'-GalNAc-4; 40 머
264	(AC)20-po-GalNAc4ps-GalNAc4ps-GalNAc4	LNA-A	LNA-(5m)C	3'-GalNAc-4; 40 머
265	GalNAc5ps-GalNAc5ps-GalNAc5po-(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-GalNAc-5; 40 머
266	(AC)20-po-GalNAc5ps-GalNAc5ps-GalNAc5	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	3'-GalNAc-5; 40 머
267	GalNAc5ps-GalNAc5ps-GalNAc5po-(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	5'-GalNAc-5; 40 머
268	(AC)20-po-GalNAc5ps-GalNAc5ps-GalNAc5	LNA-A	LNA-(5m)C	3'-GalNAc-5; 40 머

[0227]

[0228] **실시예 269 내지 실시예 272**

[0229] 일련의 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 표적화 리간드를 부착하는 것의 효과를 평가하였다. 출발 올리고뉴클레오타이드를 준비하고, 5'-말단에 C_6-NH_2 연결기를 부착하여 전구체를 형성한 다음, GalNAc 에스터와 전구체를 반응시켜 연결기를 통해 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)을 부착하였다. 범용 지지체(65 μmol/g 로딩)를 사용하여 10 μmol 규모로 서열을 합성하였다. C_6-NH_2 링커는 5'-말단에 부착되고, 0.1M 아세토나이트릴에서 6-(4-모노메톡시트라이틸아미노)헥실-(2-사이아노에틸)-(N,N-다이아이소프로필)-포스포라미다이트와 반응하여 전구체를 형성하였고, 결합 시간은 10분이었다. 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드-보유 고체 지지체를 진탕기에서 수성 암모니아/메틸아민(1:1) 용액과 함께 실온에서 3시간 동안 가열하여 지지체로부터 절단하고, 염기에 불안정한 보호기를 탈보호하였다.

[0230] IEX 정제 및 탈염 후, 전구체를 0.2M 소듐 바이카보네이트 완충액에 용해시키고, DMSO에 용해시킨 pH 8.5(0.015mM) 및 5 내지 7몰 당량의 GalNAc 에스터를 첨가하였다. GalNac 에스터의 구조는 도 4b에 도시되어 있다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 샘플을 분석하여 전구체의 부재를 확인하였다. 이 수성 암모니아(28 wt. %)를 첨가하고(5× 반응 부피), 실온에서 2시간 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 물에 용해시키고, 강한 음이온 교환 칼럼에서 HPLC에 의해 정제하였다.

[0231] 표 16은 구조를 도시하며, 생성된 예시된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위 및 표적화 리간드를 요약하고 있다. GalNAc-1 및 GalNAc-2는 각각 문헌[*J. Med. Chem.* 2016 59(6) 2718-2733] 및 WO 2017/021385A1에 기재된 절차에 따라 준비하였다.

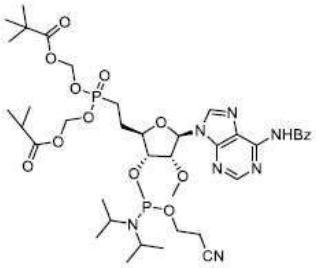
표 16

[0232]

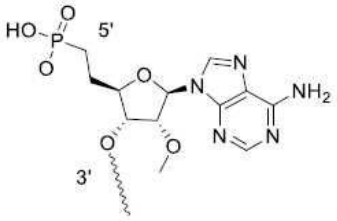
번호	길이	A	C	표적화 리간드
269	GalNAc1-NH-C6-po-(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-GalNAc-1; 40 머
270	GalNAc1-NH-C6-po-(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	5'-GalNAc-1; 40 머
271	GalNAc2-NH-C6-po-(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-GalNAc-2; 40 머
272	GalNAc2-NH-C6-po-(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	5'-GalNAc-2; 40 머

[0233] **실시예 273 내지 실시예 281**

[0234] 다음 5'-에틸 포스포네이트(EP) 빌딩 블록을 5'-에틸 포스포네이트 말단캡을 혼입하는데 사용한 것을 제외하고는, 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 5' 변형의 효과를 평가하였다:



5'-에틸 포스포네이트 (5'-EP) 빌딩 블록



5'-에틸 포스포네이트 말단캡

[0235]

[0236] 도 5를 참고하여, 5'-에틸 포스포네이트 빌딩 블록을 다음과 같이 제조하였다:

[0237] MeOH(5mℓ) 중 **5-1**(3.0g, 4.35mmol, 1 *eq*)의 혼합물에 N_2하에 Pd/C(900mg, 72.50μmol, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기시키고, 여러 번 H_2로 퍼지하였다. 혼합물을 H_2(15 psi)하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. ^{1}H NMR 및 ^{31}P NMR은 **5-1**이 완전히 소모되어 목적하는 생성물을 형성하였음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 백색 고체로서 [2-[(2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도퓨린-9-일)-3-하이드록시-4-메톡시-테트라하이드로퓨란-2-일]에틸-(2,2-다이메틸프로파노일옥시메톡시)포스포릴]옥시메틸 2,2-다이메틸프로파노에이트인 화합물 **5-2**(2.8g, 4.05mmol, 93.06% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ=8.75(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.08(d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.61(m, 1H), 7.59 - 7.50(m, 2H), 7.23 - 7.17(m, 1H), 7.15 - 7.10(m, 1H), 6.15(d, *J*=4.2 Hz, 1H), 5.71 - 5.61(m, 4H), 4.57(t, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.41(t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.99(m, 1H), 3.49(s, 3H), 2.16 - 1.97(m, 4H), 1.17(d, *J*=3.5 Hz, 18 H); ^{31}P NMR(162 MHz, CD_3CN) δ =32.91(s, 1P).

[0238] DCM(30mℓ) 중 **5-2**(2.3g, 3.33mmol, 1 *eq*)의 용액에 1H-이미다졸-4,5-다이카보나이트릴(589.06mg, 4.99mmol, 1.5 *eq*)에 이어 3-비스 (다이아이소프로필아미노)포스판일옥시프로페인나이트릴(2.00g, 6.65mmol, 2.11mℓ, 2.0 *eq*)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 대부분의 **5-2**가 소비되었고, 하나의 주요 새로운 스팟이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 H_2O(50mℓ×2) 및 염수(50mℓ×2)로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 다음 조건: 칼럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 및 아세토나이트릴(0% 내지 70% 아세토나이트릴)을 사용하여 Flash-C-18 칼럼에 의해 정제하여 옅은 황색 고체로서 [2-[(2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도퓨린-9-일)-3-[2-사이아노에톡시-(다이아이소프로필아미노)포스판일]옥시-4-메톡시-테트라하이드로퓨란-2-일]에틸-(2,2-다이메틸프로파노일옥시메톡시)포스포릴]옥시메틸 2,2-다이메틸프로파노에이트(**5'-EP 빌딩 블록**)(1.4g, 1.53mmol, 45.88% 수율, 97.2% 순도)를 수득하였다. LCMS(ESI): RT = 3.785 분, $C_{40}H_{60}N_7O_{12}P_2$에 대한 m/z 계산치 892.37 $[M+H]^+$, 확인치 892.0. HPLC: 이동상: 물(용매 C) 및 아세토나이트

릴(용매 D) 중 10mmol NH_4Ac, 용리 구배 80% 내지 100%(용매 D)를 10분에 걸쳐 사용하고 1.0 mℓ/분의 유속으로 5분 동안 100%를 유지; 칼럼30: Waters Xbridge C18 3.5㎛, 150*4.6mm; ^{1}H NMR(400MHz, CD_3CN) δ = δ =9.40(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.27(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.01(d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.60(m, 1H), 7.58 - 7.52(m, 2H), 6.05(dd, *J*=5.1, 8.4 Hz, 1H), 5.62 - 5.54(m, 4H), 4.68(t, *J*=1.8, 5.0 Hz, 1H), 4.64 - 4.55(m, 1H), 4.25 - 4.11(m, 1H), 3.93 - 3.66(m, 4H), 3.40(d, *J*=19.2 Hz, 3H), 2.75 - 2.67(m, 2H), 2.14 - 1.95(m, 4H), 1.25 - 1.20(m, 12H), 1.15 - 1.11(m, 18H); ^{31}P NMR(162MHz, CD_3CN) δ=149.95, 149.27, 32.29, 32.05.

[0239] 표 17은 생성된 예시된 5'-EP 말단 캡핑된 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드에 대한 서열 길이, 교대성의 A 단위와 C 단위, 입체화학적으로 정의된 포스포로티오에이트(PS) 연결의 수와 유형(R 또는 S) 및 LNA 변형을 요약하고 있다.

표 17

[0240]

번호	길이	A	C	PS 변형	비고
273	(AC)20	2'O-Me-A	2'-OMe-(5m)C	PS	40 머
274	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	PS	40 머
275	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20; 2'-OMeApsR(5m)lnC	20 R 이성질체, 41 머
276	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	19; 2'-OMeApsR(5m)lnC	19 R 이성질체, 40 머
277	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	PS	40 머 번갈아 나오는 2'-OMe/LNA
278	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	PS	3 번째 염기마다 LNA 임
279	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	PS	4 번째 염기마다 LNA 임
280	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	PS	중간에 5 개의 LNA
281	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	PS	중간에 10 개의 LNA

[0241] **실시예 282 내지 실시예 298**

[0242] 도 6a는 전술한 방법에 따라 제조된 화합물 번호 282 내지 295를 설명한다.

[0243] **실시예 296 내지 실시예 304**

[0244] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 서열 길이, LNA 혼입 및 RNA 혼입의 효과를 평가하였다. 결과는 표 18에 요약되어 있다.

표 18

[0245]

번호	길이	A	C	RNA 변형
296	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	5 개의 RNA
297	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	7 개의 RNA
298	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	14 개의 RNA
299	(AC)15	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5 개의 RNA
300	(AC)15	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	10 개의 RNA
301	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	7 개의 RNA
302	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	14 개의 RNA
303	(AC)15	LNA-A	LNA-(5m)C	5 개의 RNA
304	(AC)15	LNA-A	LNA-(5m)C	10 개의 RNA

[0246]

[0247] **실시예 305 내지 실시예 313**

[0248] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 서열 길이, LNA 혼입 및 백본에 대한 효과를 평가하였다. 결과는 표 19에 요약되어 있다.

표 19

번호	길이	A	C	백본
305	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	40 머; 20 개의 PO; 19 개의 PS
306	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	40 머; 7 개의 PO; 32 개의 PS
307	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	40 머; 14 개의 PO; 25 개의 PS
308	(AC)15	LNA-A	LNA-(5m)C	30 머; 5 개의 PO; 24 개의 PS
309	(AC)15	LNA-A	LNA-(5m)C	30 머; 10 개의 PO; 19 개의 PS
310	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	40 머; 7 개의 PO; 32 개의 PS
311	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	40 머; 14 개의 PO; 25 개의 PS
312	(AC)15	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	30 머; 5 개의 PO; 24 개의 PS
313	(AC)15	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	30 머; 10 개의 PO; 19 개의 PS

[0249]

[0250] 실시예 314 내지 실시예 322

[0251] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 서열 길이, LNA 혼입 및 에틸 포스포네이트 말단캡의 효과를 평가하였다. 결과는 표 20에 요약되어 있다.

표 20

번호	길이	A	C	변형
314	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	에틸-포스포네이트-A
315	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	19 R 이량체 블록; 에틸-포스포네이트-A
316	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5 개의 LNA, 에틸-포스포네이트-A
317	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 4 번째 염기마다 LNA 임 에틸-포스포네이트-A
318	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 3 번째 염기마다 LNA 임 에틸-포스포네이트-A
319	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	40 머; 에틸-포스포네이트-A
320	(AC)18	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	36 머; 번갈아 나오는 2'-OMe 및 LNA
321	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	36 머; 3 번째 염기마다 LNA 임
322	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	36 머; 4 번째 염기마다 LNA 임

[0252]

[0253] **실시예 323 내지 실시예 324**

[0254] 전술한 방법에 따라 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 LNA 혼입 및 포스페이트 말단캡의 효과를 평가하였다. 결과는 표 21에 요약되어 있다.

표 21

[0255]

번호	길이	A	C	말단캡
323	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	5'-포스페이트
324	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	5'-포스페이트

[0256] **실시예 325 내지 실시예 338**

[0257] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 LNA 혼입의 수준의 효과를 평가하였다. 결과는 표 22에 요약되어 있다.

표 22

[0258]

번호	길이	A	C	변형
325	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 75% 2'-OMe, 25% LNA
326	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 67.5% 2'-OMe 37.5% LNA
327	(AC)20	2'-O-MOE-A LNA-A	2'-O-MOE-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 75% 2'-O-MOE, 25% LNA
328	(AC)20	2'-O-MOE-A LNA-A	2'-O-MOE-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 67.5% 2'-O-MOE 37.5% LNA
329	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 75% LNA, 25% 2'-OMe (10 머 블록)
330	(AC)20	2'-OMe-A LNA-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 50% LNA; 50% 2'-OMe(20 머 블록)
331	(AC)20	2'-O-MOE-A LNA-A	2'-O-MOE-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 75% LNA, 25% 2'-O-MOE (10 머 블록)
332	(AC)20	2'-O-MOE-A LNA-A	2'-O-MOE-(5m)C LNA-(5m)C	40 머; 50% LNA; 50% 2'-O-MOE (20 머 블록)
333	(AC)20	LNA-A DNA-A	LNA-(5m)C DNA-(5m)C	40 머; 7 개의 DNA
334	(AC)20	LNA-A DNA-A	LNA-(5m)C DNA-(5m)C	40 머; 14 개의 DNA
335	(AC)20	LNA-A DNA-A	LNA-(5m)C DNA-(5m)C	30 머; 5 개의 DNA
336	(AC)20	LNA-A DNA-A	LNA-(5m)C DNA-(5m)C	30 머; 10 개의 DNA
337	(AC)20	LNA-A DNA-A	LNA-(5m)C DNA-(5m)C	40 머; 50% LNA; 50% DNA (10 머 DNA 블록)
338	(AC)20	LNA-A DNA-A	LNA-(5m)C DNA-(5m)C	40 머; 50% LNA; 50% DNA (20 머 DNA 블록)

[0259] **실시예 339 내지 실시예 340**

[0260] 전술한 방법에 따라 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 ScpA 및 AmNA 혼입의 효과를 평가하였다. 결과는 표 23에 요약되어 있다.

표 23

[0261]

번호	길이	A	C	변형
339	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	3'-말단에 하나의 ScpA, 40 머
340	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	3'-말단에 하나의 AmNA, 40 머

[0262] 실시예 341 내지 실시예 346

[0263] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 GNA 및 UNA 혼입의 효과를 평가하였다. 결과는 표 24에 요약되어 있다.

표 24

[0264]

번호	길이	A	C
341	(AC)20	LNA-A	GNA-(5m)C
342	(AC)20	GNA-A	2'-OMe-(5m)C
343	(AC)20	2'-OMe-A	GNA-(5m)C
345	(AC)20	UNA-A	UNA-(5m)C
346	(AC)20	UNA-A	UNA-(5m)C

[0265] 실시예 347 내지 실시예 350

[0266] 전술한 방법에 따라 일련의 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 표적화 리간드를 부착하는 것의 효과를 평가하였다. 결과는 표 25에 요약되어 있다.

표 25

[0267]

번호	길이	A	C	변형
347	GalNAc5ps-GalNAc5ps-GalNAc5po-(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	40 머, 번갈아 나오는 2'-OMe-LNA; 5'-GalNac
348	GalNAc5ps-GalNAc5ps-GalNAc5po-(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C LNA-(5m)C	40 머, 4 번째 염기마다 LNA 임; 5'-GalNac

[0268] 실시예 351 내지 실시예 355

[0269] 전술한 방법에 따라 일련의 변형된 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 콜레스테롤 또는 토코페롤 표적화 리간드를 부착하는 것의 효과를 평가하였다. 결과는 표 26에 요약되어 있다.

표 26

[0270]

번호	길이	A	C	표적화 리간드
351	Chol-(AC)20	2'-OMe-A	(5m)-프로파길-C	3'-콜레스테롤, 40 머
352	(AC)20- Chol	2'-OMe-A	(5m)-프로파길-C	3'-팔미토일, 40 머
353	(AC)20	3'-OMe-A	3'-OMe-(5m)C	3'-OMe, 40 머
354	(AC)20- Chol	3'-OMe-A	3'-OMe-(5m)C	3'-콜레스테롤, 40 머
355	(AC)20- Toco	3'-OMe-A	3'-OMe-(5m)C	3'-토코페롤, 40 머

[0271] 실시예 356 내지 실시예 358

[0272] 전술한 방법에 따라 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 말단캡 구조(메틸, 알릴, 사이토신)의 효과를 평가하였다. 결과는 표 27에 요약되어 있다.

표 27

번호	길이	A	C	말단캡
356	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C	40 머, 5'말단에 4'-Me
357	(AC)20	2'-OMe-A 3'-C-알릴-A	LNA-A LNA-(5m)C	40 머, 5 3'-C-알릴-A
358	(AC)20	LNA-A	LNA-(5m)C	40 머, 3'-말단에 Cy-5

[0273]

[0274] 실시예 359 내지 실시예 362

[0275] 전술한 방법에 따라 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 G 및 U 염기를 포함하는 것의 효과를 평가하였다. 화합물을 표 28에 요약되어 있다.

표 28

번호	길이	염기 1	염기 2	변형
359	(AG)20	2'-OMe-A	2'-OMe-G	AG 반복
360	(GA)20	2'-OMe-G	2'-OMe-A	GA 반복
361	(CA)20	2'-OMe-(5m)C	2'-OMe-A	CA 반복
362	(AU)20	2'-OMe-A	2'-OMe-U	AU 반복

[0276]

[0277] 실시예 363 내지 실시예 376

[0278] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 서열 길이의 효과를 평가하였다. 화합물을 표 29에 요약되어 있다.

표 29

번호	길이	A	C	변형
363	(AC)14	2'-OMe-A	2'-OMe-C	28 머
364	(AC)15-A	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	31 머
365	(AC)17	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	34 머
366	(AC)18-A	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	37 머
367	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-C	20 머
368	(AC)9	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	18 머
369	(AC)9-A	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	19 머
370	(AC)10	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	20 머
371	(AC)9-A	LNA-A	LNA-(5m)C	19 머
372	(AC)9	LNA-A	LNA-(5m)C	18 머
373	(AC)15	LNA-A	LNA-(5m)C	30 머
374	(AC)12-A	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	25 머
375	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C	40 머, 5 S 이성질체
376	(AC)10	LNA-A	LNA-(5m)C	20 머

[0279]

[0280] 실시예 377 내지 실시예 380 및 실시예 384

[0281] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 RNA 혼입의 효과를 평가하였다. 결과는 표 30에 요약되어 있다.

표 30

[0282]

번호	길이	A	C	변형
377	(AC)20	2'-OMe-A 리보-A	LNA-(5m)C	40 머, 4 개의 RNA
378	(AC)20	2'-OMe-A 리보-A	LNA-(5m)C	40 머, 3 개의 RNA
379	(AC)20	2'-OMe-A 리보-A	LNA-(5m)C	40 머, 2 개의 RNA
380	(AC)20	2'-OMe-A UNA-A	2'-OMe-(5m)C UNA-(5m)C	40 머, 2'-OMe 의 4 머 블록 및 UNA
384	(AC)20	2'-OMe-A 리보-A	LNA-(5m)C	40 머, 1 개의 RNA

[0283] 실시예 381 내지 실시예 383

[0284] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 4etl(4-에틸-LNA) 혼입의 효과를 평가하였다. 4etl 단량체는 공지된 방법에 따라 제조하였다(문헌[Seth, P.P., J. Org. Chem. 2010, 75,(5), 1569-1581]). 결과는 표 31에 요약되어 있다.

표 31

[0285]

번호	길이	A	C	변형
381	(AC)20	4etl-A	4etl-(5m)C	40 머, 100% 4etl
382	(AC)20	2'-OMe-A	4etl-(5m)C	40 머, 50% 4etl
383	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C 4etl-(5m)C	40 머, 25% 4etl

[0286] 실시예 385 내지 실시예 389

[0287] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 nmLNA(N-메틸 LNA) A 및 C 혼입의 효과를 평가하였다. nmLNA 단량체는 상업적 공급원(바이오-신테시스 인코포레이션(Bio-Synthesis Inc.), 텍사스주 루이스빌 소재)으로부터 얻었다. 결과는 표 32에 요약되어 있다.

표 32

[0288]

번호	길이	A	C	변형
385	(AC)20	2'-OMe-A nmLNA-A	LNA-(5m)C	40 머, 1 개의 nmLNA
386	(AC)20	2'-OMe-A nmLNA-A	LNA-(5m)C	40 머, 3 개의 nmLNA
387	(AC)20	2'-OMe-A nmLNA-A	LNA-(5m)C nmLNA (5m)-C	40 머, 3 개의 nmLNA
388	(AC)20	2'-OMe-A	LNA-(5m)C nmLNA (5m)-C	40 머, 3 개의 nmLNA
389	(AC)20	2'-OMe-A nmLNA-A	LNA-(5m)C nmLNA (5m)-C	40 머, 4 개의 nmLNA

[0289] 실시예 390 내지 실시예 392

[0290] 전술한 방법에 따라 일련의 포스포로티오에이트화된 올리고뉴클레오타이드를 제조하여 AmNA 및 Scp-BNA A 및 C

혼입의 효과를 평가하였다. 결과는 표 33(표 23 또한 참조)에 요약되어 있다.

표 33

[0291]

번호	길이	A	C	변형
390	(AC)20	2'-OMe-A	AmNA-(5m)C	40 머, 20 개의 AmNA(50%)
391	(AC)20	2'-OMe-A	2'-OMe-(5m)C Scp-(5m)C	40 머, 10 개의 scp-BNA (25%)
392	(AC)20	2'-OMe-A Scp-A	2'-OMe-(5m)C	40 머, 5 개의 scp-BNA (12.5%)

[0292] **실시예 B1**

[0293] HBsAg 분비 검정 및 세포독성 검정

[0294] 다수의 예시된 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성(HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같음) 및 세포독성은 아래에 기재된 바와 같이 결정하였으며, 표 34 내지 표 35 및 도 6a와 도 6b에 요약되어 있다.

[0295] HBsAg 방출 검정 프로토콜

[0296] 세포 배양

[0297] HepG2.2.15 세포를 10% 태아 소 혈청(FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1% 글루타민, 1% 비-필수 아미노산, 1% 소듐 피루베이트 및 380 ㎍/㎖의 G418이 함유된 DMEM 배지에 유지하였다. 세포를 5% CO_2 분위기의 37℃에서 유지하였다.

[0298] HBsAg 분비 검정

[0299] HepG2.2.15 세포를 위에 기재된 바와 같은 DMEM 배지에서 성장시켰다. 세포를 콜라겐-I 코팅된 96 웰 플레이트에 45,000 세포/웰의 농도로 평판배양하였다. 세포 첨가 후 바로, 테스트 화합물을 첨가하였다. 화합물은 또한 Lipofectamine® RNAiMAX 형질감염 후 테스트될 수 있다. Lipofectamine® RNAiMAX 형질감염 시약(써모 피셔(Thermo Fisher))을 제조업체의 지침에 따라 사용하였다.

[0300] 1×PBS 내지 100×의 목적하는 최종 테스트 농도로 가용화하여 50% 저해 농도(EC_{50}) 및 50% 세포독성 농도(CC_{50}; 아래)를 평가하였다. 그런 다음, 각각의 화합물을 10% FBS를 포함하는 DMEM 배지에 10×의 목적하는 최종 테스트 농도까지 최대 8개의 개별 농도로 연속 희석(1:3)하였다. 세포 배양 배지 중 10× 화합물의 10㎕ 샘플을 사용하여 96-웰 형식에서 HepG2.2.15 세포를 처리하였다. 세포를 처음에 5% CO_2 분위기의 37℃에서 3일 동안 화합물과 함께 인큐베이션하였다.

[0301] 화합물 첨가/형질감염 3일 후 배지 및 화합물을 RNAiMax를 포함한 새로운 배지/화합물로 교체하고, 총 6일의 인큐베이션 기간 동안 추가 3일 동안 인큐베이션한다. HBsAg의 정량화를 위해 세포 상청액 및 세포 용해물(하기 참조)을 모두 수집한다.

[0302] 분비된 HBsAg를 HBsAg ELISA 키트(Autobio-CL0310)를 사용하여 정량적으로 측정하였다.

[0303] 비처리 세포 대조군 값과 비교하여 HBsAg 분비를 50% 감소시키는데 필요한 약물의 농도인 EC_{50}을 마이크로소프트 엑셀(예측 기능)을 사용하여 약물 농도에 대한 HBsAg 수준의 감소 백분율의 플롯으로부터 계산하였다.

[0304] 화합물 유도성 세포 세포독성(하기 참조)을 테스트하는데 사용할 플레이트의 병렬 세트를 설정한다.

[0305] 세포독성 검정

[0306] HepG2.2.15 세포를 배양하고, 위와 같이 처리하였다. 제6일에, 제조업체의 지침 또는 적합한 대안에 따라 세포 증식 검정(세포역가-Glo 발광 세포 생존력 검정(CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay); 프로메가(Promega))을 사용하여 세포의 세포독성을 평가하였다.

[0307] 비처리 세포 대조군 값과 비교하여 세포 생존력을 50% 감소시키는데 필요한 약물의 농도인 CC_{50}을 마이크로소프트 엑셀(예측 기능)을 사용하여 약물 농도에 대한 생존 세포의 감소 백분율의 플롯으로부터 계산하였다

표 34

효력 및 세포독성

화합물 번호	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
3	B	A
6	A	B
8	B	A
9	A	A
10	A	A
12	A	A
13	B	A
18	C	A
20	B	B
23	B	B
26	C	A
34	B	A
36	B	A
38	A	A
39	B	C
44	A	A
45	A	A
63	B	A
97	B	A
98	B	A
99	B	A
105	B	A
106	B	A
120	C	A
121	B	A
122	B	A
127	B	A
128	D	A
129	D	A
130	B	A
134	A	A
142	C	A
147	D	A
148	D	A
149	B	A
150	A	A
151	D	A
152	D	A
153	B	A
158	B	A

[0308]

화합물 번호	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
159	C	A
178	A	A
179	A	A
180	A	A
182	A	A
183	A	A
184	A	A
190	B	A
191	B	A
192	A	A
199	B	A
200	C	A
201	B	A
202	B	A
204	B	A
205	B	A
220	C	A
221	A	A
223	C	A
235	D	B
236	D	B
237	A	B
238	D	A
239	D	A
240	B	A
241	B	A
242	A	A
243	A	A
244	C	A
245	D	A

효력: **A**: (2'-OMe-A; 2'-OMe-C)보다 5 배 이상 더 높음; **B**: (2'-OMe-A; 2'-OMe-C)보다 2 배 이상 더 높고, (2'-OMe-A; 2'-OMe-C)보다 5 배 미만 더 높음; **C**: (2'-OMe-A; 2'-OMe-C)보다 높거나 같고, (2'-OMe-A; 2'-OMe-C)보다 2 배 미만 더 높음; **D**: 2'-OMe-A; 2'-OMe-C)보다 더 낮음.

[0309] 세포독성: **A**: 2 μM 이상; **B**: 2 μM 미만

표 35

효력 및 세포독성

화합물 번호[1]	EC_{50}	CC_{50}
6, 274, 283	A	B
376	D	A
371	D	A
372	D	A
273, 282	D	A
367	C	A
368	D	A
369	D	A
370	D	A
345	B	A
346	A	A
351	D	B
352	D	B
373	B	B
308	C	A
239	D	A
235	D	B
236	D	B
237	A	B
301	A	B
303	B	B
305	C	A
315	C	A
309	D	B
297	C	A
298	D	A
300	D	A
312	D	A
313	D	A
299	D	A
304	D	A
302	D	A
307	D	A
375	B	A
201	C	A
202	C	A

[0310]

[0311]

화합물 번호 [1]	EC_{50}	CC_{50}
203	B	A
204	D	A
205	D	A
353	B	A
351	D	A
352	D	A
178	A	A
179	A	A
180	C	A
182	A	A
183	D	A
184, 290	A	A
177	B	A
374	D	A
363	D	A
364	D	A
365	D	A
366	D	A
238	D	A
240	B	A
241	B	A
242	A	A
243	A	A
130	A	A
380	D	A
310	D	A
311	D	A
254	D	A
325	D	A
326	D	A
327	D	A
328	D	A
158	B	A
150	A	A
159	C	A
341	D	A
342	B	A
244	C	A
245	C	A
343	B	A

[0312]

화합물 번호 [1]	EC_{50}	CC_{50}
329	C	A
330	B	B
331	D	A
332	D	A
333	B	A
334	B	A
335	C	A
336	C	A
337	A	B
338	B	B
117	B	A
118	B	A
134, 277, 284	A	A
142	C	A
190	B	A
191	B	A
192	B	A
210	B	A
211	B	A
212	B	A
218	C	A
223	C	A
221	A	A
127	D	A
128	C	A
129	C	A
120	B	A
121	B	A
122	A	A
181	C	A
147	D	A
148	D	A
149	B	A
151	D	A
152	D	A
153	B	A
294	B	A
276, 291	A	A
275, 295	A	B
173, 293	A	A

[0313]

화합물 번호[1]	EC_{50}	CC_{50}
165, 287	B	A
167, 289	B	A
164, 286	C	A
166, 288	A	A
171, 280, 292	B	A
314	A	B
281, 316	A	A
296	A	A
285	A	B
251	A	A
356	A	A
320	A	A
321	A	B
322	B	A
317	A	B
318	B	B
319	A	B
357	A	A
339	A	A
252	A	A
340	A	A
250	A	A
359	D	A
360	D	A
361	D	A
362	D	A
12	A	A
20	B	A
38	A	A
385	A	A
386	A	A
387	A	A
388	A	A
389	A	A
376	A	A
377	A	A
378	A	A
379	A	A
384	A	A
381	A	A

[0314]

화합물 번호[1]	EC_{50}	CC_{50}
382	A	A
383	B	A
390	A	B
391	A	B
392	B	B

본 명세서에 기재된 화합물 번호[1]은 본 명세서 및 본 개시내용의 전반에 걸쳐 다른 곳에 나타낸 바와 같은 하나 이상의 단일 화합물 번호로 지칭된다.

효력: A: EC_{50} 은 30 nM 미만임; B: EC_{50} 은 30 nM 이상 100 Nm 미만임; C: EC_{50} 은 100 nM 이상 300 nM 미만임; D: EC_{50} 은 300 nM 초과임.

세포독성: A: CC_{50} 은 1000 nM 이상임; B: CC_{50} 은 1000 nM 미만임

[0315] **실시예 B2**

[0316] 생 감염 검정

[0317] HepG2-NTCP 세포를 10% 태아 소 혈청(FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1% 글루타민, 1% 비-필수 아미노산, 1% 소듐 피루베이트가 함유된 DMEM/F12 배지에 유지하였다. 세포를 5% CO_2 분위기의 37℃에서 유지하였다.

[0318] HepG2-NTCP 세포를 위에 언급된 배지로 재현탁시키고, 콜라겐-I 코팅된 96 웰 플레이트에 15,000 세포/웰의 농도로 평판배양하였다. 둘째 날(제0일), 세포를 4% PEG8000 및 2% DMSO의 존재하에 200 moi(ge)의 HBV(HepAD38 세포로부터 유래된 정제된 HBV)로 감염시키고, 밤새 37℃에서 인큐베이션하였다. 접종물을 진공으로 처리하고, 세포를 2% FBS가 함유된 DMEM/F12로 3회 세척한 후 HepG2-NTCP 배양 배지로 교체하였다.

[0319] 제5일에 세포를 처리한다. 제5일에, 테스트 화합물을 Opti-MEM I 배지로 3-배 희석하고, 제조업체의 지침에 따라 Lipofectamine® RNAiMAX 형질감염 시약과 혼합하였다. 제8일에 배지 교체 후, 테스트 화합물을 기재된 바와 같이 형질감염시켰다. 추가 3일 동안 인큐베이션한 후, 상청액을 수거하고, HBsAg를 ELISA(Diasino)에 의해 측정하였다. 세포 생존력을 세포역가-Glo(프로메가)를 사용하여 측정하였다.

[0320] 비처리 세포 대조군 값과 비교하여 HBsAg 분비를 50% 감소시키는데 필요한 약물의 농도인 EC_{50}을 마이크로소프트 엑셀 예측 기능 또는 그래프패드 프리즘을 사용하여 약물 농도에 대한 HBsAg 수준의 감소 백분율의 플롯으로부터 계산하였으며, 표 36에 요약하였다.

표 36

효력 및 세포독성

[0321]

화합물 번호	EC_{50}	CC_{50}
6, 274, 283	A	A
273, 282	C	A
315	D	A
290 184	A	A
134, 277, 284	A	A
192	A	A
221	A	A
294	C	A
291 276	A	A
295 275	B	A
173, 293	B	A
165, 287	A	A
167, 289	B	A
164, 286	B	A
166, 288	B	A
171, 280, 292	B	A
314	A	A
281, 316	C	A

화합물 번호	EC_{50}	CC_{50}
296	A	A
285	A	A
251	B	A
356	A	A
320	A	A

[0322] 효력: A: EC_{50}은 30 nM 미만임; B: EC_{50}은 30 nM 이상 100 nM 미만임; C: EC_{50}은 100 nM 이상 300 nM 미만임; D: EC_{50}은 300 nM 초과임.

세포독성: A: CC_{50}은 1000 nM 이상임; B: CC_{50}은 1000 nM 미만임

[0323] **실시예 B3**

[0324] 조합에 대한 HBsAg 분비 검정

[0325] 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO)와 조합된 예시된 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성(HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같음)을 아래 기재된 바와 같이 결정하고, 표 37에 요약하였다.

[0326] 세포 배양

[0327] HepG2.2.15 세포를 10% 태아 소 혈청(FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1% 글루타민, 1% 비-필수 아미노산, 1% 소듐 피루베이트가 함유된 DMEM/F12 배지에 유지하였다. 세포를 5% CO_2 분위기의 37℃에서 유지하였다.

[0328] HBsAg 분비 검정

[0329] HepG2.2.15 세포를 위에 기재된 바와 같은 DMEM/F12 배지에서 성장시켰다. 세포를 콜라겐-I 코팅된 96-웰 플레이트에 35,000 세포/웰의 농도로 시딩하였다. 세포 첨가 후 바로, 테스트 화합물을 첨가한다. 제0일과 제3일에 이중 형질감염을 수행한다.

[0330] 형질감염 방법

[0331] Lipofectamine® RNAiMAX 형질감염. Lipofectamine® RNAiMAX 형질감염 시약(써모 피셔, cat#: 13778-150)을 제조업체의 지침에 따라 사용하였다.

[0332] A: RNAiMAX(96-웰 플레이트에 대해 0.3㎕/웰)를 Opti-MEM I(20% 추가)와 혼합하고, RT에서 5분 동안 인큐베이션한다.

[0333] B: ASO 및 변형된 올리고뉴클레오타이드의 조합을 Opti-MEM I에 희석하여 최종 농도의 40×(8-포인트, 3-배 희석, 농도 0nM을 포함)를 제조한다. 최고 농도는 EC_{50} 값의 약 100배 내지 200배이다. 그런 다음, 도 23에 도시된 그래프에 나타난 바와 같이 반대 방향으로 화합물 1 및 화합물 2로부터 동일한 부피의 희석물을 혼합한다.

[0334] A 및 B를 동일한 부피(20% 추가 부피로 만듦)로 혼합하고, 5분 내지 10분 더 인큐베이션한다. 그런 다음, 각각의 웰에 최종 배양물 부피의 1/10으로 A와 B의 혼합물을 첨가하고, 손으로 10초 동안 플레이트를 와류시킨다. 플레이트에 대해 적어도 삼중으로 수행되어야 한다. 37℃에서 3일동안 인큐베이션하고, 배지를 다시 채우고, 형질감염 과정을 반복한다. 처리 제6일에, ELISA 검정을 위해 상청액을 수거하고, 세포역가-Glo(프로메가)로 세포 생존력을 측정한다.

[0335] 데이터 분석

[0336] 상승작용을 분석하기 위해, HBsAg(또는 DNA) 감소의 백분율을 각각의 웰에 대해 계산하였다. 감소의 백분율=(1-웰/약물 대조군이 없는 평균)×100. 이들 숫자를 MacSynergy II 소프트웨어에 입력하고, 소프트웨어의 지시에 따라 상승작용/길항작용 부피를 얻었다.

[0337] 상승적 부피 25 미만은 상승작용/길항작용이 없음을 나타낸다.

[0338] 상승적 부피 25 내지 50은 약간의 상승작용/길항작용을 나타낸다.

[0339] 상승적 부피 50 내지 100은 중간의 상승작용/길항작용을 나타낸다.

[0340] 상승적 부피 100 초과는 강한 상승작용/길항작용을 나타낸다.

[0341] 상승적 부피 1,000 초과는 가능한 오류를 나타내며, 데이터를 확인한다.

[0342] 세포 생존력의 백분율=(웰/약물 대조군이 없는 평균)×100. 앞서 기재된 바와 같이 세포독성을 모니터링한다.

[0343] HBsAg 정량화

[0344] 분비된 HBsAg를 HBsAg ELISA 키트(Autobio-CL0310)를 사용하여 정량적으로 측정하였다. 변형된 올리고뉴클레오타이드와 ASO의 조합에 대한 상승적 값은 표 37에 제공되어 있다.

표 37

상승적 조합

화합물 번호	ASO[1]	HBsAg 95% 상승적 부피
166, 288	ASO-1	335.08
134, 277, 284	ASO-2	52.98
296	ASO-2	43.05

[1]ASO-1 은 다음 구조를 갖는, 문헌[Javanbakht, H. et al. Molecular Therapy: Nucleic Acids Vol. 11 June 2018]에 기재된 바와 같은 비접합된 HBV ASO SSO-이다: 5-InApsInGpsIn(5m)CpsGpsApsApsGpsTpsGps(5m)CpsAps(5m)CpsApsIn(5m)CpsInGpsInG-3. ASO-2 는 특히 서열번호 9 의 구조를 설명하기 위해 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 미국 특허 제 62/855,793 호에 서열번호 9 로 언급된 ASO 에 대해 기재된 바와 같은 구조를 갖는 ASO 이다.

[0345]

[0346] **실시예 B4**

[0347] 조합에 대한 HBsAg 분비 검정

[0348] 캡시드 어셈블리 조절제(CAM 화합물 1 또는 CAM 화합물 2)인 ASO 또는 뉴클레오사이드 유사체(엔테카비어, ETV)와 조합된 예시된 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 B형 간염에 대한 서열 독립적 항바이러스 활성(HBsAg 분비 검정에 의해 결정된 바와 같음)을 아래 기재된 바와 같이 결정하고, 표 38에 요약하였다.

[0349] 세포 배양

[0350] 하기 검정 절차는 HBV 항바이러스 검정을 설명한다. 이 검정은 HBV 게놈으로 형질감염된 HepG2.2.15 세포 및 종점으로서 세포외 HBV DNA 정량화를 사용한다. 프로메가의 세포역가-Glo® 시약을 사용하여 세포내 ATP 함량을 측정하여 세포 생존력을 동시에 평가하였다.

[0351] HBsAg 분비 검정

[0352] HepG2.2.15 세포를 위에 기재된 바와 같은 DMEM/F12 배지에서 성장시켰다. 세포를 콜라겐-I 코팅된 96-웰 플레이트에 35,000 세포/웰의 농도로 시딩하였다. 세포 첨가 후 바로, 테스트 화합물을 첨가한다. 제0일 및 제3일에 이중 형질감염을 수행한다.

[0353] HBV DNA 정량화 검정

[0354] 제조업체의 메뉴얼에 따라 QIAamp 96 DNA 혈액 키트를 사용하여 세포외 DNA를 단리하였다. 그런 다음, HBV DNA를 ABI-7900HT에서 로슈(Roche)의 FastStart Universal MasterMix를 사용하여 아래 명시된 바와 같은 HBV 특이적 프라이머 및 프로브를 사용하여 qPCR에 의해 정량화하였다. PCR 사이클 프로그램은 95℃에서 10분, 이어서 95℃에서 15초 및 60℃에서 1분 동안의 40 사이클로 구성되었다.

물품	명칭	서열 (5' → 3')
HBV 프라이머	HBV-정방향	GTGTCTGCGGCGTTTTATCA
	HBV-역방향	GACAAACGGGCAACATACCTT
HBV 프로브	HBV 프로브	FAM-CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC-TAMRA

[0355]

[0356] 형질감염 방법

[0357] Lipofectamine® RNAiMAX 형질감염. Lipofectamine® RNAiMAX 형질감염 시약(써모 피셔, cat#: 13778-150)을 제조업체의 지침에 따라 사용하였다.

[0358] A: RNAiMAX(96-웰 플레이트에 대해 0.3 ㎕/웰)를 Opti-MEM I(20% 추가)와 혼합하고, RT에서 5분 동안 인큐베이션한다.

[0359] B: CAM, ASO 또는 ETV와 변형된 올리고뉴클레오타이드의 조합을 Opti-MEM I에 희석하여 최종 농도의 40×(8-포인트, 3-배 희석, 농도 0nM 포함)를 제조한다. 최고 농도는 EC_{50} 값의 약 100배 내지 200배이다. 그런 다음, 도 23에 도시된 그래프에 나타난 바와 같이 반대 방향으로 화합물 1 및 화합물 2로부터 동일한 부피의 희석물을 혼합한다.

[0360] A 및 B를 동일한 부피(20% 추가 부피로 만듦)로 혼합하고, 5분 내지 10분 더 인큐베이션한다. 그런 다음, 각각의 웰에 최종 배양물 부피의 1/10으로 A 및 B의 혼합물을 첨가하고, 손으로 10초 동안 플레이트를 와류시킨다. 플레이트에 대해 적어도 삼중으로 수행되어야 한다. ASO, ETV 또는 CAM을 추가하기 전에 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션하여 세포가 형질감염으로부터 회복되도록 한다. 처리 제3일에, ELISA 검정을 위해 상청액을 수거하고, 세포역가-Glo(프로메가)를 사용하여 세포 생존력을 측정한다.

[0361] 데이터 분석

[0362] 상승작용 데이터를 위의 실시예 B3에 기재된 바와 같이 분석하였다.

[0363] HBsAg 정량화

[0364] 분비된 HBsAg를 HBsAg ELISA 키트(Autobio-CL0310)를 사용하여 정량적으로 측정하였다. 변형된 올리고뉴클레오타이드와 ASO의 조합에 대한 상승적 값은 표 38에 제공되어 있다.

표 38

상승적 조합

화합물 번호	ASO, CAM 또는 ETV[1]	HBV DNA	HBV DNA 95% 상승적 부피
166, 288	ASO-1	상가적	23.99
134, 277, 284	ETV	상승적	25.91
134, 277, 284	CAM 화합물 1	상가적	1.35
134, 277, 284	CAM 화합물 2	상승적	41.86

[1]CAM 화합물 1 은 특히 화합물 3 의 구조를 설명하기 위해 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 WO2017/181141 에 화합물 3 으로 지칭된 CAM 화합물에 대해 기재된 바와 같은 구조를 갖는 CAM 이다. CAM 화합물 2 특히 화합물 1 의 구조를 설명하기 위해 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 미국 특허 제 62/805,725 호에 화합물 1 로 언급된 CAM 화합물에 대해 기재된 바와 같은 구조를 갖는 CAM 이다. ASO-1 은 표 37 에 전술한 바와 같다.

[0365]

[0366] **실시예 B5**

[0367] 비-인간 영장류에서의 간 노출

[0368] 예시된 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물을 정맥내(IV) 또는 피하(SC) 경로에 의해 암컷 사이노몰구스 원숭이에 투여함으로써 비-인간 영장류에서의 말단 간 노출을 평가하였다. IV 경로의 경우, 화합물을 멸균 포스페이트-완충 식염수(PBS) 비히클에 투여하고, 1 ㎖/㎏으로 2시간에 걸쳐 주입하였다. 피하 투여의 경우, 비히클은 또한 멸균 PBS였고, 화합물을 1 ㎖/㎏의 단일의 볼루스로 투여하였다. 투여 그룹당 2마리의 동물이 있었고, 표시된 데이터는 2마리 동물의 평균이다. 간 수준은 24-시간 시점에서 결정하였다. 이 연구에서 사용된 용량과 얻어진 데이터는 도 12에 나타나 있다. 예상외로, 비-인간 영장류에 대한 피하 투여 후 간 노출은 달리 비교 가능한 정맥내 투여로 인한 간 노출 수준을 기준으로 예상보다 훨씬 높다.

[0369] **실시예 B6**

[0370] PBMC 검정

[0371] 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)로부터의 사이토카인의 방출에 대한 예시된 변형된 올리고뉴클레오타이드 화합물의 효과를 아래 기재된 바와 같이 평가하고, 표 39 및 도 13 내지 도 22에 요약하였다.

[0372] 버피 코트(Buffy coat)(N=3)를 스탠포드 혈액 센터로부터 얻고, Ficoll 밀도 구배 원심분리를 사용하여 아라젠(Aragen)의 표준 프로토콜에 따라 PBMC를 분리하기 위해 처리하였다. PBMC(100만/㎖)를 완전 배양물(10% 열 불활성화된-낮은 IgG FBS 및 PSG가 보충된 RPMI)에 현탁하고, 96-웰 둥근 바닥 플레이트에 100 ㎕/웰로 평판배양하였다. PBMC를 테스트 물품(다음 슬라이드의 리스트)(농도 범위: 10μM 내지 0μM - 3배 희석)과 PHA 및 폴리IC(농도 범위: 10 ㎍/㎖ 내지 0 ㎍/㎖ - 3배 희석)로 처리하였다. 모든 것을 삼중으로 설정하였다. 37℃/5% CO_2 가습 표준 세포 배양 인큐베이터에서 24시간 인큐베이션 후, 상청액을 수거하고, 사이토카인에 대해 검정할 때까지 -80℃에서 보관하였다. 사이토카인(GM-CSF, IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, IL-8, IL-12p70, IFNg, TNFα)를 Intellicyt iQue Screener에서 테스트하고, ForeCyt 분석 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 사이토카인(IFNα)을 표준 ELISA에 의해 테스트하였다. 결과는 표준 곡선을 기반으로 계산된 pg/㎖로 표시하였다.

표 39

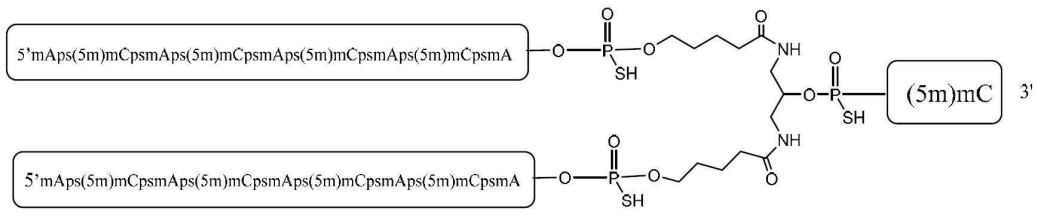
화합물 번호	도면 번호	면역 반응[1]
PHA 대조군	13	강함
REP-2139	14	약함
171, 280, 292	15	약함
296	16	없음
134, 277, 284	17	약함
166, 288	18	없음
167, 289	19	없음
281, 316	20	없음
294	21	약함
276, 291	22	약함

[1]강함: 테스트된 패널에서 두 가지 유형 이상의 사이토카인에서 관찰된 현저한 유도;
약함: 테스트된 패널에서 하나 또는 두 가지 유형의 사이토카인에서 관찰 된 유도;
없음: 테스트된 패널의 어떤 사이토카인에서도 유도가 관찰되지 않음.

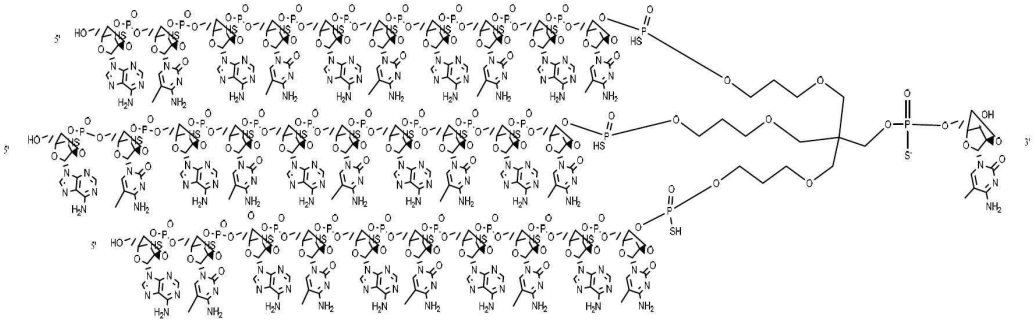
[0373]

도면

도면1



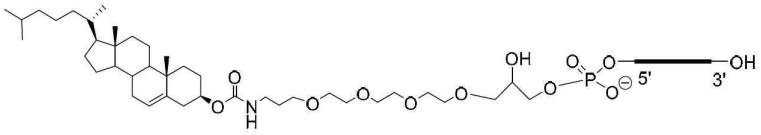
도면2



도면3ab

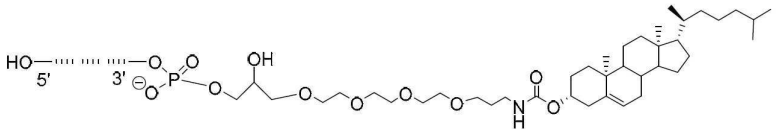
a

TEG 링커를 통해 부착된 5'-콜레스테롤



b

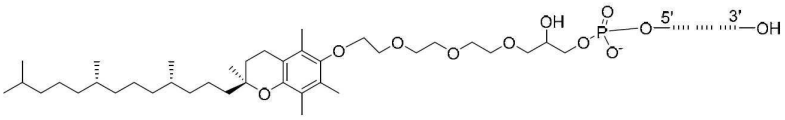
TEG 링커를 통해 부착된 3'-콜레스테롤



도면3cd

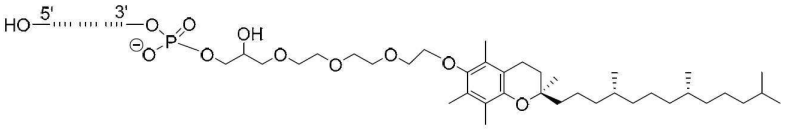
c

TEG 링커를 통해 부착된 5'-바이타민 E



d

TEG 링커를 통해 부착된 3'-바이타민 E



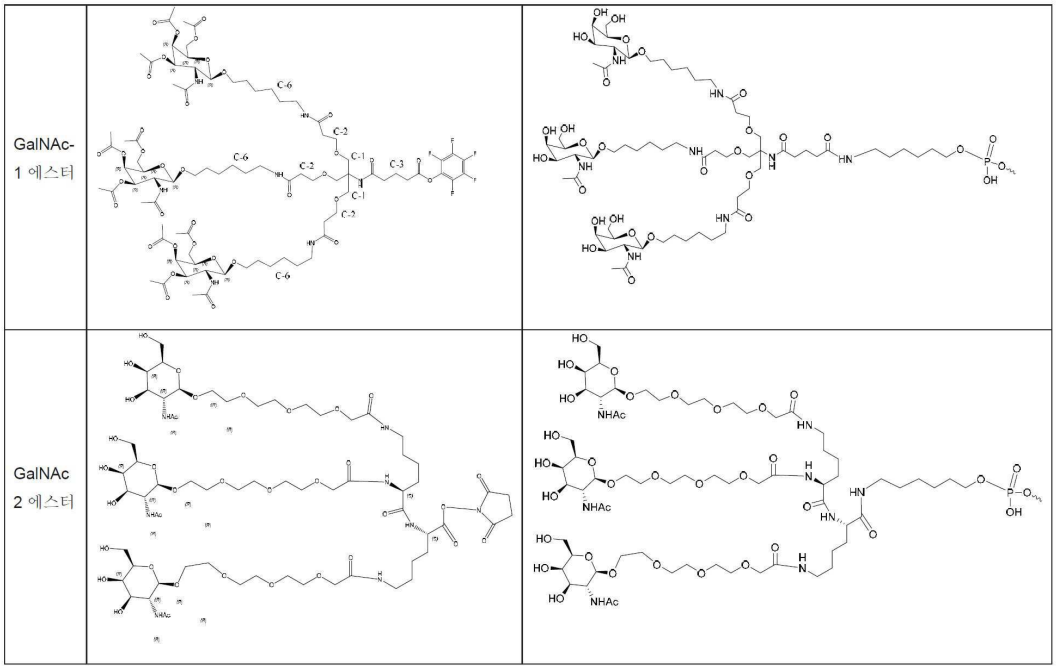
도면4aa

GalNAc 빌딩 블록	부착 후 구조
GalNAc-3 포스포르아미다이트	
GalNAc-4 포스포르아미다이트	

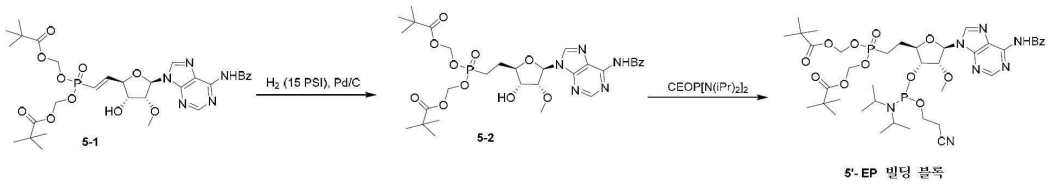
도면4ab

GalNAc 빌딩 블록	부착 후 구조
GalNAc-5 포스포르아미다이트	
GalNAc-6 포스포르아미다이트	

도면4b



도면5



도면6aa

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	비고
282	5'-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)Cps mApsm(5m)CsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	Control	A	PS 40머 All 2'-OMe
283	5'lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	AAAA	A	PS 40머 모든 LNA PS
284	5'mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	AAAA	A	PS 40머 교차하는 2'-OMe/LNA
285	5'VPmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	AAAA		PS 40머 교차하는 2'-OMe/LNA 5'-VP 말단캡

도면6ab

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	비고
286	5'mApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)Cps lnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)Cps lnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)C 3'	AAA		PS 40머 2'-OMe; 13 LNA (3번째 염기마다)
287	5'VPmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)Cps lnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)Cps lnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)C 3'	AAAA	A	PS 40머 2'-OMe; 13 LNA (3번째염기마다) 5'-VP 말단캡
288	5'mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	AAAA	A	PS 40머 2'-OMe; 10 LNA (4번째 염기마다)
289	5'-VP-mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	AAAA	A	PS 40머 2'-OMe; 10 LNA (4번째 염기마다) 5'-VP 말단캡

도면6ac

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	비고
290	5'mApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)Cps mApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmA psRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C 3'	AA	A	PS 40머 **20 R** 이성질체 이량체 블록
291	5'VPmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)Cps mApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmA psRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C 3'	AAAA	A	PS 40머 **19 R** 이성질체 이량체 블록; 1 m(5m)C 5'-VP 말단캡
292	5'mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	AAA	A	PS 40머 2'-OMe; 5 LNA
293	5'VPmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)Cps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	AAAA	A	PS 40머 2'-OMe; 5 LNA 5'-VP 말단캡

도면6ad

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	비고
294	5'VPmApsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C 3'	AAA	A	PS 41머 **20 R** 이성질체 이량체 블록 5'-VP 말단캡
295	5'VPmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	AAA	B	PS 40머 2'-OMe; 10개의 LNA 5'-VP 말단캡
314	5'EPmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	AAAA	A	PS 40머 교차하는 2'-OMe / LNA 5'-EP 말단캡
315	5'EPmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C 3'	A	A	PS 40머 **19 R** 이성질체 이량체 블록; 1(5m)mC 5'-EP 말단캡

도면6ae

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	비고
316, 281	5'EPmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	AAA	A	PS 40머 5개의 LNA 5'-EP 말단캡

효력: AAAA: 대조군(참조 화합물 번호 282)보다 25배 이상 더 강력함; AAA: 대조군보다 10배 이상 더 강력하고, 대조군보다 25배 미만 더 강력함; AA: 대조군보다 5배 이상 더 강력하고, 대조군보다 10배 미만 더 강력함; A: 대조군보다 2배 이상 더 강력하고, 대조군보다 5배 미만 더 강력함

세포독성: A: 2㎛ 이상; B: 2㎛ 미만

도면6baa

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
6, 274, 283	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	A	B
376	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)C 3'	D	A
371	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnA 3'	D	A
372	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	D	A
273, 282	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C-3'	D	A
367	5' mApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmA psmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmAps mCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmC-3'	C	A
368	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
369	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmA 3'	D	A

도면6bab

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
370	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
345	5' unApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)C psunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunAps un(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunAps un(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunAps un(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)C 3'	B	A
346	5' mApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmAps un(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmAps un(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmAps un(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmApsun(5m)CpsmAps un(5m)C 3'	A	A
351	5' lnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr (5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)Cps lnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr (5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)Cps lnApspr(5m)CpslnApspr(5m)C-콜레스테롤 3'	D	B
352	5' lnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr (5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)Cps lnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr (5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)CpslnApspr(5m)Cps lnApspr(5m)CpslnApspr(5m)C-팔미토일 3'	D	B
373	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	B	B

도면6bac

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
308	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpolnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	C	A
239	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps DBLR-ps-c4-CONH-c2-psm(5m)C 3' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmA 5'	D	A
235	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps-DBLR-ps-c4-CONH-c2-psln(5m)C 3' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnA 5'	D	B
236	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps-DBLR-ps-c4-CONH-c2-psm(5m)C 3' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps 5'	D	B
237	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)Cps-DBLR-ps-c4-CONH-c2-psm(5m)C 3' 5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)C 5'	A	B
301	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsrCps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsrCps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsrCps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)C 3'	A	B

도면6bad

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
303	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsrCps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsrCps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)C 3'	B	B
305	5' lnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnAps ln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)C polnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnAps ln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpolnApsln(5m)C polnApsln(5m)CpolnApsln(5m)C 3'	C	A
309	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpolnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpolnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpolnApsln(5m)C pslnApsln(5m)CpolnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpolnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	D	B
297	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsrCps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsrCps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsrCps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)C 3'	C	A
298	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsrCpsmApsm(5m)CpsmApsr(5m)CpsrApsm(5m) CpsmApsm(5m)CpsrApsrCpsmApsm(5m)CpsmApsrCpsrAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsrCpsmApsm(5m)CpsmApsrCporApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsrApsrCpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
300	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsrCpsmApsm(5m)CpsmApsrCpsrAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsrCpsmApsm(5m)CpsmApsrCpsrApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsrApsrCpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A

도면6bae

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
312	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpomApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpomApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
313	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpomApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpomApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpomApsm(5m)C psmApsm(5m)CpomApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpomAps m(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
299	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsrCps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsrCps mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsrApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)C 3'	D	A
304	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsrCpslnApsln(5m)CpslnApsrCpsrAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsrCpslnApsln(5m)CpslnApsrCpsrApsln(5m)CpslnApsl n(5m)CpsrApsrCpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	D	A
302	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsrCpslnApsln(5m)CpslnApsr(5m)CpsrApsln(5m) CpslnApsln(5m)CpsrApsrCpslnApsln(5m)CpslnApsrCpsrAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpsrApsrCpslnApsln(5m)CpslnApsrCpsrApsln(5m)CpslnApsl n(5m)CpsrApsrCpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	D	A
307	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpolnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpolnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpolnApsln(5m)C pslnApsln(5m)CpolnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpolnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpolnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)C polnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	D	A

도면6baf

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
375	5' mApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	B	A
201	5' mApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A
202	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A
203	5' mApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	B	A
204	5' mApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)Cp smApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsS m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsS m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A

도면6bag

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
205	5' mApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsS m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsS m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsS m(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsSm(5m)C 3'	D	A
353	5' 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)C 3'	B	A
351	5' 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)C-콜레스테롤 3'	D	A
352	5' 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps 3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)Cps3mAps3m(5m)C-토코페롤 3'	D	A
178	5' mApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	A	A

도면6bah

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
179	5' mApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	A	A
180	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A
182	5' mApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	A	A
183	5' mApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
184, 290	5' mApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmA psRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C psmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C 3'	A	A

도면6bai

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
177	5' mApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsSm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	B	A
374	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmA 3'	D	A
363	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
364	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmA-3'	D	A
365	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
366	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmA 3'	D	A
13	5' mApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)CpsmApsmoe(5m)Cp 3'	D	A

도면6baj

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
238	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps-DBLR-ps-c4-CONH-c2-psm(5m)C 3'-5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 5'	D	A
240	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)Cps-DBLR-ps-c4-CONH-c2-ps(5m)mC 3'-5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 5'	B	A
241	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps-TREB-ps-c3-O-C3-ps(5m)mC 3' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)Cps 5'	B	A
242	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps-TREB-ps-c3-O-C3-psm(5m)C 3' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps 5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps 5'	A	A
243	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnA-TREB-ps-c3-O-C3-psm(5m)C 3'-5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnA 5'	A	A

도면6bak

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
130	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	A	A
380	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsunAps un(5m)CpsunApsun(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsunApsun(5m)CpsunAps un(5m)C 3'	D	A
310	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpomApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpomApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpomApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
311	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpomApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpomApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpomApsm(5m)C psmApsm(5m)CpomApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)CpomAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpomApom(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApom(5m)C pomApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
254	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)Cpo-CHOL 3'	D	A

도면6ba1

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
324	5' P-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
323	5' P-lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C-3'	D	A
306	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpolnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpolnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApoln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	D	A
325	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
326	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A

도면6bam

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
327	5' moeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeAps moe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps moe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeAps moe(5m)CpsmoeApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps moeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeAps moe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)C 3'	D	A
328	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)Cps moeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeAps moe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)Cps moeApsmoe(5m)C 3'	D	A
158	5' lnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnAps un(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnAps un(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnAps un(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnApsun(5m)CpslnAps un(5m)CpslnApsun(5m)C 3'	B	A
150	5' unApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunAps ln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsl n(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunAps ln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsl n(5m)CpsunApsln(5m)C 3'	A	A
159	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsl n(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsunApsun(5m)CpsunApsun(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsunAps un(5m)CpsunApsun(5m)C 3'	C	A

도면6ban

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
341	5' lnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnAps gn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnAps gn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnAps gn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnApsgn(5m)CpslnAps gn(5m)CpslnApsgn(5m)C 3'	D	A
342	5' gnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)C gnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)C gnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)C gnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)CgnApsm(5m)C 3'	B	A
244	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)Cps-TREB-ps-c3-O-C3-psm(5m)C 3' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)Cps 5'	C	A
245	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps-TREB-ps-c3-O-C3-ps(5m)mC 3' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps 5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps 5'	C	A
343	5' mApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmAps gn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmAps gn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmAps gn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmApsgn(5m)CpsmAps gn(5m)CpsmApsgn(5m)C 3'	B	A

도면6bao

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
329	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A
330	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	B	B
331	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)Cps moeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5 m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)C 3'	D	A
332	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeAps moe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeAps moe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeApsmoe(5m)CpsmoeAps moe(5m)C 3'	D	A
333	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps(5m)CpslnApsl n(5m)CpslnApsln(5m)CpsApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps (5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps(5m)C pslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)C 3'	B	A

도면6bap

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
334	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsAps(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps(5m)CpsApsln(5 m)CpslnApsln(5m)CpsAps(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps(5m)CpsApsln(5m)CpslnA psln(5m)CpsAps(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps(5m)CpsApsln(5m)CpslnApsln(5m)C psrAps(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	B	A
335	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps(5m)CpslnApsl n(5m)CpslnApsln(5m)CpsApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps (5m)CpolnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m) C 3'	C	A
336	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsAps(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps(5m)CpsApsln(5 m)CpslnApsln(5m)CpsAps(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps(5m)CpsApsln(5m)CpslnA psln(5m)CpsAps(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	C	A
337	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsAps(5m)CpsA ps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)C 3'	A	B
338	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5 m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)CpsAps(5m)C 3'	B	B
117	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	B	A

도면6baq

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
118	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnA 3'	B	A
134, 277, 284	5' mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
142	5' lnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)Cps lnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)Cps lnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpslnA m(5m)C 3'	C	A
190	5' mApsRm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsRm(5m)C pslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSln(5m)CpsmApsRm(5m)CpslnApsln(5m)C pslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsRm(5m)C pslnApsln(5m)CpslnApsm(5m)C 3'	B	A
191	5' mApsRm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsmApsRm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsR m(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSln(5m)CpsmApsRm(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsRm(5m)CpslnApsl n(5m)CpslnApsm(5m)C 3'	B	A

도면6bar

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
192	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsRm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsmApsRln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsR ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsRln(5m)CpslnApsln(5m)C pslnApsln(5m)CpsmApsRln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsRln(5m)C pslnApsln(5m)CpslnApsm(5m)C 3'	B	A
210	5' mApsSm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)C pslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)C pslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	B	A
211	5' mApsSm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)C pslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	B	A
212	5' lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsSm(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	B	A
218	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsR ln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRln(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A

도면6bas

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
223	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsR ln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRln(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A
221	5' mApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmA psRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsR ln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsR ln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsR ln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)CpsmApsRln(5m)C 3'	A	A
127	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	D	A
128	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A
129	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A
120	5' VP-mApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	B	A

도면6bat

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
121	5' VP-mApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)C 3'	B	A
122	5' VP-mApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnAps ln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)CpslnApsln(5m)Cps lnApsln(5m)C 3'	A	A
181	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsRm(5m)C psmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	C	A
147	5' unApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunAps ln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsl n(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunAps ln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)Cps 3'	D	A
148	5' unApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunAps ln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsl n(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunAps ln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)C 3'	D	A
149	5' unApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunAps ln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsl n(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunAps ln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsl n(5m)C 3'	B	A

도면6bau

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
151	5' VP-mApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)Cps 3'	D	A
152	5' VP-mApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)C 3'	D	A
153	5' VP-mApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)CpsunApsln(5m)C 3'	B	A
168	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'		
169	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)C 3'		
170	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)C 3'		

도면6bav

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
294	5' VP-mApsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)Cps mApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C 3'	B	A
276, 291	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C 3'	A	A
275, 295	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	A	B
173, 293	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	A	A
165, 287	5' VP-mApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)C 3'	B	A

도면6baw

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
167, 289	5' VP-mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	B	A
164, 286	5' mApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)C 3'	C	A
166, 288	5' mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
171, 280, 292	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	B	A

도면6bax

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
172	5' mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'		
314	5' EP-mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	B
281, 316	5' EP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	A	A
296	5' mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
285	5' VP-mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	B

도면6bay

번호	화합물 구조 (5’ 에서 3’)	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
251	5’ cpApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3’	A	A
356	5' 4’-Me-mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3’	A	A
320	5’ mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3’	A	A
357	5’ mApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps m(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)C 3’	A	B
322	5’ mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)C 3’	B	A
317	5’ EP-mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)C 3’	A	B

도면6baz

번호	화합물 구조 (5’ 에서 3’)	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
318	5’ EP-mApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)C 3’	B	B
319	5’ EP-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3’	A	B
315	5’ EP-mApsm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsR m(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)CpsmApsRm(5m)C 3’	C	A
357	5' mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)Cps3calApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps3calAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps3calApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps3calApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps3calA psln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3’	A	A
347	5’GalNAc5mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3’		

도면6bba

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
348	5' GalNAc5mApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsln(5m)C 3'		
350	5' GalNAc5mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)Cps mApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'		
349	5' GalNAc5mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnAps m(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpslnApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C 3'		
339	5' mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpscpApsln(5m)C 3'	A	A
252	5' mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApscp(5m)C 3'	A	A

도면6bbb

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
340	5' mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsamApsln(5m)C 3'	A	A
250	5' mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmAps ln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsm(5m)C 3'	A	A
359	5' mApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsm ApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmAp smGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmG 3'	D	A
360	5' mGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsm GpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGp smApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmApsmGpsmA 3'	D	A
361	5' mCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmC psmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmApsmCps mApsmCpsmApsmCpsmApsmCpsmAps mCpsmApsmCpsmA 3'	D	A
362	5' mApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsm ApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmAp smUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmUpsmApsmU 3'	D	A

도면6bbc

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
377	5'mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
378	5'mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
379	5'mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
381	5'4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)Cps4etlAps4etl(5m)C 3'	A	A
382	5'mAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmAps4etl(5m)C 3'	A	A
383	5'mApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)CpsmApsm(5m)CpsmAps4etl(5m)C 3'	B	A

도면6bbd

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
384	5'mApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsrApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
385	5'nmlnApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
386	5'nmlnApsln(5m)CpsnmlnApsln(5m)CpsnmlnApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
387	5'nmlnApsnmln(5m)CpsnmlnApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A
388	5'mApsnmln(5m)CpsmApsnmln(5m)CpsmApsnmln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)	A	A
389	5'nmlnApsnmln(5m)CpsnmlnApsnmln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)CpsmApsln(5m)C 3'	A	A

도면6bbe

번호	화합물 구조 (5' 에서 3')	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
390	5'mApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)CpsmApsam(5m)C-3'	A	B
391	5'-mApsm(5m)CpsmApscp(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApscp(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApscp(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApscp(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApscp(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApscp(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApscp(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApscp(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApscp(5m)C-3'	A	B
392	5'-mApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpscpApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpscpApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpscpApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpscpApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpscpApsm(5m)CpsmApsm(5m)CpsmApsm(5m)C-3'	B	B

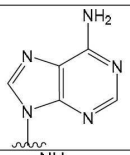
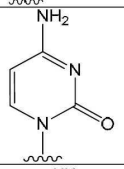
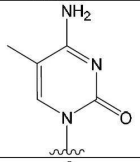
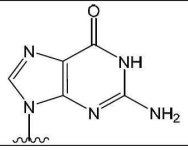
효력: A: EC_{50}은 30nM 미만; B: EC_{50}은 30nM 이상, 100nM 미만; C: EC_{50}은 100nM 이상, 300nM 미만; D: EC_{50}은 300nM 이상

세포독성: A: CC_{50}은 100nM 초과; B: CC_{50}은 1000nM 이하

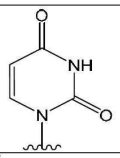
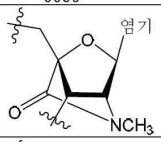
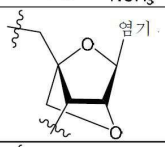
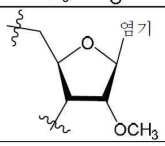
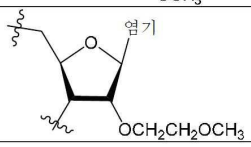
도면6bbf

도 6B에서, 하기 약어가 사용되며, 각각은 표 A에 기재되어 있다

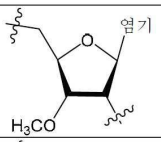
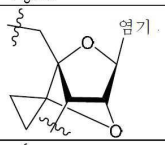
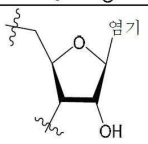
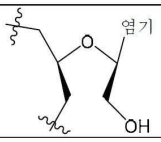
표 A

약어	명칭	구조
A	아 데 닌	
C	사 이 토 신	
(5m)C	5-메틸-사이토신	
G	구아닌	

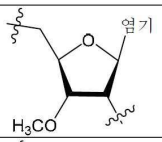
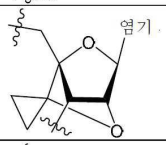
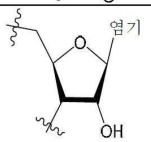
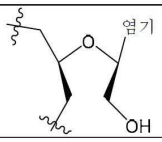
도면6bbg

약어	명칭	구조
U	우라실	
am	AmNA	
In	LNA	
m	2'-OMe	
moe	2'-MOE	

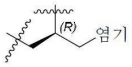
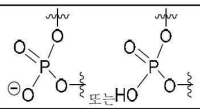
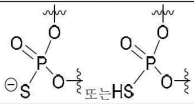
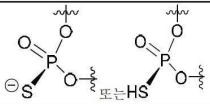
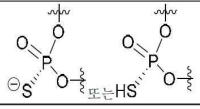
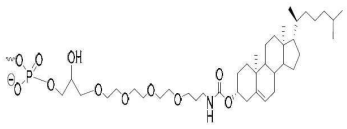
도면6bbh

약어	명칭	구조
3m	3'-OMe	
cp	scp-BNA	
r	RNA	
un	비고리형	

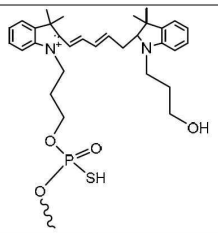
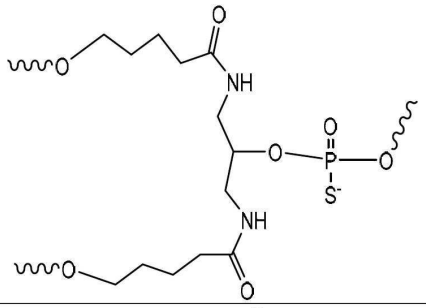
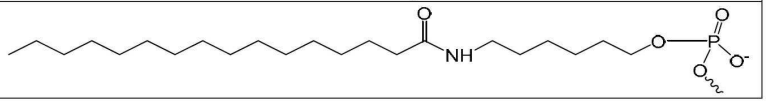
도면6bbi

약어	명칭	구조
3m	3'-OMe	
cp	scp-BNA	
r	RNA	
un	비고리형	

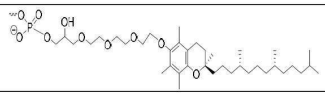
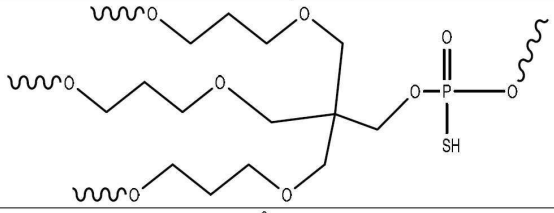
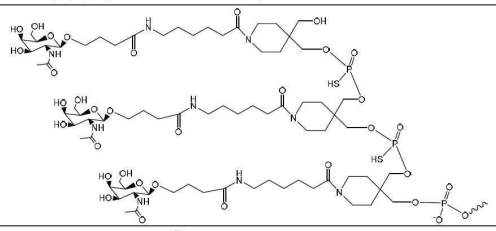
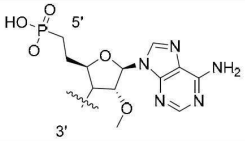
도면6bbj

약어	명칭	구조
gn	GNA	
po	포스페이트	
ps	포스포로티오에이트	
psR	(R)-입체화학을 갖는 포스포로티오에이트	
psS	(S)-입체화학을 갖는 포스포로티오에이트	
3'-콜레스테롤 (CHOL)		

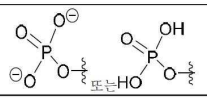
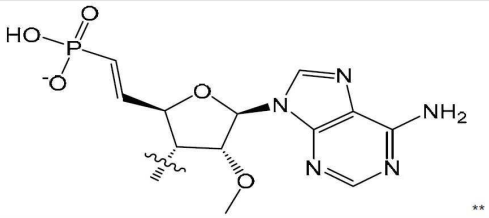
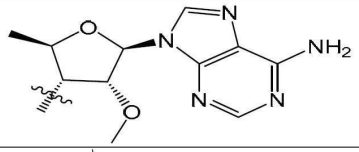
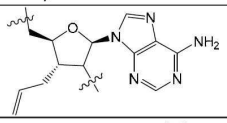
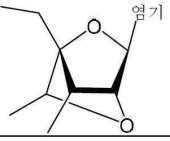
도면6bbk

약어	명칭	구조
Cy5		
DBLR-ps-c4-CONH-c2		
팔미토일		

도면6bbl

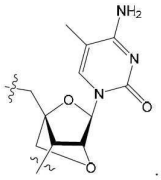
약어	명칭	구조
토코페롤		
TREB-ps-c3-O-C3		
GalNAc5		
EP	5'-에틸 포스포네이트 말단캡	

도면6bbm

약어	명칭	구조
P		
VP		
4'-Me	4'-Me-2-OMe-A	
3cal	3'-C-알릴-A	
4etl		

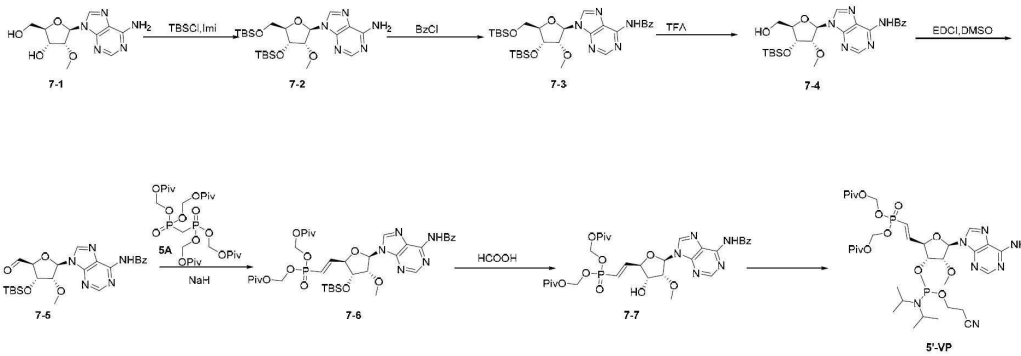
도면6bbn

예를 들어, 표 A로부터의 약어 및 구조를 사용하여, 당업자는 약어 "ln(5m)C"가 다음을 나타내는 것임을 이해한다:

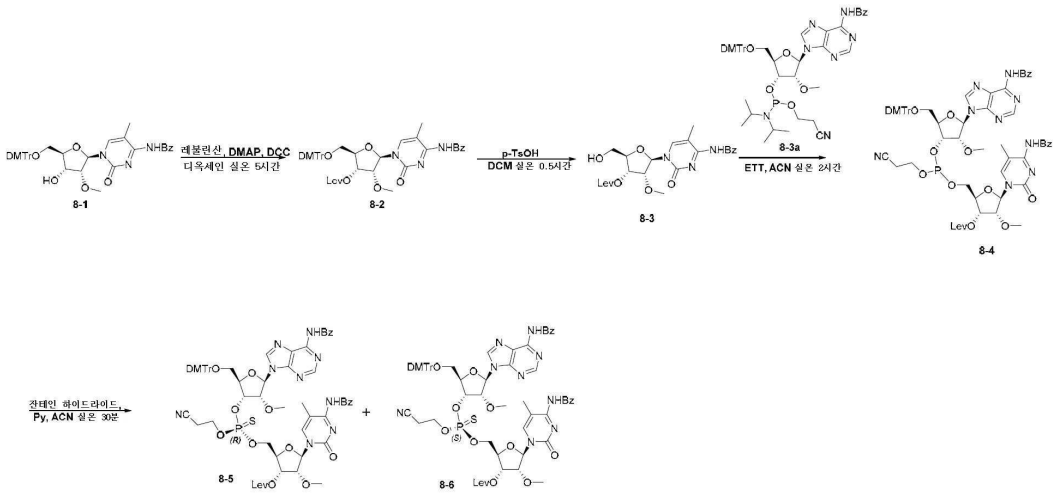


도면7

((((E)-2-((2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-3-(((2-사이아노에톡시)(다이이소프로필아미노)포스피노)옥시)-4-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)바이닐)포스포릴)비스(옥시))비스(메틸렌) 비스(2,2-다이메틸프로파노에이트) (5VP)의 제조



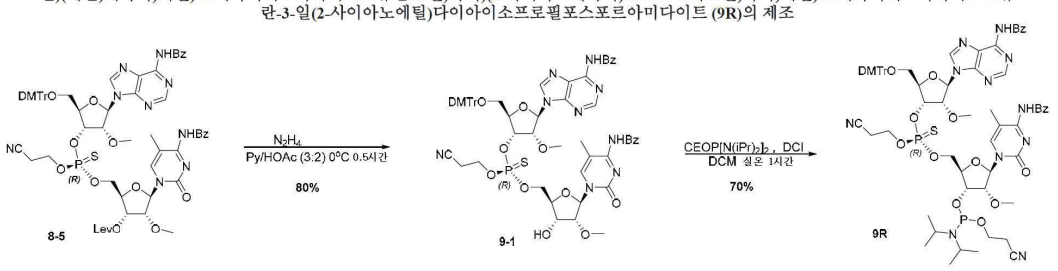
도면8



도면9

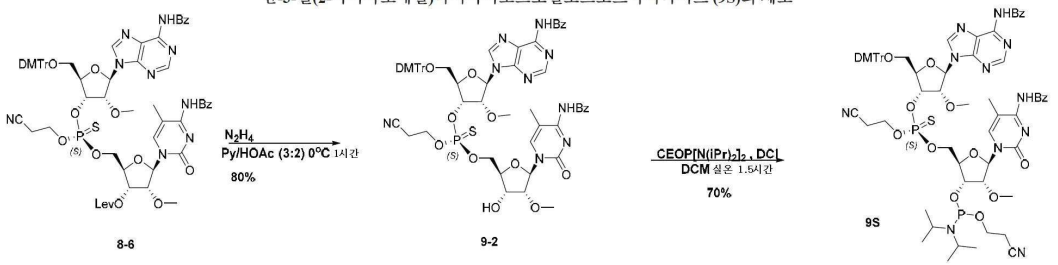
a

(2R,3R,4R,5R)-5-(4-벤즈아미도-5-메틸-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-((((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-메톡시테트라하이드로퓨란-3-일(2-사이아노에틸)다이아이소프로필포스포르아미다이트 (9R)의 제조

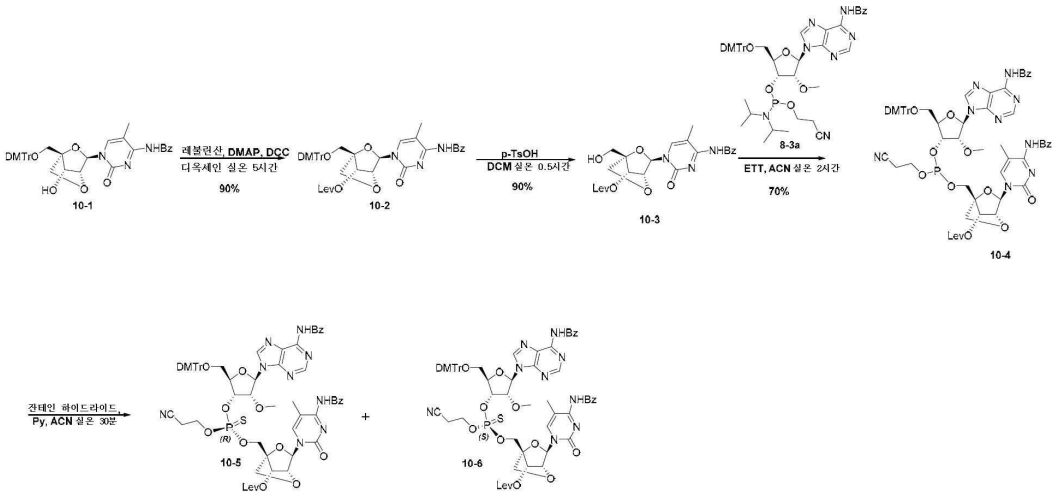


b

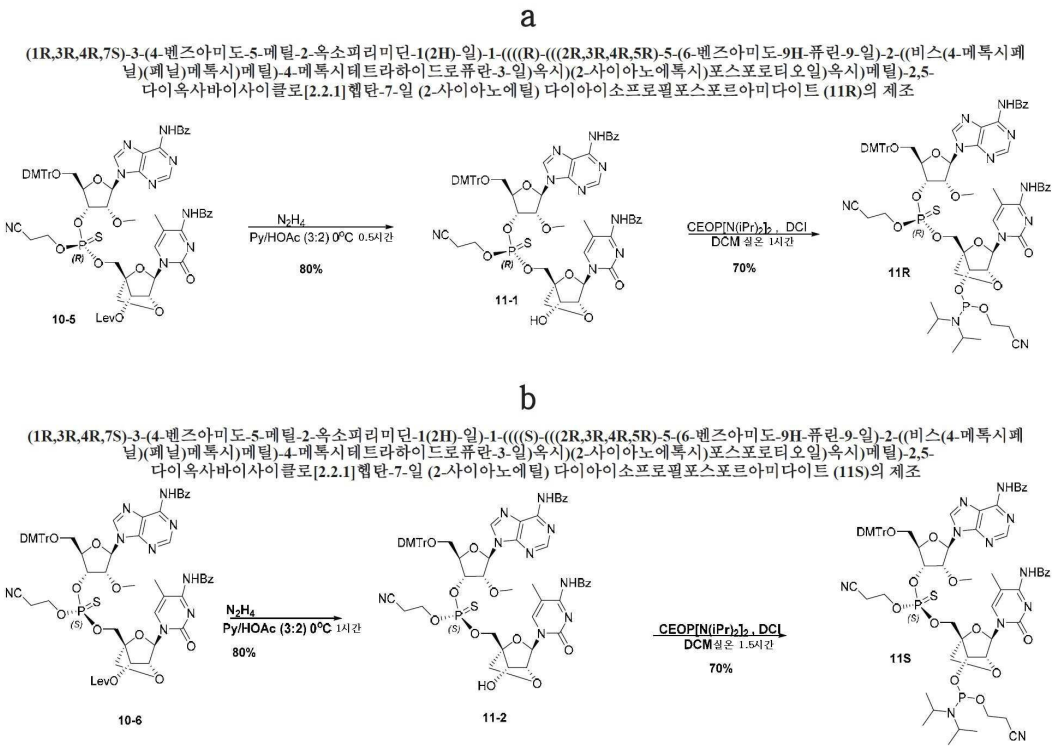
(2R,3R,4R,5R)-5-(4-벤즈아미도-5-메틸-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-((((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-메톡시테트라하이드로퓨란-3-일(2-사이아노에틸)다이아이소프로필포스포르아미다이트 (9S)의 제조



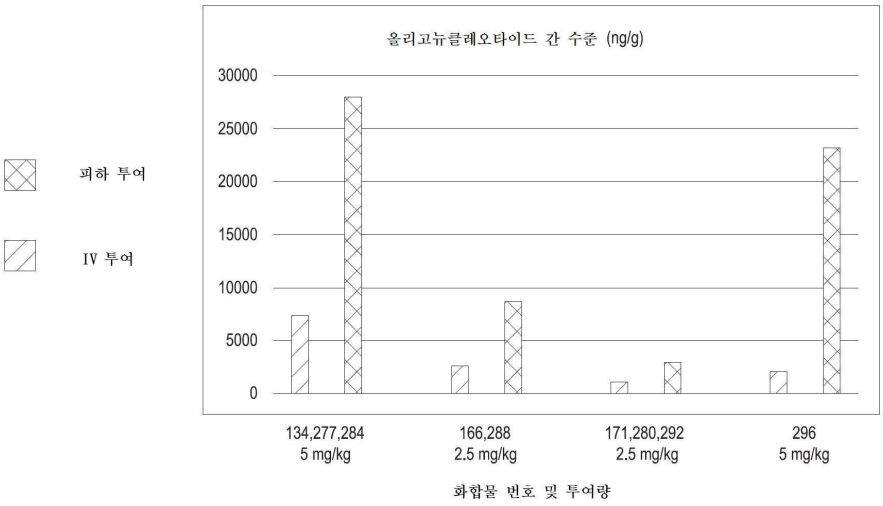
도면10


DMTrO
NHBz
HO
10-1
레불린산, DMAP, DCC
디옥세인 실온 5시간
90%
LevO
10-2
p-TsOH
DCM 실온 0.5시간
90%
10-3
8-3a
ETT, ACN 실온 2시간
70%
NC
10-4
잔테인 하이드라이드
Py, ACN 실온 30분
10-5
10-6

도면11

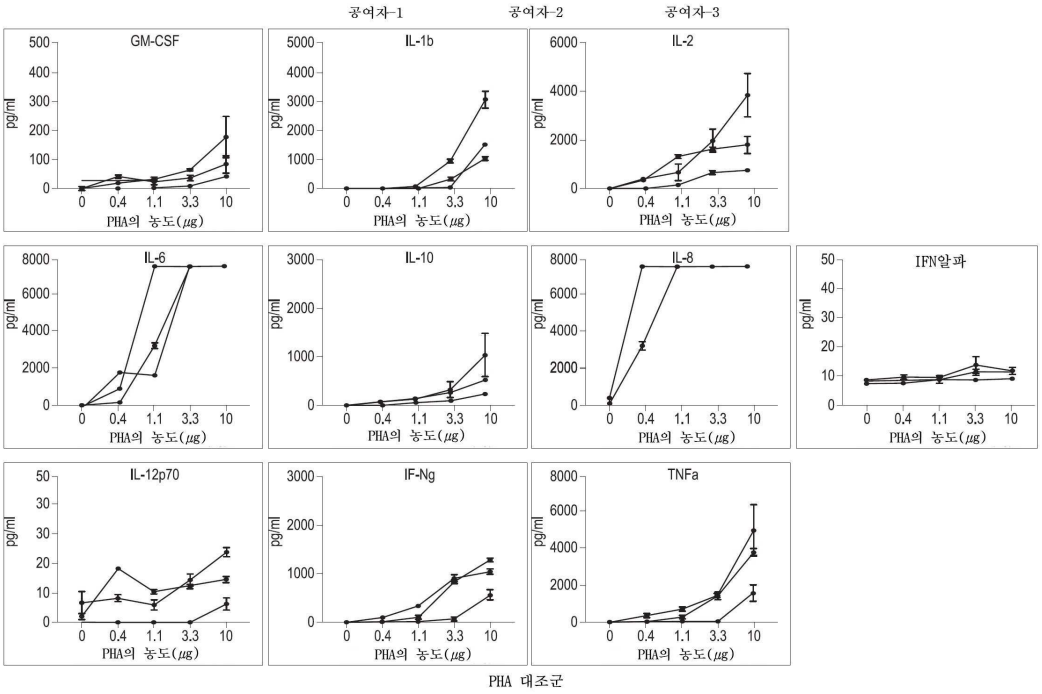

a
(1R,3R,4R,7S)-3-(4-벤즈아미도-5-메틸-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1-((((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-메톡시테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)(2-사이아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-2,5-다이옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일 (2-사이아노에틸) 다이아이소프로필포스포르아미다이트 (11R)의 제조
DMTrO
NHBz
NC
LevO
10-5
N2H4
Py/HOAc (3:2) 0°C 0.5시간
80%
11-1
CEOP[N(iPr)2]2 , DCI
DCM 실온 1시간
70%
11R
b
(1R,3R,4R,7S)-3-(4-벤즈아미도-5-메틸-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-1-((((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-벤즈아미도-9H-퓨린-9-일)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-메톡시테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)(2-사이아노에톡시)포스포로티오일)옥시)메틸)-2,5-다이옥사바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일 (2-사이아노에틸) 다이아이소프로필포스포르아미다이트 (11S)의 제조
10-6
N2H4
Py/HOAc (3:2) 0°C 1시간
80%
11-2
CEOP[N(iPr)2]2 , DCI
DCM 실온 1.5시간
70%
11S

도면12

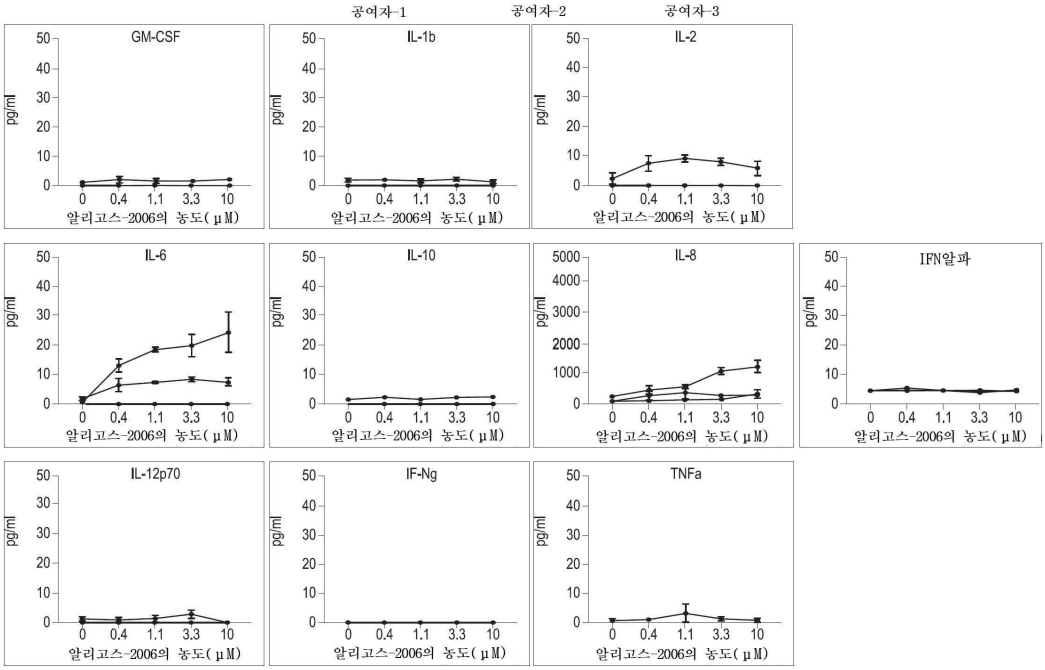


화합물 번호(투여량)	134,277,284 5 mg/kg		166,288 2.5 mg/kg		171,280,292 2.5 mg/kg		296 5 mg/kg	
경로	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
간 수준 (ng/g)	7350.5	27,942.5	2603	8711	1024.5	2938.5	1995.5	23,191.5

도면13

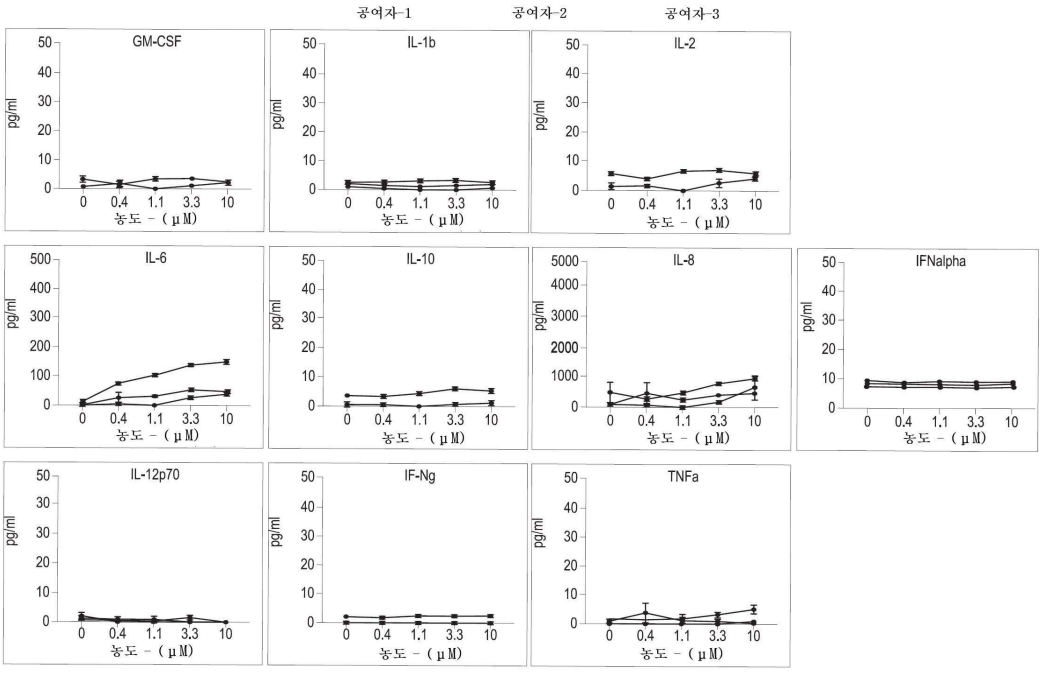


도면14



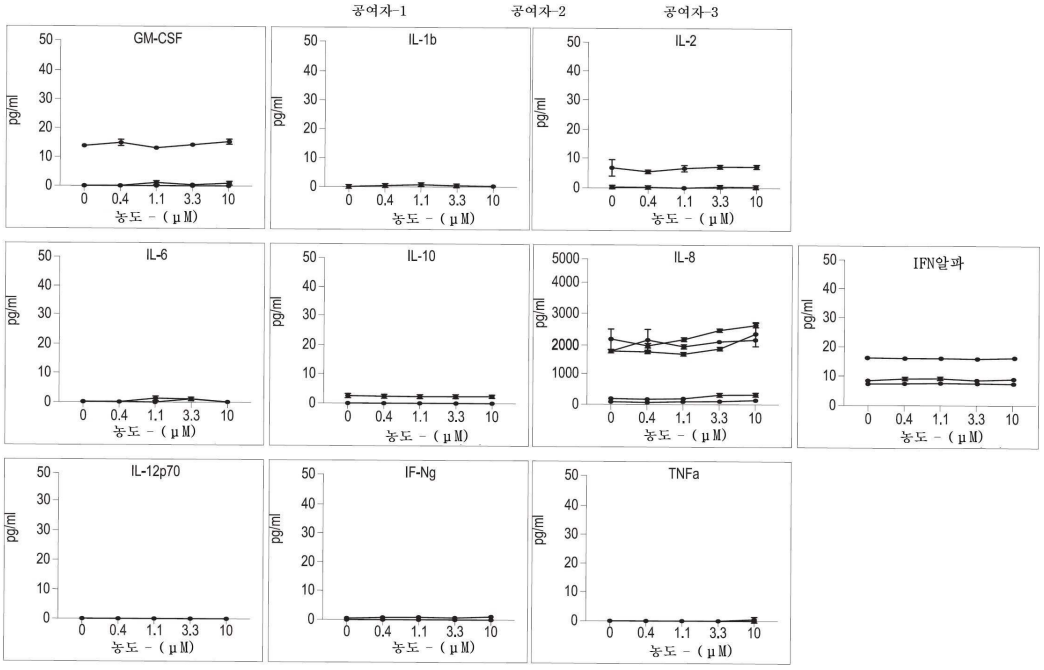
화합물 번호 1(REP-2139)

도면15



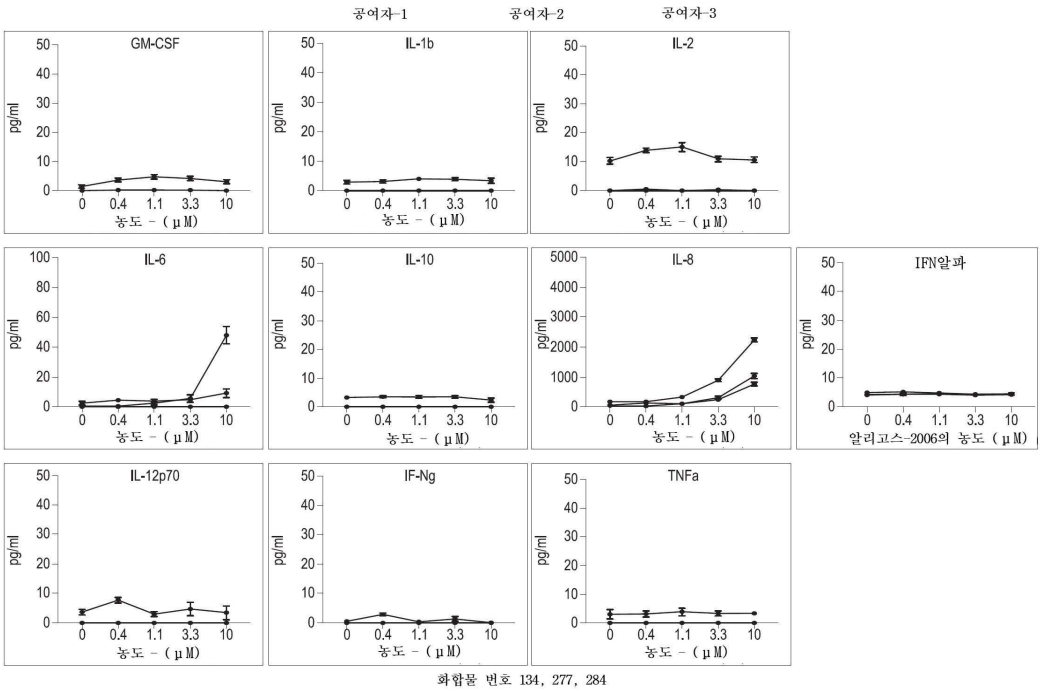
화합물 번호 1 171,280,292

도면16



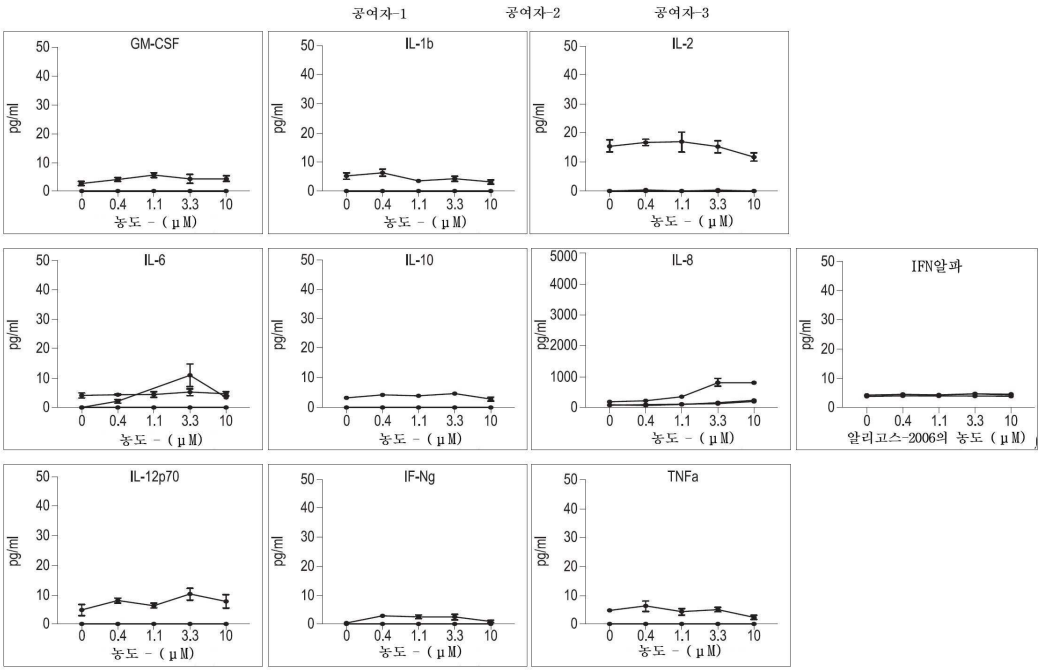
화합물 번호 1 171,280,292

도면17



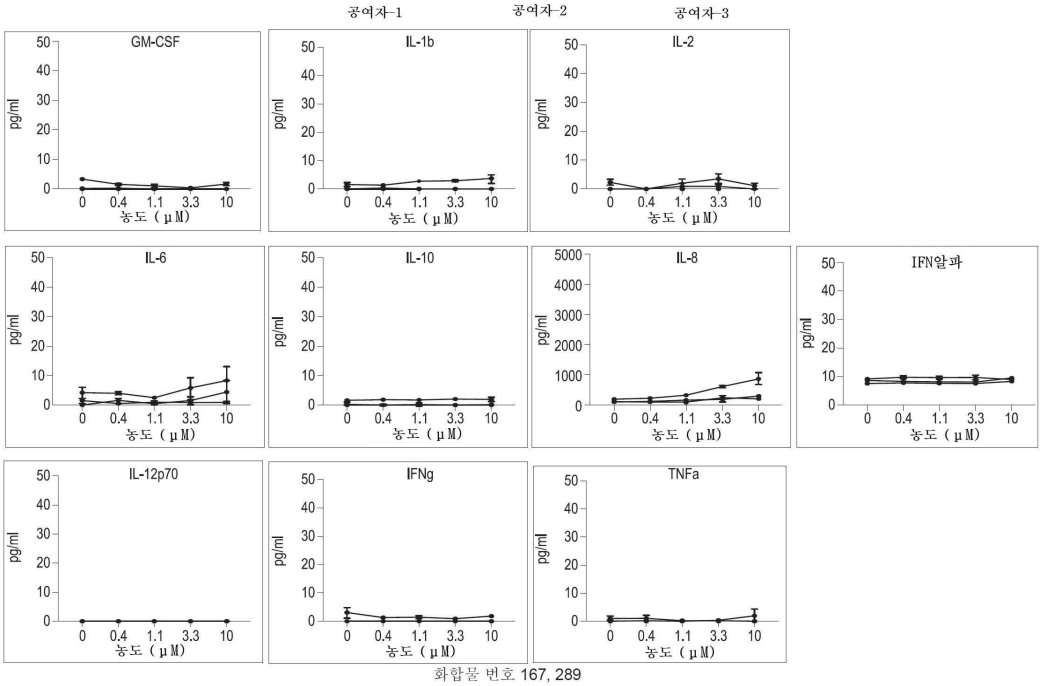
화합물 번호 134, 277, 284

도면18



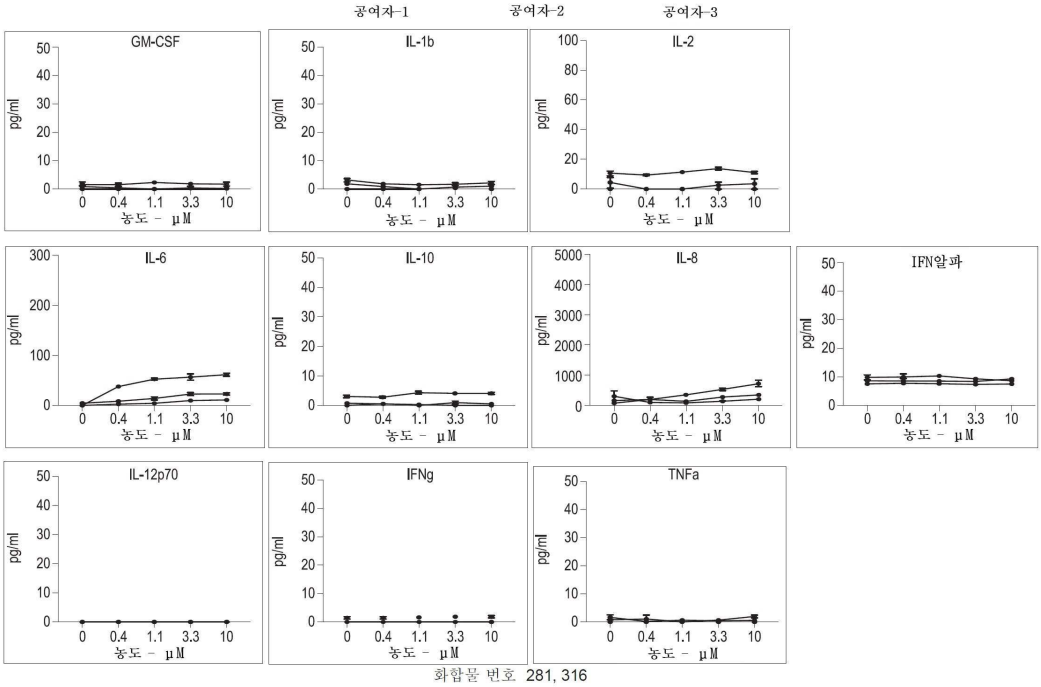
화합물 번호 166,288

도면19



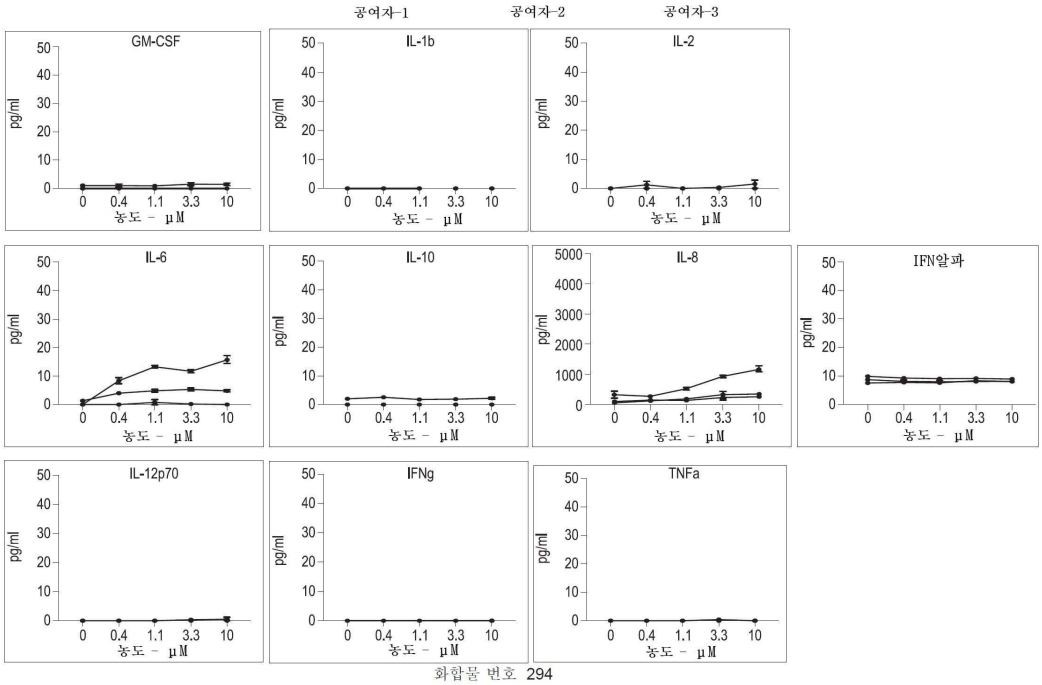
화합물 번호 167, 289

도면20



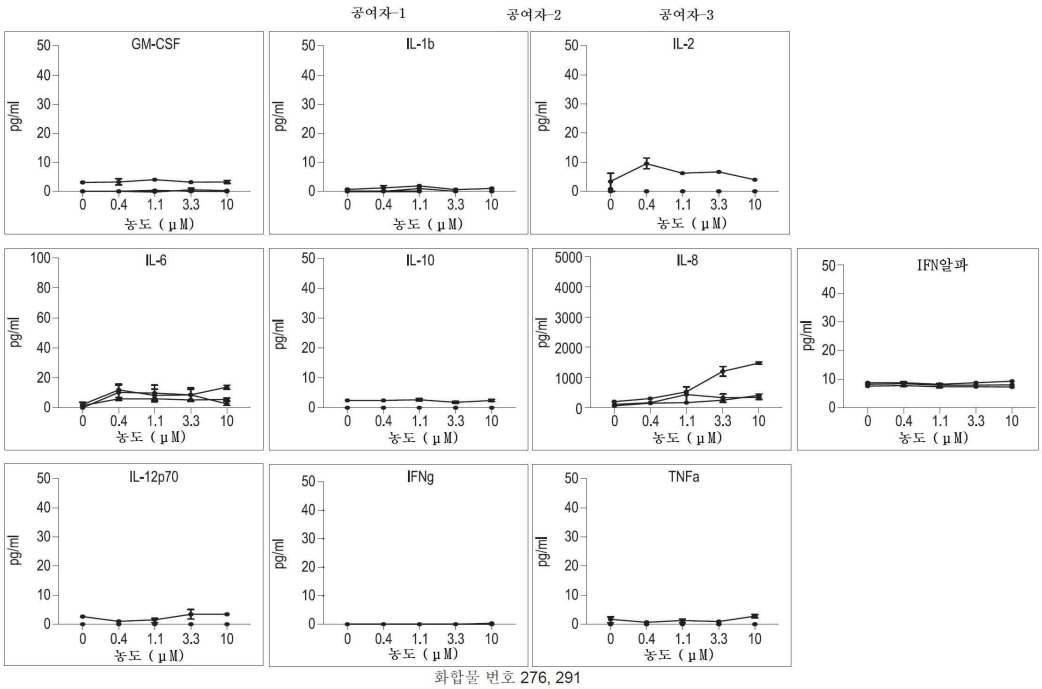
화합물 번호 281, 316

도면21



화합물 번호 294

도면22



화합물 번호 276, 291

도면23

