



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I805577 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：107112376 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 11 日

(51)Int. Cl. : *C12N15/113 (2010.01)* *A61K31/713 (2006.01)*
A61K47/56 (2017.01) *A61P1/16 (2006.01)*

(30)優先權：2017/04/11 美國 62/484,247
 2017/06/26 美國 62/525,071

(71)申請人：加拿大商艾爾布圖斯生技公司 (加拿大) ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION
 (CA)
 加拿大

(72)發明人：赫耶斯 詹姆士 HEYES, JAMES (CA)；霍蘭登 瑞察德 J HOLLAND,
 RICHARD J. (CA)；喬吉 亞當 JUDGE, ADAM (CA)；理 艾咪 C H LEE,
 AMY C. H. (CA)；馬汀 艾倫 D MARTIN, ALAN D. (CA)；思妮德 妮可拉斯
 M SNEAD, NICHOLAS M. (US)；西 愛蜜莉 P THI, EMILY P. (CA)；烏德
 馬克 WOOD, MARK (CA)；葉欣 YE, XIN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
 TW 201628659A TW 201631156A

審查人員：吳淑君

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：3 共 414 頁

(54)名稱

靶向組合物

(57)摘要

本發明提供某些核酸(例如，雙鏈 siRNA 分子)以及包含靶向部分、雙鏈 siRNA 及視情況存在之連接基團之偶聯物。某些實施例亦提供用於製備該等偶聯物之合成方法。該等偶聯物可用於將治療性雙鏈 siRNA 靶向至肝臟並治療包括肝炎(例如，B 型肝炎及 D 型肝炎)在內之肝病。

The invention provides certain nucleic acids (e.g., double stranded siRNA molecules), as well as conjugates that comprise a targeting moiety, a double stranded siRNA, and optional linking groups. Certain embodiments also provide synthetic methods useful for preparing the conjugates. The conjugates are useful to target therapeutic double stranded siRNA to the liver and to treat liver diseases including hepatitis (e.g. hepatitis B and hepatitis D).

指定代表圖：

【發明摘要】

【中文發明名稱】 靶向組合物

【英文發明名稱】 TARGETED COMPOSITIONS

【中文】

本發明提供某些核酸(例如，雙鏈 siRNA 分子)以及包含靶向部分、雙鏈 siRNA 及視情況存在之連接基團之偶聯物。某些實施例亦提供用於製備該等偶聯物之合成方法。該等偶聯物可用於將治療性雙鏈 siRNA 靶向至肝臟並治療包括肝炎(例如，B 型肝炎及 D 型肝炎)在內之肝病。

【英文】

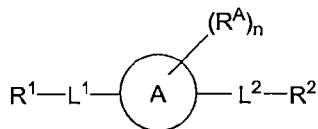
The invention provides certain nucleic acids (e.g., double stranded siRNA molecules), as well as conjugates that comprise a targeting moiety, a double stranded siRNA, and optional linking groups. Certain embodiments also provide synthetic methods useful for preparing the conjugates. The conjugates are useful to target therapeutic double stranded siRNA to the liver and to treat liver diseases including hepatitis (e.g. hepatitis B and hepatitis D).

【指定代表圖】 圖 2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 靶向組合物

【英文發明名稱】 TARGETED COMPOSITIONS

【先前技術】

【0001】 多種疾病係肝臟特異性的，例如 B 型肝炎及非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。因此，將有益的係具有可主要靶向至活個體之肝臟、腎臟、心臟、胰臟或其他器官之治療性組合物。

【0002】 包括 siRNA 在內之核酸可用作治療劑。

【0003】 當前業內需要可用於在活個體中遞送(例如，靶向)治療性核酸(例如雙鏈 siRNA)之組合物及方法。

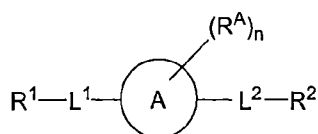
【發明內容】

【0004】 本發明提供核酸分子(例如，治療性雙鏈 siRNA 分子)以及可用於靶向該等核酸(例如至肝臟)之化合物、組合物及方法。

【0005】 因此，在一個態樣中，本發明提供選自由以下組成之群之雙鏈 siRNA 分子：siRNA 1 (SEQ ID NO:1 及 2)、2 (SEQ ID NO:3 及 4)、3 (SEQ ID NO:5 及 6)、4 (SEQ ID NO:7 及 8)、5 (SEQ ID NO:9 及 10)、6 (SEQ ID NO:11 及 12)、7 (SEQ ID NO:13 及 14)、8 (SEQ ID NO:15 及 16)、9 (SEQ ID NO:17 及 18)、10 (SEQ ID NO:19 及 20)、11 (SEQ ID NO:21 及 22)、12 (SEQ ID NO:23 及 24)、13 (SEQ ID NO:25 及 26)、14 (SEQ ID NO:27 及 28)、15 (SEQ ID NO:29 及 30)、16 (SEQ ID NO:31 及 32)、17 (SEQ ID NO:33 及 34)、18 (SEQ ID NO:35 及 36)、19 (SEQ ID NO:37 及 38)、20 (SEQ ID NO:39 及 40)、21 (SEQ ID NO:41 及 42)、22 (SEQ ID NO:43 及 44)、23 (SEQ ID NO:45 及 46)、24 (SEQ ID NO:47 及 48)、25 (SEQ ID NO:49 及 50)、26 (SEQ ID NO:51 及 52)、27 (SEQ ID NO:53 及 54)、28 (SEQ ID NO:55 及 56)、29 (SEQ ID NO:57 及 58)、30 (SEQ ID NO:59 及 60)、31 (SEQ ID

NO:61 及 62)、32 (SEQ ID NO:63 及 64)、33 (SEQ ID NO:65 及 66)、34 (SEQ ID NO:67 及 68)、35 (SEQ ID NO:69 及 70)、36 (SEQ ID NO:71 及 72)及 37 (SEQ ID NO:73 及 74)。

【0006】 在另一態樣中，本發明提供式 I 化合物



(I)

其中：

R^1 係靶向配體；

L^1 係不存在的或係連接基團；

L^2 係不存在的或係連接基團；

R^2 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 之雙鏈 siRNA 分子；

環 A 係不存在的、3 至 20 員環烷基、5 至 20 員芳基、5 至 20 員雜芳基或 3 至 20 員雜環烷基；

各 R^A 獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ 烷基- OR^B 、 C_{1-10} 烷基 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基；其中 C_{1-10} 烷基 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、羥基及 C_{1-3} 烷氧基；

R^B 係氫、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵；

並且

n 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

或其鹽。

【0007】 本發明之另一態樣提供包含本文所述之一種 siRNA 之 GalNAc 偶聯物，該等偶聯物不限於包含本文揭示之配體-連接體之偶聯物。例如，本發明之一個態樣提供式 X 之 GalNAc 偶聯物：

A-B-C

(X)

其中 A 係靶向配體；

B 係可選連接體；且

C 係本文所述之 siRNA 分子。

【0008】 本文所述之治療性雙鏈 siRNA 以及包含該 siRNA 之化合物及組合物可用於治療 B 型肝炎病毒及 B 型肝炎病毒/D 型肝炎病毒。

【0009】 本發明亦提供可用於製備式 I 化合物之本文所揭示之合成中間體及方法。

【0010】 熟悉此項技術者自以下詳述及附圖將明瞭本發明之其他目的、特徵及優點。

【圖式簡單說明】

【0011】 圖 1：圖解說明式 Ie 之中間體化合物，其中靶向配體/連接體結合至固相載體，且其中 Pg¹ 係保護基團 DMTr。

【0012】 圖 2：圖解說明式 Id 之代表性化合物，其中靶向配體結合至固相載體，其共價結合有核酸。

【0013】 圖 3：圖解說明式 Id 之代表性化合物，其中靶向配體-核酸偶聯物已自固相載體裂解並去保護以提供式 I 化合物。

【0014】 在包括附圖、實例及方案在內之本申請案中，應該理解，寡核苷酸可為如表 1 所述之雙鏈 siRNA 分子。

【實施方式】**相關申請案之交叉參考**

【0015】 本專利申請案主張 2017 年 6 月 26 日提出申請之美國申請案第 62/525,071 號及 2017 年 4 月 11 日提出申請之美國申請案第 62/484,247 號之優先

權權益，該等申請案係以引用方式併入本文中。

序列表

【0016】 本申請案含有以 ASCII 格式電子提交且以全文引用方式併入本文之序列表。在 2018 年 4 月 30 日創建之該 ASCII 拷貝稱為 08155_067WO1_SL.txt 且大小為 161,545 字節。

【0017】 除非另有說明，否則如本文所用之以下術語具有歸於其之含義。

【0018】 如本文所用之術語“偶聯物”包括包含連接至靶向配體之寡核苷酸(例如，siRNA 分子)之式(I)化合物。因此，術語化合物及偶聯物在本文中可互換使用。

【0019】 如本文所用之術語“小干擾 RNA”或“siRNA”係指雙鏈 RNA(亦即雙鏈體 RNA)，其當 siRNA 與靶基因或序列在相同的細胞中時能夠減少或抑制靶基因或序列之表現(例如，藉由介導與 siRNA 序列互補之 mRNA 之翻譯之降解或抑制達成)。siRNA 與靶基因或序列可具有基本或完全的一致性，或者可包含錯配區(亦即錯配基序)。在某些實施例中，siRNA 可為約 19-25 (雙鏈體)個核苷酸長，並且較佳為約 20-24、21-22 或 21-23 (雙鏈體)個核苷酸長。siRNA 雙鏈體可包含約 1 至約 4 個核苷酸或約 2 至約 3 個核苷酸的 3'突出端及 5'磷酸酯末端。siRNA 之實例包括(但不限於)由兩個分開的鏈分子組裝之雙鏈多核苷酸分子，其中一條鏈係有義鏈且另一條鏈係互補反義鏈。

【0020】 在某些實施例中，siRNA 之一條鏈或兩條鏈上之 5'及/或 3'突出端包含具有與靶序列(例如，反義鏈中之 3'突出端)或其互補鏈(例如，有義鏈中之 3'突出端)之互補性之 1-4 個(例如，1、2、3 或 4 個)經修飾及/或未修飾的脫氧胸苷(t 或 dT)核苷酸、1-4 個(例如，1、2、3 或 4 個)經修飾(例如，2'OMe)及/或未修飾的尿苷(U)核糖核苷酸及/或 1-4 個(例如，1、2、3 或 4 個)經修飾(例如，2'OMe)及/或未修飾的核糖核苷酸或脫氧核糖核苷酸。

【0021】 較佳地，siRNA 係化學合成的。siRNA 亦可藉由用大腸桿菌(*E. coli*) RNase III 或 Dicer 裂解較長的 dsRNA(例如，長度大於約 25 個核苷酸之 dsRNA) 來產生。該等酶將 dsRNA 加工成生物活性 siRNA(例如參見，Yang 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:9942-9947 (2002)；Calegari 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:14236 (2002)；Byrom 等人，*Ambion TechNotes*, 10(1):4-6 (2003)；Kawasaki 等人，*Nucleic Acids Res.*, 31:981-987 (2003)；Knight 等人，*Science*, 293:2269-2271 (2001)；及 Robertson 等人，*J. Biol. Chem.*, 243:82 (1968))。較佳地，dsRNA 為至少 50 個核苷酸至約 100、200、300、400 或 500 個核苷酸長。dsRNA 之長度可長至 1000、1500、2000、5000 個核苷酸或更長。dsRNA 可以編碼完整的基因轉錄本或部分基因轉錄本。在某些情況下，siRNA 可以由質體編碼(例如，轉錄為自動摺疊成具有髮夾環圈之雙鏈體之序列)。

【0022】 片語“抑制靶基因之表現”係指本發明之 siRNA 沉默、減少或抑制靶基因表現之能力。為檢查基因沉默之程度，使測試試樣(例如，來自表現靶基因之目標生物體之生物試樣或表現靶基因之培養細胞試樣)與沉默、減少或抑制靶基因表現之 siRNA 接觸。將靶基因在測試試樣中之表現與靶基因在不與 siRNA 接觸之對照試樣(例如，如來自表現靶基因之目標生物體之生物試樣或表現靶基因之培養細胞試樣)中之表現進行比較。對照試樣(例如，表現靶基因之試樣)可賦予 100% 之值。在特定實施例中，當相對於對照試樣(例如，僅緩衝液，靶向不同基因的 siRNA 序列、亂序 siRNA 序列等)測試試樣的值為約 100%、99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%、80%、79%、78%、77%、76%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5% 或 0% 時，可達成靶基因表現的沉默、抑制或減少。適宜分析包括(但不限於)使用熟悉此項技術者已知之技術來檢查蛋白質或 mRNA 含量，該等技術例如如

熟悉此項技術者已知之斑點墨點、北方墨點、原位雜交、ELISA、免疫沈澱、酶功能以及表型分析。

【0023】 術語“合成活化基團”係指可以附接至原子以活化該原子從而允許其與另一反應性基團形成共價鍵之基團。應該理解，合成活化基團之性質可能取決於其所活化之原子。例如，當使合成活化基團附接至氧原子時，合成活化基團係將活化此氧原子以與另一反應基團形成鍵(例如，酯鍵、胺基甲酸酯鍵或醚鍵)之基團。該等合成活化基團係已知的。可以附接至氧原子之合成活化基團之實例包括(但不限於)乙酸酯、琥珀酸酯、三氟甲磺酸酯及甲磺酸酯。當合成活化基團附接至羧酸之氧原子時，合成活化基團可為可自己知之偶合劑(例如，已知之醯胺偶合劑)衍生之基團。該等偶合劑係已知的。該等偶合劑之實例包括(但不限於) N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、羥基苯并三唑(HOBt)、碳酸 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙酯(EDC)、(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽(PyBOP)或 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HBTU)。

【0024】 治療性核酸(例如 siRNA)之“有效量”或“治療有效量”係足以產生期望效應(例如與在不存在 siRNA 時檢測到之正常表現程度相比，靶序列之表現受抑制)之量。在特定實施例中，當相對於對照(例如，僅緩衝液，靶向不同基因之 siRNA 序列、亂序 siRNA 序列等)用 siRNA 獲得之值為約 100%、99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%、80%、79%、78%、77%、76%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%或 0%時，達成靶基因或靶序列表現之抑制。適用於量測靶基因或靶序列表現之分析包括(但不限於)使用熟悉此項技術者已知之技術來檢查蛋白質或 mRNA

含量，該等技術例如如熟悉此項技術者已知之斑點墨點、北方墨點、原位雜交、ELISA、免疫沈澱、酶功能以及表型分析。

【0025】 如本文所用之術語“核酸”係指呈單鏈或雙鏈形式之含有至少兩種核苷酸(亦即脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)之聚合物，且包括 DNA 及 RNA。“核苷酸”含有糖脫氧核糖(DNA)或核糖(RNA)、鹼基及磷酸酯基團。核苷酸係經由磷酸酯基團連接在一起。“鹼基”包括嘌呤及嘧啶，其進一步包括天然化合物腺嘌呤、胸腺嘧啶、鳥嘌呤、胞嘧啶、尿嘧啶、肌苷及天然類似物，以及包括(但不限於)放置新的反應性基團(例如(但不限於)胺、醇、硫醇、羧酸酯及烷基鹵)之修飾之嘌呤及嘧啶之合成衍生物。核酸包括含有已知核苷酸類似物或經修飾主鏈殘基或鍵聯之核酸，其係合成的、天然存在的及非天然存在的，且其具有與參考核酸類似之結合性質。該等類似物及/或經修飾殘基之實例包括(但不限於)硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、膦酸甲酯、手性-膦酸甲酯、2'-O-甲基核糖核苷酸及肽-核酸(PNA)。另外，核酸可以包括一或多個 UNA 部分。

【0026】 術語“核酸”包括任何寡核苷酸或多核苷酸，其中含有至多 60 個核苷酸之片段通常稱為寡核苷酸，且更長的片段稱為多核苷酸。脫氧核糖寡核苷酸由稱為脫氧核糖之 5-碳糖組成，該 5-碳糖在此糖之 5'及 3'碳處與磷酸酯共價連結以形成交替的無支鏈聚合物。DNA 可以呈如反義分子、質體 DNA、預凝聚 DNA、PCR 產物、載體、表現盒、嵌合序列、染色體 DNA 或該等基團之衍生物及組合的形式。核糖寡核苷酸由類似的重複結構組成，其中 5-碳糖係核糖。RNA 可以呈(例如)小干擾 RNA (siRNA)、Dicer 受質 dsRNA、小髮夾 RNA (shRNA)、不對稱干擾 RNA (aiRNA)、微 RNA(miRNA)、mRNA、tRNA、rRNA、tRNA、病毒 RNA (vRNA)及其組合的形式。因此，在本發明之上下文中，術語“多核苷酸”及“寡核苷酸”係指由天然存在的鹼基、糖及糖間(主鏈)鍵聯組成之核苷酸或核苷單體之聚合物或寡聚物。術語“多核苷酸”及“寡核苷酸”亦包括包含非天然存在的單

體或其部分之聚合物或寡聚物，其功能類似。該等經修飾或取代之寡核苷酸由於以下性質而通常優於天然形式，例如增強之細胞攝取、降低之免疫原性及在核酸酶存在下增加之穩定性。

【0027】 除非另外指示，否則特定核酸序列亦隱含地涵蓋其保守修飾之變體(例如，簡併密碼子取代)、等位基因、直系同源物、SNP 及互補序列以及明確指示之序列。具體而言，簡併密碼子取代可藉由產生其中一或多個所選(或所有)密碼子之第三位置經混合鹼基及/或脫氧肌苷殘基取代之序列來達成(Batzer 等人，*Nucleic Acid Res.*, 19:5081 (1991)；Ohtsuka 等人，*J. Biol. Chem.*, 260:2605-2608 (1985)；Rossolini 等人，*Mol. Cell. Probes*, 8:91-98 (1994))。

【0028】 術語“基因”係指包含產生多肽或前體多肽所必需之部分長度或全長編碼序列之核酸(例如，DNA 或 RNA)序列。

【0029】 如本文所用之“基因產物”係指諸如 RNA 轉錄本或多肽等的基因產物。

【0030】 除非另有說明，否則如本文所用之術語“烷基”本身或作為另一取代基之一部分意指具有指定碳原子數之直鏈或具支鏈烴基團(亦即 C₁₋₈ 意指 1 至 8 個碳)。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及諸如此類。術語“烯基”係指具有一或多個雙鍵之不飽和烷基。類似地，術語“炔基”係指具有一或多個三鍵之不飽和烷基。該等不飽和烷基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-及 3-丙炔基、3-丁炔基以及更高級的同系物及異構物。

【0031】 術語“伸烷基”本身或作為另一取代基之一部分意指衍生自烷烴(包括直鏈及支鏈烷烴)之二價基團，如藉由-CH₂CH₂CH₂CH₂-及-CH(CH₃)CH₂CH₂-所示。

【0032】術語“環烷基”、“碳環的”或“碳環”係指烴環系統，其具有 3 至 20 個環原子總數(例如，3 至 20 員環烷基係具有 3 至 20 個環原子之環烷基，或 C₃₋₂₀ 環烷基為具有 3 至 20 個碳環原子之環烷基)，並且對於 3-5 員環烷基係完全飽和的或在環頂點之間具有不超過一個雙鍵及對於 6 員環烷基或更大的係完全飽和的或在環頂點之間具有不超過兩個雙鍵。如本文所用，“環烷基”、“碳環的”或“碳環”亦意欲指雙環、多環及螺環烴環系統，例如雙環[2.2.1]庚烷、蒾烷、雙環[2.2.2]辛烷、金剛烷、降莖烯、螺環 C₅₋₁₂ 烷烴等。如本文所用，術語“烯基”、“炔基”、“環烷基”、“碳環”及“碳環的”意欲包括其單重及多重鹵化變體。

【0033】術語“雜環烷基”、“雜環的”或“雜環”係指含有 1 至 10 個選自 N、O 及 S 之雜原子作為環原子且總共具有 3-20 個環原子之飽和或部分不飽和的環系統基團(例如，3 至 20 員雜環烷基係具有 3-20 個環原子之雜環烷基，C₂₋₁₉ 雜環烷基係具有 3-10 個環原子且 2-19 個環原子為碳之雜環烷基)，其中氮及硫原子視情況經氧化，氮原子視情況經四級鉍化。除非另有說明，否則“雜環烷基”、“雜環的”或“雜環”環可為單環、雙環、螺環或多環系統。“雜環烷基”、“雜環的”或“雜環”環之非限制性實例包括吡咯啉、六氫吡啉、N-甲基六氫吡啉、咪唑啉、吡啉、丁內醯胺、戊內醯胺、咪唑啉酮、乙內醯脲、二氧戊環、鄰苯二甲醯亞胺、六氫吡啉、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、1,4-二噁烷、嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉-S-氧化物、硫嗎啉-S,S-氧化物、六氫吡嗪、哌喃、吡啉酮、3-吡咯啉、噻喃、哌喃酮、四氫呋喃、四氫噻吩、奎寧環、莨菪烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷及諸如此類。“雜環烷基”、“雜環的”或“雜環”基團可經由一或多個環碳或雜原子附接至分子之其餘部分。“雜環烷基”、“雜環的”或“雜環”可包括其單重及多重鹵化變體。

【0034】術語“烷氧基”及“烷硫基”以其習用意義使用且係指經由氧原子(“氧

基”)或硫基附接至分子其餘部分之彼等烷基，並且進一步包括其單重及多重鹵化變體。

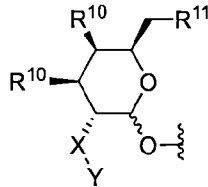
【0035】 除非另有說明，否則術語“鹵基”或“鹵素”本身或作為另一取代基之一部分意指氟、氯、溴或碘原子。術語“(鹵基)烷基”意欲包括“烷基”及“鹵烷基”取代基。另外，術語“鹵烷基”意欲包括單鹵烷基及多鹵烷基。例如，術語“C₁₋₄ 鹵烷基”意欲包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基、二氟甲基及諸如此類。

【0036】 術語“芳基”意指具有 6-14 個碳原子之碳環芳族基團，無論是否與一或多個基團稠合。除非另有說明，否則芳基之實例包括苯基、萘基、聯苯基及諸如此類。

【0037】 術語“雜芳基”係指一或多個含有 1 至 5 個選自 N、O 及 S 之雜原子之芳基環，其中氮及硫原子視情況經氧化，並且一或多個氮原子視情況經四級鉍化。雜芳基可經由雜原子附接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括吡啶基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹啉基、噻唑基、辛噻唑基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吡啶基、吡啶基、噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、噻吩基、異噻吩基、異噻唑基、吡唑基、噻吩基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及諸如此類。

【0038】 術語糖包括單糖、二糖及三糖。該術語包括葡萄糖、蔗糖果糖、半乳糖及核糖，以及脫氧糖(例如脫氧核糖)及胺基糖(諸如半乳糖胺)。糖衍生物可以方便地按照國際專利申請公開案第 WO 96/34005 號及第 97/03995 號中所述來製備。糖可以經由醚鍵、硫醚鍵(例如，S-糖苷)、胺基(例如，N-糖苷)或碳-碳鍵(例

如，C-糖苷)方便地連接至式 I 化合物之剩餘部分。在一個實施例中，醣可經由醚鍵方便地連接至式 I 化合物之其餘部分。在一個實施例中，術語醣包括下式之組：



其中：

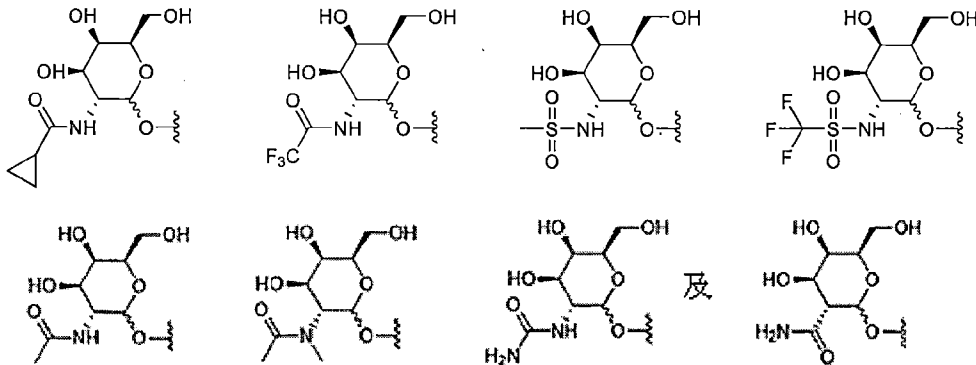
X 係 NR^3 且 Y 係選自 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 及 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ；或 X 係 $-(\text{C}=\text{O})-$ 且 Y 係 NR^8R^9 ；

R^3 係氫或 (C_1-C_4) 烷基；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基及 (C_3-C_6) 環烷基，該 (C_3-C_6) 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基及 (C_1-C_4) 鹵烷氧基；

R^{10} 係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{F}$ ；且

R^{11} 係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{F}$ 或視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代之 5 員雜環：鹵基、羥基、羧基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基及 (C_1-C_4) 鹵烷氧基。在另一實施例中，醣可選自由以下組成之群：



【0039】 在另一實施例中，醣可為：

*N*-乙醯半乳糖胺(GalNAc)

GalPro。

【0040】術語“動物”包括哺乳動物物種，例如人類、小鼠、大鼠、狗、貓、倉鼠、天竺鼠、兔、牲畜及諸如此類。

【0041】術語“脂質”係指一組有機化合物，其包括(但不限於)脂肪酸之酯且特徵在於不溶於水但可溶於許多有機溶劑中。其通常分成至少三類：(1) “簡單脂質”，其包括脂肪及油以及蠟；(2) “化合物脂質”，其包括磷脂及醯脂；及(3) “衍生之脂質”，例如類固醇。

【0042】術語“脂質粒子”包括可用於遞送治療性核酸(例如，siRNA)至目標靶位點(例如，細胞、組織、器官及諸如此類)之脂質調配物。在較佳實施例中，本發明之脂質粒子係核酸-脂質粒子，其通常由防止粒子聚集之陽離子脂質、非陽離子脂質(例如，磷脂)、偶聯之脂質(例如，PEG-脂質)及視情況膽固醇形成。通常，治療性核酸(例如，siRNA)可囊封在粒子之脂質部分中，從而保護其免受酶降解。

【0043】術語“電子緻密核心”當用於闡述本發明之脂質粒子時係指當使用低溫透射電子顯微術(“cryoTEM”)可視化時脂質粒子內部部分之黑色外觀。本發明之一些脂質粒子具有電子緻密核心並且缺乏脂質雙層結構。本發明之一些脂質粒子具有電子緻密核心，缺乏脂質雙層結構，並且具有倒六角形或立方相結構。雖然不希望受理論束縛，但認為非雙層脂質填充提供在內部具有水及核之脂質圓柱體之三維網絡，亦即基本上與含有核酸之水性通道互相滲透之脂質液滴。

【0044】如本文所用，術語“SNALP”係指穩定的核酸-脂質粒子。SNALP 係由脂質(例如，防止粒子聚集之陽離子脂質、非陽離子脂質及偶聯之脂質)製成之粒

子，其中核酸(例如，siRNA)完全囊封在脂質內。在某些情況下，SNALP 對於全身施加係極其有用的，乃因其可在靜脈內(i.v.)注射後展現延長之循環壽命，其可以在遠端位點(例如，與投與位點物理分離之位點)積累並且其可以介導在該等遠端位點處之 siRNA 表現。核酸可以與縮合劑複合並且囊封在如 PCT 公開案第 WO 00/03683 號中所述之 SNALP 內，該公開案之揭示內容出於所有目的以全文引用方式併入本文中。

【0045】 本發明之脂質粒子(例如，SNALP)通常具有如下之平均直徑：約 30 nm 至約 150 nm、約 40 nm 至約 150 nm、約 50 nm 至約 150 nm、約 60 nm 至約 130 nm、約 70 nm 至約 110 nm、約 70 nm 至約 100 nm、約 80 nm 至約 100 nm、約 90 nm 至約 100 nm、約 70 至約 90 nm、約 80 nm 至約 90 nm、約 70 nm 至約 80 nm，或約 30 nm、35 nm、40 nm、45 nm、50 nm、55 nm、60 nm、65 nm、70 nm、75 nm、80 nm、85 nm、90 nm、95 nm、100 nm、105 nm、110 nm、115 nm、120 nm、125 nm、130 nm、135 nm、140 nm、145 nm 或 150 nm，並且基本上係無毒的。另外，核酸當存在於本發明之脂質粒子中時，在水溶液中對核酸酶之降解具有抗性。核酸-脂質粒子及其製備方法揭示於(例如)美國專利公開案第 20040142025 號及第 20070042031 號中，該等公開案之揭示內容出於所有目的以全文引用併入本文中。

【0046】 如本文所用，“囊封之脂質”可指以完全囊封、部分囊封或二者提供治療性核酸(例如 siRNA)之脂質粒子。在較佳實施例中，核酸(例如，siRNA)係完全囊封於脂質粒子中(例如，以形成 SNALP 或其他核酸-脂質粒子)。

【0047】 術語“脂質偶聯物”係指抑制脂質粒子聚集之偶聯脂質。該等脂質偶聯物包括(但不限於) PEG-脂質偶聯物，例如，如偶聯至二烷基氧基丙基之 PEG (例如，PEG-DAA 偶聯物)、偶聯至二醯基甘油之 PEG (例如，PEG-DAG 偶聯物)、偶聯至膽固醇之 PEG、偶聯至磷脂醯乙醇胺之 PEG 及偶聯至神經醯胺之 PEG (例

如參見美國專利第 5,885,613 號)、陽離子 PEG 脂質、聚噁唑啉(POZ)-脂質偶聯物、聚醯胺寡聚物(例如, ATTA-脂質偶聯物)及其混合物。在 PCT 公開案第 WO 2010/006282 號中闡述了 POZ-脂質偶聯物之其他實例。PEG 或 POZ 可以直接偶聯至脂質,或可以經由連接體部分連接至脂質。可以使用適於將 PEG 或 POZ 偶聯至脂質之任何連接體部分,包括(例如)含非酯之連接體部分及含酯之連接體部分。在某些較佳實施例中,使用含非酯之連接體部分,例如醯胺或胺基甲酸酯。上述專利文件中之每一者之揭示內容出於所有目的以全文引用方式併入本文中。

【0048】 術語“兩親性脂質”部分地指其中脂質材料之疏水性部分向疏水相定向而親水性部分朝水相定向之任何適宜材料。親水性特徵源自極性或帶電基團(例如碳水化合物、磷酸根、羧酸根、硫酸根、胺基、巰基、硝基、羥基及其他類似基團)之存在。疏水性可藉由納入非極性基團來賦予,該等非極性基團包括(但不限於)長鏈飽和及不飽和脂族烴基團及該等由一或多個芳族、環脂族或雜環基團取代之基團。兩親性化合物之實例包括(但不限於)磷脂質、胺脂質及神經鞘脂質。

【0049】 磷脂質之代表性實例包括(但不限於)磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯肌醇、磷脂酸、棕櫚醯油醯磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯膽鹼、溶血磷脂醯乙醇胺、二棕櫚醯磷脂醯膽鹼、二油醯磷脂醯膽鹼、二硬脂醯磷脂醯膽鹼及二亞油醯磷脂醯膽鹼。其他缺乏磷之化合物(例如神經鞘脂質、糖神經鞘脂質家族、二醯甘油及 β -醯氧基酸)也在稱為兩親性脂質之組內。另外,上述兩親性脂質可以與其他脂質(包括甘油三酯及固醇)混合。

【0050】 術語“中性脂質”係指在所選 pH 下以不帶電荷或中性兩性離子形式存在之多種脂質物質中之任一者。在生理 pH 下,該等脂質包括(例如)二醯基磷脂醯膽鹼、二醯基磷脂醯乙醇胺、神經醯胺、神經鞘磷脂、腦磷脂、膽固醇、腦

苷脂及二醯基甘油。

【0051】術語“非陽離子脂質”係指任何兩親性脂質以及任何其他中性脂質或陰離子脂質。

【0052】術語“陰離子脂質”係指在生理 pH 下帶負電荷之任何脂質。該等脂質包括(但不限於)磷脂醯甘油、心磷脂、二醯基磷脂醯絲胺酸、二醯基磷脂酸、N-十二烷醯磷脂醯乙醇胺、N-琥珀醯磷脂醯乙醇胺、N-戊二醯磷脂醯乙醇胺、賴胺醯磷脂醯甘油、棕櫚醯油醯磷脂醯甘油(POPG)及連結至中性脂質之其他陰離子修飾基團。

【0053】術語“疏水性脂質”係指具有非極性基團之化合物，該等非極性基團包括(但不限於)長鏈飽和及不飽和脂族烴基團及該等視情況由一或多個芳族、環脂族或雜環基團取代之基團。適宜實例包括(但不限於)二醯基甘油、二烷基甘油、N-N-二烷基胺基、1,2-二醯基氧基-3-胺基丙烷及 1,2-二烷基-3-胺基丙烷。

【0054】術語“陽離子脂質”及“胺基脂質”在本文中可互換使用，以包括具有一個、兩個、三個或更多個脂肪酸或脂肪烷基鏈及 pH 可滴定胺基頭部基團(例如，烷基胺基或二烷基胺基頭部基團)之彼等脂質及其鹽。陽離子脂質在低於陽離子脂質之 pK_a 之 pH 下通常被質子化(亦即帶正電荷)，並且在高於 pK_a 之 pH 下基本上係中性的。本發明之陽離子脂質亦可稱為可滴定的陽離子脂質。在一些實施例中，陽離子脂質包含：可質子化之三級胺(例如，pH 可滴定的)頭部基團； C_{18} 烷基鏈，其中每條烷基鏈獨立地具有 0 至 3 個(例如，0、1、2 或 3 個)雙鍵；以及頭部基團與烷基鏈之間之醚、酯或縮酮鍵聯。該等陽離子脂質包括(但不限於) DSDMA、DODMA、DLinDMA、DLenDMA、 γ -DLenDMA、DLin-K-DMA、DLin-K-C2-DMA (亦稱為 DLin-C2K-DMA、XTC2 及 C2K)、DLin-K-C3-DMA、DLin-K-C4-DMA、DLen-C2K-DMA、 γ -DLen-C2K-DMA、DLin-M-C2-DMA (亦稱為 MC2)、DLin-M-C3-DMA (亦稱為 MC3)及(DLin-MP-DMA) (亦稱為 1-B11)。

【0055】術語“烷基胺基”包括式-N(H)R 之基團，其中 R 係如本文所定義之烷基。

【0056】術語“二烷基胺基”包括式-NR₂ 之基團，其中各 R 獨立地係如本文所定義之烷基。

【0057】術語“鹽”包括任何陰離子及陽離子複合物，例如在陽離子脂質與一或多個陰離子之間形成之複合物。陰離子之非限制性實例包括無機及有機陰離子，如氫負離子、氟離子、氯離子、溴離子、碘離子、草酸根(例如，半草酸根)、磷酸根、磷酸根、磷酸氫根、磷酸二氫根、氧負離子、碳酸根、碳酸氫根、硝酸根、亞硝酸根、氮負離子、亞硫酸氫根、硫負離子、亞硫酸根、硫酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根、硫酸氫根、硼酸根、甲酸根、乙酸根、苯甲酸根、檸檬酸根、酒石酸根、乳酸根、丙烯酸根、聚丙烯酸根、富馬酸根、馬來酸根、衣康酸根、乙醇酸根、葡萄糖酸根、蘋果酸根、扁桃酸根、惕各酸根、抗壞血酸根、水楊酸根、聚甲基丙烯酸根、過氯酸根、氯酸根、亞氯酸根、次氯酸根、溴酸根、次溴酸根、碘酸根、烷基磺酸根、芳基磺酸根、砷酸根、亞砷酸根、鉻酸根、重鉻酸根、氰離子、氰酸根、硫代氰酸根、氫氧根、過氧根離子、高錳酸根及其混合物。在特定實施例中，本文揭示之陽離子脂質之鹽係結晶鹽。

【0058】術語“醯基”包括任何烷基、烯基或炔基，其中附接點處之碳經側氧基取代，如下所定義。以下係醯基之非限制性實例：-C(=O)烷基、-C(=O)烯基及 -C(=O)炔基。

【0059】術語“促融的”係指脂質粒子(例如 SNALP)與細胞膜融合之能力。膜可為質膜或圍繞細胞器(例如胞內體、細胞核等)之膜。

【0060】如本文所用，術語“水溶液”係指全部或部分地包含水之組合物。

【0061】如本文所用，術語“有機脂質溶液”係指全部或部分地包含具有脂質之有機溶劑之組合物。

【0062】如本文所用之“遠端位點”係指物理上分離之位點，其不限於毗鄰的微血管床，但包括廣泛分佈於整個生物體內之位點。

【0063】“血清穩定的”關於核酸-脂質粒子(例如 SNALP)意指在暴露於可顯著降解游離 DNA 或 RNA 之血清或核酸酶分析之後，粒子不顯著降解。適宜分析包括(例如)標準血清分析、DNAse 分析或 RNAse 分析。

【0064】如本文所用之“全身遞送”係指遞送脂質粒子從而使得諸如 siRNA 等活性劑廣泛分佈在生物體內。一些投與技術可引起某些藥劑而非其他藥劑之全身遞送。全身遞送意指有用量、較佳治療量之藥劑暴露於身體之大部分。為獲得廣泛生物分佈，通常需要一定的血液壽命，使得藥劑在到達投與位點遠端之疾病位點之前不會迅速降解或清除(例如藉由第一代謝器官(first pass organ) (肝臟、肺等)或藉由快速、非特異性細胞結合)。脂質粒子之全身遞送可藉由業內已知之任何方式進行，該等方式包括(例如)靜脈內、皮下及腹膜內。在較佳實施例中，脂質粒子之全身遞送係藉由靜脈內遞送進行。

【0065】如本文所用之“局部遞送”係指將活性劑(例如 siRNA)直接遞送至生物體內之靶位點。例如，藥劑可藉由直接注射至疾病位點、其他靶位點或靶器官(例如肝臟、心臟、胰臟、腎臟及諸如此類)來局部遞送。

【0066】當本文用於闡述脂質:siRNA 之比率時，術語“脂質”係指粒子中之總脂質。

【0067】熟悉此項技術者將會瞭解，具有手性中心之本發明化合物可以光學活性及外消旋形式存在及分離。一些化合物可能展現多態性。應該理解，本發明涵蓋本發明化合物之任何外消旋、光學活性、多晶型或立體異構形式或其混合物，其具有本文所述之有用性質，業內中眾所周知如何製備光學活性形式(例如，藉由重結晶技術拆分外消旋形式、藉由自光學活性起始材料合成、藉由手性合成或藉由使用手性固定相之層析分離)。

【0068】 當本文之化合物式中之鍵以非立體化學方式(例如，平面)繪製時，該鍵所附接之原子包括所有立體化學可能性。除非另外特別指出，否則當本文之化合物式中之鍵以限定的立體化學方式(例如，粗體、粗體-楔形、虛線或虛線-楔形)繪製時，應理解，立體化學鍵所附接之原子在所繪示之絕對立體異構物中得以富集。在一個實施例中，化合物可為至少 51%所繪示之絕對立體異構物。在另一實施例中，化合物可為至少 60%所繪示之絕對立體異構物。在另一實施例中，化合物可為至少 80%所繪示之絕對立體異構物。在另一實施例中，化合物可為至少 90%所繪示之絕對立體異構物。在另一實施例中，化合物可為至少 95%所繪示之絕對立體異構物。在另一實施例中，化合物可為至少 99%所繪示之絕對立體異構物。

【0069】 除非本文另有說明，否則術語“約”在與數值或數值範圍一起使用時意指所述數值或值範圍之正或負 5%。

產生 siRNA 分子

【0070】 siRNA 可以若干種形式提供，包括(例如)以一或多個經分離之小干擾 RNA (siRNA)雙鏈體之形式、以較長雙鏈 RNA (dsRNA)之形式或以自 DNA 質體中之轉錄盒轉錄之 siRNA 或 dsRNA 形式。在一些實施例中，siRNA 可以酶促方式產生或藉由部分/全部有機合成產生，並且經修飾之核糖核苷酸可藉由活體外酶促或有機合成引入。在某些情況下，每條鏈係以化學方式製備的。合成 RNA 分子之方法在業內係已知的，例如如 Verma 及 Eckstein (1998)中所述或如本文所述之化學合成方法。

【0071】 分離 RNA、合成 RNA、使核酸雜交、製備及篩選 cDNA 文庫以及實施 PCR 之方法在業內係眾所周知的(例如參見 Gubler 及 Hoffman, *Gene*, 25:263-269 (1983); Sambrook 等人，同上；Ausubel 等人，同上)，PCR 方法亦係眾所周知的(參見，美國專利第 4,683,195 號及第 4,683,202 號；*PCR Protocols*:

A Guide to Methods and Applications (Innis 等人，編輯，1990))。表現文庫亦係熟悉此項技術者眾所周知的。揭示用於本發明之一般方法之其他基本文本包括 Sambrook 等人，*Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (第 2 版 1989)；Kriegler, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual* (1990)；及 *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel 等人，編輯，1994)。出於所有目的，該等參考文獻之揭示內容係以全文引用方式併入本文中。

【0072】 通常，siRNA 係以化學方式合成。包含本發明之 siRNA 分子之寡核苷酸可以使用業內已知之多種技術中之任一種來合成，例如在 Usman 等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 109:7845 (1987)；Scaringe 等人，*Nucl. Acids Res.*, 18:5433 (1990)；Wincott 等人，*Nucl. Acids Res.*, 23:2677-2684 (1995)及 Wincott 等人，*Methods Mol. Bio.*, 74:59 (1997)中所闡述之彼等。寡核苷酸之合成利用常見的核酸保護及偶聯基團，例如 5'-末端處之二甲氧基三苯甲基及 3'-末端處之亞磷醯胺。作為非限制性實例，可以使用 0.2 μmol 規模之方案在 Applied Biosystems 合成儀上實施小規模合成。或者，可以在來自 Protogene (Palo Alto, CA)之 96 孔板合成儀上實施 0.2 μmol 規模之合成。然而，更大或更小規模之合成亦在本發明之範圍內。用於寡核苷酸合成之適宜試劑、用於 RNA 去保護之方法及用於 RNA 純化之方法為熟悉此項技術者已知。

【0073】 siRNA 分子可自兩種不同的寡核苷酸組裝而成，其中一種寡核苷酸包含有義鏈且另一種包含 siRNA 之反義鏈。例如，每條鏈可分開合成並在合成及/或去保護之後藉由雜交或連接連結在一起。

本發明之實施例

【0074】 實例 25 中之表 1 闡述靶向 B 型肝炎病毒(縮寫為“HBV”)之一系列化學修飾之 siRNA 雙鏈體(所顯示之有義鏈及反義鏈)。如本文所闡述，本發明之化合物可包含此一 siRNA(亦即 siRNA 1-37)。

【0075】 因此，本發明之一個態樣係選自由以下組成之群之核酸分子：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:71 及 SEQ ID NO:73。

【0076】 本發明之另一態樣係選自由以下組成之群之核酸分子：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:72 及 SEQ ID NO:74。

【0077】 本發明之一個態樣係包含本文所述之核酸分子或其組合之組合物。

【0078】 本發明之一個態樣提供選自由以下組成之群之雙鏈 siRNA 分子：siRNA 1 (SEQ ID NO:1 及 2)、2 (SEQ ID NO:3 及 4)、3 (SEQ ID NO:5 及 6)、4 (SEQ ID NO:7 及 8)、5 (SEQ ID NO:9 及 10)、6 (SEQ ID NO:11 及 12)、7 (SEQ ID NO:13 及 14)、8 (SEQ ID NO:15 及 16)、9 (SEQ ID NO:17 及 18)、10 (SEQ ID NO:19 及 20)、11 (SEQ ID NO:21 及 22)、12 (SEQ ID NO:23 及 24)、13 (SEQ ID NO:25 及

26)、14 (SEQ ID NO:27 及 28)、15 (SEQ ID NO:29 及 30)、16 (SEQ ID NO:31 及 32)、17 (SEQ ID NO:33 及 34)、18 (SEQ ID NO:35 及 36)、19 (SEQ ID NO:37 及 38)、20 (SEQ ID NO:39 及 40)、21 (SEQ ID NO:41 及 42)、22 (SEQ ID NO:43 及 44)、23 (SEQ ID NO:45 及 46)、24 (SEQ ID NO:47 及 48)、25 (SEQ ID NO:49 及 50)、26 (SEQ ID NO:51 及 52)、27 (SEQ ID NO:53 及 54)、28 (SEQ ID NO:55 及 56)、29 (SEQ ID NO:57 及 58)、30 (SEQ ID NO:59 及 60)、31 (SEQ ID NO:61 及 62)、32 (SEQ ID NO:63 及 64)、33 (SEQ ID NO:65 及 66)、34 (SEQ ID NO:67 及 68)、35 (SEQ ID NO:69 及 70)、36 (SEQ ID NO:71 及 72)及 37 (SEQ ID NO:73 及 74)。

【0079】 本發明之另一態樣提供包含本文所述之雙鏈 siRNA 分子之組合物。

【0080】 在一個實施例中，該組合物係包含醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0081】 本發明之一個態樣係如發明內容中所闡述之式 I 化合物，或其鹽。

【0082】 在式 I 化合物之一個實施例中，R¹ 係靶向配體；

L¹ 係不存在的或係連接基團；

L² 係不存在的或係連接基團；

R² 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 之雙鏈 siRNA 分子；

環 A 係不存在的、3 至 20 員環烷基、5 至 20 員芳基、5 至 20 員雜芳基或 3 至 20 員雜環烷基；

各 R^A 獨立地選自由以下組成之群：氫、經基、CN、F、Cl、Br、I、-C₁₋₂ 烷基-OR^B 及 C₁₋₈ 烷基，該 C₁₋₈ 烷基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、經基及 C₁₋₃ 烷氧基；

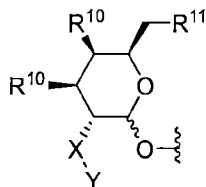
R^B 係氫、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵；

且

n 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

【0083】 在一個實施例中， R^1 係 $-C(H)_{(3-p)}(L^3-醣)_p$ ，其中各 L^3 獨立地係連接基團；
p 係 1、2 或 3；且醣係單醣或二醣。

【0084】 在一個實施例中，醣係：



其中：

X 係 NR^3 ，且 Y 係選自 $-(C=O)R^4$ 、 $-SO_2R^5$ 及 $-(C=O)NR^6R^7$ ；或 X 係 $-(C=O)-$ 且 Y 係 NR^8R^9 ；

R^3 係氫或 (C_1-C_4) 烷基；

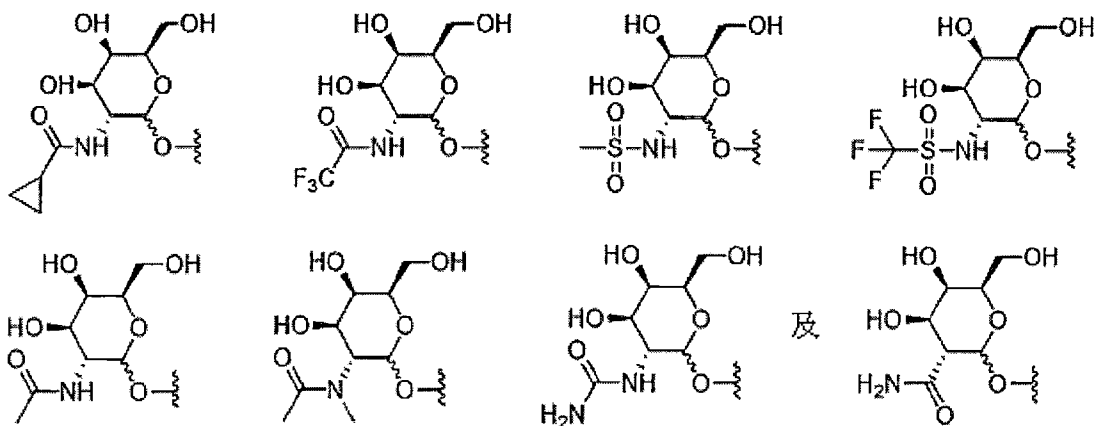
R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 鹵烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基及 (C_3-C_6) 環烷基，該 (C_3-C_6) 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：鹵基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基及 (C_1-C_4) 鹵烷氧基；

R^{10} 係 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 或 $-F$ ；且

R^{11} 係 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-F$ 或 5 員雜環，該 5 員雜環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：鹵基、羥基、羧基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基及 (C_1-C_4) 鹵烷氧基；

或其鹽。

【0085】 在一個實施例中，醣係選自由以下組成之群：



及其鹽。

【0086】 在一個實施例中，醣係：



N-乙醯半乳糖胺(GalNAc)

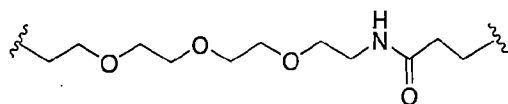
GalPro

【0087】 在一個實施例中，各 L^3 獨立地係具有 0 至 50 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-、- NR^X -、- $NR^X-C(=O)$ -、- $C(=O)-NR^X$ -或-S-置換，且其中 R^X 係氫或(C_1-C_6)烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_6)烷醯基、(C_1-C_6)烷醯基氧基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷基硫基、疊氨基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

【0088】 在一個實施例中，各 L^3 獨立地係具有 1 至 20 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-、- NR^X -、- $NR^X-C(=O)$ -、- $C(=O)-NR^X$ -或-S-置換，且其中 R^X 係氫或(C_1-C_6)烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_6)烷醯基、(C_1-C_6)

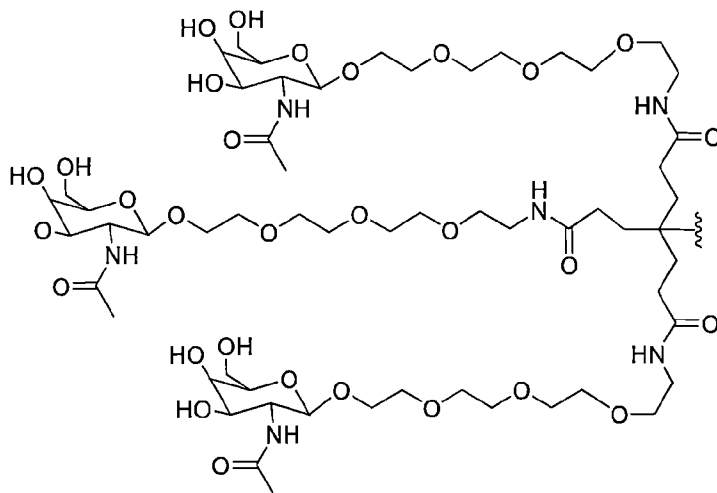
烷醯基氧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基硫基、疊氮基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

【0089】 在一個實施例中，L³係：



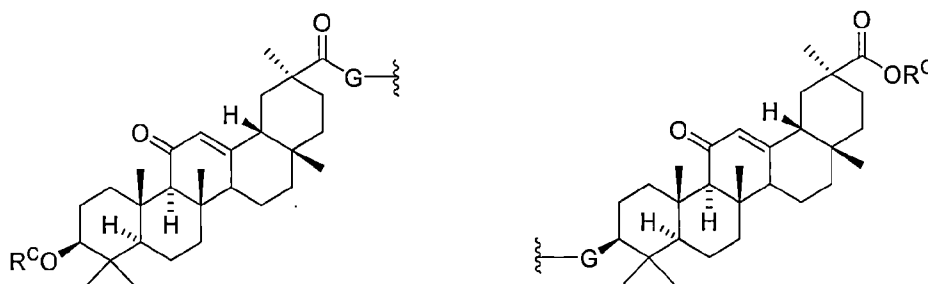
或其鹽。

【0090】 在一個實施例中，R¹係：



或其鹽。

【0091】 在一個實施例中，R¹係：



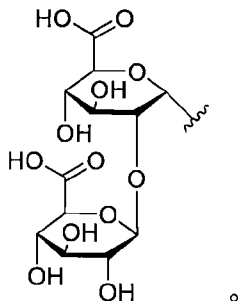
其中 G 係-NH-或-O-；

R^C 係氫、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)鹵烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₁-C₆)烷醯基、(C₃-C₂₀)環烷基、(C₃-C₂₀)雜環、芳基、雜芳基、單糖、二糖或三糖；並且其中環烷基、雜環、芳基(ary)、雜芳基及糖視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：鹵基、羧基、羥基、胺基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)鹵烷基、(C₁-C₄)烷

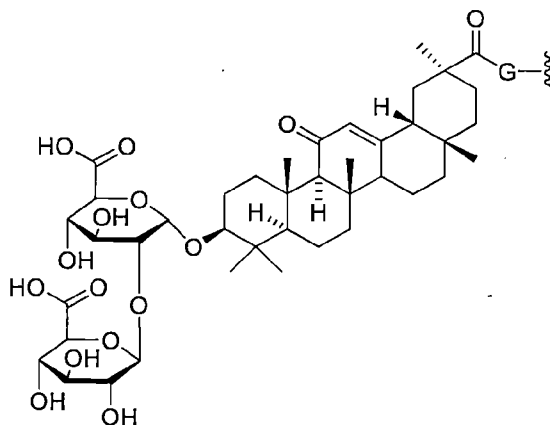
氧基及(C₁-C₄)鹵烷氧基；

或其鹽。

【0092】 在一個實施例中，R^C係：



【0093】 在一個實施例中，R¹係：

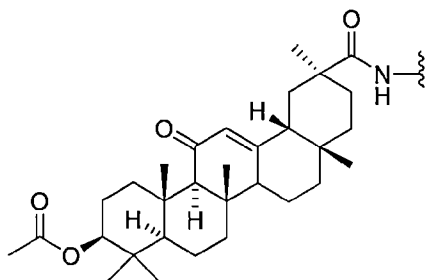


【0094】 在一個實施例中，R^C係：

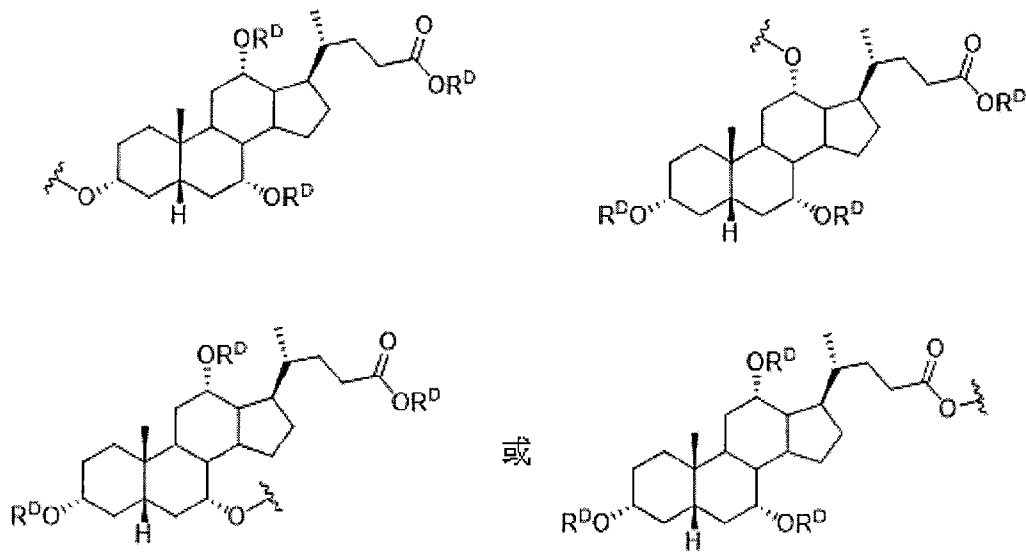


【0095】 在一個實施例中，G係-NH-。

【0096】 在一個實施例中，R¹係：



【0097】 在一個實施例中，R¹係：



其中各 R^D 獨立地選自由以下組成之群：氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_9-C_{20}) 烷基矽基、 $(R^W)_3Si-$ 、 (C_2-C_6) 烯基、四氫吡喃基、 (C_1-C_6) 烷醯基、苯甲醯基、芳基 (C_1-C_3) 烷基、TMTTr (三甲氧基三苯甲基)、DMTr (二甲氧基三苯甲基)、MMTr (單甲氧基三苯甲基)及 Tr (三苯甲基)；並且

各 R^W 獨立地選自由以下組成之群： (C_1-C_4) 烷基及芳基。

【0098】 在一個實施例中，連接基團 L^1 及 L^2 獨立地係具有 1 至 50 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-或-S-置換，且其中 R^X 係氫或 (C_1-C_6) 烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代： (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷醯基、 (C_1-C_6) 烷醯基氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、疊氨基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

【0099】 在一個實施例中， L^1 及 L^2 獨立地係具有 1 至 20 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-或-S-置換，且其中 R^X 係氫或 (C_1-C_6) 烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4

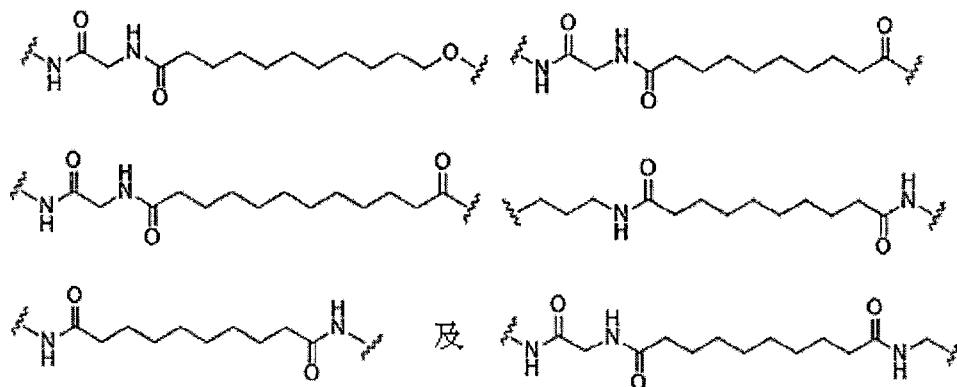
個)選自以下之取代基取代:(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷醯基、(C₁-C₆)烷醯基氧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基硫基、疊氨基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

【0100】 在一個實施例中，L¹及L²獨立地係具有1至14個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3或4個)碳原子視情況由-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-或-S-置換，且其中R^X係氫或(C₁-C₆)烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3或4個)選自以下之取代基取代:(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷醯基、(C₁-C₆)烷醯基氧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基硫基、疊氨基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

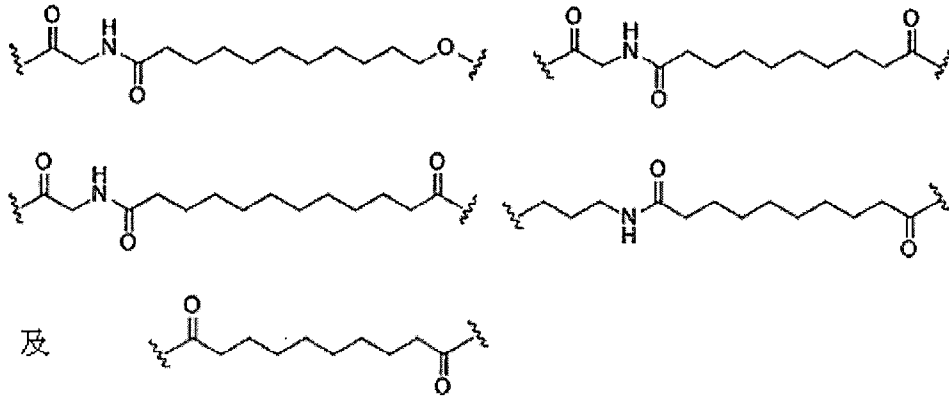
【0101】 在一個實施例中，L¹係經由-NH-、-O-、-S-、-(C=O)-、-(C=O)-NH-、-NH-(C=O)-、-(C=O)-O-、-NH-(C=O)-NH-或-NH-(SO₂)-連接至R¹。

【0102】 在一個實施例中，L²係經由-O-連接至R²。

【0103】 在一個實施例中，L¹係選自由以下組成之群：



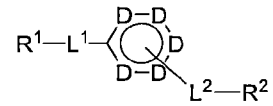
【0104】 在一個實施例中，L¹係選自由以下組成之群：



及其鹽。

【0105】 在一個實施例中， L^2 係 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 。

【0106】 在一個實施例中，式 I 化合物具有以下式 Ia：



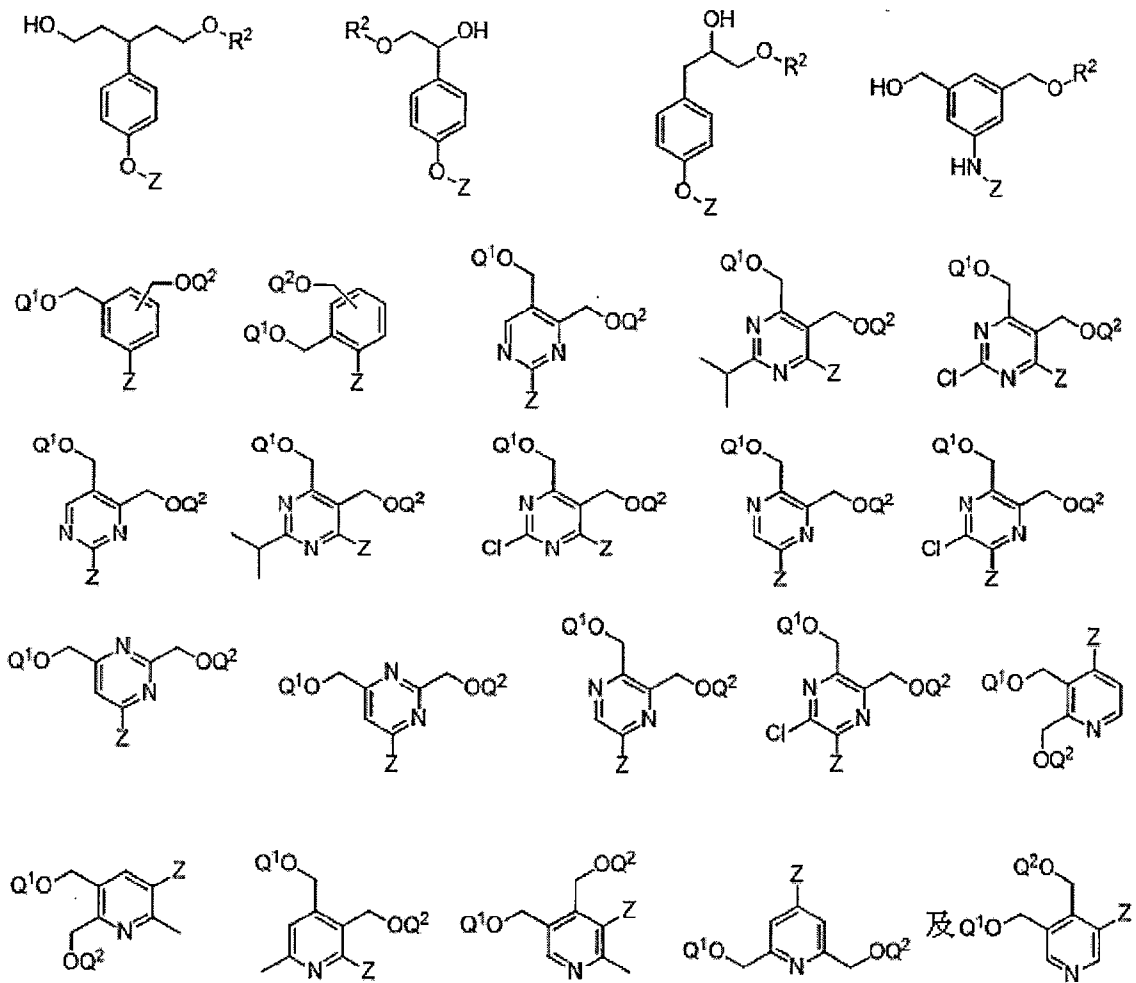
(Ia)

其中：

各 D 獨立地選自由以下組成之群： $-\overset{\text{R}^A}{\text{C}}=$ 及 $-\text{N}=\text{}$ ；

或其鹽。

【0107】 在一個實施例中，式 Ia 之化合物係選自由以下組成之群：



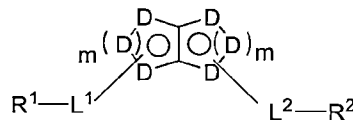
其中：

Q¹ 係氫且 Q² 係 R²；或 Q¹ 係 R² 且 Q² 係氫；

Z 係 -L¹-R¹；

及其鹽。

【0108】 在一個實施例中，式 I 化合物具有以下式 Ib：



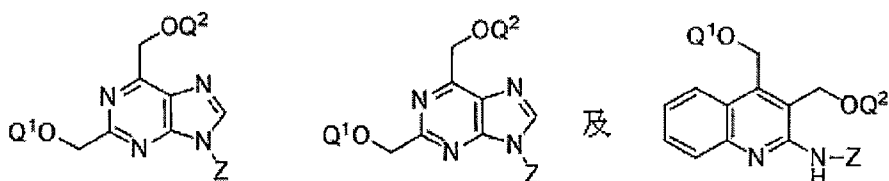
(Ib)

其中：

各 D 獨立地選自由以下組成之群： $\text{-C}^{\text{R}^{\text{A}}}\text{=}$ 及 -N= ；

各 m 獨立地係 1 或 2；或其鹽。

【0109】 在一個實施例中，式 Ib 之化合物係選自由以下組成之群：



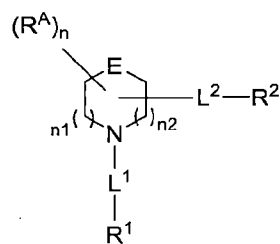
其中：

Q^1 係氫且 Q^2 係 R^2 ；或 Q^1 係 R^2 且 Q^2 係氫；

Z 係 $-L^1-R^1$ ；

及其鹽。

【0110】 在一個實施例中，式 I 化合物具有以下式(Ic)：



(Ic)

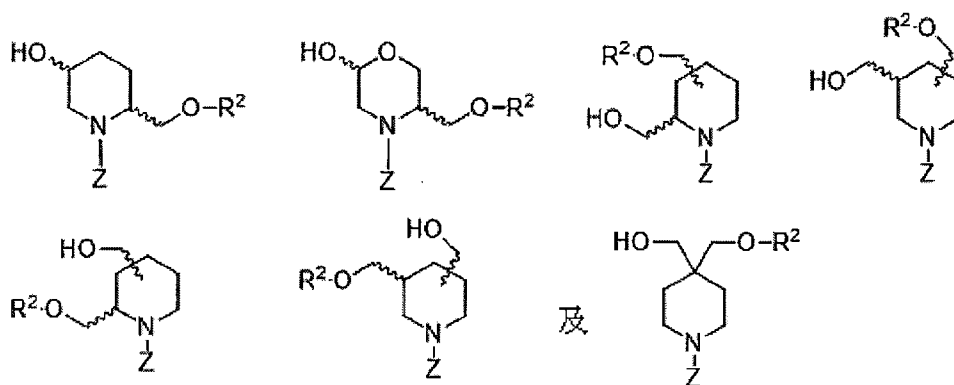
其中 E 係 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ；

n 係選自由以下組成之群：0、1、2、3 及 4；且

n_1 及 n_2 各自獨立地選自由以下組成之群：0、1、2 及 3；

或其鹽。

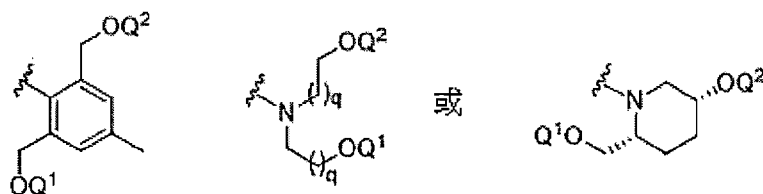
【0111】 在某些實施例中，式(Ic)之化合物係選自由以下組成之群：



其中 Z 係 $-L^1-R^1$;

及其鹽。

【0112】 在一個實施例中， $-A-L^2-R^2$ 部分係：



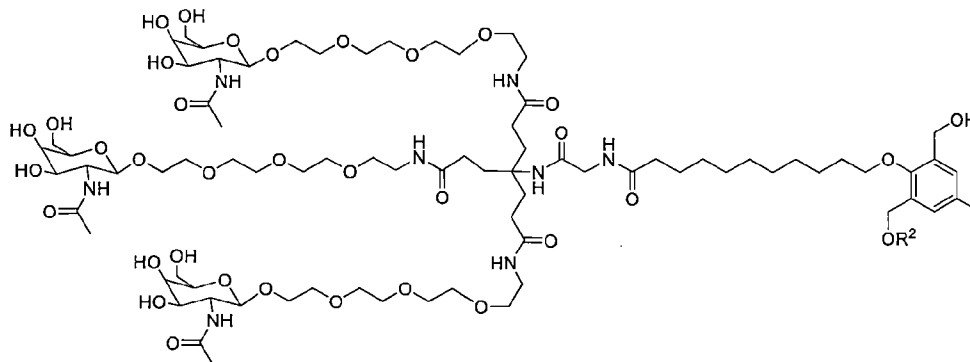
其中：

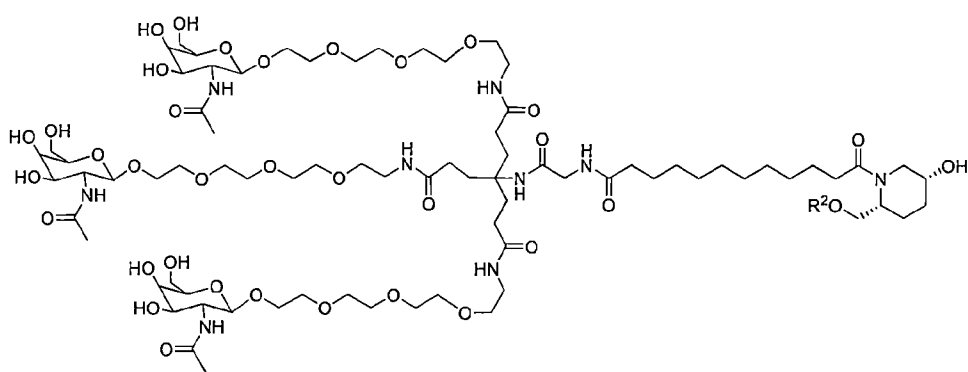
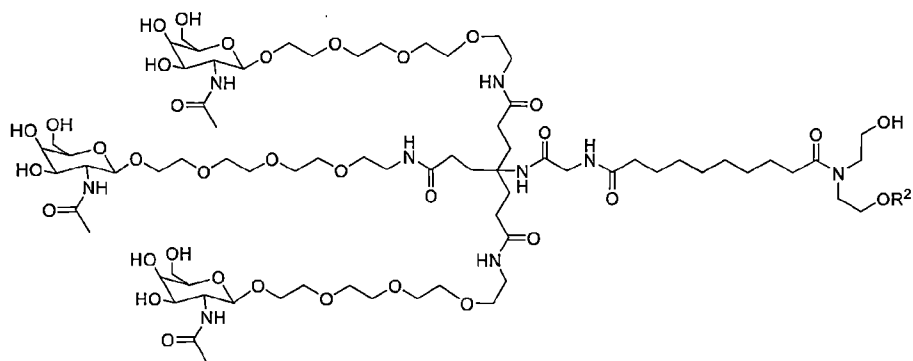
Q^1 係氫且 Q^2 係 R^2 ；或 Q^1 係 R^2 且 Q^2 係氫；且

各 q 獨立地係 0、1、2、3、4 或 5；

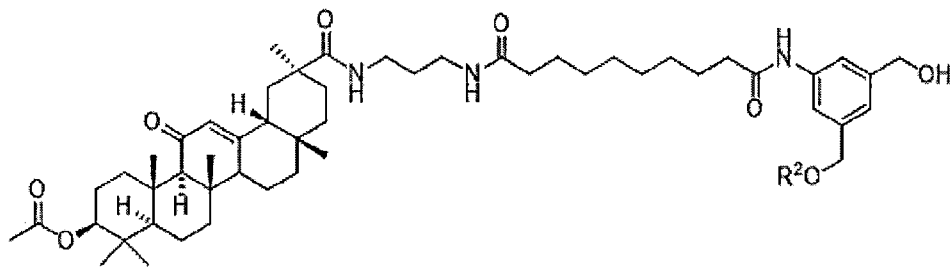
或其鹽。

【0113】 在一個實施例中，式(I)化合物係選自由以下組成之群：



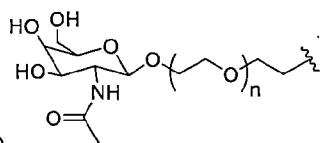
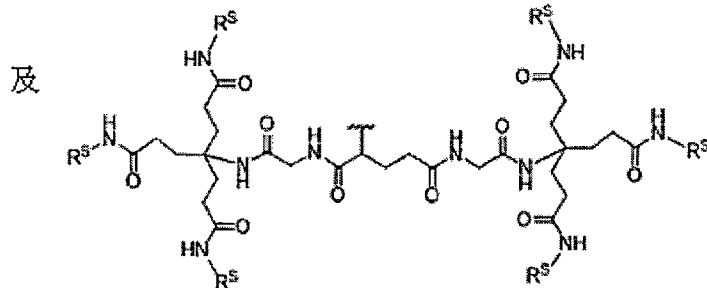
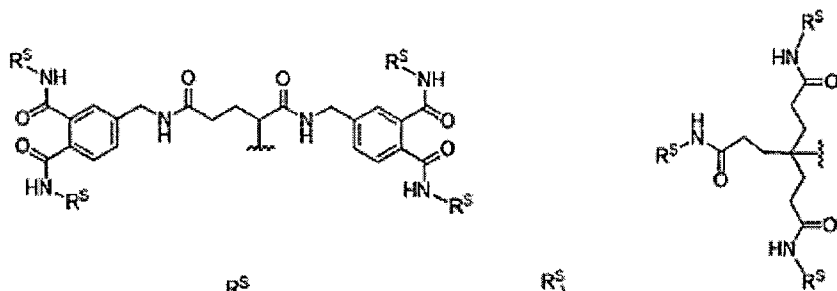
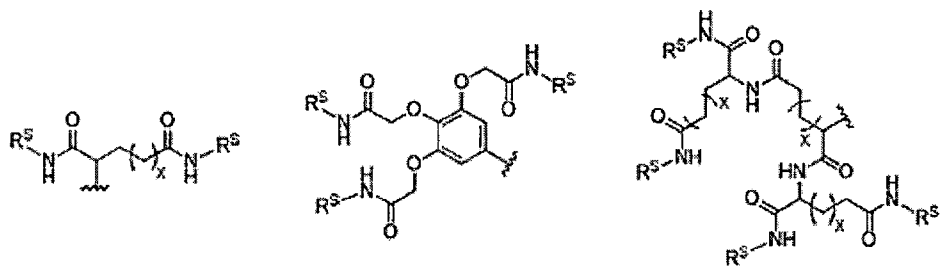


及



及其鹽。

【0114】 在一個實施例中，R¹係選自由以下組成之群：



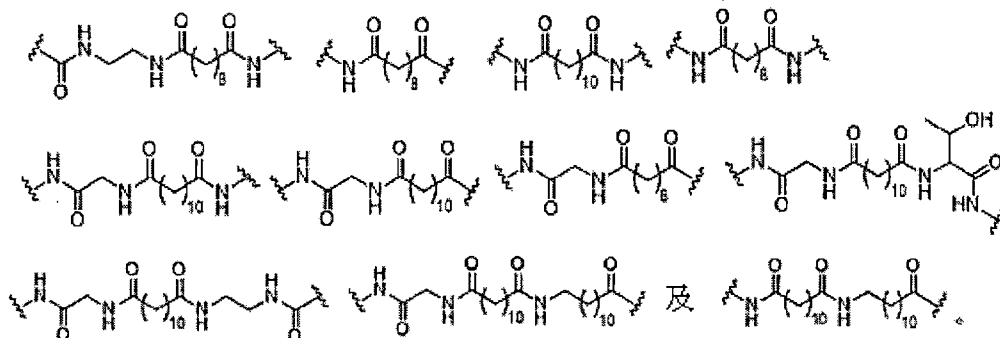
其中 R^S 係

;

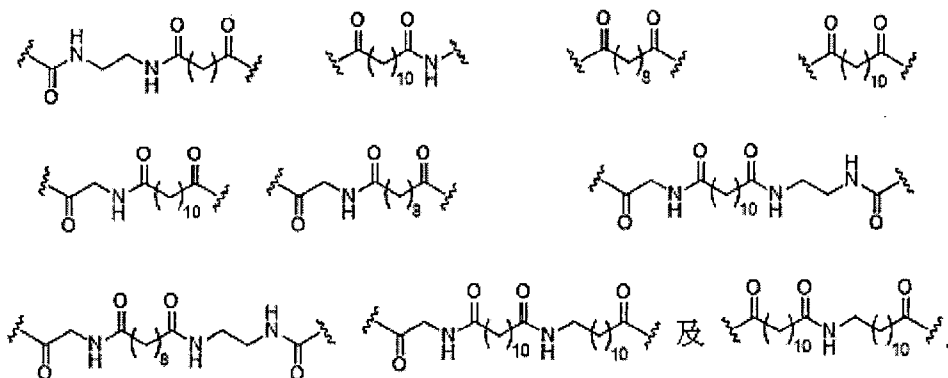
n 係 2、3 或 4;

x 係 1 或 2。

【0115】 在一個實施例中， L^1 係選自由以下組成之群：



【0116】 在一個實施例中， L^1 係選自由以下組成之群：



【0117】 在一個實施例中，A 係不存在的、苯基、吡咯啉基或環戊基。

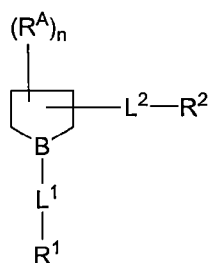
【0118】 在一個實施例中，L² 係視情況經經基取代之 C₁₋₄ 伸烷基-O-。

【0119】 在一個實施例中，L² 係-CH₂O-、-CH₂CH₂O-或-CH(OH)CH₂O-。

【0120】 在一個實施例中，各 R^A 獨立地係經基或視情況經經基取代之 C₁₋₈ 烷基。

【0121】 在一個實施例中，各 R^A 獨立地選自由以下組成之群：經基、甲基及 -CH₂OH。

【0122】 在一個實施例中，式 I 化合物具有以下式(Ig)：



(Ig)

其中 B 係-N-或-CH-；

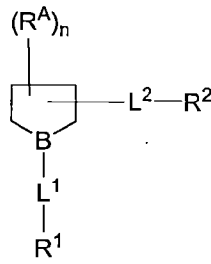
L¹ 係不存在的或-NH-；

L² 係視情況經經基或鹵基取代之 C₁₋₄ 伸烷基-O-；

n 係 0、1 或 2；

或其鹽。

【0123】 在一個實施例中，式 I 化合物具有以下式(Ig)：



(Ig)

其中 B 係-N-或-CH-；

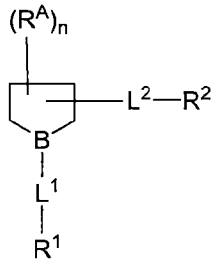
L¹ 係不存在的或-NH-；

L² 係視情況經羥基或鹵基取代之 C₁₋₄ 伸烷基-O-；

n 係 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

或其鹽。

【0124】 在一個實施例中，式 I 化合物具有以下式(Ig)：



(Ig)

其中 B 係-N-或-CH-；

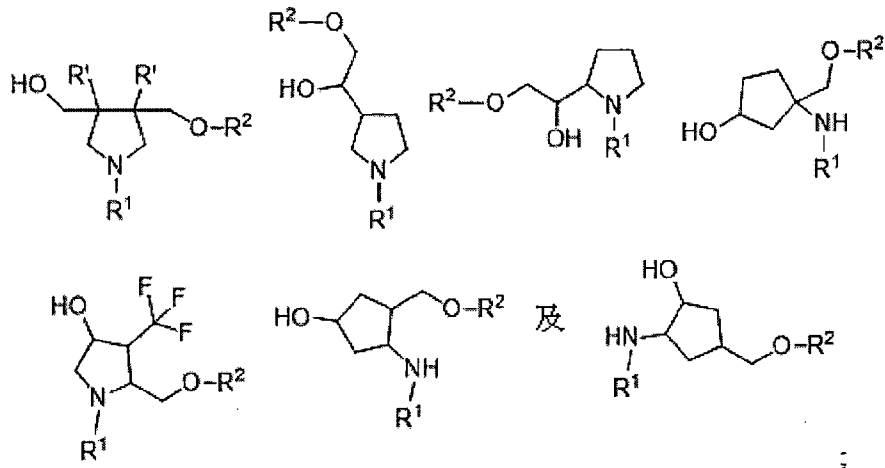
L¹ 係不存在的或-NH-；

L² 係視情況經羥基或鹵基取代之 C₁₋₄ 伸烷基-O-；

n 係 0、1、2、3 或 4；

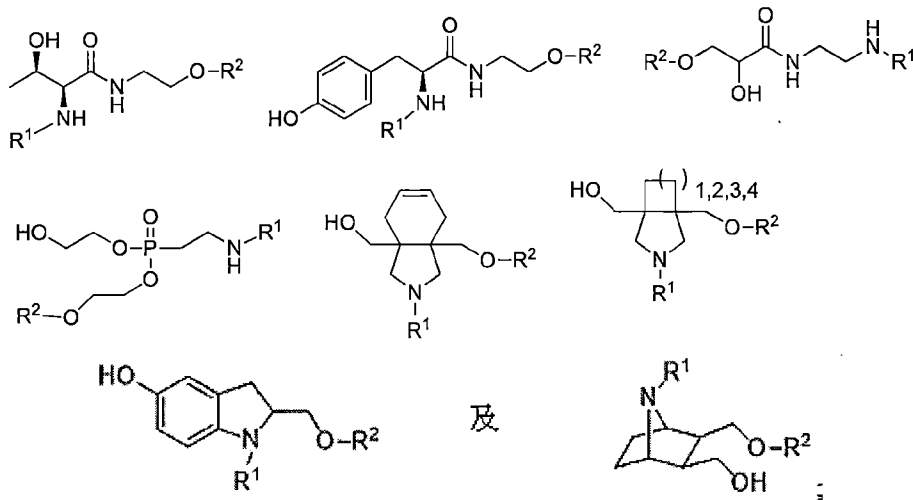
或其鹽。

【0125】 在一個實施例中，式 Ig 之化合物係選自由以下組成之群：

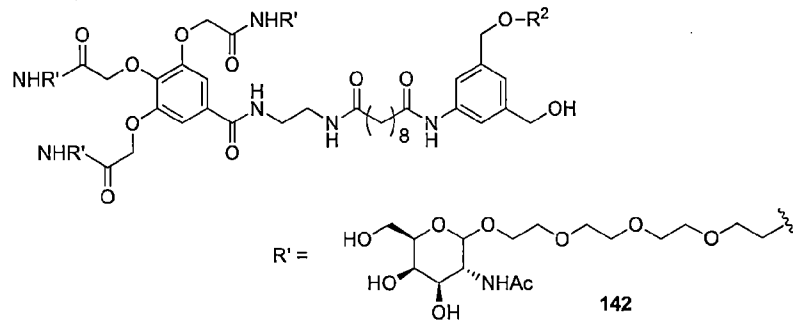


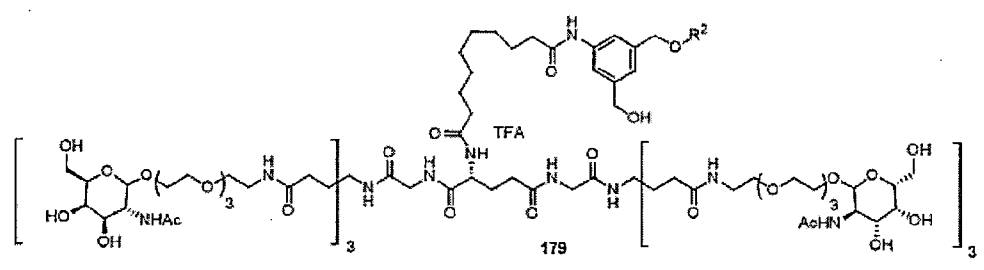
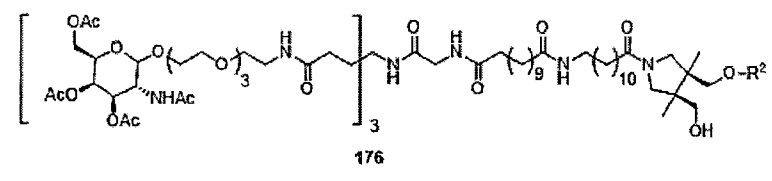
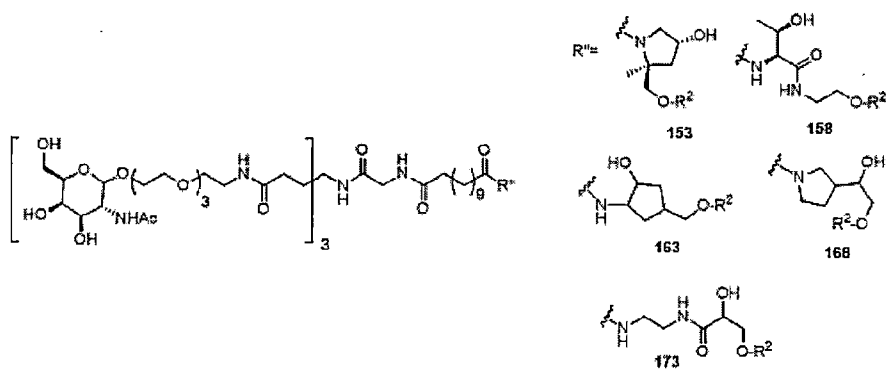
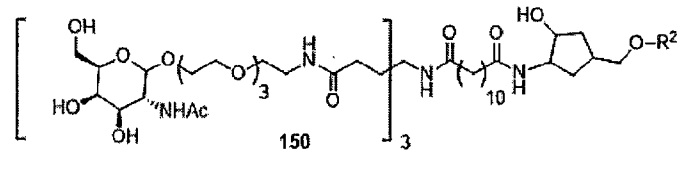
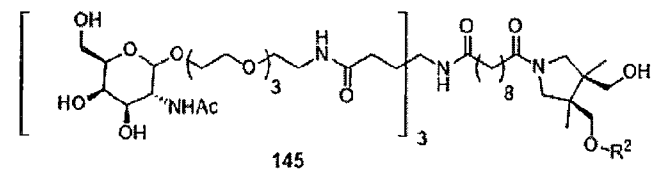
其中 R¹ 係 C₁₋₉ 烷基、C₂₋₉ 烯基或 C₂₋₉ 炔基；其中 C₁₋₉ 烷基、C₂₋₉ 烯基或 C₂₋₉ 炔基視情況經鹵基或羥基取代；及其鹽。

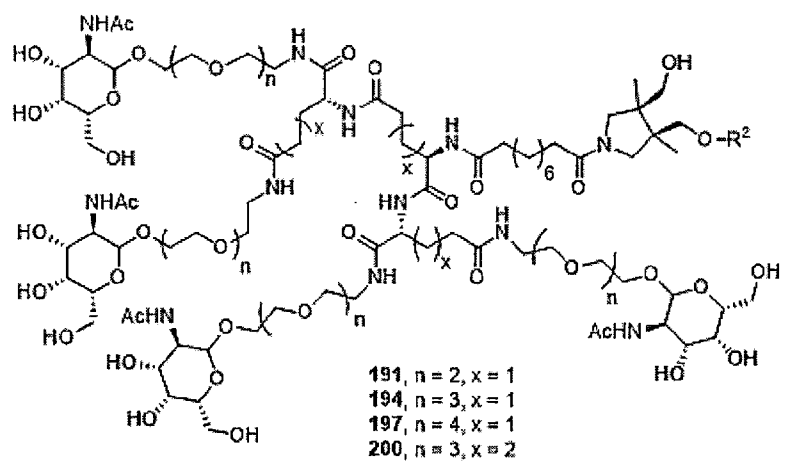
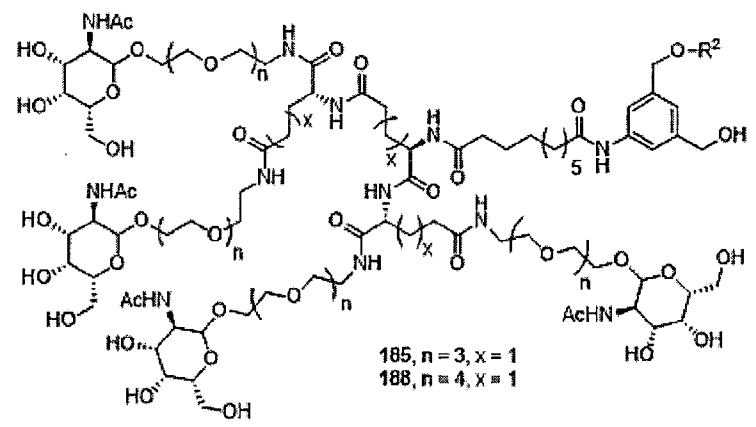
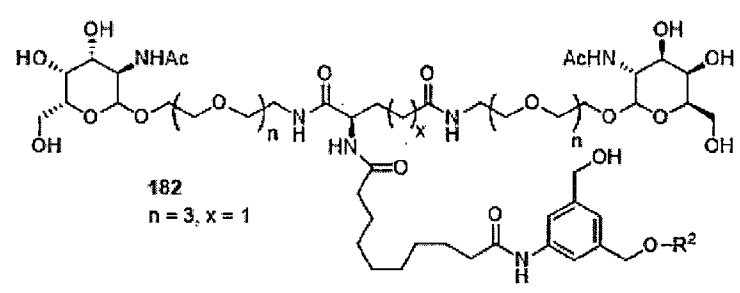
【0126】 在一個實施例中，式 I 化合物係選自由以下組成之群：

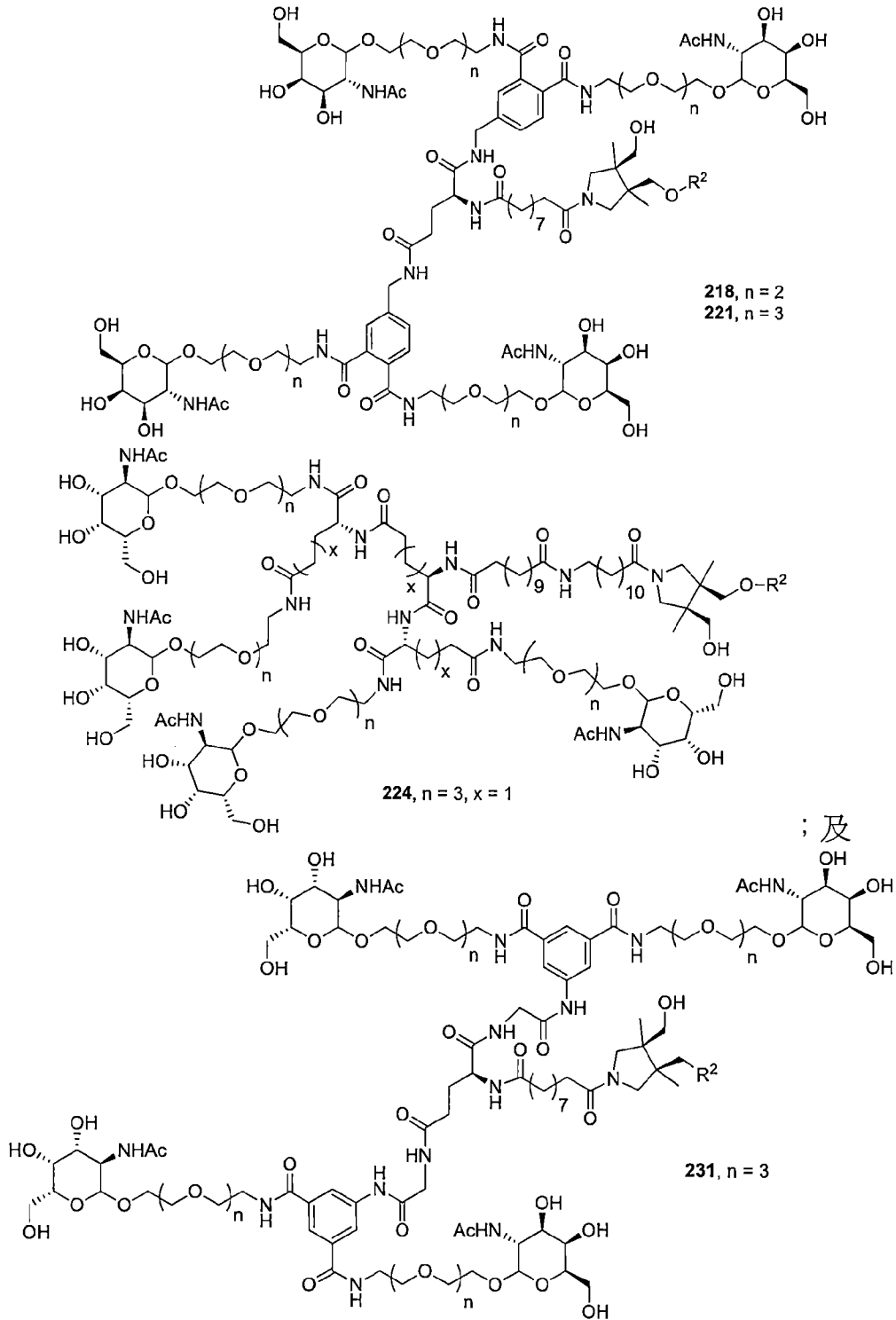


【0127】 在一個實施例中，式 I 化合物或其鹽係選自由以下組成之群：

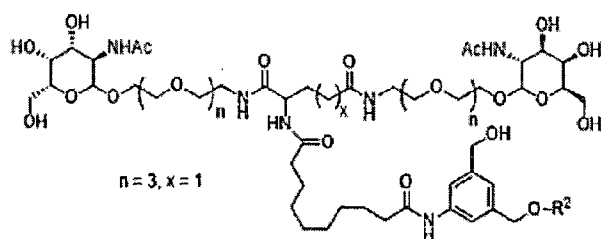
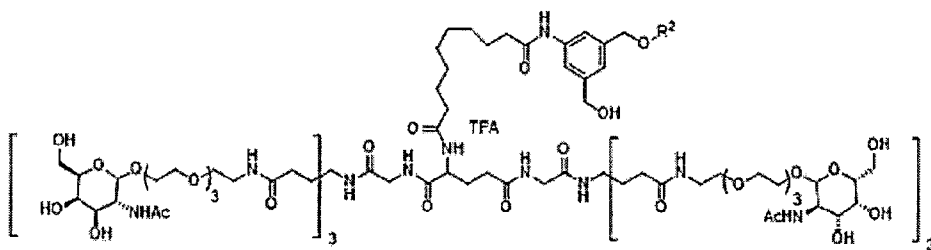
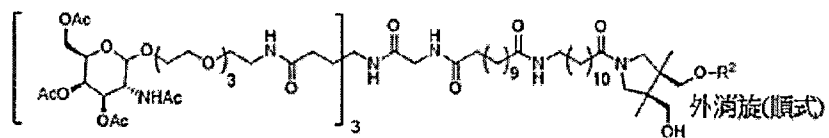
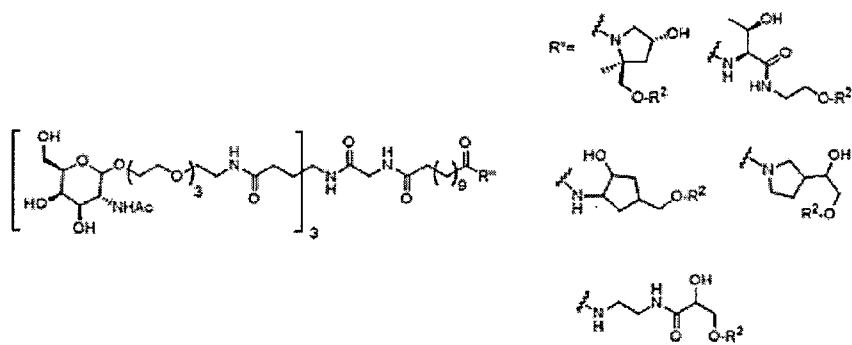
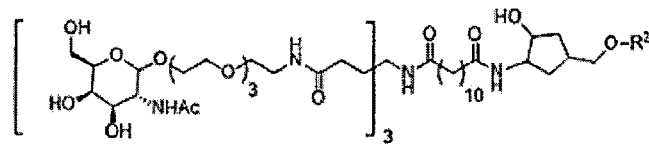
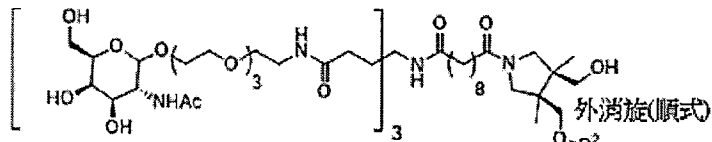
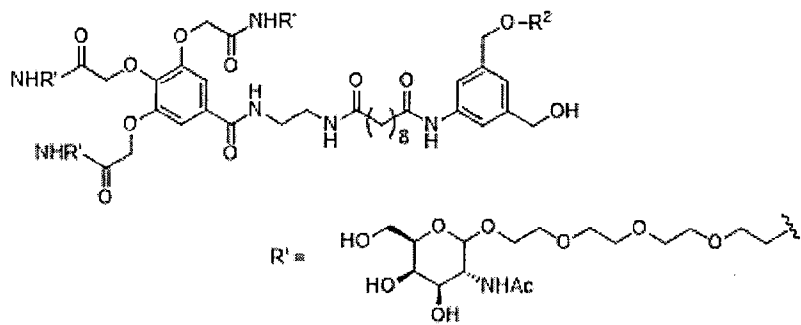


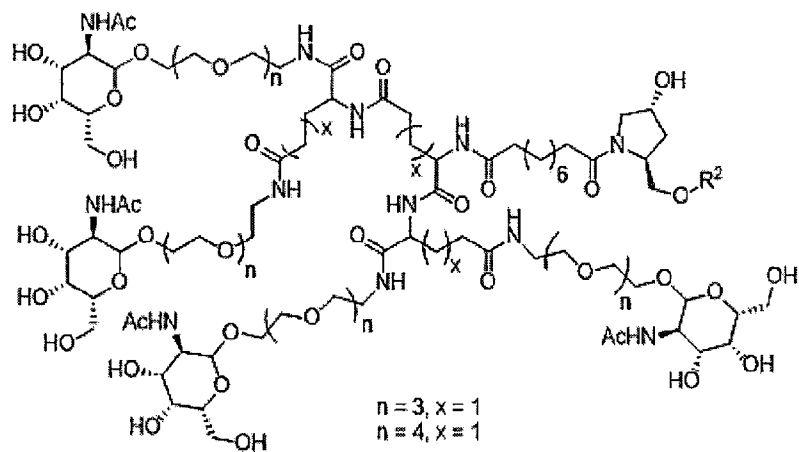
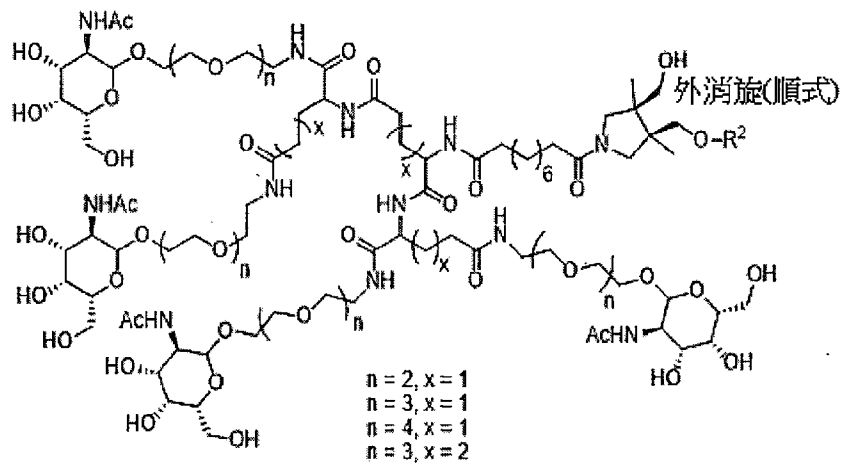
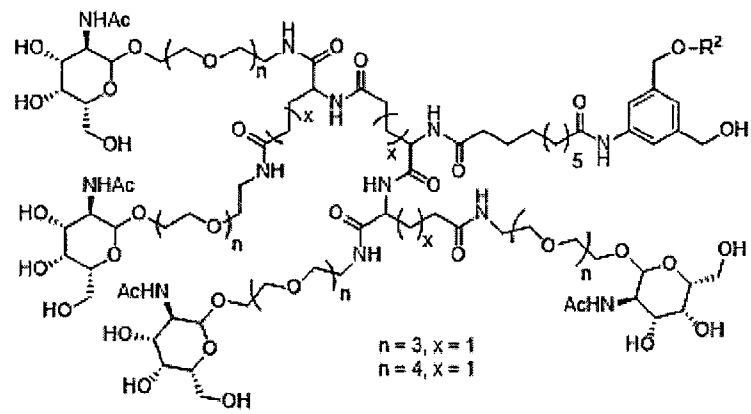


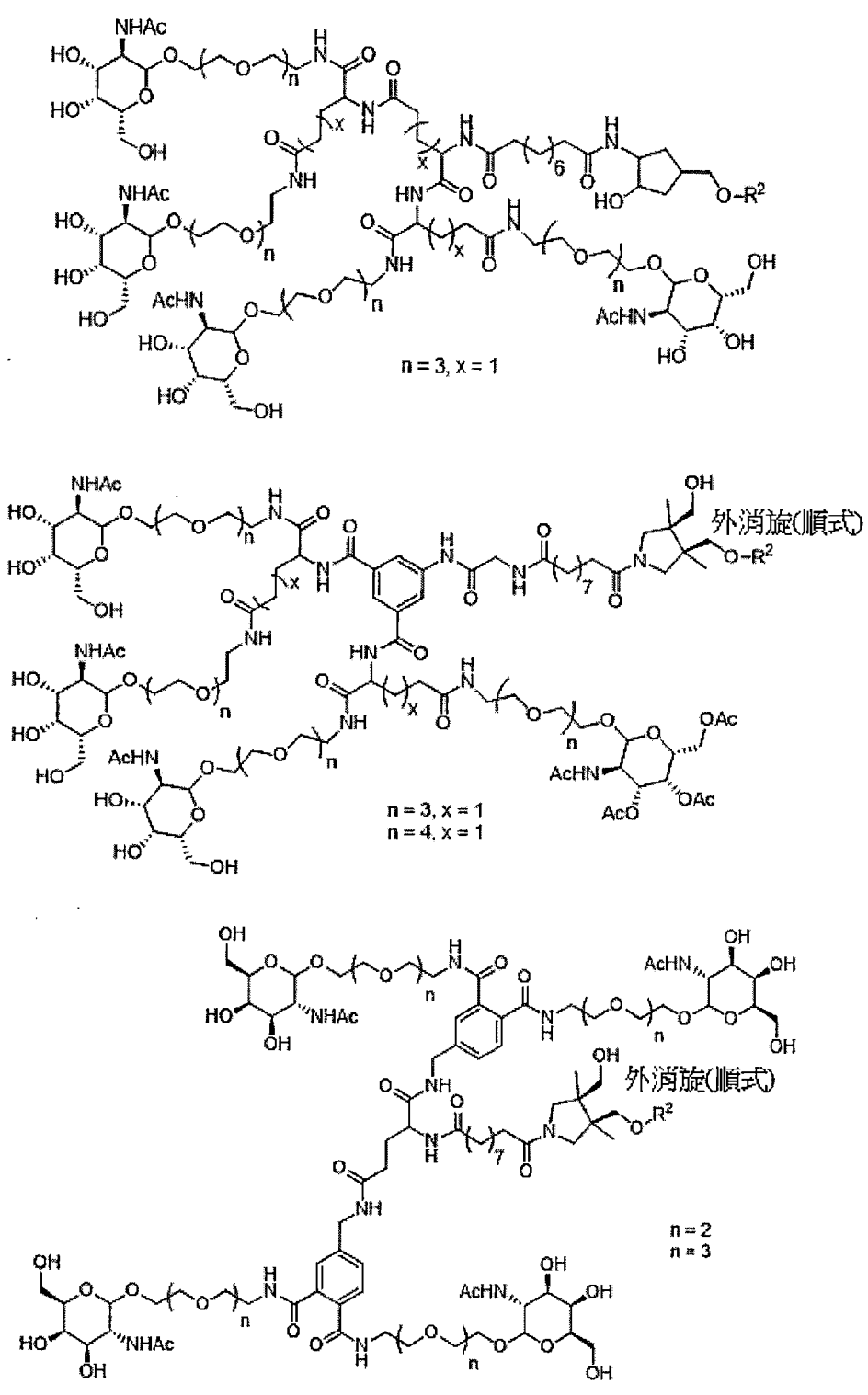


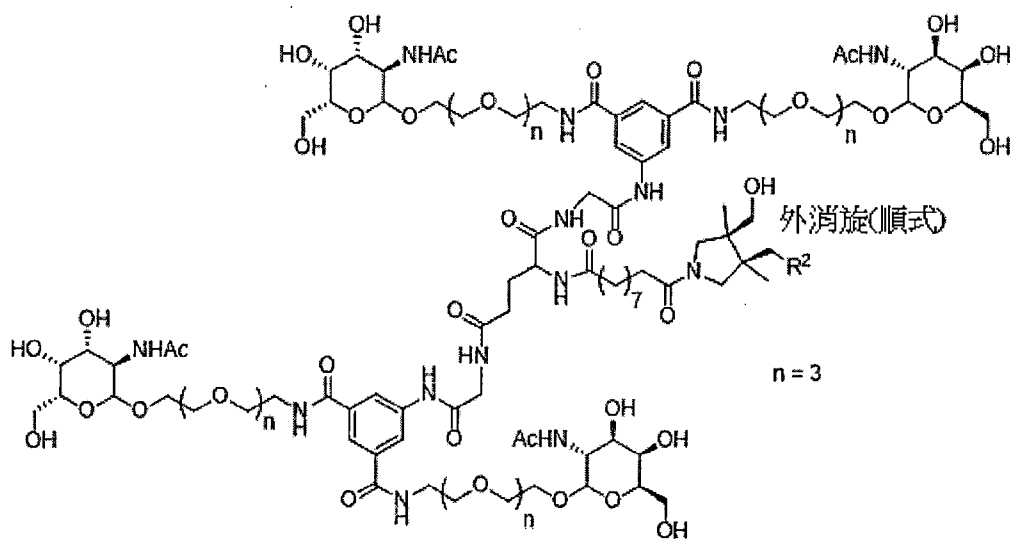
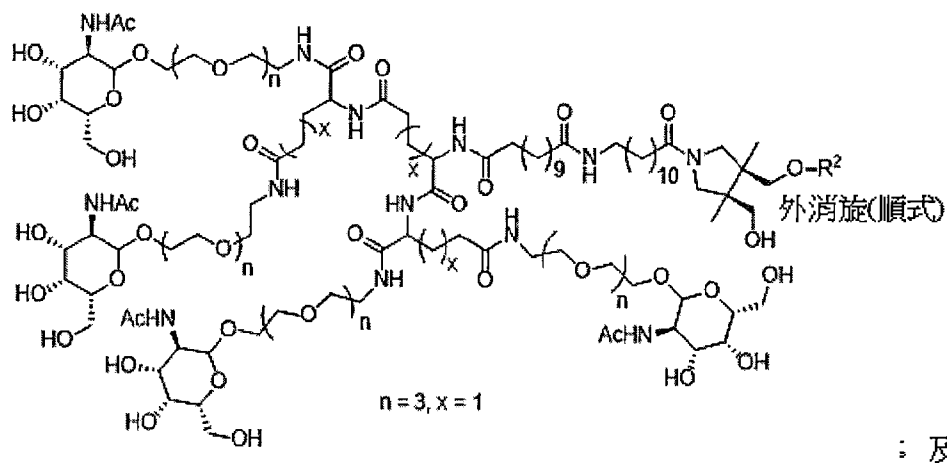


【0128】 在一個實施例中，式 I 化合物或其鹽係選自由以下組成之群：



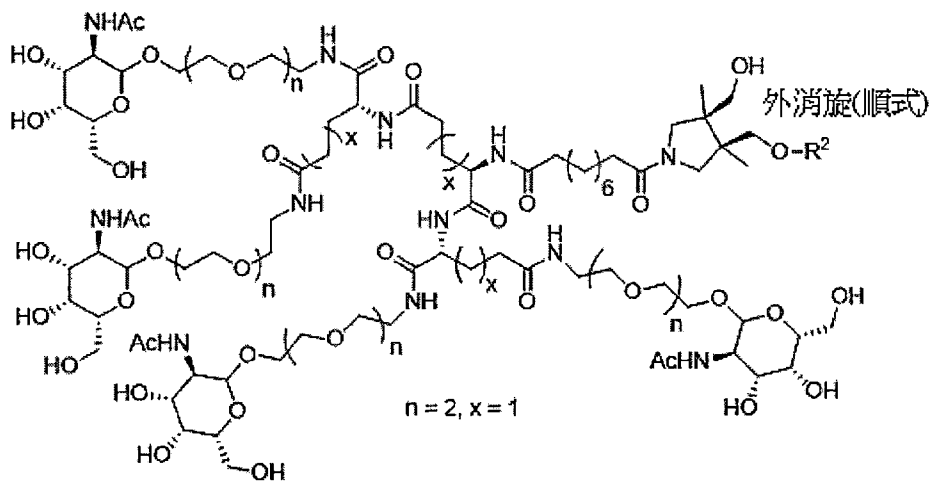


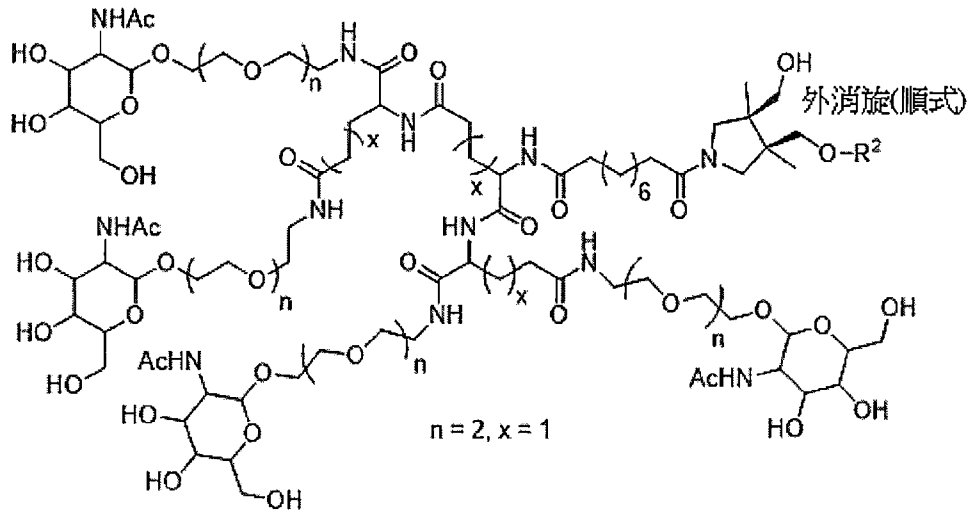




或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子。

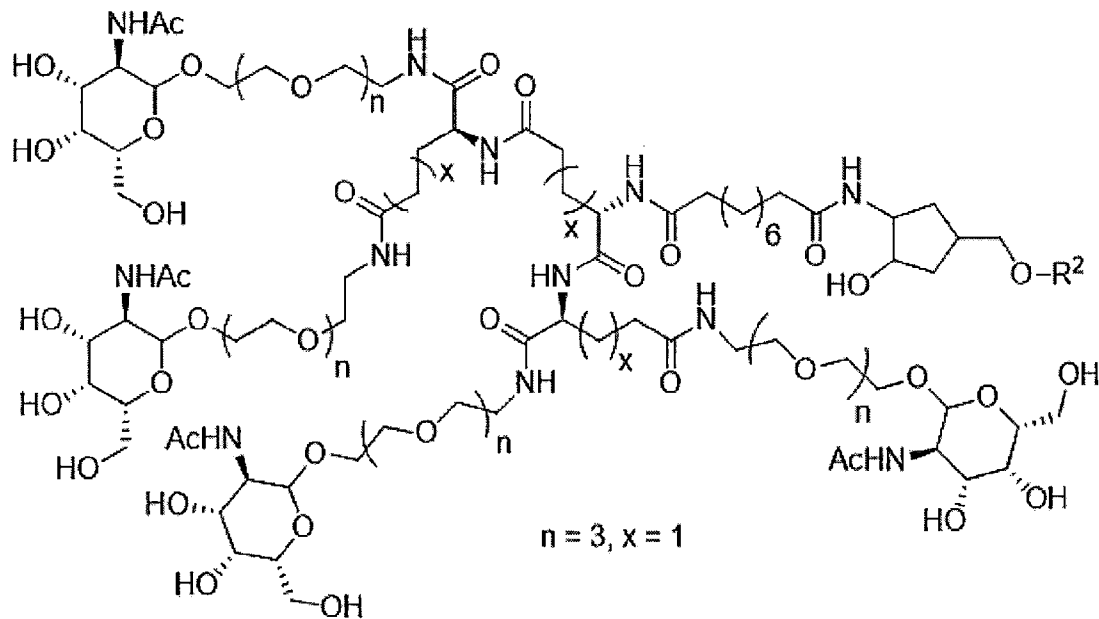
【0129】 在一個實施例中，式 I 化合物係：





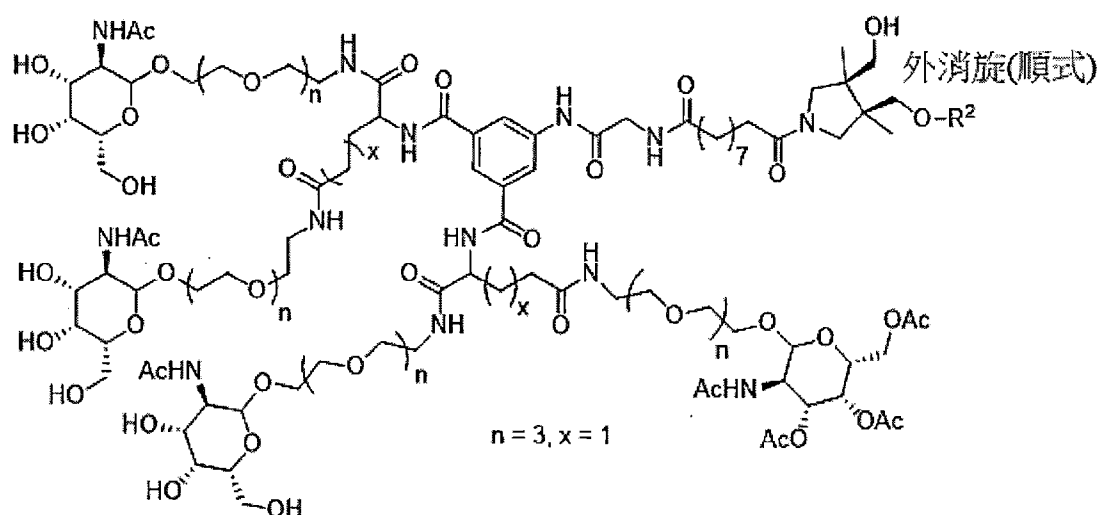
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0133】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



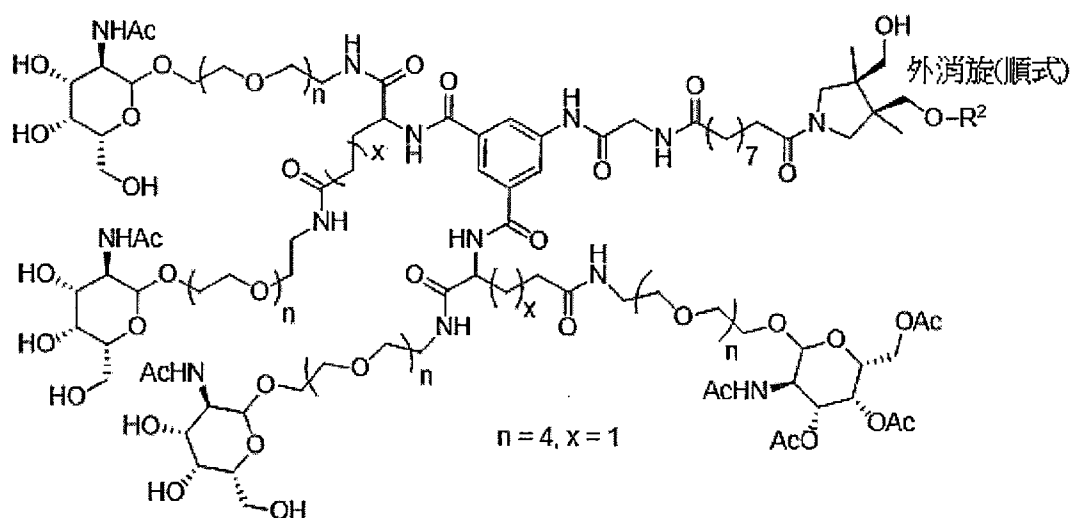
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0134】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



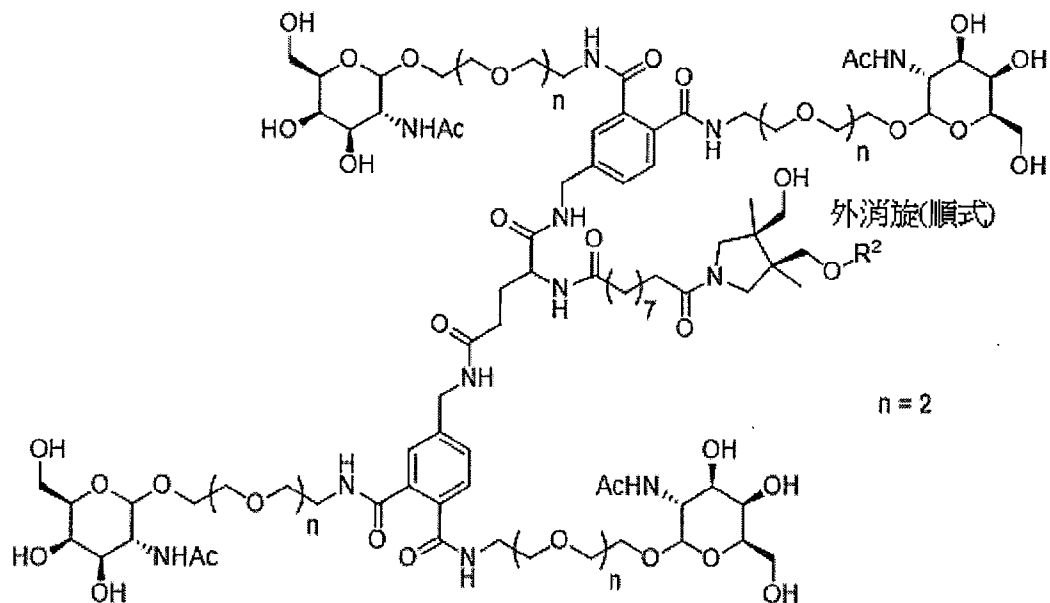
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0135】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



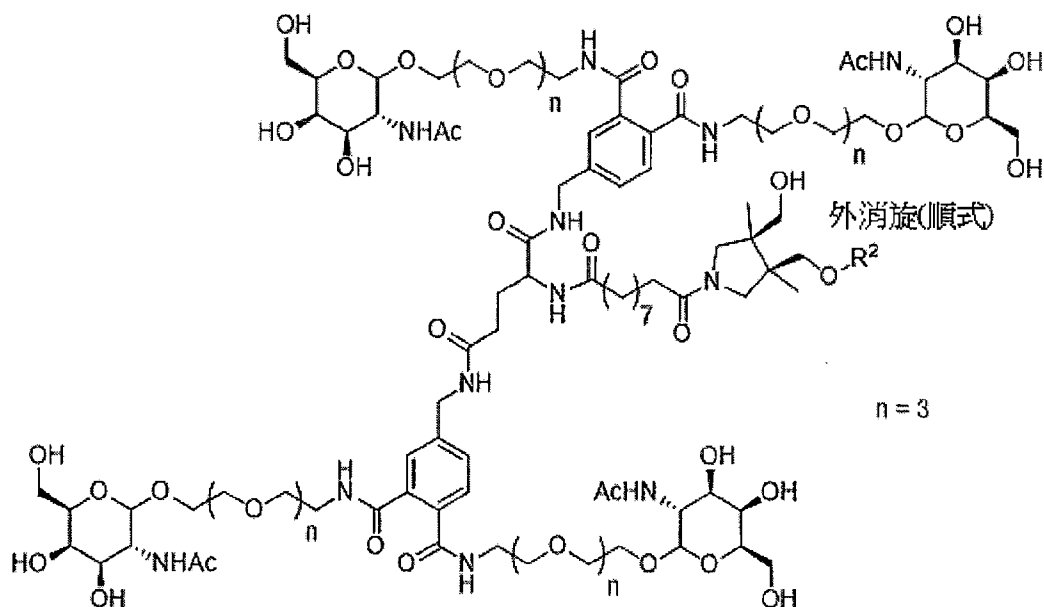
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0136】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



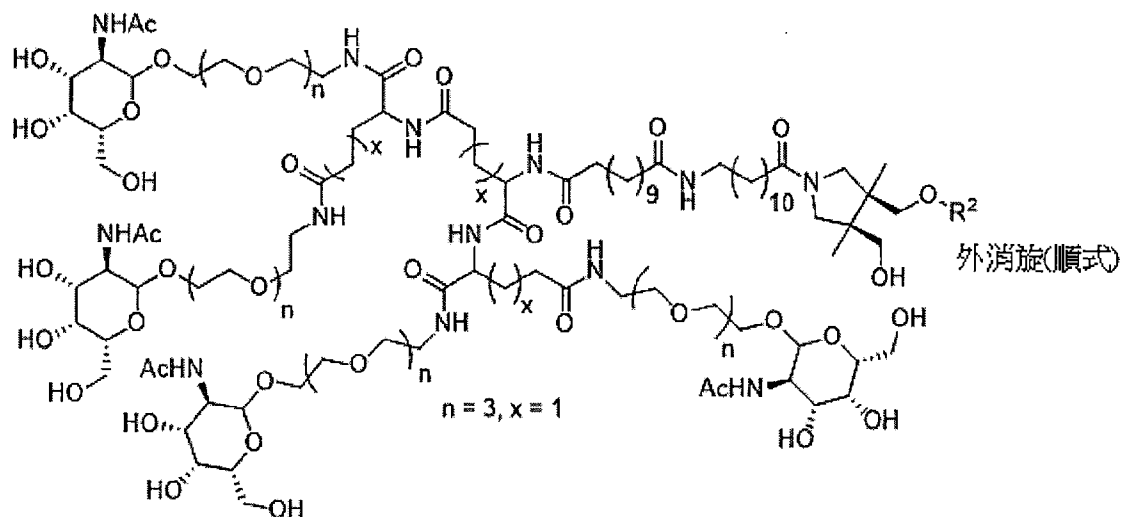
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0137】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



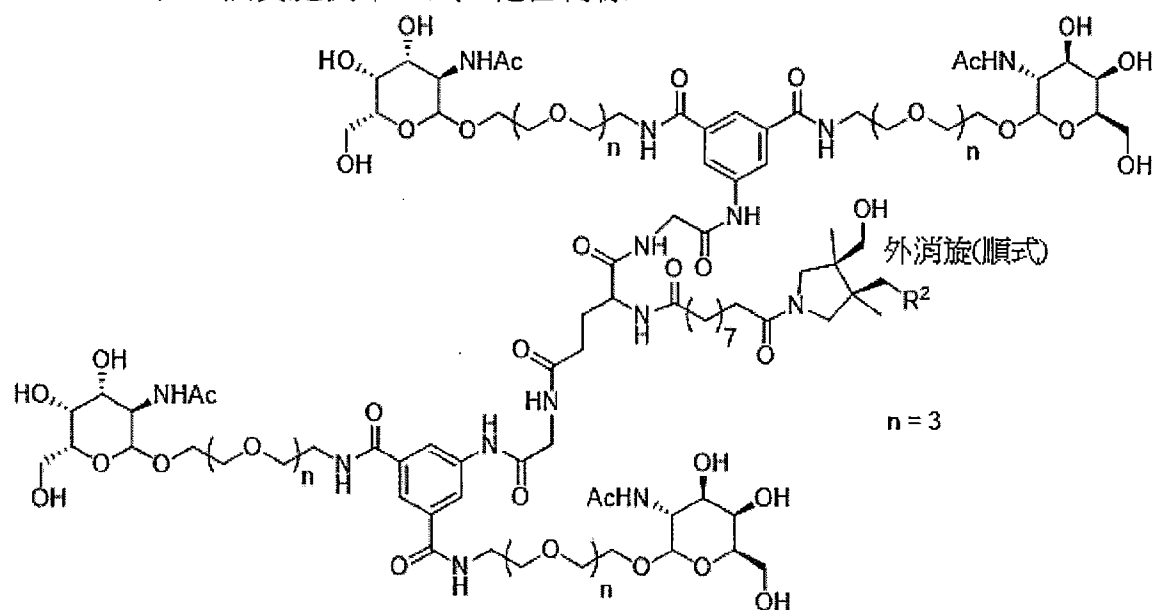
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0138】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



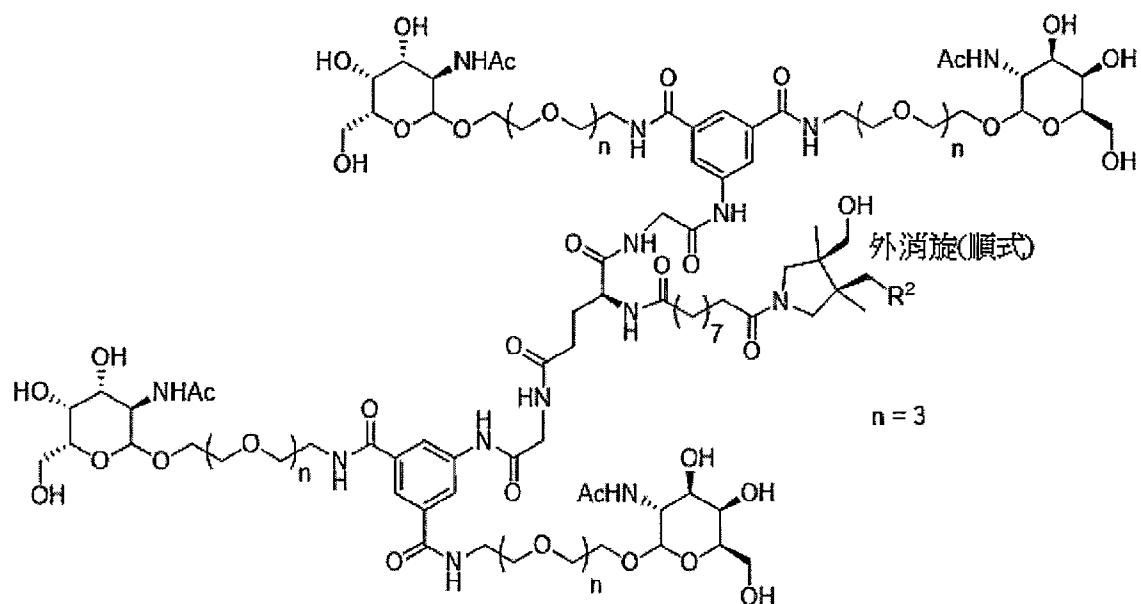
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0139】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



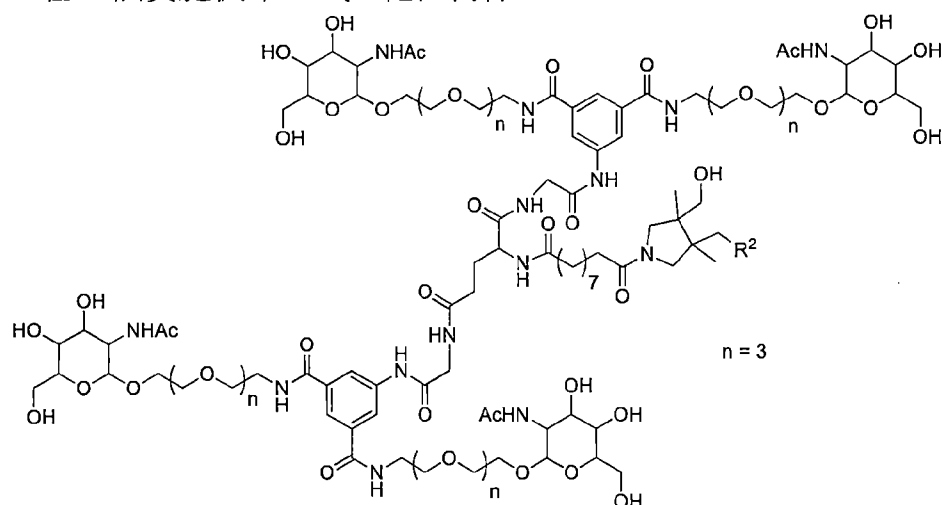
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0140】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



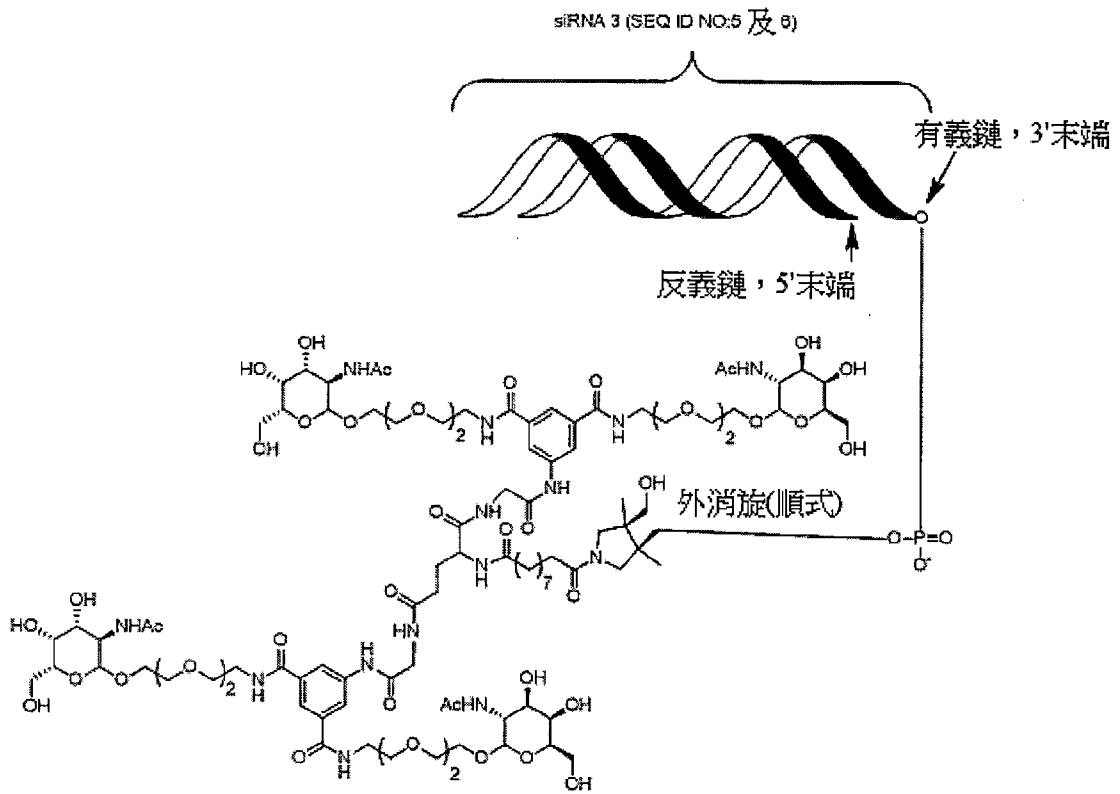
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0141】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



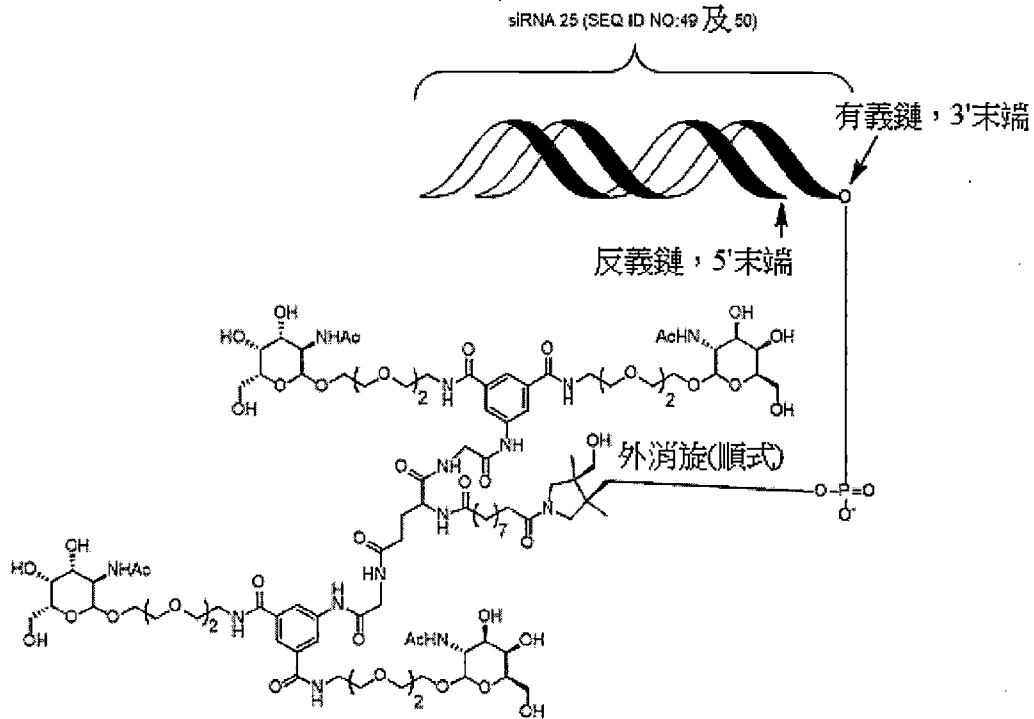
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子(例如，選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子)。

【0142】 在一個實施例中，式 I 化合物係：

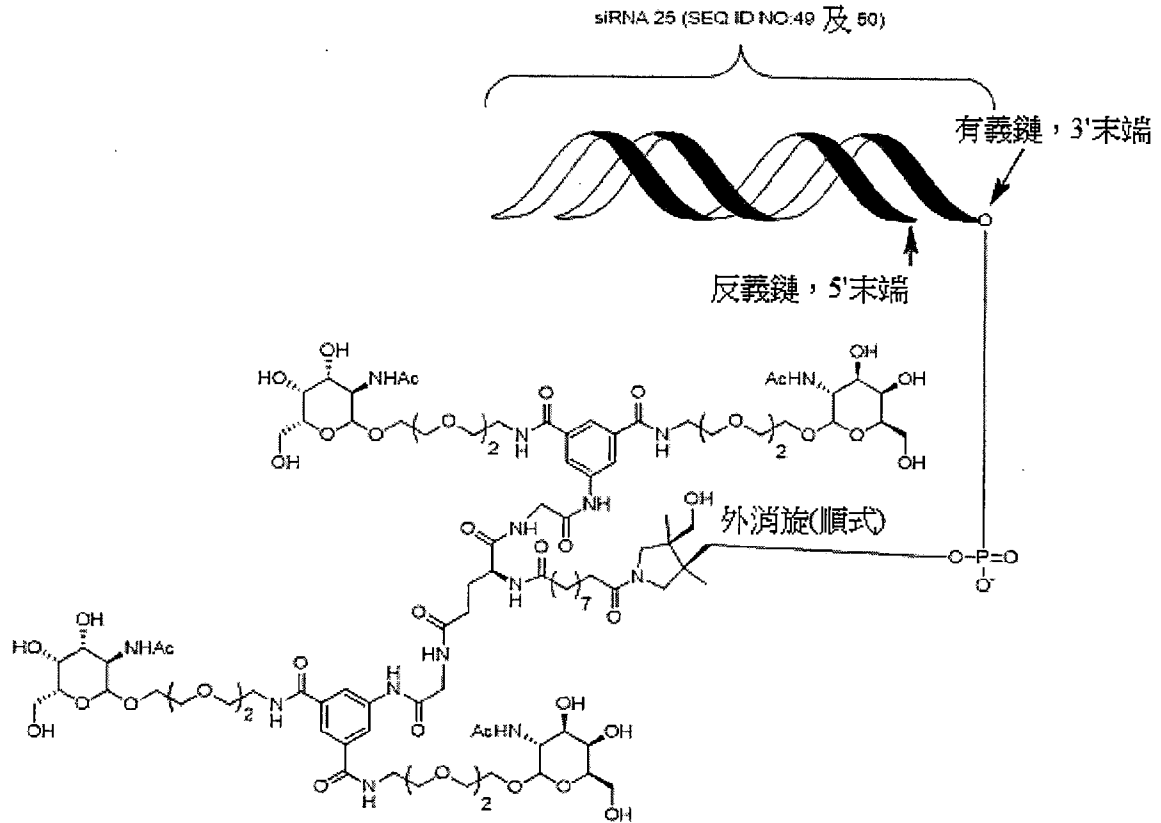


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0143】 在一個實施例中，式I化合物係：



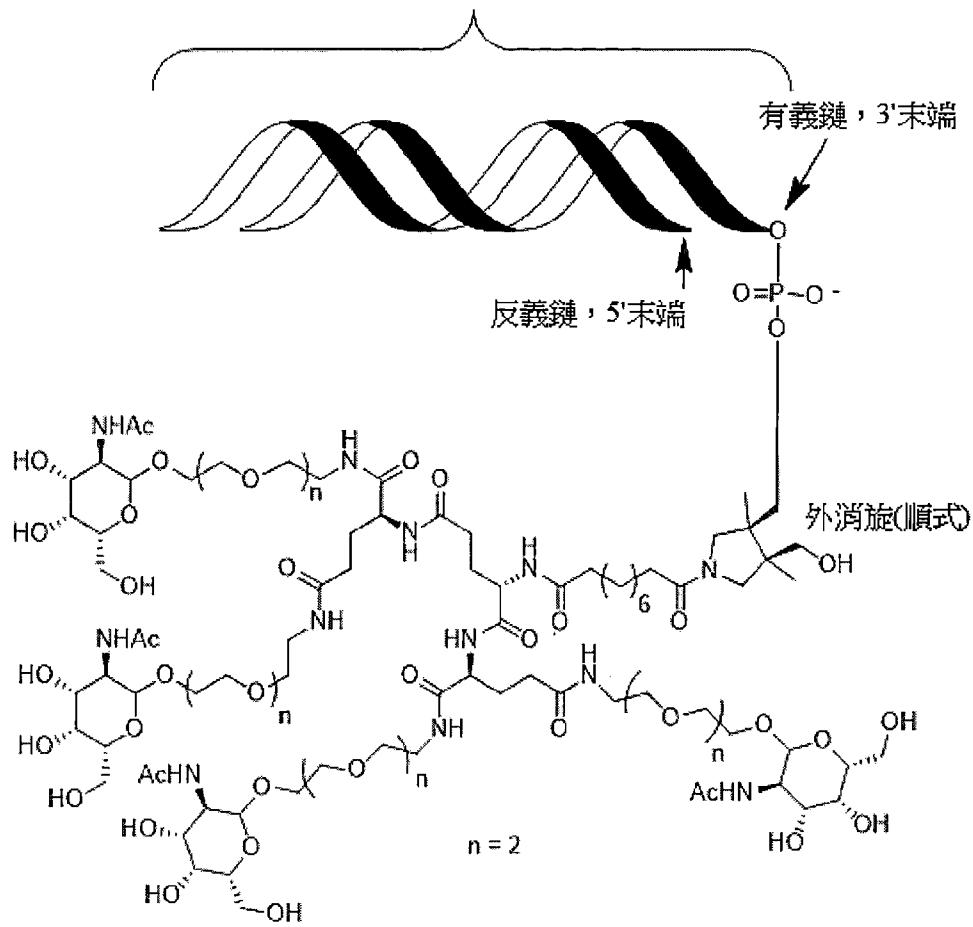
或其醫藥學上可接受之鹽。



或其醫藥學上可接受之鹽。

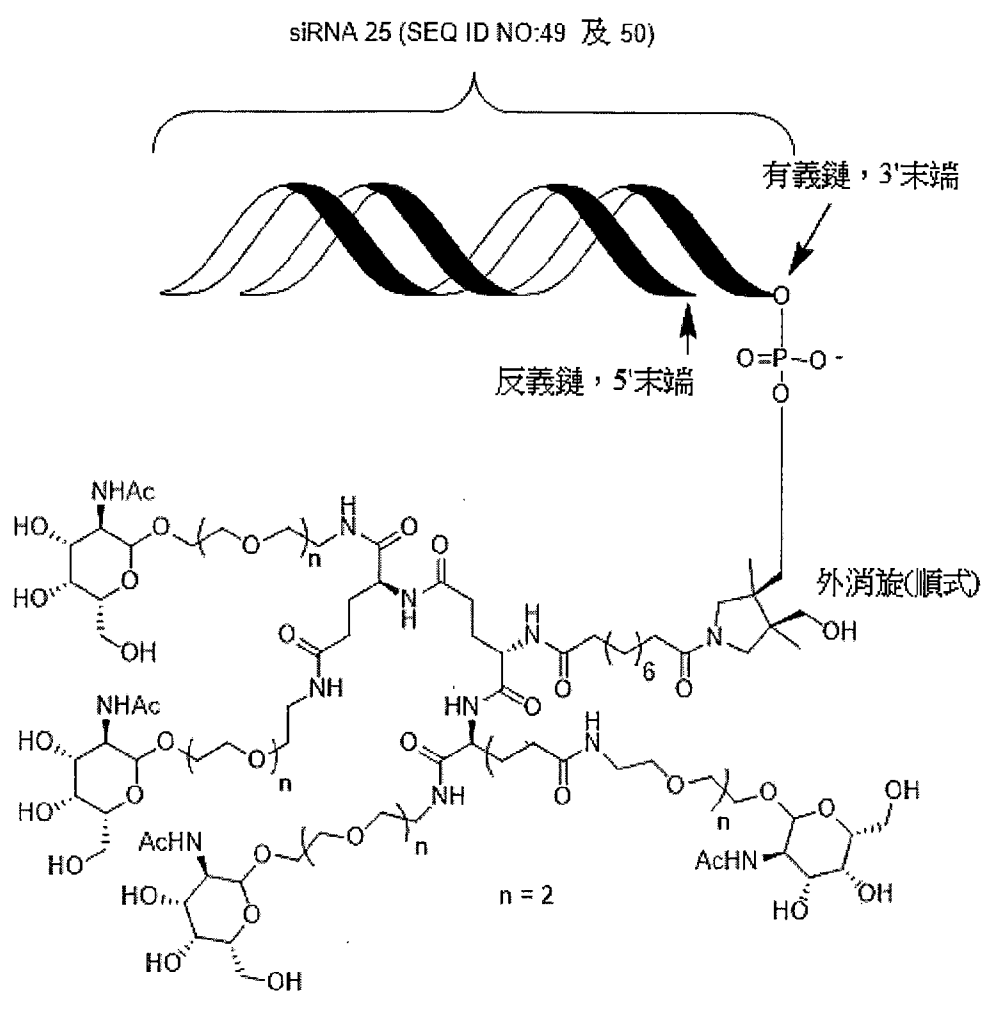
【0146】 在一個實施例中，式I化合物係：

siRNA 3 (SEQ ID NO:5 及 6)



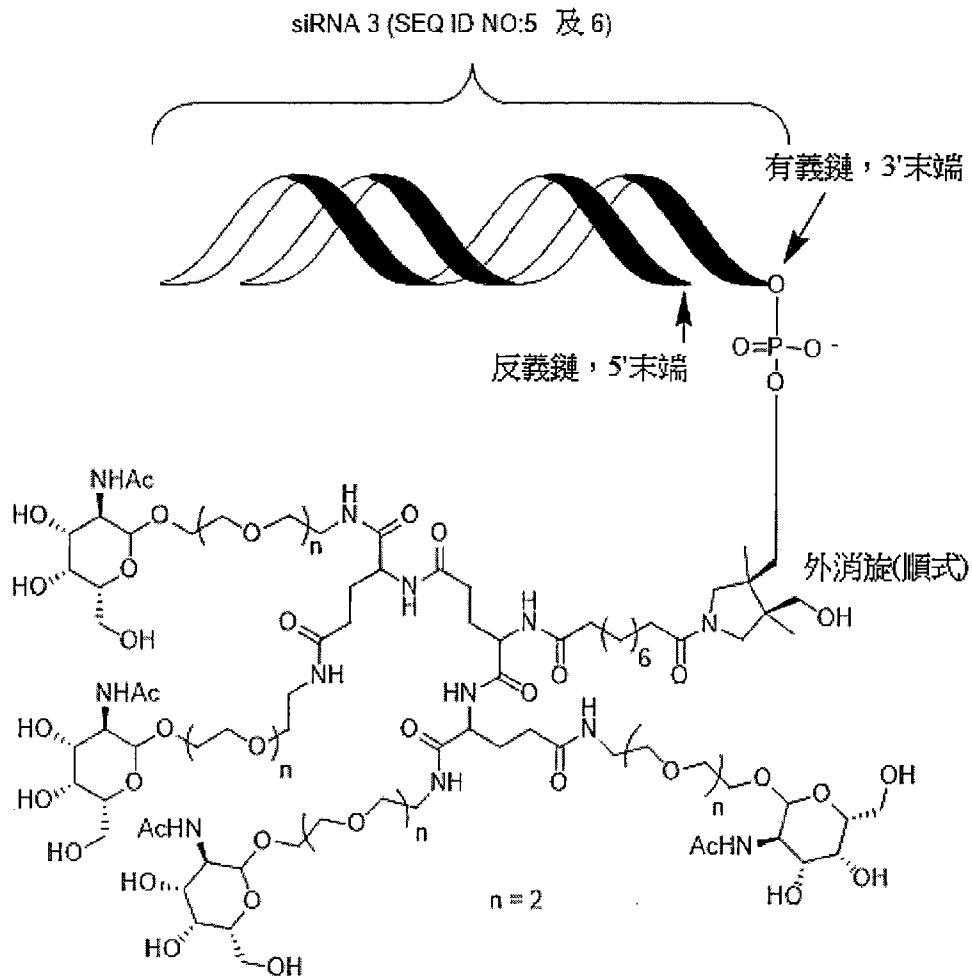
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0147】 在一個實施例中，式 I 化合物係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

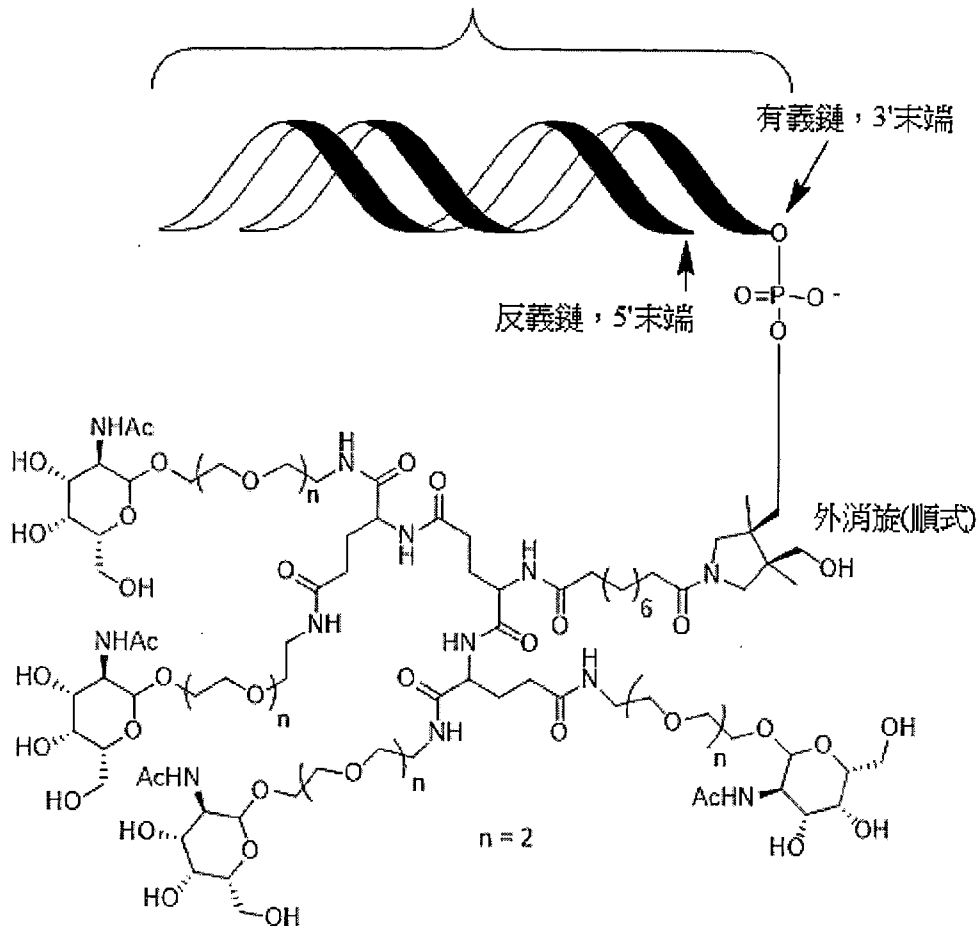
【0148】 在一個實施例中，式I化合物係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

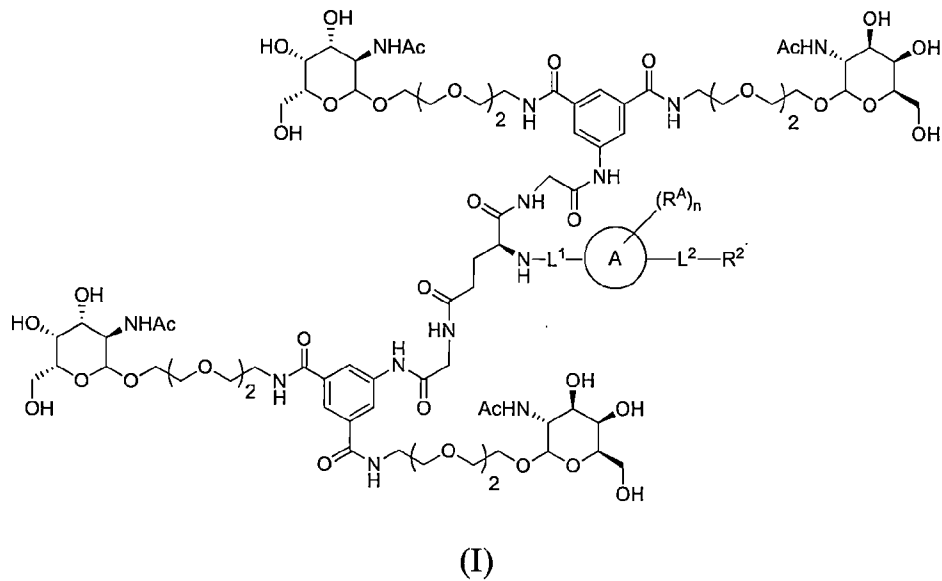
【0149】 在一個實施例中，式 I 化合物係：

siRNA 25 (SEQ ID NO:49 及 50)



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0150】 在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物：



其中：

L^1 係不存在的或係連接基團；

L^2 係不存在的或係連接基團；

R^2 係核酸；

環 A 係不存在的、3 至 20 員環烷基、5 至 20 員芳基、5 至 20 員雜芳基或 3 至 20 員雜環烷基；

各 R^A 獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ 烷基- OR^B 、 C_{1-10} 烷基 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基；其中 C_{1-10} 烷基 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、羥基及 C_{1-3} 烷氧基；

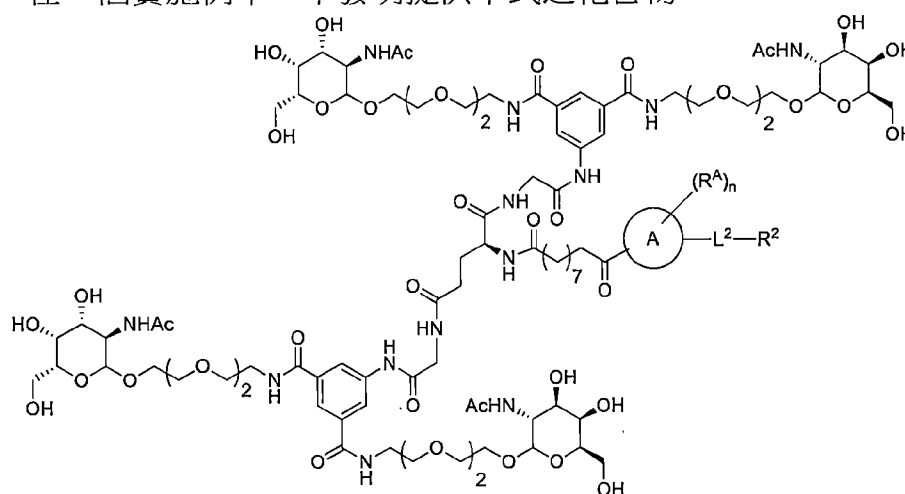
R^B 係氫、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵；

且

n 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

或其鹽。

【0151】 在一個實施例中，本發明提供下式之化合物：



其中：

L^2 係不存在的或係連接基團；

R^2 係核酸；

環 A 係不存在的、3 至 20 員環烷基、5 至 20 員芳基、5 至 20 員雜芳基或 3 至

20 員雜環烷基；

各 R^A 獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ 烷基-OR^B、 C_{1-10} 烷基 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基；其中 C_{1-10} 烷基 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、羥基及 C_{1-3} 烷氧基；

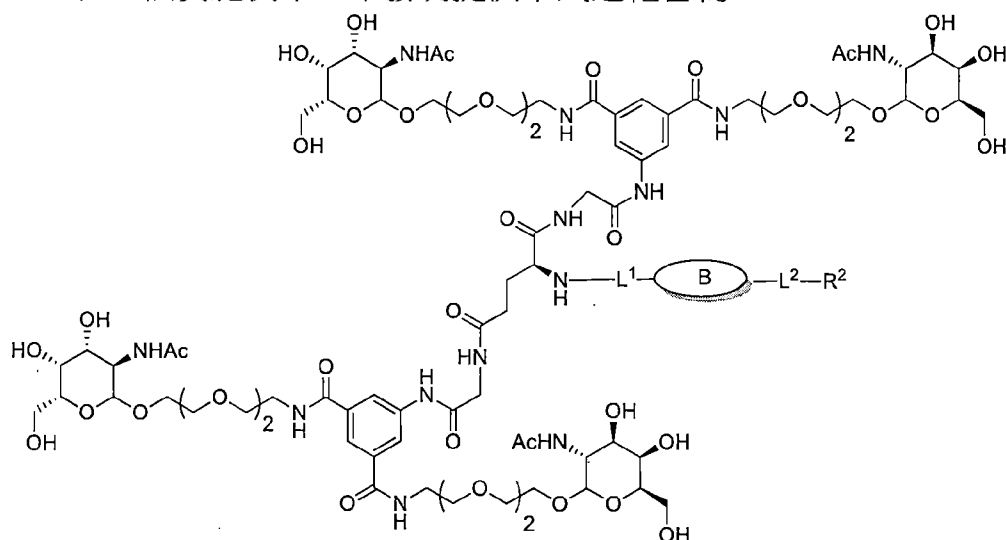
R^B 係氫、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵；

且

n 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

或其鹽。

【0152】 在一個實施例中，本發明提供下式之化合物：



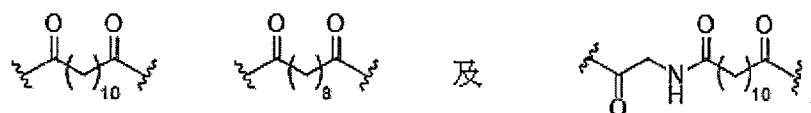
其中：

L^1 係不存在的或係連接基團；

L^2 係不存在的或係連接基團；

R^2 係核酸；

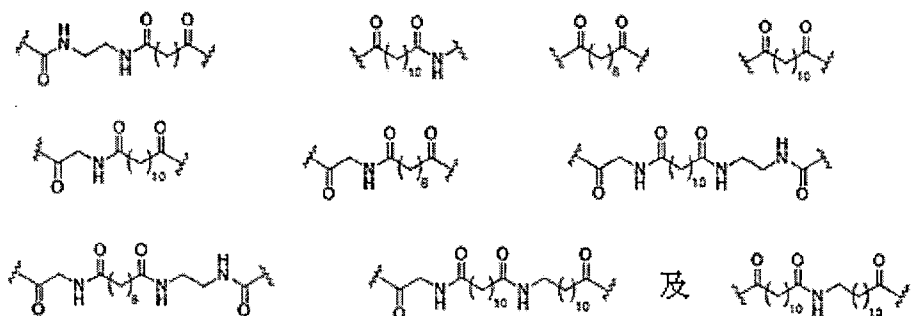
B 係二價的且係選自由以下組成之群：



或其鹽。

【0155】 在一個實施例中， L^1 係經由選自由以下組成之群之鍵聯連接至 B^1 ：-O-、-S-、-(C=O)-、-(C=O)-NH-、-NH-(C=O)、-(C=O)-O-、-NH-(C=O)-NH- 或 -NH-(SO₂)-。

【0156】 在一個實施例中， L^1 係選自由以下組成之群：

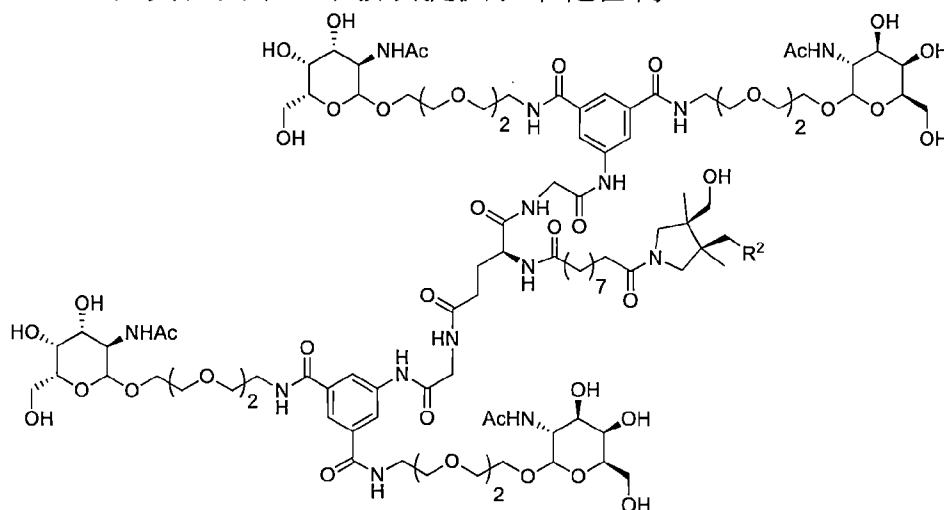


【0157】 在一個實施例中， L^2 係經由-O-連接至 R^2 。

【0158】 在一個實施例中， L^2 係視情況經經基取代之 C₁₋₄ 伸烷基-O-。

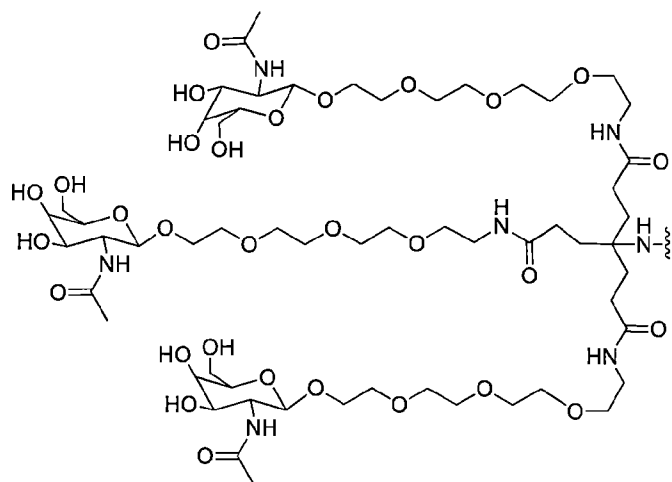
【0159】 在一個實施例中， L^2 不存在。

【0160】 在一個實施例中，本發明提供以下化合物，

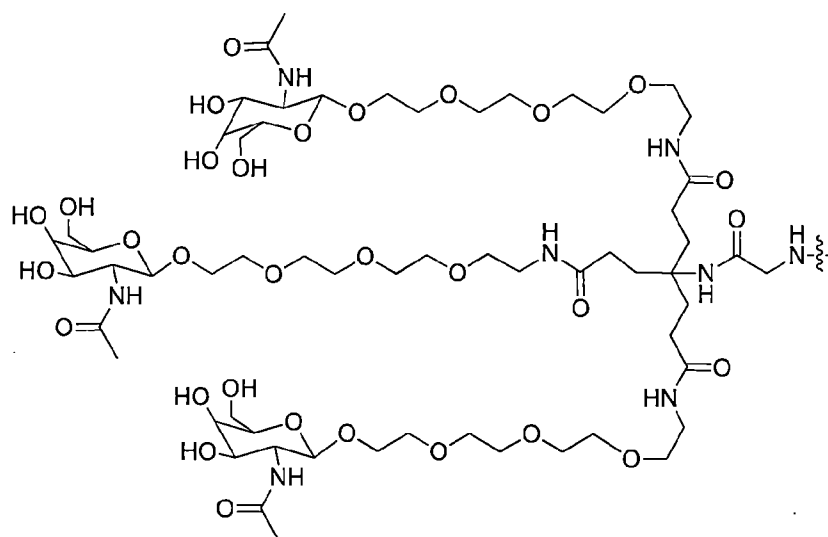


或其鹽，其中 R^2 係核酸。

【0161】 本發明之一個態樣係包含式 I 化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥



及



X^d 係 C_{2-10} 伸烷基；

n^d 係 0 或 1；

R^{2d} 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 之雙鏈 siRNA 分子；並且

R^{3d} 係 H、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵。

【0169】 在一個實施例中， R^{3d} 包括將式 Id 化合物之剩餘部分連結至固體載體之連接基團。連接基團之性質不關鍵，前提係該化合物係適於製備式 Id 化合物之中間體，其中 R^{2d} 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 之雙鏈 siRNA 分子。

【0170】 在一個實施例中， R^{3d} 中之連接體之分子量為約 20 道爾頓(dalton)至約 1,000 道爾頓。

【0171】 在一個實施例中， R^{3d} 中之連接體之分子量為約 20 道爾頓至約 500 道爾頓。

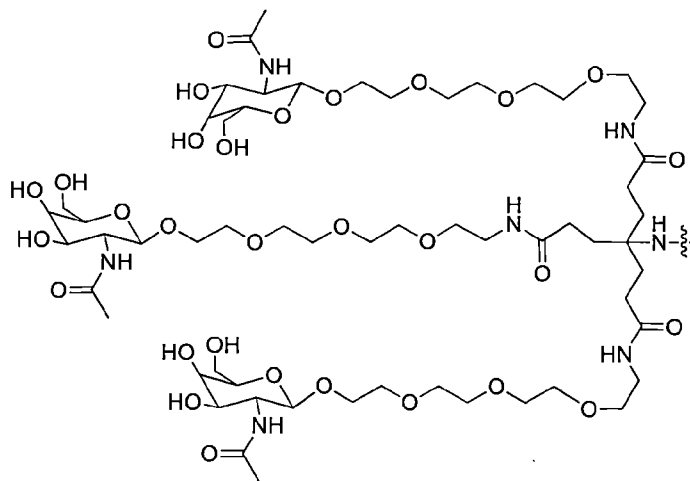
【0172】 在一個實施例中， R^{3d} 中之連接體將固體載體與式 I 化合物之剩餘部分分開約 5 埃(angstrom)至約 40 埃(包括端值)長。

【0173】 在一個實施例中， R^{3d} 中之連接體係具有 2 至 15 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由(-O-)或(-N(H)-)置換，且其中該鏈在碳上視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代： (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷醯基、 (C_1-C_6) 烷醯基氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、疊氮基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

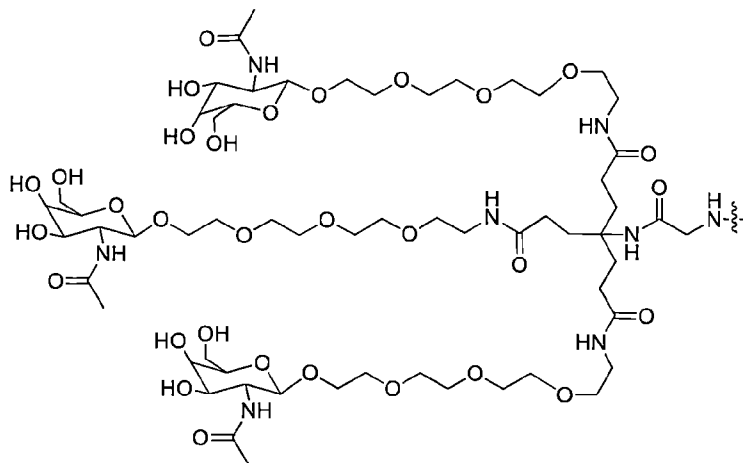
【0174】 在一個實施例中， R^{3d} 中之連接體係具有 2 至 10 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由(-O-)或(-N(H)-)置換，且其中該鏈在碳上視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代： (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷醯基、 (C_1-C_6) 烷醯基氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、疊氮基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

【0175】 在一個實施例中， R^{3d} 中之連接體係 $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)N(H)-$ 。

【0176】 在一個實施例中， R^{1d} 係：



【0177】 在一個實施例中， R^{1d} 係：



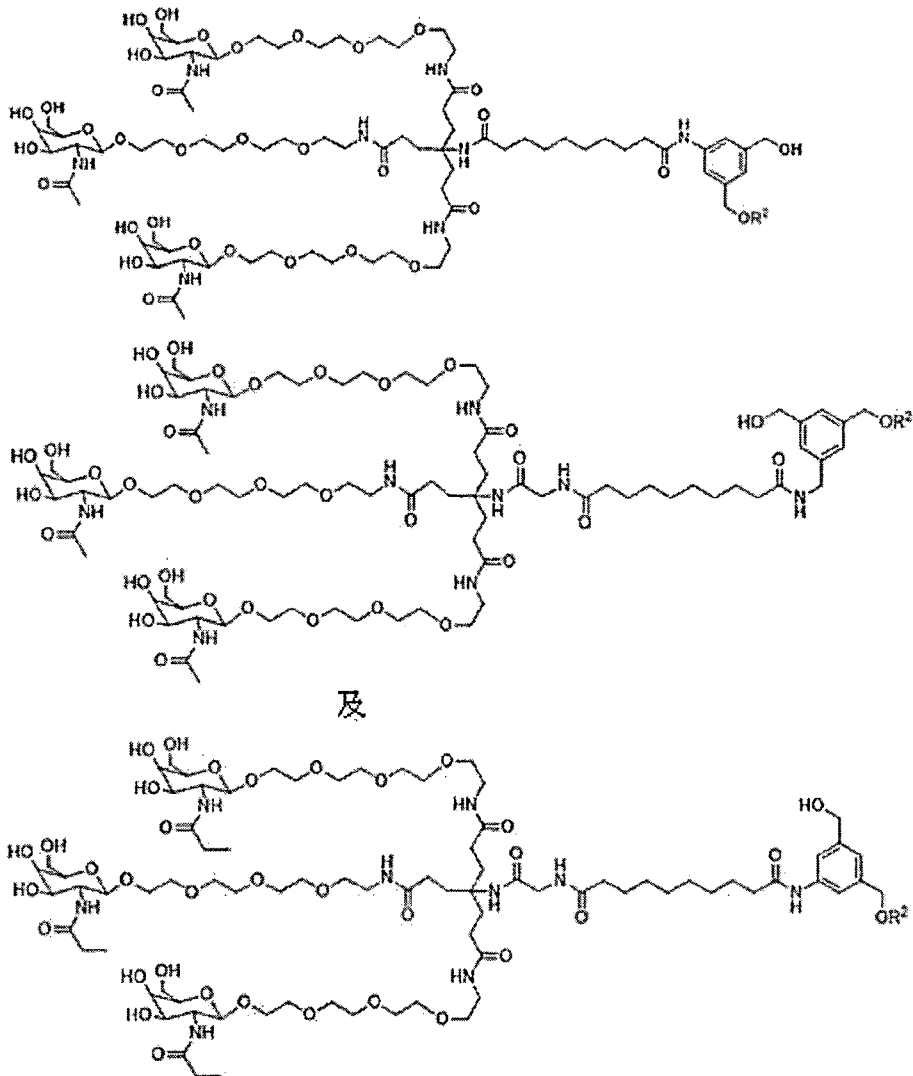
【0178】 在一個實施例中， X^d 係 C_8 伸烷基。

【0179】 在一個實施例中， n^d 係 0。

【0180】 在一個實施例中， R^{2d} 係 siRNA。

【0181】 在一個實施例中， R^{3d} 係 H。

【0182】 在另一實施例中，(Id)之化合物或其鹽係選自由以下組成之群：



及其鹽。

【0183】 本發明之一個態樣係包含式(Id)化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0184】 本發明之一個態樣係遞送雙鏈 siRNA 至動物肝臟之方法，其包含向動物投與式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0185】 本發明之另一態樣係治療動物之疾病或病症(例如，病毒感染，例如 B 型肝炎病毒感染)之方法，其包含向動物投與式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0186】 本發明之某些實施例提供式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其

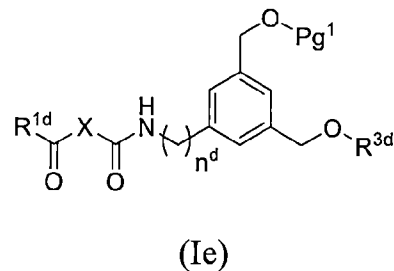
用於醫學療法中。

【0187】 本發明之某些實施例提供式(I_d)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防性或治療性治療動物之疾病或病症(例如，病毒感染，例如 B 型肝炎病毒感染)。

【0188】 本發明之某些實施例提供式(I_d)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備用以治療動物之疾病或病症(例如，病毒感染，例如 B 型肝炎病毒感染)之醫藥。

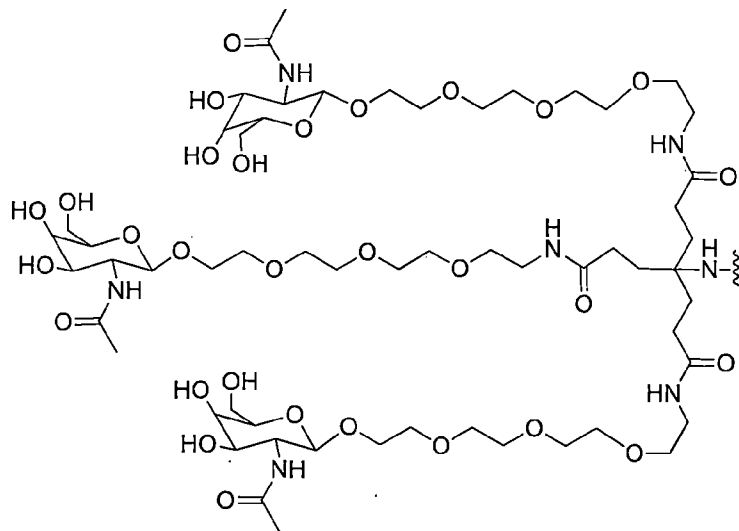
【0189】 在某些實施例中，動物係哺乳動物，例如人類(例如，HBV 感染之患者)。

【0190】 本發明亦提供可用於製備式(I_d)化合物之本文揭示之合成中間體及方法。例如，本發明包括式 I_e 之中間體化合物：

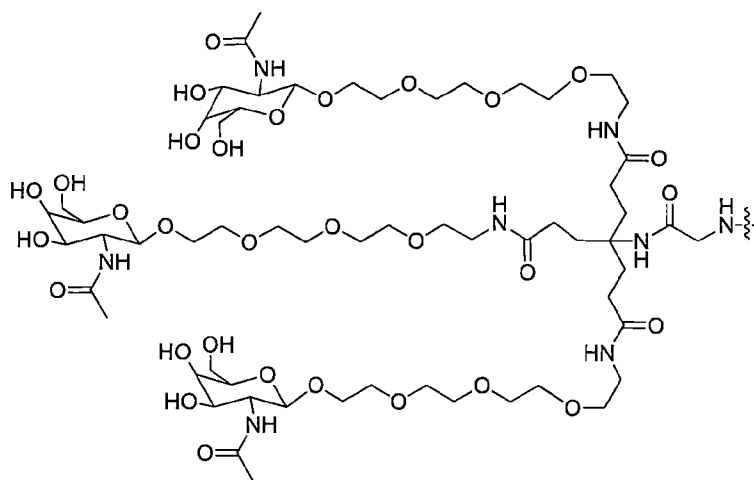


或其鹽，其中：

R^{1d} 係選自：



及



X^d 係 C_{2-8} 伸烷基；

n^d 係 0 或 1；

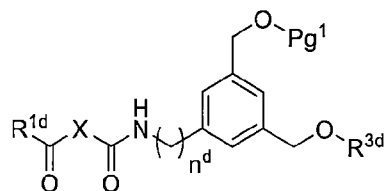
Pg^1 係 H 或適宜保護基團；且

R^{3d} 係 H、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵。

圖 1 圖解說明式(Ie)之代表性中間體化合物，其中靶向配體/連接體結合至固相載體，且其中 Pg^1 係保護基團 DMTr。

【0191】 在一個實施例中， Pg^1 係 TMTTr (三甲氧基三苯甲基)、DMTr (二甲氧基三苯甲基)、MMTr (單甲氧基三苯甲基)或 Tr (三苯甲基)。

【0192】 本發明亦提供製備如本文所述之式(Ie)化合物之方法，其包含使相應的式(Ie)化合物經受固相核酸合成條件以提供相應的式(Ie)化合物：



(Ie)

其中，在式(Ie)中：

X^d 係 C_{2-8} 伸烷基；

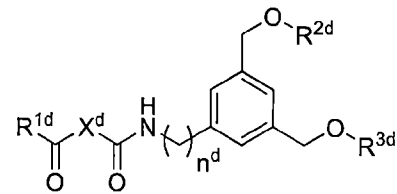
n^d 係 0 或 1；

Pg^1 係 H；且

R^{3d} 係至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵；其中在式(Id)中， R^{2d} 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子。

【0193】 在一個實施例中，該方法進一步包含自固體載體去除該化合物以提供相應的式 Id 化合物，其中 R^{3d} 係 H。

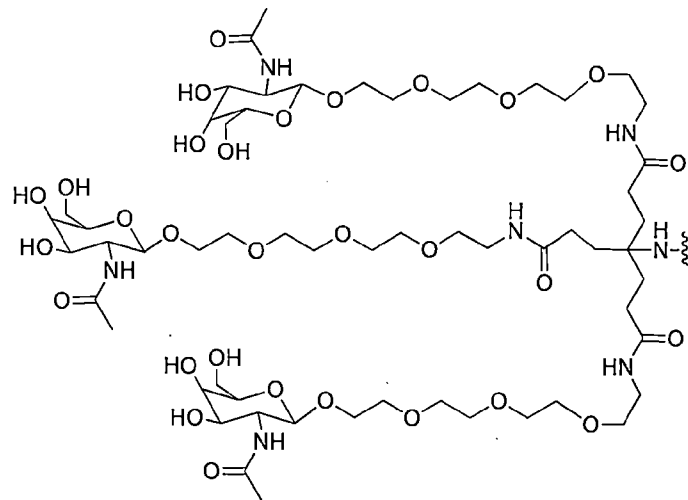
【0194】 在一個實施例中，該化合物不為式 Id 化合物：



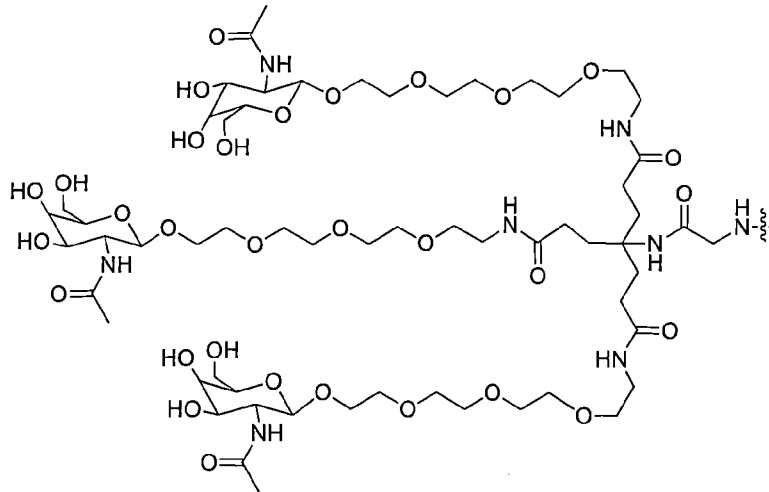
(Id)

或其鹽，其中：

R^{1d} 係選自：



及



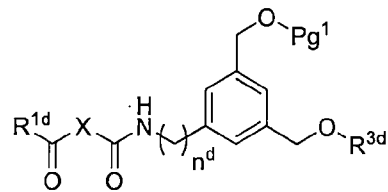
X^d 係 C_{2-10} 伸烷基；

N^d 係 0 或 1；

R^{2d} 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子；且

R^{3d} 係 H、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵。

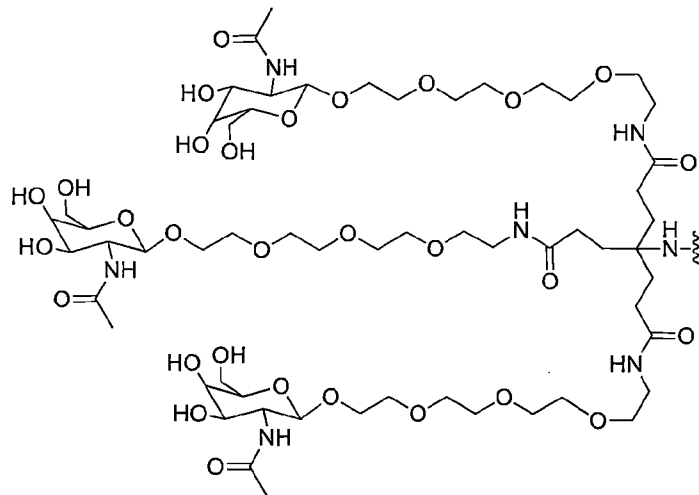
【0195】 在一個實施例中，化合物不為式 Ie 化合物：



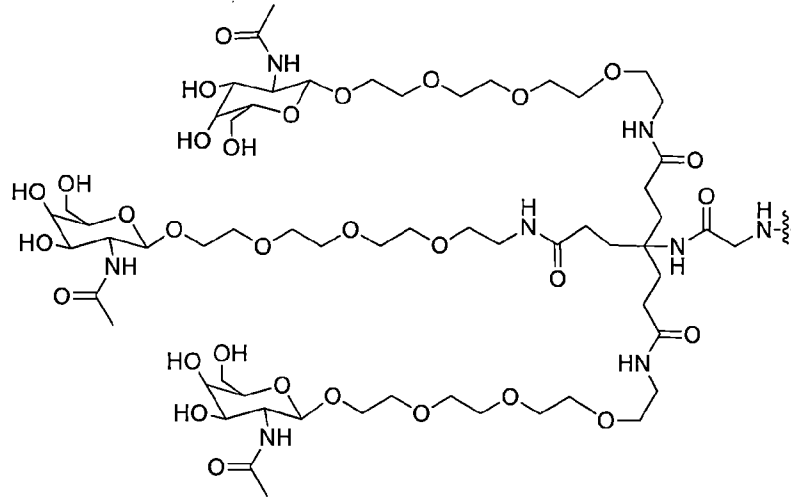
(Ie)

或其鹽，其中：

R^{1d} 係選自：



及



X^d 係 C_{2-8} 伸烷基；

n^d 係 0 或 1；

Pg^1 係 H 或適宜保護基團；且

R^{3d} 係 H、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵。

【0196】 在一個實施例中， R^{3d} 係 H。

【0197】 在一個實施例中， R^{3d} 係至固體載體之共價鍵。

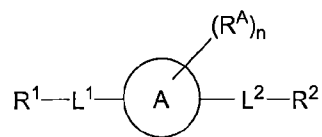
【0198】 在一個實施例中， R^{3d} 係至結合至固體載體之連接基團之鍵，其中連接基團係具有 2 至 15 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由(-O-)或(-N(H)-)置換，且其中該鏈在碳上視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：
(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_6)烷醯基、(C_1-C_6)烷醯基氧基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷基硫基、疊氮基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

【0199】 在一個實施例中， R^{3d} 係至結合至固體載體之連接基團之鍵，其中連接基團係具有 2 至 10 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由(-O-)或(-N(H)-)置換，且其

中該鍵在碳上視情況經一或多個(例如, 1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：
 (C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷基、(C₁-C₆)烷醯基、(C₁-C₆)烷醯基氧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)烷基硫基、疊氨基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、
 羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

【0200】 在一個實施例中，R^{3d} 係至結合至固體載體之連接基團之鍵，其中連接基團係-C(=O)CH₂CH₂C(=O)N(H)-。

【0201】 在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物：



(I)

其中：

R¹ 係 H 或合成活化基團；

L¹ 係不存在的或係連接基團；

L² 係不存在的或係連接基團；

R² 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子；

環 A 係不存在的、3 至 20 員環烷基、5 至 20 員芳基、5 至 20 員雜芳基或 3 至 20 員雜環烷基；

各 R^A 獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、CN、F、Cl、Br、I、-C₁₋₂ 烷基-OR^B、C₁₋₁₀ 烷基 C₂₋₁₀ 烯基及 C₂₋₁₀ 炔基；其中 C₁₋₁₀ 烷基 C₂₋₁₀ 烯基及 C₂₋₁₀ 炔基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、羥基及 C₁₋₃ 烷氧基；

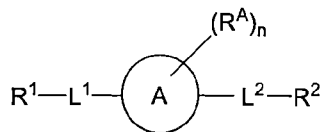
R^B 係氫、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵；

且

n 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

或其鹽。

【0202】 在一個實施例中，本發明提供式(I)化合物：



(I)

其中：

R^1 係靶向配體；

L^1 係不存在的或係連接基團；

L^2 係不存在的或係連接基團；

R^2 係 H 或合成活化基團；

環 A 係不存在的、3 至 20 員環烷基、5 至 20 員芳基、5 至 20 員雜芳基或 3 至 20 員雜環烷基；

各 R^{A} 獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、CN、F、Cl、Br、I、 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基- OR^{B} 、 C_{1-10} 烷基 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基；其中 C_{1-10} 烷基 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況經一或多個獨立地選自以下之基團取代：鹵基、羥基及 C_{1-3} 烷氧基；

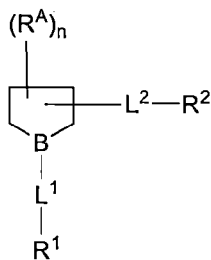
R^{B} 係氫、保護基團、至固體載體之共價鍵或至結合至固體載體之連接基團之鍵；

且

n 係 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

或其鹽。

【0203】 在一個實施例中，本發明提供式(Ig)化合物：



(Ig)

其中：

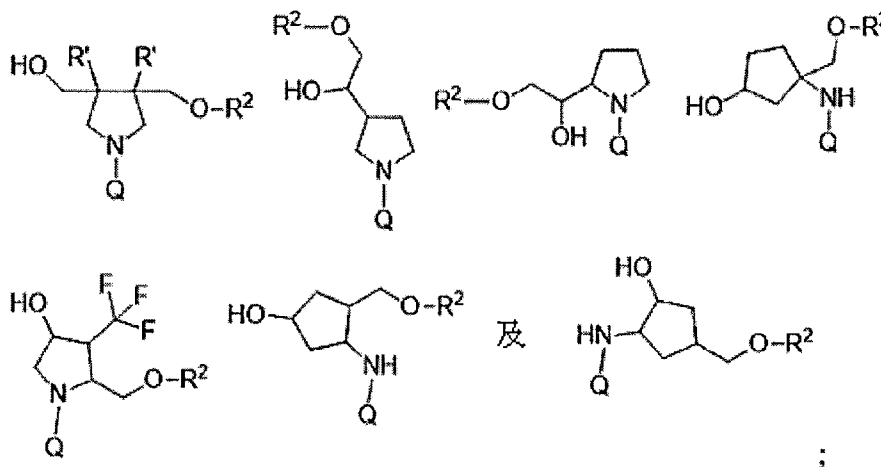
B 係-N-或-CH-；

L² 係視情況經羥基或鹵基取代之 C₁₋₄ 伸烷基-O-；且

n 係 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

或其鹽。

【0204】 在一個實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之化合物：



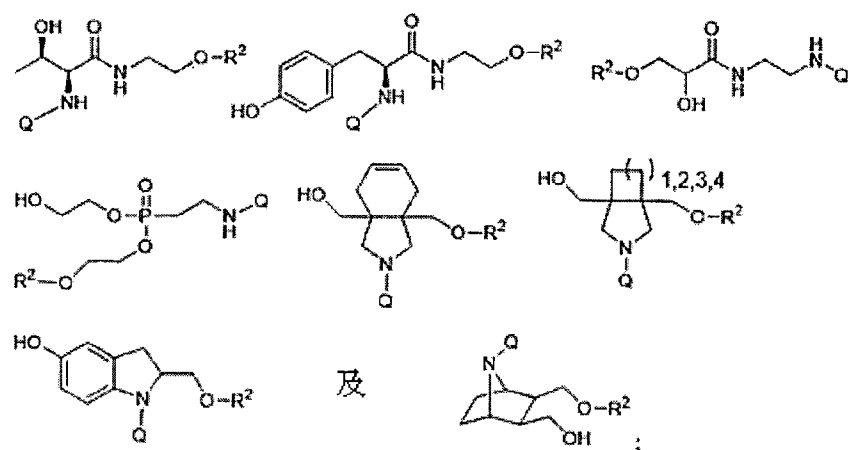
其中：

Q 係-L¹-R¹；且

R' 係 C₁₋₉ 烷基、C₂₋₉ 烯基或 C₂₋₉ 炔基；其中 C₁₋₉ 烷基、C₂₋₉ 烯基或 C₂₋₉ 炔基視情況經鹵基或羥基取代；

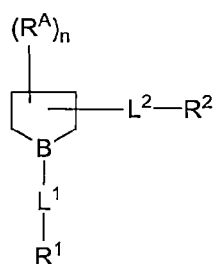
及其鹽。

【0205】 在一個實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之化合物：



其中：Q 係-L¹-R¹；及其鹽。

【0206】 在一個實施例中，本發明提供式(Ig)化合物：



(Ig)

其中：

B 係-N-或-CH-；

L¹ 係不存在的或係連接基團；

L² 係視情況經經基或鹵基取代之 C₁₋₄ 伸烷基-O-；

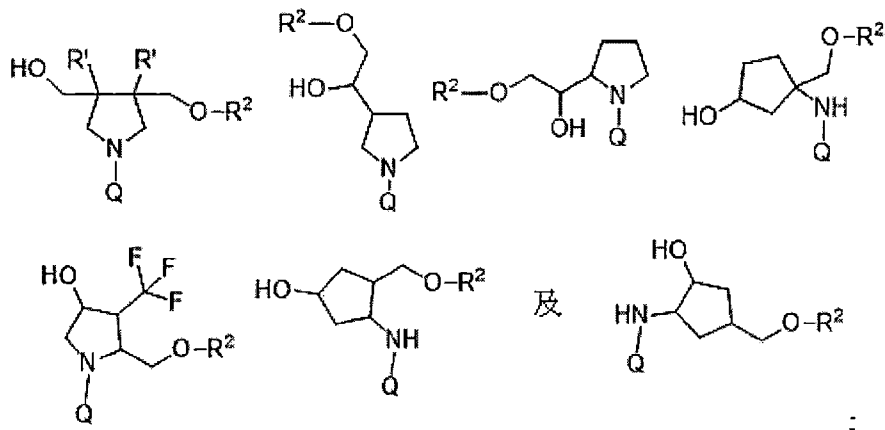
n 係 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

R¹ 係 H 或合成活化基團；且

R² 係 H 或合成活化基團；

或其鹽。

【0207】 在一個實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之化合物：



其中 Q 係 $-L^1-R^1$ ；

L^1 係不存在的或係連接基團；

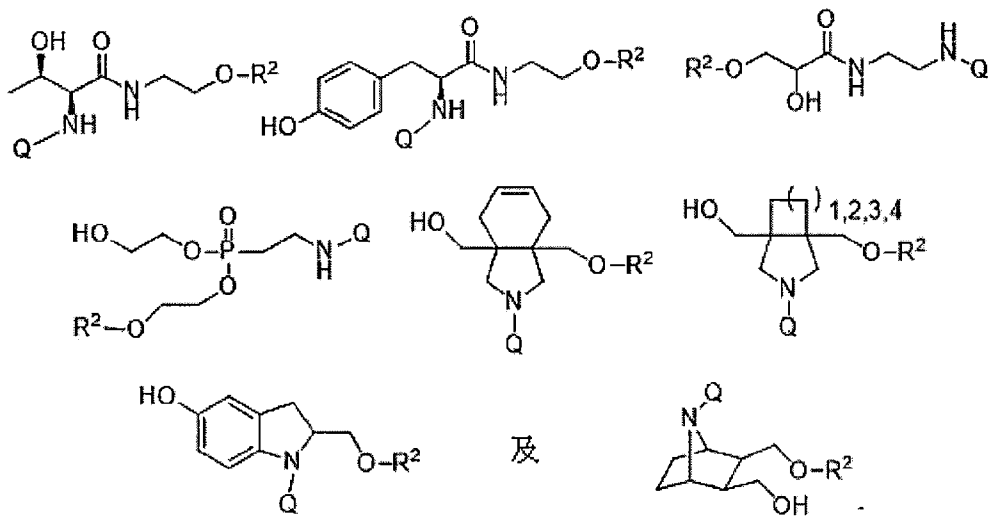
R^1 係 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基或 C_{2-9} 炔基；其中 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基或 C_{2-9} 炔基視情況經鹵基或羥基取代；

R^1 係 H 或合成活化基團；且

R^2 係 H 或合成活化基團；

或其鹽。

【0208】 在一個實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之化合物：



其中：

Q 係 $-L^1-R^1$ ；

L¹ 係不存在的或係連接基團；

R¹ 係 H 或合成活化基團；且

R² 係 H 或合成活化基團；

或其鹽。

【0209】 在一個實施例中，R¹ 係 H 或可衍生自 DCC、HOBt、EDC、BOP、PyBOP 或 HBTU 之合成活化基團。

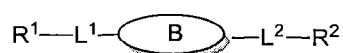
【0210】 在一個實施例中，R² 係 H、乙酸酯、三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯或琥珀酸酯。

【0211】 在一個實施例中，R¹ 係可衍生自 DCC、HOBt、EDC、BOP、PyBOP 或 HBTU 之合成活化基團。

【0212】 在一個實施例中，R² 係乙酸酯、三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯或琥珀酸酯。

【0213】 在一個實施例中，L¹ 係具有 5 至 20 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-、-NH-、-NH-C(=O)-、-C(=O)-NH-或-S-置換。

【0214】 在一個實施例中，本發明提供式(XX)之化合物：



(XX)

其中：

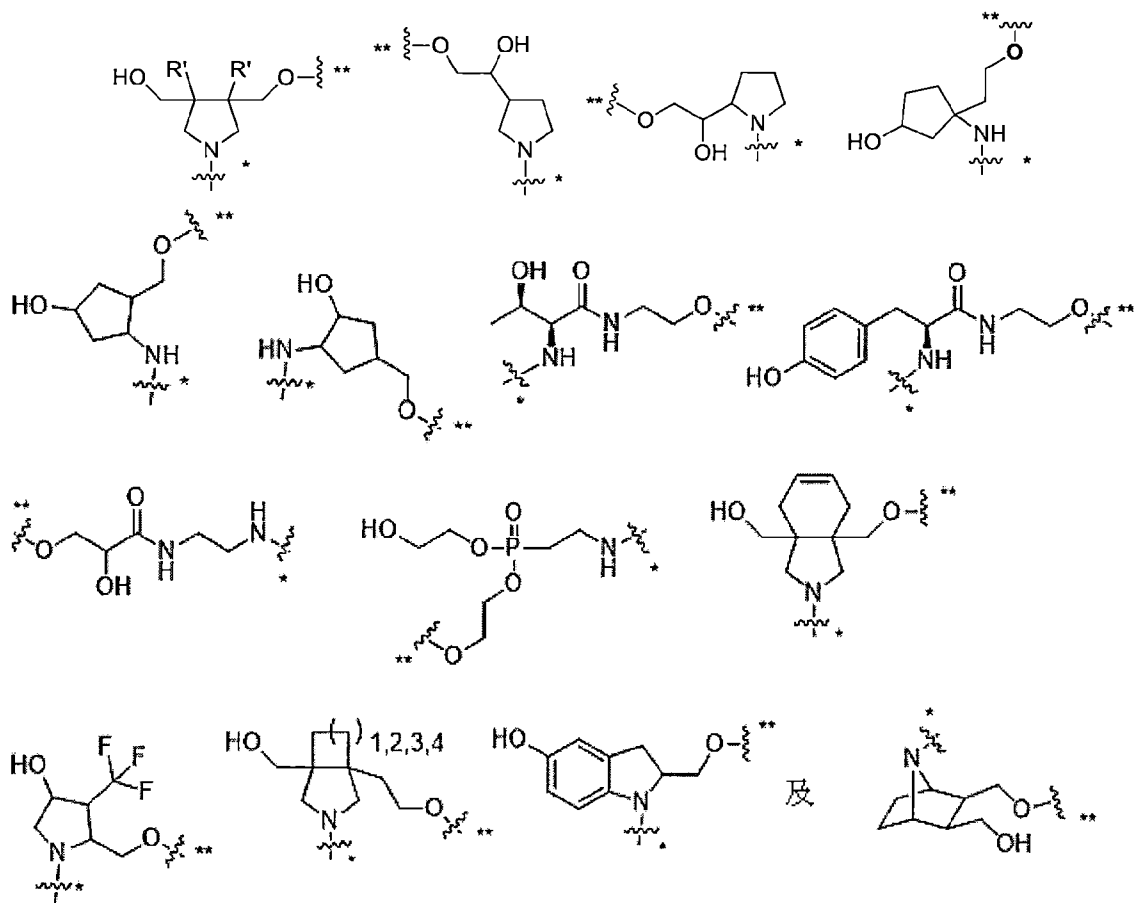
R¹ 係靶向配體；

L¹ 係不存在的或係連接基團；

L² 係不存在的或係連接基團；

R² 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子；

B 係二價的且係選自由以下組成之群：



其中：

各 R' 獨立地係 C₁₋₉ 烷基、C₂₋₉ 烯基或 C₂₋₉ 炔基；其中 C₁₋₉ 烷基、C₂₋₉ 烯基或 C₂₋₉ 炔基視情況經鹵基或羥基取代；

以*標記之化合價附接至 L¹ 或若不存在 L¹ 則附接至 R¹；並且

以**標記之化合價附接至 L² 或若不存在 L² 則附接至 R²；

或其鹽。

【0215】 在一個實施例中，R¹ 包含 2 至 8 個醚。

【0216】 在一個實施例中，R¹ 包含 2 至 6 個醚。

【0217】 在一個實施例中，R¹ 包含 2 至 4 個醚。

【0218】 在一個實施例中，R¹ 包含 3 至 8 個醚。

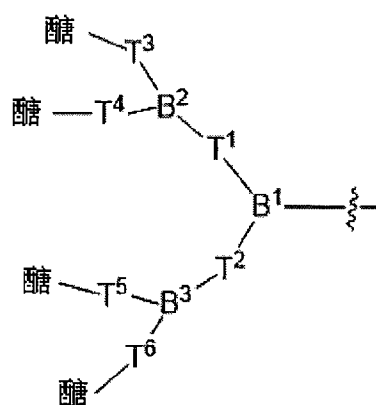
【0219】 在一個實施例中，R¹ 包含 3 至 6 個醚。

【0220】 在一個實施例中， R^1 包含 3 至 4 個醣。

【0221】 在一個實施例中， R^1 包含 3 個醣。

【0222】 在一個實施例中， R^1 包含 4 個醣。

【0223】 在一個實施例中， R^1 具有下式：



其中：

B^1 係包含約 1 至約 20 個碳原子之三價基團且共價鍵結至 L^1 、 T^1 及 T^2 。

B^2 係包含約 1 至約 20 個碳原子之三價基團且共價鍵結至 T^1 、 T^3 及 T^4 ；

B^3 係包含約 1 至約 20 個碳原子之三價基團且共價鍵結至 T^2 、 T^5 及 T^6 ；

T^1 係不存在的或係連接基團；

T^2 係不存在的或係連接基團；

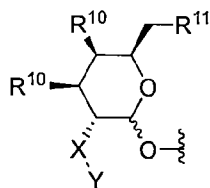
T^3 係不存在的或係連接基團；

T^4 係不存在的或係連接基團；

T^5 係不存在的或係連接基團；且

T^6 係不存在的或係連接基團。

【0224】 在一個實施例中，每一醣獨立地選自：



其中：

X 係 NR^3 且 Y 係選自 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 及 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ；或 X 係 $-(\text{C}=\text{O})-$ 且 Y 係 NR^8R^9 ；

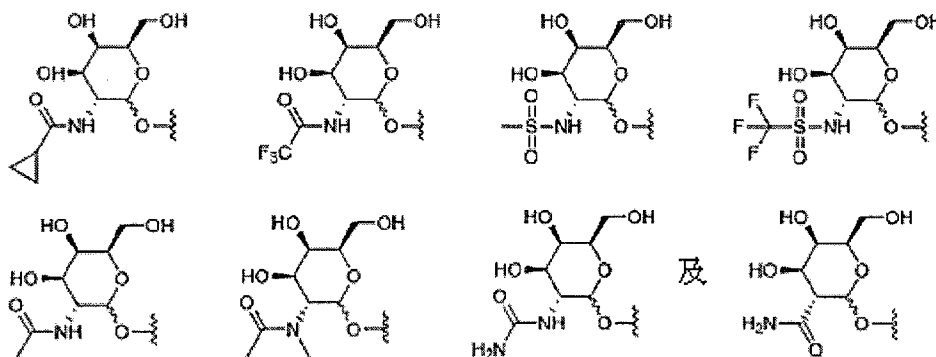
R^3 係氫或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 鹵烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷氧基及 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基，該 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：鹵基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 鹵烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 鹵烷氧基；

R^{10} 係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{F}$ ；且

R^{11} 係 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{F}$ 或 5 員雜環，該 5 員雜環視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：鹵基、羥基、羧基、胺基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 鹵烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基及 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 鹵烷氧基。

【0225】 在一個實施例中，每一醣獨立地選自由以下組成之群：



【0226】 在一個實施例中，每一醣獨立地係：



【0227】 在一個實施例中， T^1 及 T^2 中之一者不存在。

【0228】 在一個實施例中， T^1 及 T^2 二者不存在。

【0229】 在一個實施例中， T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及 T^6 中之每一者獨立地係不存在的或係具有 1 至 50 個碳原子之具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-或-S-置換，且其中 R^X 係氫或(C1-C6)烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：(C1-C6)烷氧基、(C3-C6)環烷基、(C1-C6)烷醯基、(C1-C6)烷醯基氧基、(C1-C6)烷氧基羰基、(C1-C6)烷基硫基、疊氮基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

【0230】 在一個實施例中， T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及 T^6 中之每一者獨立地係不存在的或係具有 1 至 20 個碳原子之具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-或-S-置換，且其中 R^X 係氫或(C1-C6)烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：(C1-C6)烷氧基、(C3-C6)環烷基、(C1-C6)烷醯基、(C1-C6)烷醯基氧基、(C1-C6)烷氧基羰基、(C1-C6)烷基硫基、疊氮基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

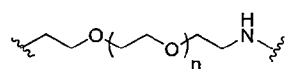
【0231】 在一個實施例中， T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及 T^6 中之每一者獨立地係不存在的或係具有 1 至 50 個碳原子之具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，或其鹽，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-或-NR^X-置換，且其中 R^X 係氫或(C1-C6)烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：鹵基、羥基及側氧基(=O)。

【0232】 在一個實施例中， T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及 T^6 中之每一者獨立地係不存在的或係具有 1 至 20 個碳原子之具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-置換，且其中烴鏈

視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：鹵基、羥基及側氧基(=O)。

【0233】 在一個實施例中， T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及 T^6 中之每一者獨立地係不存在的或係具有 1 至 20 個碳原子之具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由-O-置換，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)選自以下之取代基取代：鹵基、羥基及側氧基(=O)。

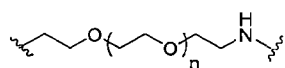
【0234】 在一個實施例中， T^3 、 T^4 、 T^5 及 T^6 中之至少一者係：



其中：

$$n = 1, 2, 3.$$

【0235】 在一個實施例中， T^3 、 T^4 、 T^5 及 T^6 中之每一者獨立地選自由以下組成之群：



其中：

$$n = 1, 2, 3.$$

【0236】 在一個實施例中， T^1 及 T^2 中之至少一者係甘胺酸

【0237】 在一個實施例中， T^1 及 T^2 中之每一者係甘胺酸。

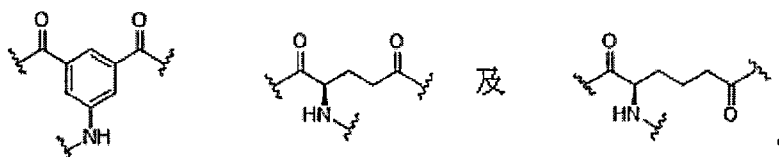
【0238】 在一個實施例中， B^1 係包含 1 至 15 個原子之三價基團且共價鍵結至 L^1 、 T^1 及 T^2 。

【0239】 在一個實施例中， B^1 係包含 1 至 10 個原子之三價基團且共價鍵結至 L^1 、 T^1 及 T^2 。

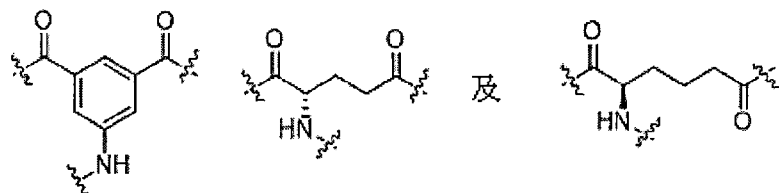
【0240】 在一個實施例中， B^1 包含(C₁-C₆)烷基。

【0241】 在一個實施例中， B^1 包含 C₃₋₈ 環烷基。

- 【0242】 在一個實施例中，B¹ 包含矽基。
- 【0243】 在一個實施例中，B¹ 包含 D-胺基酸或 L-胺基酸。
- 【0244】 在一個實施例中，B¹ 包含醴。
- 【0245】 在一個實施例中，B¹ 包含磷酸酯基團。
- 【0246】 在一個實施例中，B¹ 包含磷醯基基團。
- 【0247】 在一個實施例中，B¹ 包含芳基。
- 【0248】 在一個實施例中，B¹ 包含苯基環。
- 【0249】 在一個實施例中，B¹ 係苯基環。
- 【0250】 在一個實施例中，B¹ 係 CH。
- 【0251】 在一個實施例中，B¹ 包含雜芳基。
- 【0252】 在一個實施例中，B¹ 係選自由以下組成之群：



- 【0253】 在一個實施例中，B¹ 係選自由以下組成之群：



- 【0254】 在一個實施例中，B² 係包含 1 至 15 個原子之三價基團且共價鍵結至 L¹、T¹ 及 T²。

- 【0255】 在一個實施例中，B² 係包含 1 至 10 個原子之三價基團且共價鍵結至 L¹、T¹ 及 T²。

- 【0256】 在一個實施例中，B² 包含(C₁-C₆)烷基
- 【0257】 在一個實施例中，B² 包含 C₃₋₈ 環烷基。
- 【0258】 在一個實施例中，B² 包含矽基。

【0259】 在一個實施例中， B^2 包含 D-胺基酸或 L-胺基酸。

【0260】 在一個實施例中， B^2 包含醌。

【0261】 在一個實施例中， B^2 包含磷酸酯基團。

【0262】 在一個實施例中， B^2 包含磷酸酯基團。

【0263】 在一個實施例中， B^2 包含芳基。

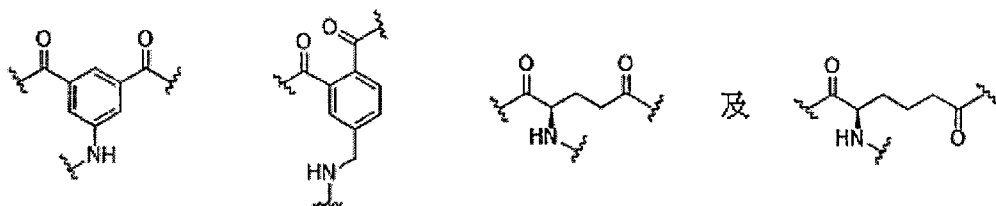
【0264】 在一個實施例中， B^2 包含苯基環。

【0265】 在一個實施例中， B^2 係苯基環。

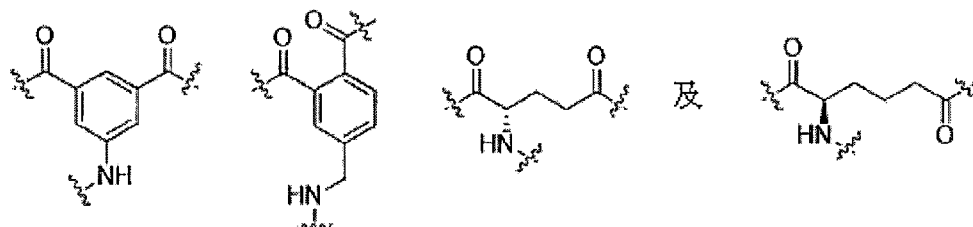
【0266】 在一個實施例中， B^2 係 CH。

【0267】 在一個實施例中， B^2 包含雜芳基。

【0268】 在一個實施例中， B^2 係選自由以下組成之群：



【0269】 在一個實施例中， B^2 係選自由以下組成之群：



或其鹽。

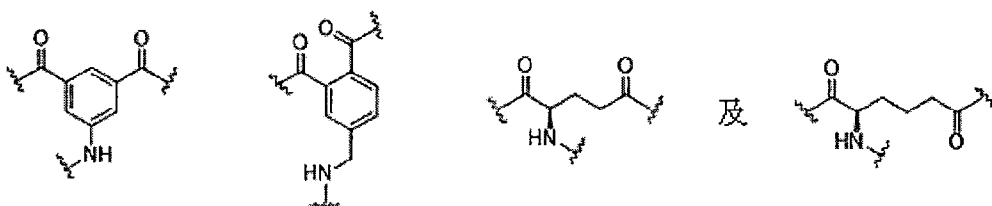
【0270】 在一個實施例中， B^3 係包含 1 至 15 個原子之三價基團且共價鍵結至 L^1 、 T^1 及 T^2 。

【0271】 在一個實施例中， B^3 係包含 1 至 10 個原子之三價基團且共價鍵結至 L^1 、 T^1 及 T^2 。

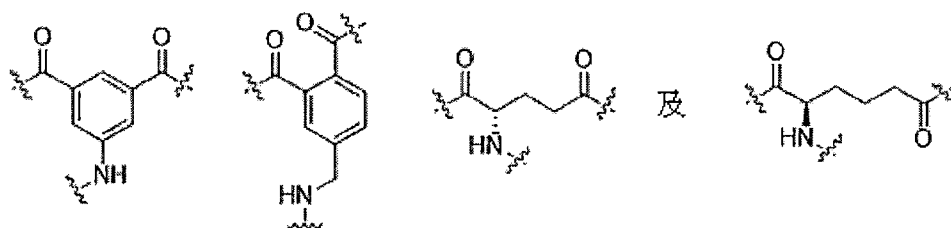
【0272】 在一個實施例中， B^3 包含 (C_1-C_6) 烷基。

【0273】 在一個實施例中， B^3 包含 C_{3-8} 環烷基。

- 【0274】 在一個實施例中， B^3 包含矽基。
- 【0275】 在一個實施例中， B^3 包含 D-胺基酸或 L-胺基酸。
- 【0276】 在一個實施例中， B^3 包含醣。
- 【0277】 在一個實施例中， B^3 包含磷酸酯基團。
- 【0278】 在一個實施例中， B^3 包含磷酸酯基團。
- 【0279】 在一個實施例中， B^3 包含芳基。
- 【0280】 在一個實施例中， B^3 包含苯基環。
- 【0281】 在一個實施例中， B^3 係苯基環。
- 【0282】 在一個實施例中， B^3 係 CH。
- 【0283】 在一個實施例中， B^3 包含雜芳基。
- 【0284】 在一個實施例中， B^3 係選自由以下組成之群：



- 【0285】 在一個實施例中， B^3 係選自由以下組成之群：

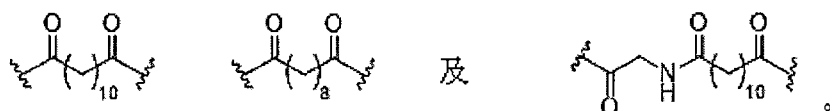


或其鹽。

- 【0286】 在一個實施例中， L^1 及 L^2 獨立地係具有 1 至 50 個碳原子之二價、具支鏈或無支鏈、飽和或不飽和的烴鏈，其中烴鏈中之一或多個(例如，1、2、3 或 4 個)碳原子視情況由 -O-、 $-NR^X$ -、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X$ -或 -S-置換，且其中 R^X 係氫或(C1-C6)烷基，且其中烴鏈視情況經一或多個(例如，1、2、3 或 4

個)選自以下之取代基取代：(C1-C6)烷氧基、(C3-C6)環烷基、(C1-C6)烷醯基、(C1-C6)烷醯基氧基、(C1-C6)烷氧基羰基、(C1-C6)烷基硫基、疊氮基、氰基、硝基、鹵基、羥基、側氧基(=O)、羧基、芳基、芳基氧基、雜芳基及雜芳基氧基。

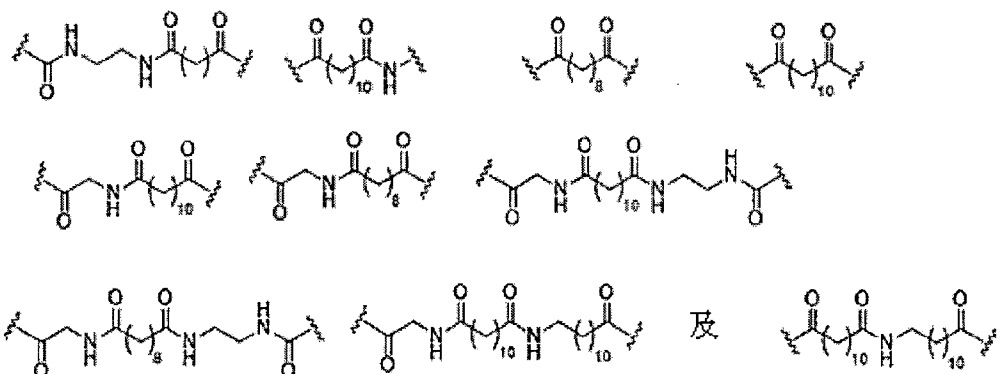
【0287】 在一個實施例中， L^1 係選自由以下組成之群：



或其鹽。

【0288】 在一個實施例中， L^1 係經由選自由以下組成之群之鍵聯連接至 B^1 ：-O-、-S-、-(C=O)-、-(C=O)-NH-、-NH-(C=O)、-(C=O)-O-、-NH-(C=O)-NH- 或 -NH-(SO₂)-。

【0289】 在一個實施例中， L^1 係選自由以下組成之群：



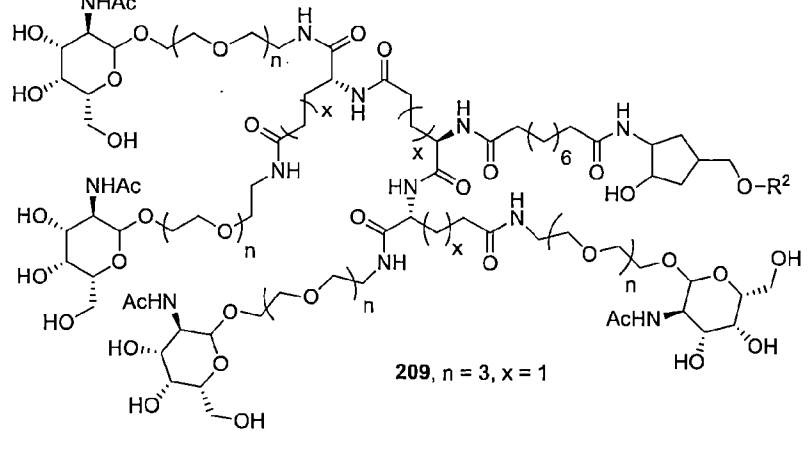
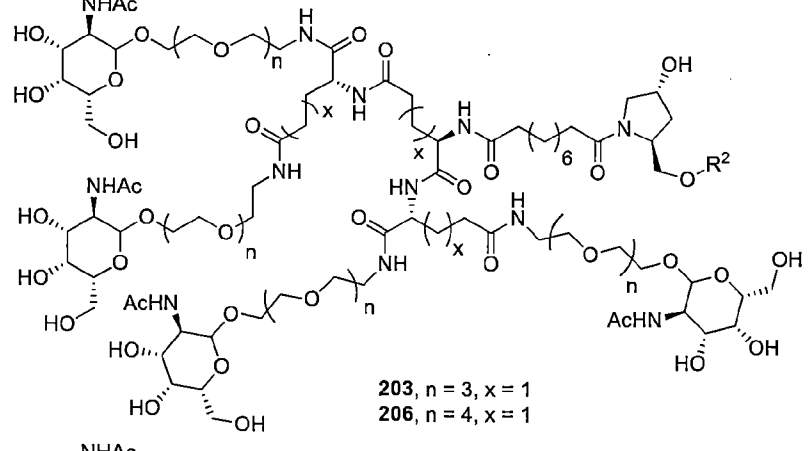
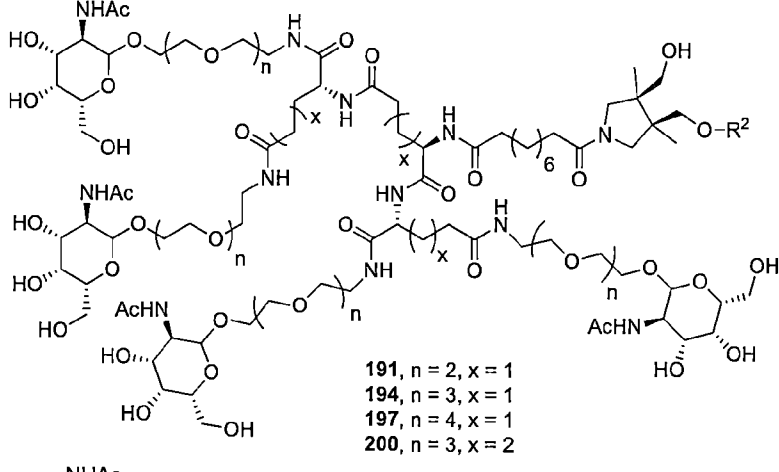
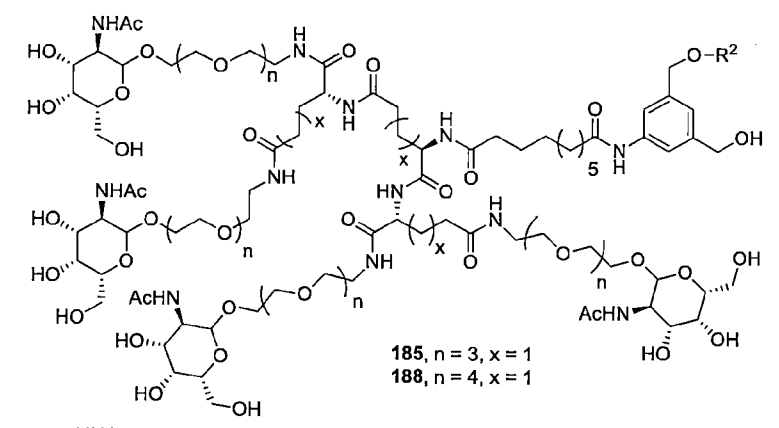
【0290】 在一個實施例中， L^2 係經由-O-連接至 R^2 。

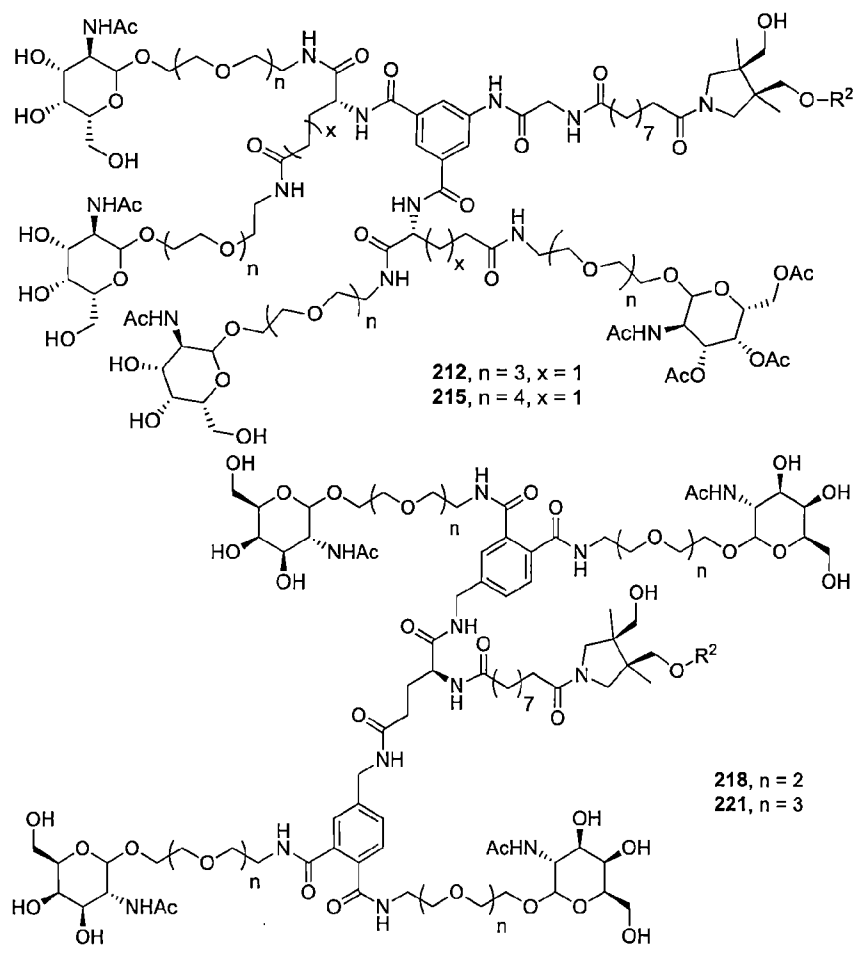
【0291】 在一個實施例中， L^2 係視情況經羥基取代之 C_{1-4} 伸烷基-O-。

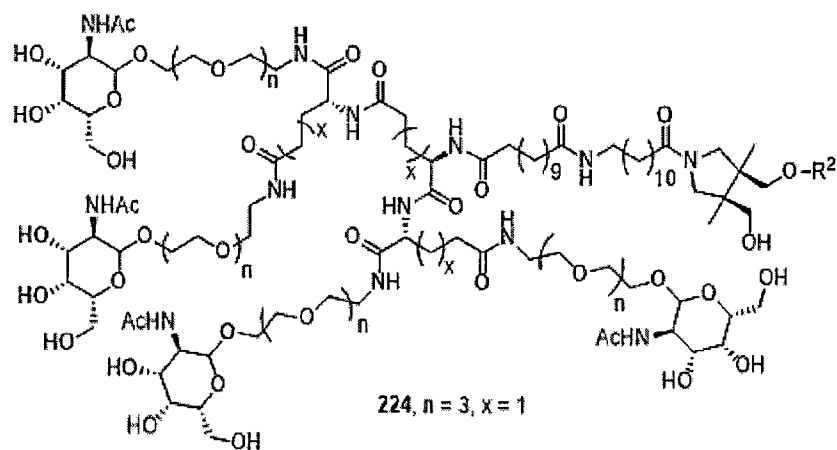
【0292】 在一個實施例中， L^2 係經由-O-連接至 R^2 。

【0293】 在一個實施例中， L^2 不存在。

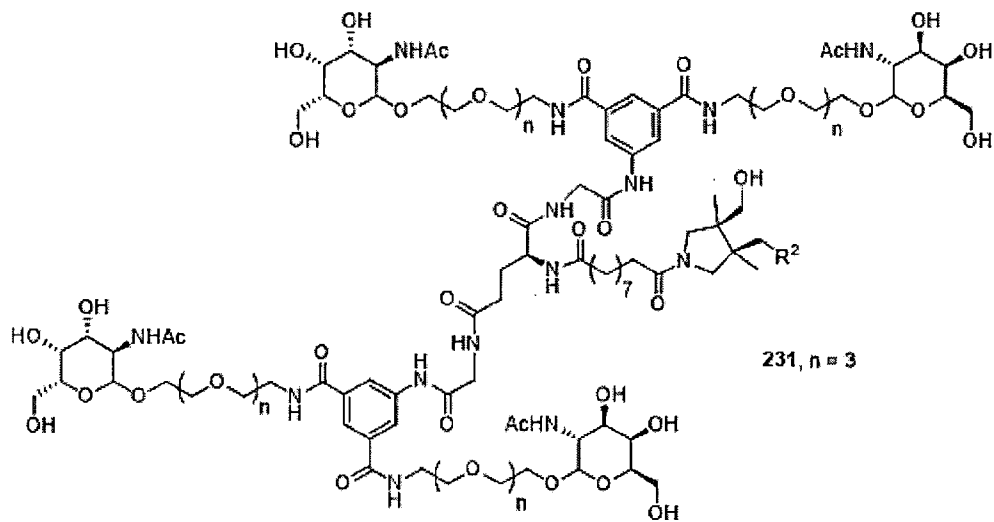
【0294】 在一個實施例中，本發明提供選自由以下組成之群之化合物或鹽：





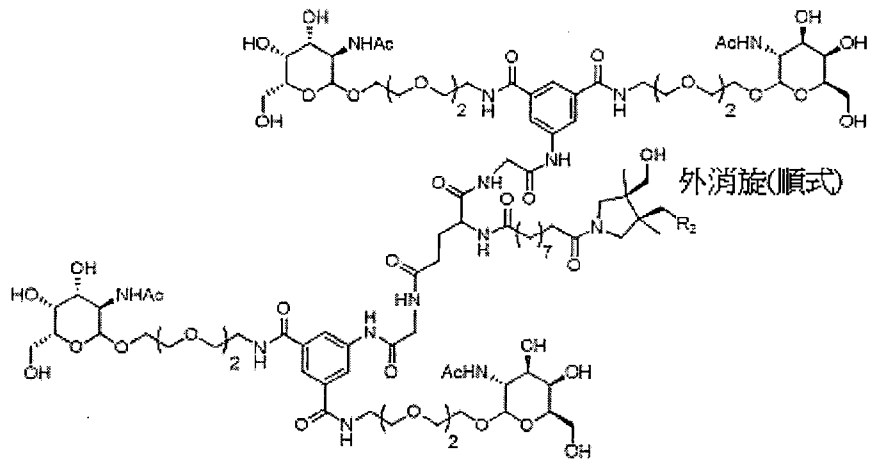


及



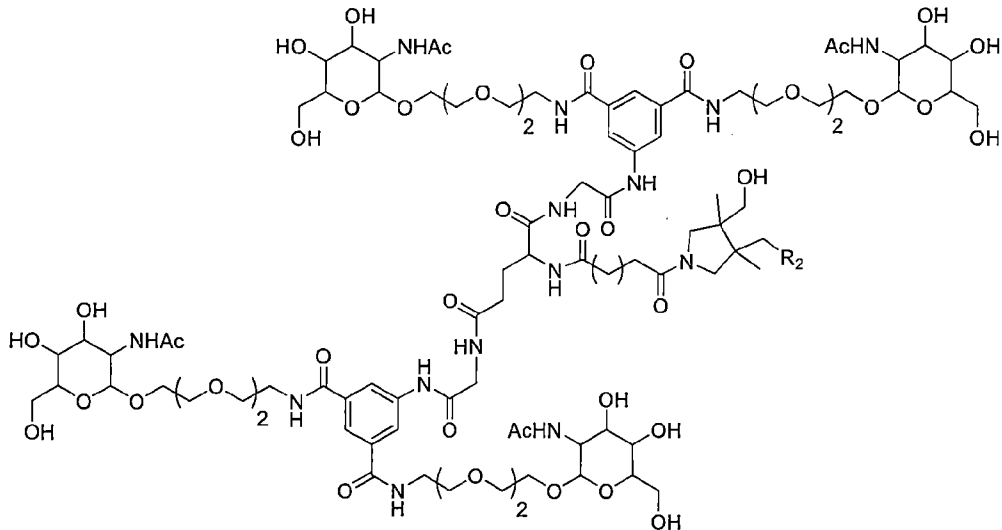
及其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子。

【0295】 在一個實施例中，本發明提供下式之化合物：



或其鹽，其中 R^2 係核酸。

【0296】 在一個實施例中，本發明提供下式之化合物：

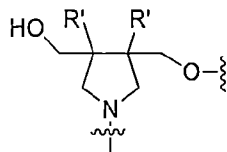


或其鹽，其中 R^2 係核酸。

【0297】 在一個實施例中，核酸分子(例如，siRNA)係經由有義鏈 3'-末端處之磷酸酯之氧附接至化合物之剩餘部分。

【0298】 在一個實施例中，皮下投與該化合物或鹽。

【0299】 當化合物包含下式之基團時：



環上存在四種可能的立體異構物(兩種順式及兩種反式)。除非另有說明，否則本

發明之化合物包括關於此一環之所有四種立體異構物。在一個實施例中，兩個 R'基團呈順式構象。在一個實施例中，兩個 R'基團呈反式構象。

【0300】 本發明之一個態樣係核酸-脂質粒子，其包含：

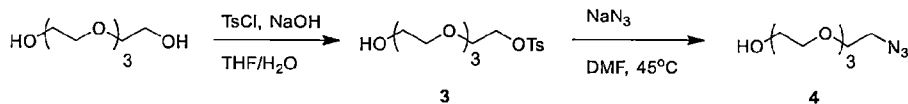
- (a) 一或多個選自表 1 之雙鏈 siRNA 分子之雙鏈 siRNA 分子；
- (b) 陽離子脂質；及
- (c) 非陽離子脂質。

實例

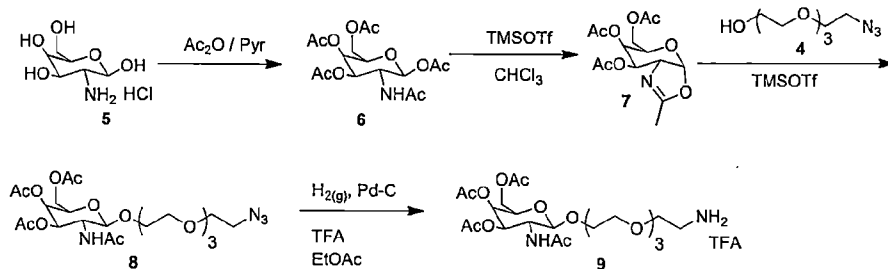
【0301】 將藉助具體實例更詳細地闡述本發明。以下實例係出於了闡釋目的而提供的，且並非意欲以任何方式限制本發明。熟悉此項技術者將容易地認識到可以改變或修改各個非關鍵參數以產生基本上相同的結果。應該理解在一個實施例中，寡核苷酸係如表 1 所述之雙鏈 siRNA 分子。

實例 1. 合成偶聯物 1

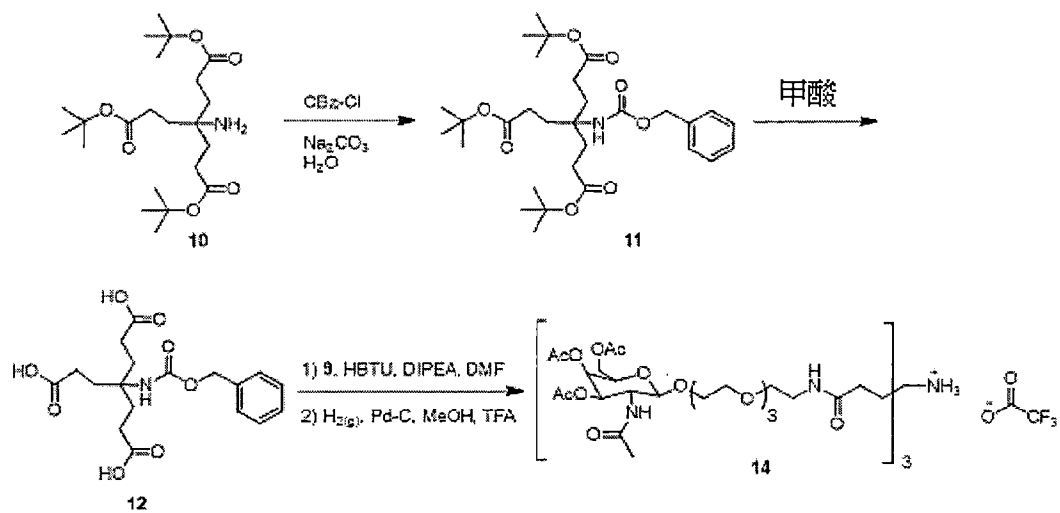
方案 1.



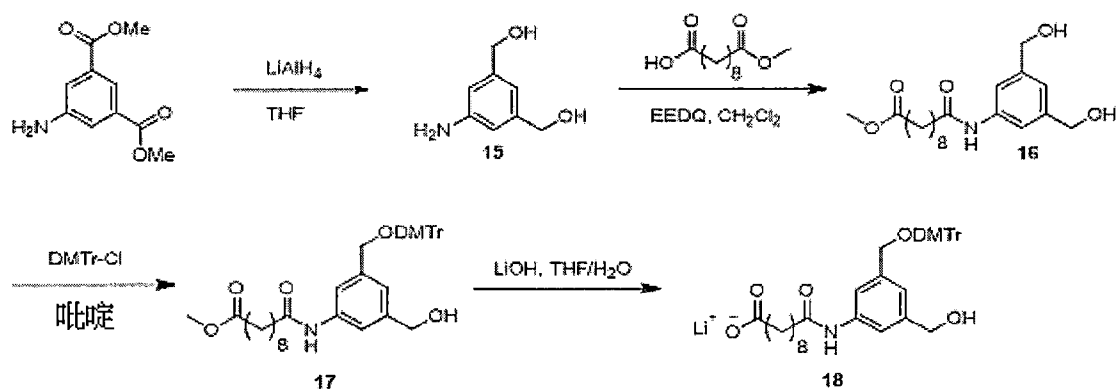
方案 2.



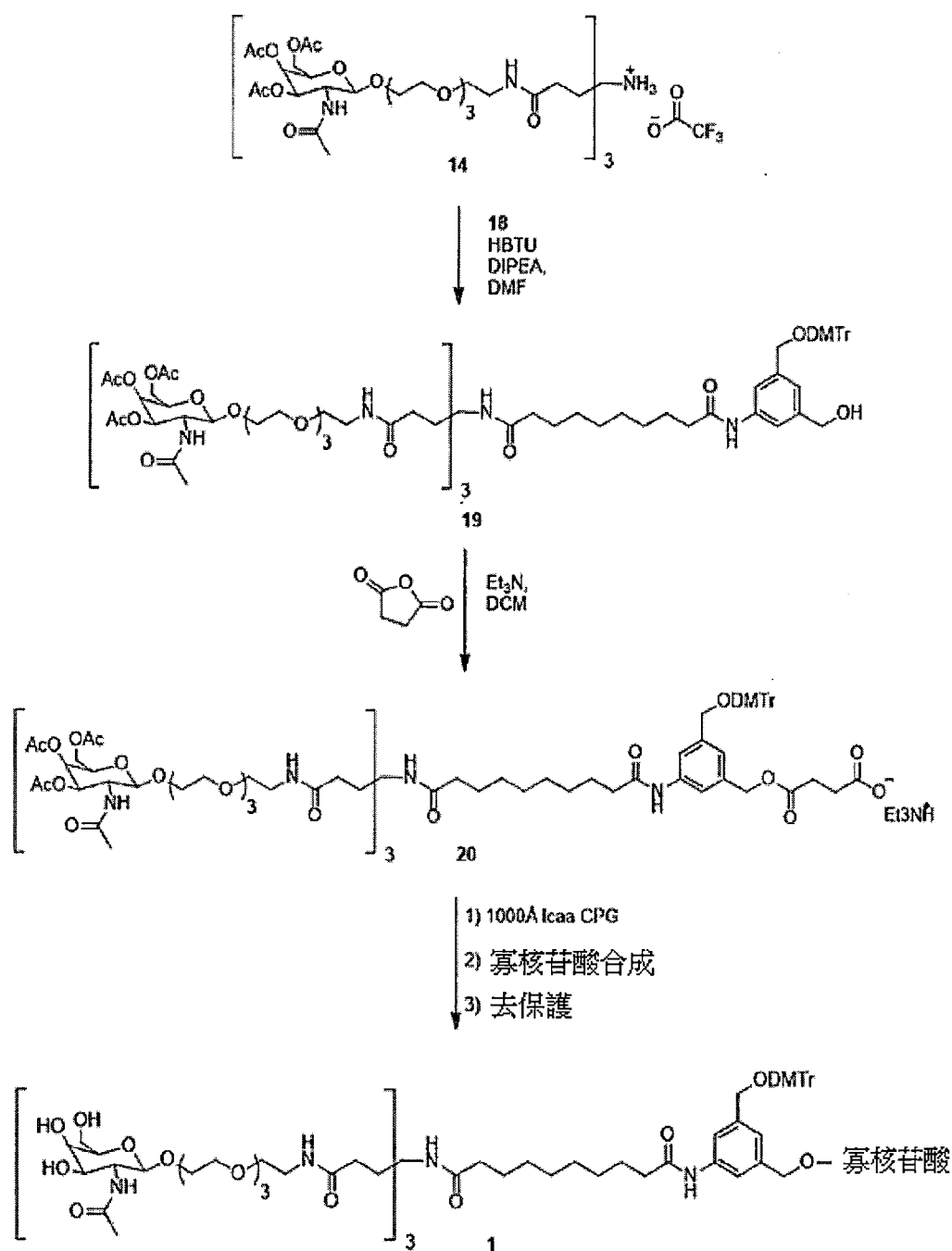
方案 3.



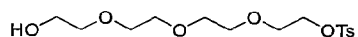
方案 4.



方案 5.



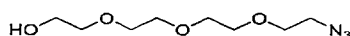
步驟 1. 製備 4-甲基苯磺酸 2-(2-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯 3



【0302】 將四甘醇(934 g, 4.8 mol)於 THF (175mL)及 NaOH 水溶液(5M, 145 mL)中之溶液冷卻(0°C)並用溶解於 THF (605 mL)中之對甲苯磺醯氯(91.4 g, 480 mmol)處理, 且然後攪拌 2 小時(0°C)。將反應混合物用水(3L)稀釋並用 CH₂Cl₂ (3x

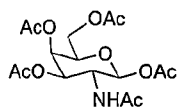
500mL)萃取。將合併之萃取物用水及鹽水洗滌，然後乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮以得到淺黃色油狀 4-甲基苯磺酸 2-(2-(2-(2-羥基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯 **3** (140 g, 84%)。R_f (0.57, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 2. 製備 2-(2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 **4**



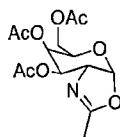
【0303】 將 **3** (140 g, 403 mmol)於 DMF (880 mL)中之溶液用疊氮化鈉(131 g, 2.02 mol)處理並加熱(45°C)過夜。在減壓下去除大部分 DMF，並且將殘餘物溶解於 CH₂Cl₂ (500 mL)中並用鹽水(3x 500 mL)洗滌，然後乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。使殘餘物穿過短二氧化矽床(5% MeOH-CH₂Cl₂)並濃縮以產生黃色油狀 2-(2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 **4** (65g, 74%)。R_f (0.56, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 3. 製備全乙醯化半乳糖胺 **6**



【0304】 用乙酸酐(1.25 L, 13.2 mol)將於吡啶(1.5 L)中之 D-半乳糖胺鹽酸鹽 **5** (250 g, 1.16 mol)處理 45 分鐘。在攪拌過夜後，將反應混合物分為三個 1 L 部分。將每一 1 L 部分傾倒至 3 L 冰水中，並混合 1 小時。在混合後，將固體濾掉，合併，經液氮冷凍，且然後凍乾 5 天以產生白色固體狀全乙醯化半乳糖胺 **6** (369.4 g, 82%)。R_f (0.58, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

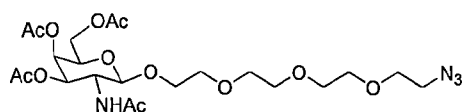
步驟 4. 製備(3aR,5R,6R,7R,7aR)-二乙酸 5-(乙醯氧基甲基)-2-甲基-3a,6,7,7a-四氫-5H-嘓喃并[3,2-d]噁唑-6,7-二基酯 **7**



【0305】 將全乙醯化半乳糖胺 **6** (8.45 g, 21.7 mmol)於 CHCl₃ (320 mL)中之溶液

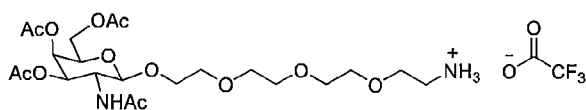
用 TMSOTf (4.32 mL, 23.9 mmol) 逐滴處理。在攪拌(1.5 h, 40°C)後，將反應物藉由添加三乙胺(5 mL)淬滅並濃縮至乾燥以得到淺黃色玻璃狀化合物 **7** (7.2 g, 定量)。該產物不經過進一步純化即使用。Rf (0.59, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 5. 製備 (2R,3R,4R,5R,6R)- 二乙酸 5-乙醯胺基-2-(乙醯氧基甲基)-6-(2-(2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)四氫-2H-嘓喃-3,4-二基酯 **8**



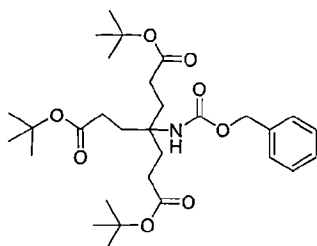
【0306】 將化合物 **7** (7.2 g, 21.7 mmol) 及 2-(2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 **4** (2.65 g, 15.2 mmol) 自甲苯(150 mL)共沸(3x)以去除痕量的水。將經乾燥材料溶解於 1,2-二氯乙烷(150 mL)中，冷卻(約 5°C)並用 TMSOTf (784 μL, 4.34 mmol) 處理。在攪拌過夜後，將反應物藉由添加三乙胺(5 mL)淬滅並濃縮。將殘餘物藉由層析(1% → 5% MeOH-CH₂Cl₂)純化以得到褐色油狀 **8** (7.12 g, 85%)。Rf (0.3, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 6. 製備 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-2,2,2-三氟乙酸 3-乙醯胺基-4,5-二乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)四氫-2H-嘓喃-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-銨 **9**



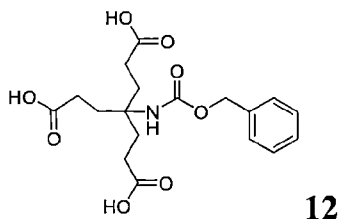
【0307】 將疊氮化物 **8** (7.12 g, 13 mmol) 於 EtOAc (150 mL) 及三氟乙酸(2 mL) 中之溶液用炭載鈦(1.5 g, 10% w/w 濕基)處理。然後將反應混合物用氫吹掃並劇烈攪拌過夜。在用氫吹掃後，藉助 Celite 過濾混合物，用 MeOH 沖洗。將濾液濃縮並經由層析(5% → 10% → 20% MeOH-CH₂Cl₂)純化以得到褐色油狀 **9** (5.8 g, 72%)。Rf (0.34, 15% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 7. 製備 4-(((苄氧基)羰基)胺基)-4-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)庚烷二油酸二第三丁基酯 11



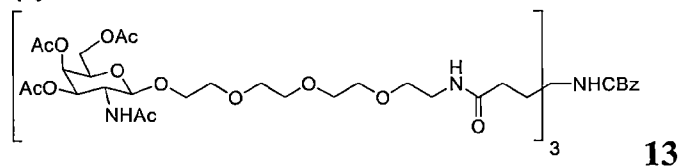
【0308】 向 4-胺基-4-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)庚烷二油酸二第三丁基酯 10 (13.5 g, 33 mmol)、25% Na_2CO_3 (水溶液) (150 mL) 及二氯甲烷 (300 mL) 之溶液中緩慢添加氯甲酸苄酯 (14 mL, 98 mmol)。將溶液在室溫下劇烈攪拌過夜 (16h)。完成後，添加其他二氯甲烷 (100 mL) 並分離二氯甲烷層。將水層用二氯甲烷 (2 x 100 mL) 萃取。將合併之二氯甲烷萃取物在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。分離出無色油狀產物 11，其不需進一步純化 (15.8 g, 88%)。Rf (0.7, 1:1 EtOAc-己烷)。

步驟 8. 製備 4-(((苄氧基)羰基)胺基)-4-(2-羧基乙基)庚二酸 12



【0309】 將 11 (15.6 g, 28.8 mmol) 於甲酸 (50 mL) 中之溶液在室溫下攪拌 2 小時。將溶液濃縮至乾燥並溶解於乙酸乙酯 (約 25 mL) 中。靜置後，產物結晶為無色固體。將固體過濾，用乙酸乙酯洗滌並風乾以得到無色固體形式之 12 (10.2 g, 93%)。Rf (0.1, 10% MeOH- CH_2Cl_2)。

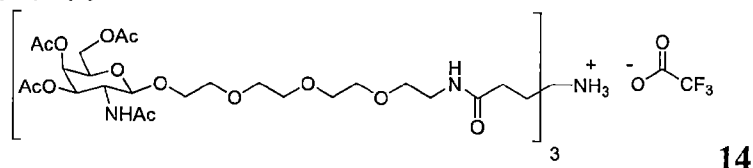
步驟 9. 製備化合物 13



【0310】 將 12 (793 mg, 2.08 mmol) 及 9 (5.8 g, 9.36 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶

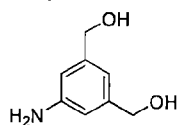
液用 BOP (3.67 g, 8.32 mmol)、然後用 *N,N*-二異丙基乙胺(4.31 mL, 25 mmol)處理。在攪拌過夜後，將混合物濃縮至乾燥並經受層析(1% → 2% → 5% → 10% → 15% MeOH-CH₂Cl₂)以得到 **13** (5.71 g [粗製], >100% - 含有不影響下一步驟之偶合副產物)。R_f (0.45, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 10. 製備化合物 14



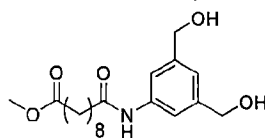
【0311】將化合物 **13** (5.7 g)溶解於 MeOH (150 mL)及 TFA (1.5 mL)中，並用炭載鈦(1 g, 10% w/w 濕基)處理。然後將反應混合物用氫吹掃並劇烈攪拌過夜。在用氫吹掃後，藉助 Celite 過濾混合物，用 MeOH 沖洗。將濾液濃縮並經由層析(5% → 10% → 20% MeOH-CH₂Cl₂)純化以得到褐色油狀 **14** (2.15 g, 56%經兩個步驟)。R_f (0.32, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 11. 製備(5-胺基-1,3-伸苯基)二甲醇 **15**



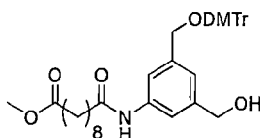
【0312】經 1 小時將 5-胺基間苯二甲酸二甲酯(20.0 g, 96 mmol)於 THF (350 mL)中之溶液逐滴添加至 3.75 當量 LiAlH₄ (13.6 g, 358 mmol)於 THF (440 mL)中之回流混合物中。將混合物在回流下再攪拌 2 小時，然後冷卻至室溫並藉由小心地添加 MeOH (27 mL)、然後水(40 mL)來淬滅。在將經淬滅混合物攪拌 2 小時後，將其過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物自 EtOAc 重結晶(2X)以得到褐黃色晶體形式之 **15** (10.2 g, 70%)。

步驟 12. 製備 10-((3,5-雙(經甲基)苯基)胺基)-10-側氧基癸酸甲酯 **16**



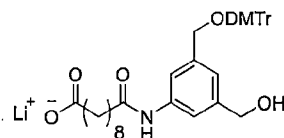
【0313】 將癸二酸甲酯(3.8 g, 17 mmol)、**15** (2.5 g, 17 mmol)及 EEDQ (8.1 g, 33 mmol)於 2:1 二氯甲烷/甲醇(200 mL)中之溶液在室溫下攪拌 2 小時。完成後，將溶液濃縮至乾燥。將所獲得之固體用二氯甲烷(50 mL)研磨並過濾。將固體用冷二氯甲烷沖洗並風乾以得到無色固體狀 **16** (4.3 g, 72%)。Rf (0.33, EtOAc)。

步驟 13. 製備 10-((3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(經甲基)苯基)胺基)-10-側氧基癸酸甲酯 **17**



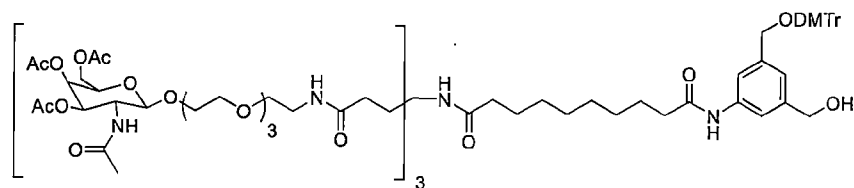
【0314】 向 **16** (4.3 g, 12 mmol)於吡啶(50 mL)中之溶液中添加 4,4'-(氯(苯基)亞甲基)雙(甲氧基苯) (4.1 g, 12 mmol)。將該溶液在氮下在室溫下攪拌過夜。完成後，將溶液濃縮至乾燥並將殘餘物藉由管柱層析(0.5% → 0.75% → 1% → 1.5% MeOH-CH₂Cl₂)純化以得到黃色固體狀 **17** (2.9 g, 35%)。Rf (0.6, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 14. 製備 10-((3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(經甲基)苯基)胺基)-10-側氧基癸酸鋰 **18**



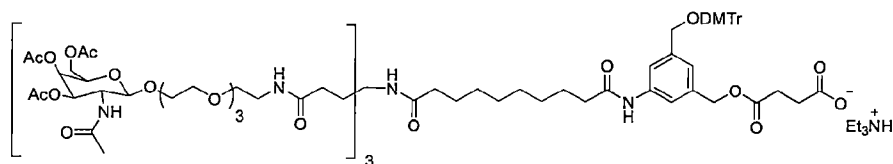
【0315】 向 **17** (2.9 g, 4.3 mmol)於 THF (60 mL)中之溶液中添加水(15 mL)及氫氧化鋰(112 mg, 4.7 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將溶液濃縮以去除 THF。將剩餘的水溶液在液氮上急速冷凍並凍乾過夜以得到無色固體(2.9 g, 定量)。Rf (0.3, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 15. 製備化合物 **19**



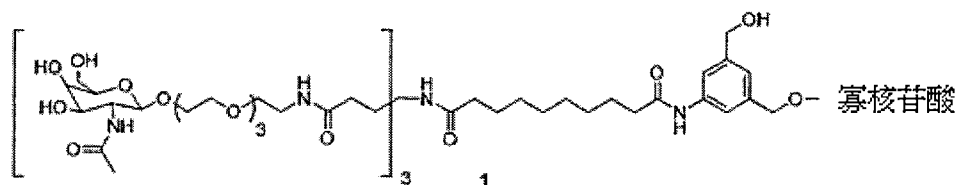
【0316】 向 14 (454 mg, 0.67 mmol) · 18 (1.25 g, 0.67 mmol) 及 HBTU (381 mg, 1.0 mmol) 於無水 DMF (25 mL) 中之溶液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.35 mL, 2.0 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將溶液傾倒至乙酸乙酯 (250 mL) 中並用鹽水 (3 x 200 mL) 洗滌。將乙酸乙酯層在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由管柱層析 (5% → 7.5% → 10% → 15% 於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH) 純化，得到淺橙色泡沫狀 **19** (1.5 g, 94%)。R_f (0.25, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 16. 製備化合物 20



【0317】 將化合物 **19** (1.5 g, 0.6 mmol)、琥珀酸酐 (120 mg, 1.2 mmol)、DMAP (220 mg, 1.8 mmol) 及三甲胺 (250 μL, 1.8 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (50 mL) 中之溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將溶液濃縮至乾燥並藉助短二氧化矽塞 (100% CH₂Cl₂ → 15% 於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH) 過濾以得到淡米色泡沫狀產物 **20** (1.1 g, 70%)。質量 *m/z* (ES-TOF MS) 727.7 [M + 3H - DMTr]⁺, 1091.1 [M + 2H - DMTr]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.41 (br s, 1H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.24-7.08 (br s, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.90-6.80 (m, 7H), 5.31 (d, 3H, *J* = 2.7 Hz), 5.12 (s, 2H), 5.06 (dd, 3H, *J* = 11.2, 3.2 Hz), 4.78 (d, 3H, *J* = 8.5 Hz), 4.24-4.08 (m, 12H), 3.95-3.88 (m, 7H), 3.85-3.76 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.68-3.56 (m, 34H), 3.54-3.44 (m, 8H), 3.41-3.33 (m, 6H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.52-2.30 (m, 30H), 2.24-2.16 (m, 8H), 2.14 (s, 9H), 2.04 (s, 9H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.98 (s, 9H), 1.96 (s, 9H), 1.74-1.52 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 12H)。

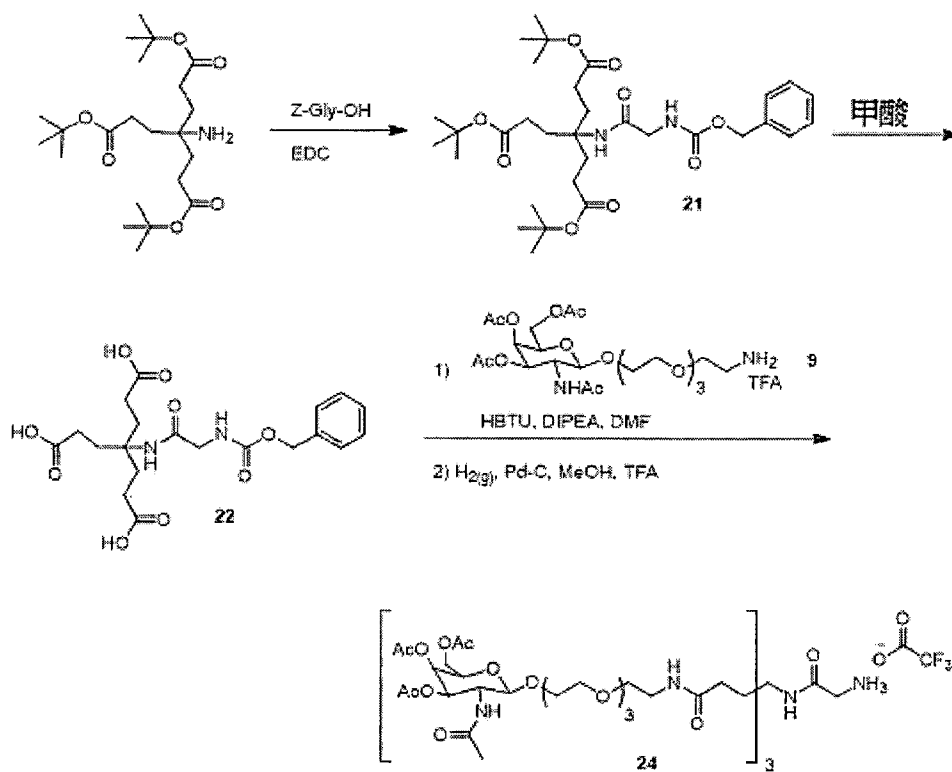
步驟 17. 製備偶聯物 1



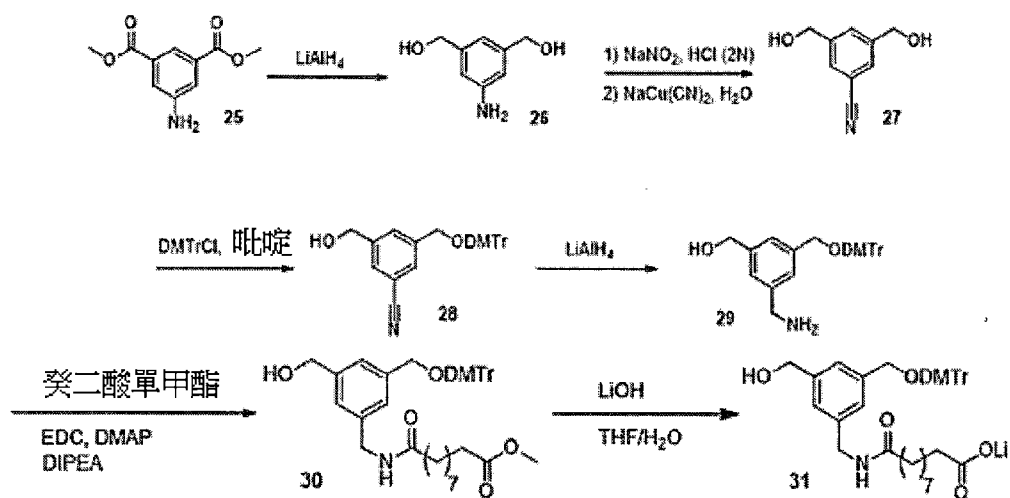
【0318】 使用標準醯胺偶合化學，將琥珀酸酯 **20** 負載至 1000Å LCAA (長鏈胺基烷基) CPG (可控微孔玻璃珠)上。將二異丙基碳二亞胺(52.6 μmol)、N-羥基琥珀醯亞胺(0.3 mg, 2.6 μmol)及吡啶(10 μL)於無水乙腈(0.3 mL)中之溶液中添加至於無水二氯甲烷(0.2 mL)中之 **20** (20.6 mg, 8 μmol)中。將此混合物添加至 LCAA CPG (183 mg)中。將懸浮液在室溫下輕輕混合物過夜。在 **20** 消失(HPLC)後，將反應混合物過濾並將 CPG 用各 1 mL 之二氯甲烷、乙腈、5%乙酸酐/5% N-甲基咪唑/5%吡啶於 THF 中之溶液、然後用 THF、乙腈及二氯甲烷洗滌。然後將 CPG 在高真空下乾燥過夜。藉由標準 DMTr 分析藉由 UV/Vis (504 nm)測得負載為 25 μmol/g。將所得 GalNAc 負載之 CPG 固體載體用於使用標準程序之自動寡核苷酸合成中。進行核苷酸去保護，隨後自固體載體去除(同時進行乙酸半乳糖胺去保護)得到 GalNAc-寡核苷酸偶聯物 **1** 作為代表性實例。

實例 2：合成偶聯物 34

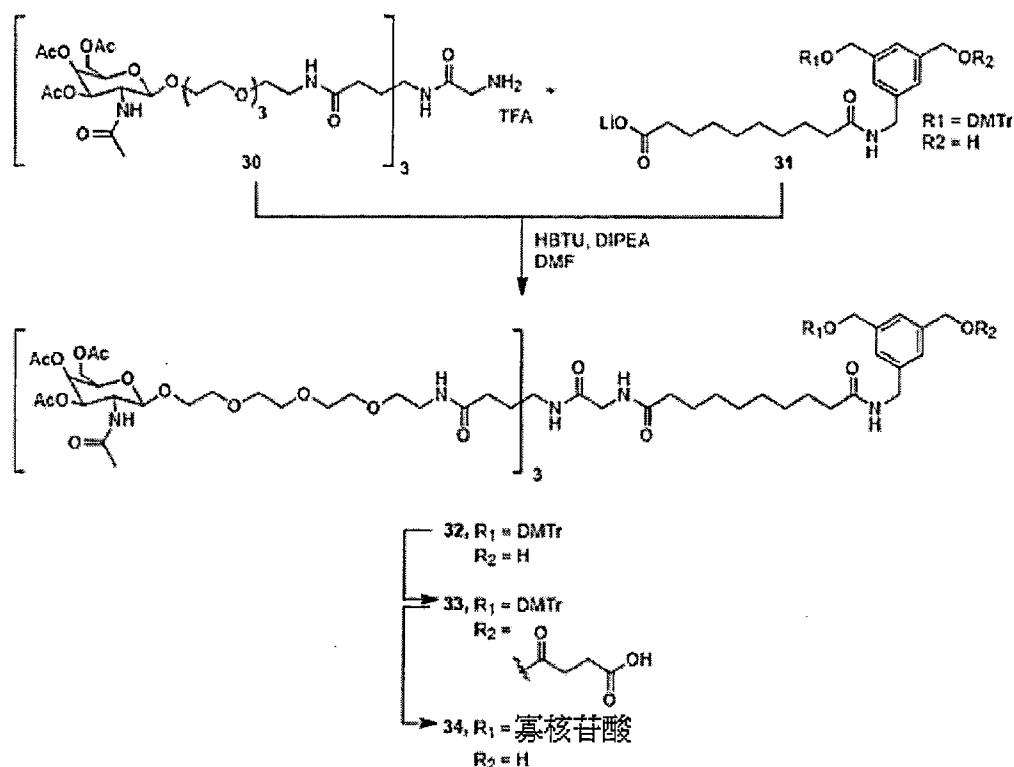
方案 6.



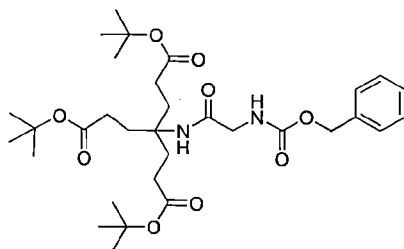
方案 7.



方案 8.

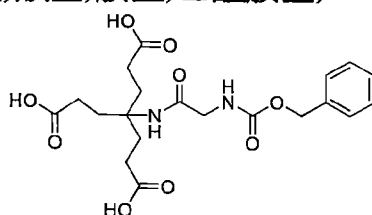


步驟 1. 製備 4-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)乙醯胺基)-4-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)庚二酸二第三丁基酯 21



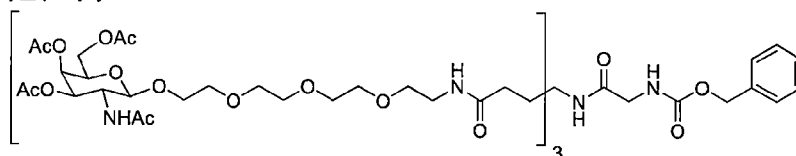
【0319】 將 4-胺基-4-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)庚二酸二第三丁基酯(25 g, 60 mmol)及 Z-甘胺酸(18.9 g, 90.2 mmol)於 CH₂Cl₂ (300 mL)中之溶液用 EDC (23 g, 120 mmol)、二異丙基乙胺(32 mL, 180 mmol)及 DMAP (Cat. 17 mg)連續處理。攪拌(16h)後，將反應混合物傾倒至 NaHCO₃ (飽和水溶液)中，用 CH₂Cl₂ 萃取，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮以得到非晶形固體狀 4-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)乙醯胺基)-4-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)庚二酸二第三丁基酯 21 並且不經進一步處理即使用(36 g, 定量)。R_f (0.85, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 2. 製備 4-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)乙醯胺基)-4-(2-羧基乙基)庚二酸 **22**



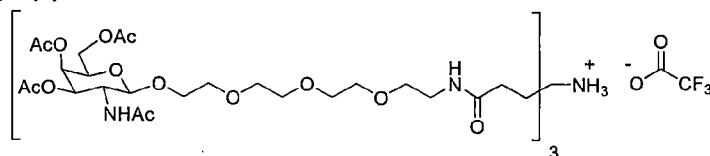
【0320】 將 4-(2-(((苄氧基)羰基)胺基)乙醯胺基)-4-(3-(第三丁氧基)-3-側氧基丙基)庚二酸二第三丁基酯 **21** (59.3mmol, 36g)之溶液在純淨甲酸(150mL)中攪拌 72 小時。完成後，在減壓下去除甲酸並將粗製固體在高真空下乾燥過夜以產生無色固體狀 **22** (15.9 g, 61%)。Rf (0.15, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 3. 製備化合物 **23**



【0321】 將 **22** (6.2 g, 14.1 mmol)及 2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-2,2,2-三氟乙酸 3-乙醯胺基-4,5-二乙醯氧基-6-(乙醯氧基甲基)四氫-2H-嘓喃-2-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-銨(35 g, 56.5 mmol)於 DMF (250mL)中之溶液用 BOP (25 g, 56.5 mmol)、然後 *N,N*-二異丙基乙胺(29 mL, 170 mmol)處理。在攪拌過夜後，將混合物濃縮至乾燥並經受層析(100% CH₂Cl₂ 至 15% MeOH-CH₂Cl₂)以得到化合物 **23** (24.6 g, 89%)。Rf (0.55, 15% MeOH-CH₂Cl₂)。

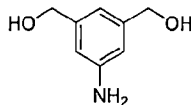
步驟 4. 製備化合物 **24**



【0322】 將化合物 **23** (24.6 g)溶解於 MeOH (200 mL)及 TFA (1.5 mL)中，並用氫吹掃。添加炭載鈣(1 g, 10% w/w 濕基)，然後將反應混合物用氫吹掃並劇烈攪拌過夜。完成後，將反應物用氫吹掃，藉助 Celite 過濾並用 MeOH 沖洗。將濾液濃縮並藉由矽膠 60 上之管柱層析(梯度：5% → 10% → 20% MeOH-CH₂Cl₂)純

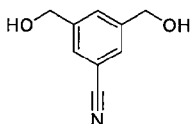
化以得到淺褐色黏性油狀 **24** (23 g) 。Rf (0.32, 10% MeOH-CH₂Cl₂) 。

步驟 5. 製備(5-胺基-1,3-伸苯基)二甲醇 **26**



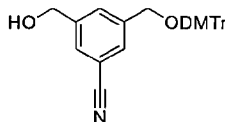
【0323】 使氫化鋁鋰(13.6 g, 358 mmol)於無水四氫呋喃(450 mL)中之懸浮液在氮氣氛下回流並用 5-胺基間苯二酸二甲酯 **25** (20 g, 96 mmol)於無水四氫呋喃(350 mL)中之溶液逐滴處理。在完成添加後，將混合物加熱至回流並再保持 2 小時。完成後，使溶液冷卻至室溫並藉由緩慢添加 MeOH (27 mL) 然後水(40 mL)來淬滅。在攪拌 2 小時後，將混合物過濾、濃縮並自 EtOAc 再結晶以產生灰白色晶體狀(5-胺基-1,3-伸苯基)二甲醇 **26** (10.2 g, 70%) 。Rf 0.5 (15% MeOH-CH₂Cl₂) 。

步驟 6. 製備 3,5-雙(羥甲基)苄腈 **27**



【0324】 使 **26** (5 g, 33 mmol)於 2N 鹽酸(100 mL)中之溶液冷卻至 0°C 並用硝酸鈉(3.53 g, 36mmol)於水(50 mL)中之冷溶液處理。將反應混合物在 ≤ 5°C 之溫度下維持 30min，然後用氰化銅(I) (3.19 g, 35.6mmol)及氰化鈉(3.53 g, 72mmol)於水(50 mL)中之溶液一次性處理。在室溫下攪拌過夜後，將混合物過濾，用二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取，濃縮且不經進一步純化即使用。獲得黃色固體狀二醇 3,5-雙(羥甲基)苄腈 **27** (2.19 g, 41%) 。Rf 0.75 (15% MeOH-CH₂Cl₂) 。

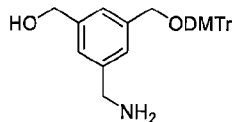
步驟 7. 製備 3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(羥甲基)苄腈 **28**



【0325】 將 3,5-雙(羥甲基)苄腈 **27** (538 mg, 3.3 mmol)於吡啶(14 mL)中之溶液用 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(1.17 g, 3.46 mmol)處理，並在室溫下攪拌過夜。一旦完成，將混合物濃縮且分散於乙醚(25 mL)中，過濾並濃縮。將粗製產物藉由

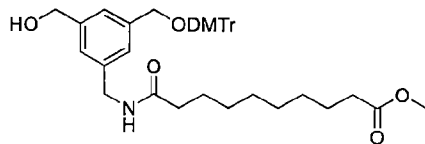
矽膠 60 之管柱層析(梯度：10%至 50% EtOAc-己烷)純化以產生黃色固體狀 **28** (725 mg, 47%)。Rf 0.5 (1:1 EtOAc-己烷)。

步驟 8. 製備(3-(胺基甲基)-5-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)苯基)甲醇 **29**



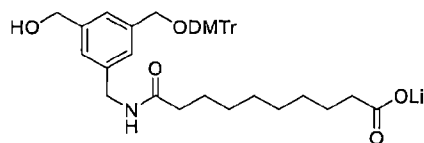
【0326】 使 **28** (100 mg, 0.22 mmol)於甲基四氫呋喃(5 mL)中之溶液冷卻至 0°C 並用氫化鋁鋰(0.64 mmol = 0.28mL 之 2.3M 於 MeTHF 中之溶液)緩慢處理。在攪拌 1 小時後 將反應物藉由添加甲醇(1 mL) 然後水(0.3 mL)淬滅 並攪拌 30min。將混合物過濾並濃縮以產生(3-(胺基甲基)-5-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)苯基)甲醇 **29** (78 mg, 77%)。Rf 0.15 (10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 9. 製備 10-((3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(經甲基)苄基)胺基)-10-側氧基癸酸甲酯 **30**



【0327】 將(3-(胺基甲基)-5-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-甲基)苯基)甲醇 **29** (78 mg, 0.17 mmol)及癸二酸單甲酯(38 mg, 0.17 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液用 EDC (48 mg, 0.25 mmol)、DMAP (cat., 5 mg)及二異丙基乙胺(57 μL, 0.33 mmol)連續處理。在攪拌(3.5 h)後 將反應混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)中。將碳酸氫鈉溶液用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將粗製物質藉由矽膠 60 上之管柱層析(梯度：2%至 5% MeOH-CH₂Cl₂)純化以得到黃色油狀 10-((3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(經甲基)苄基)胺基)-10-側氧基癸酸甲酯 **30** (57 mg, 53%)。Rf 0.45 (10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 10. 製備 10-((3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(羥甲基)苄基)胺基)-10-側氧基癸酸鋰 31

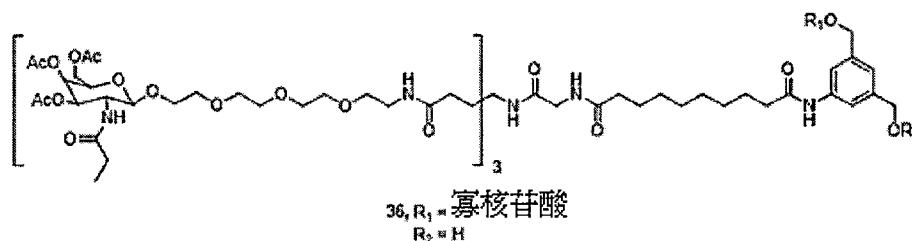


【0328】 將化合物 30 (188 mg, 0.28 mmol) 溶解於四氫呋喃(5 mL)中，並用 LiOH (7mg, 0.30 mmol) 於水(1 mL)中之溶液處理。完成後，在真空下去除四氫呋喃並將剩餘的水性混合物冷凍並凍乾以得到無色固體狀 10-((3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(羥甲基)苄基)胺基)-10-側氧基癸酸鋰 31 (180 mg, 99%)。Rf 0.45 (10% MeOH-CH₂Cl₂)。

步驟 11. 製備化合物 32、33 及 34

【0329】 嚴格根據用於合成化合物 19、20 及 1 之相同程序來製備化合物 32、33 及 34。

實例 3. 合成偶聯物 36

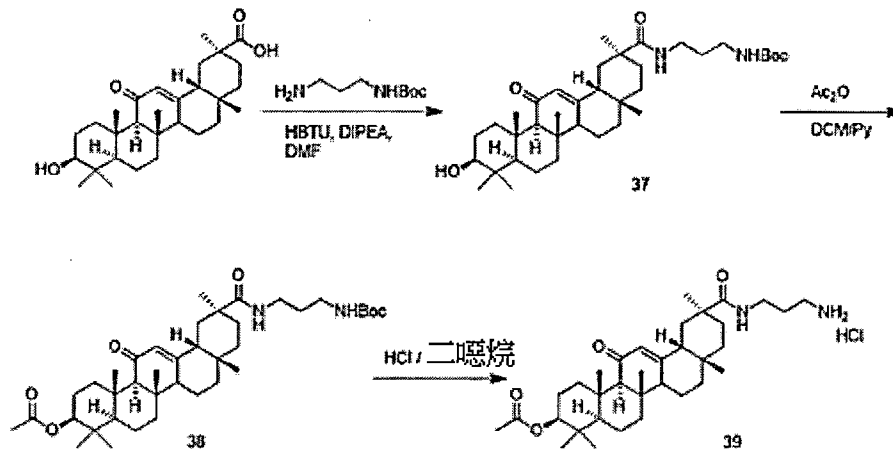


步驟 1. 製備偶聯物 36

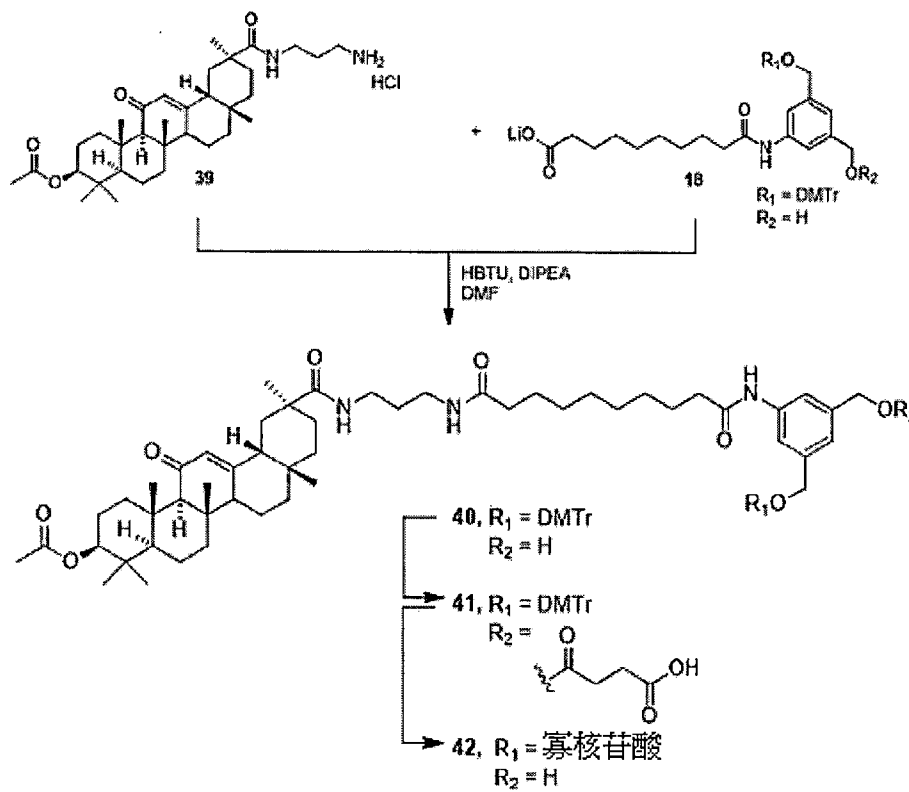
【0330】 使用與用於合成化合物 34 及所有相應中間體之一致程序來製備偶聯物 36。唯一的例外係其中使用丙酸酐代替乙酸酐之化合物 6 合成。

實例 4. 合成偶聯物 42

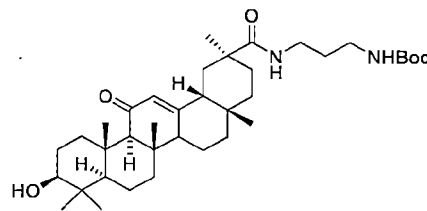
方案 9.



方案 10.



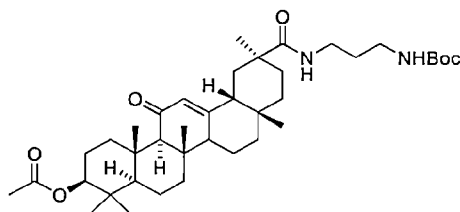
步驟 1. 製備化合物 37



【0331】 向 18β-甘草亭酸(2.5 g, 5.3 mmol)、(3-氨基丙基)胺基甲酸第三丁基酯

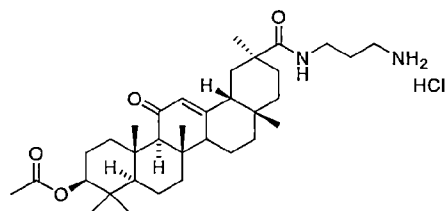
(1.1 g, 6.4 mmol)及 HBTU (3.0 g, 8.0 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(2.75 mL, 15.9 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將溶液在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物藉由矽膠 60 上之管柱層析(梯度：2% 至 5% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到無色固體狀產物(2.1 g, 63%)。

步驟 2. 製備化合物 38



【0332】 向 37 (2.1 g, 3.3 mmol)及三乙胺(3.5 mL, 10 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加乙酸酐(850 μL, 5.3 mmol)及 DMAP (5 mg)。將溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將溶液濃縮至乾燥並溶解於乙酸乙酯(100 mL)中，用水(100 mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以得到淺褐色泡沫狀物(1.9 g, 85%)。

步驟 3. 製備化合物 39



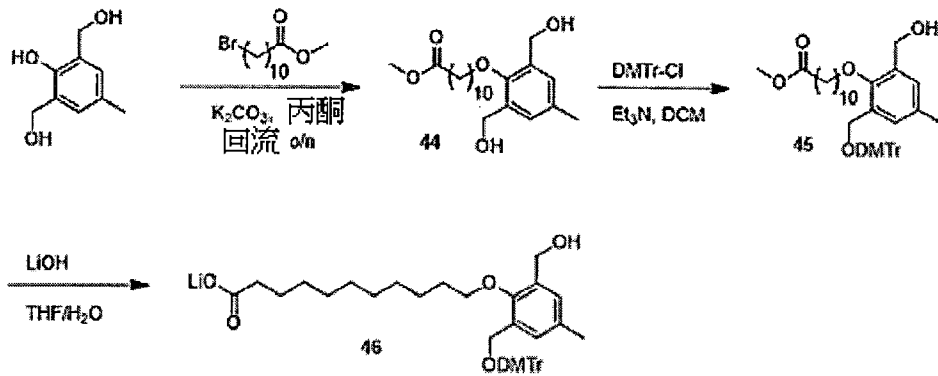
【0333】 向 38 (1.5 g, 2.3 mmol)於無水二噁烷(25 mL)中之溶液中添加 2M 於二噁烷中之氯化氫(25 mL)。將該溶液在室溫下攪拌過夜，然後在真空中濃縮至乾燥以得到淺褐色固體(1.3 g, 96%)。

步驟 4. 製備化合物 40、41 及 42

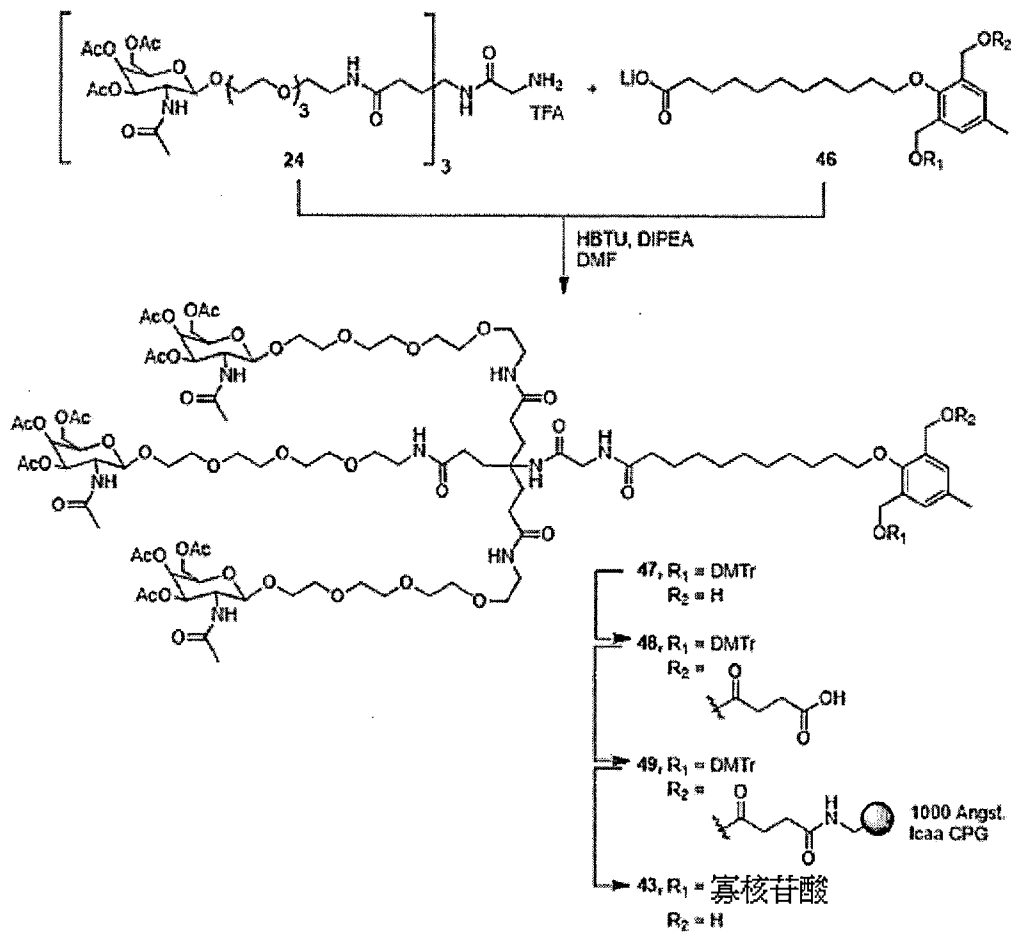
【0334】 嚴格根據用於合成化合物 19、20 及 1 之相同程序來製備化合物 40、41 及 42。

實例 5. 合成偶聯物 43

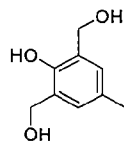
方案 11.



方案 12.



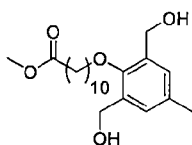
步驟 1. 製備 11-(2,6-雙(經甲基)-4-甲基苯氧基)十一烷酸甲酯 44



【0335】 將 2,6-雙(經甲基)-對甲酚(2.7 g, 16.3 mmol)、11-溴十一烷酸甲酯(5.0 g, 17.9 mmol)及碳酸鉀(4.5 g, 32.6 mmol)於丙酮(100 mL)中之溶液回流 16 小時。完

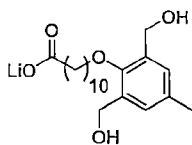
成後，將該溶液在真空中濃縮至乾燥，懸浮於乙酸乙酯(150 mL)中並用水(2 x 100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。將乙酸乙酯層在硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物藉由矽膠 60 上之管柱層析(梯度 100 % Hex → 50% EtOAc/Hex)純化以得到無色油狀 11-(2,6-雙(羥甲基)-4-甲基苯氧基)十一烷酸甲酯 **44** (1.6 g, 27%)。

步驟 2. 製備 11-(2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-6-(羥甲基)-4-甲基苯氧基)十一烷酸甲酯 **45**



【0336】 向 11-(2,6-雙(羥甲基)-4-甲基苯氧基)十一烷酸甲酯 **44** (1.5 g, 4.1 mmol) 於無水吡啶(20 mL)中之溶液中添加 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(1.4 g, 4.1 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將該溶液在真空中濃縮至乾燥並藉由矽膠 60 上之管柱層析(0.5 至 1%於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH)純化以得到淺黃色固體狀 11-(2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-6-(羥甲基)-4-甲基苯氧基)十一烷酸甲酯 **45** (1.1 g, 40%)。

步驟 3. 製備 11-(2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-6-(羥甲基)-4-甲基苯氧基)十一烷酸鋰 **46**



【0337】 向 11-(2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-6-(羥甲基)-4-甲基苯氧基)十一烷酸甲酯 **45** (1.1 g, 1.7 mmol) 於無水四氫呋喃(40 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(44 mg, 1.8 mmol)。將該溶液在真空下濃縮以去除所有四氫呋喃。將剩餘的水溶液在液氮上急速冷凍，然後凍乾過夜以得到淺粉色固體狀 11-(2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-6-(羥甲基)-4-甲基苯氧基)十一烷酸

鋰 46 (1.1 g, 94%)。

步驟 4. 製備化合物 47

【0338】 向 10 (1.33 g, 0.66 mmol)、46 (0.5 g, 0.73 mmol)、HBTU (400 mg, 1 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(25 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.35 mL, 2 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌過夜(18 小時)。完成後，在真空下去除溶劑並將殘餘物藉由矽膠上之管柱層析(梯度：100% CH₂Cl₂ - 5% - 10% - 15%於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH)純化以得到無色固體狀 47 (710 mg, 41%)。

步驟 5. 製備化合物 48

【0339】 向 47 (0.71 g, 0.3 mmol)、三乙胺(0.4 mL, 3.0 mmol)及聚苯乙烯-DMAP (3 mmol/g 負載, 200 mg, 0.6 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加琥珀酸酐 (60 mg, 0.6 mmol)。將溶液在室溫下攪拌過夜並在完成後過濾並在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物藉由矽膠 60 上之管柱層析(梯度 5%至 20%於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH)純化以得到淺黃色固體狀 48 (570 mg, 70%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.91 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 6H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.14 (m, 10H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 5.21 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 5.01 (s, 2H), 4.97 (dd, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 3H), 4.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 4.06-3.98 (m, 11H), 3.93-3.84 (m, 3H), 3.81-3.72 (m, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.65-3.46 (m, 38H), 3.40-3.35 (m, 6H), 3.20-3.16 (m, 6H), 2.56-2.44 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.10 (s, 9H), 2.04-1.96 (m, 6H), 1.89 (s, 9H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.77 (s, 9H), 1.54-1.34 (m, 4H), 1.28-1.10 (m, 12H),

步驟 6. 製備化合物 49

【0340】 向 48 (100 mg, 40 μmol)、*N*-羥基琥珀醯亞胺(30 mg/mL 於乙腈中之溶液, 50 μL, 13 μmol)、*N,N'*-二異丙基碳二亞胺(40 μL, 264 μmol)及吡啶(50 μL)於二氯甲烷(2 mL)及乙腈(3 mL)中之溶液中添加 1000 Å lcaa CPG (prime synthesis, 920 mg)。將該溶液在室溫下在軌道式震盪器上攪拌過夜。反應溶液之 TLC 分析

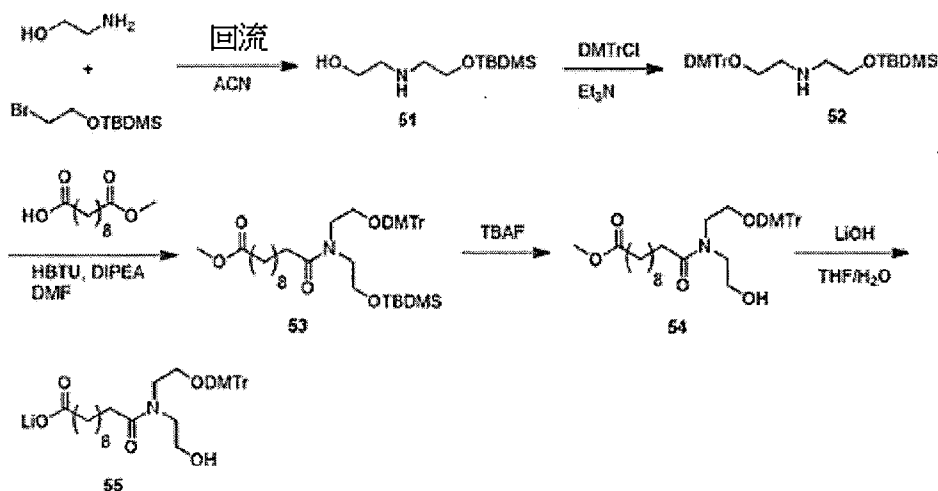
顯示僅部分消耗活化之 *N*-羥基琥珀酸酯，因此添加其他 CPG (500 mg)。將溶液再次攪拌過夜。完成後，將 CPG 過濾並用二氯甲烷(25 mL)、乙腈(25 mL)及四氫呋喃(25 mL)洗滌。將 CPG 上未反應之胺殘餘物藉由添加乙酸酐於乙腈(3 mL)中及 10% *N*-甲基咪唑/ 10%吡啶於四氫呋喃(3 mL)中之 1:1 溶液乙醯化(封端)。將懸浮液靜置 2 小時，然後過濾並用等份的四氫呋喃(25 mL)、乙腈(25 mL)及二氯甲烷(25 mL)沖洗。將負載之 CPG 49 在高真空下乾燥過夜。使用標準 DMT 負載分析(3%於 CH₂Cl₂ 中之三氯乙酸，UV-VIS, A₅₀₄)，測定配體負載效率為 22 μmol/g。

步驟 7. 製備偶聯物 43

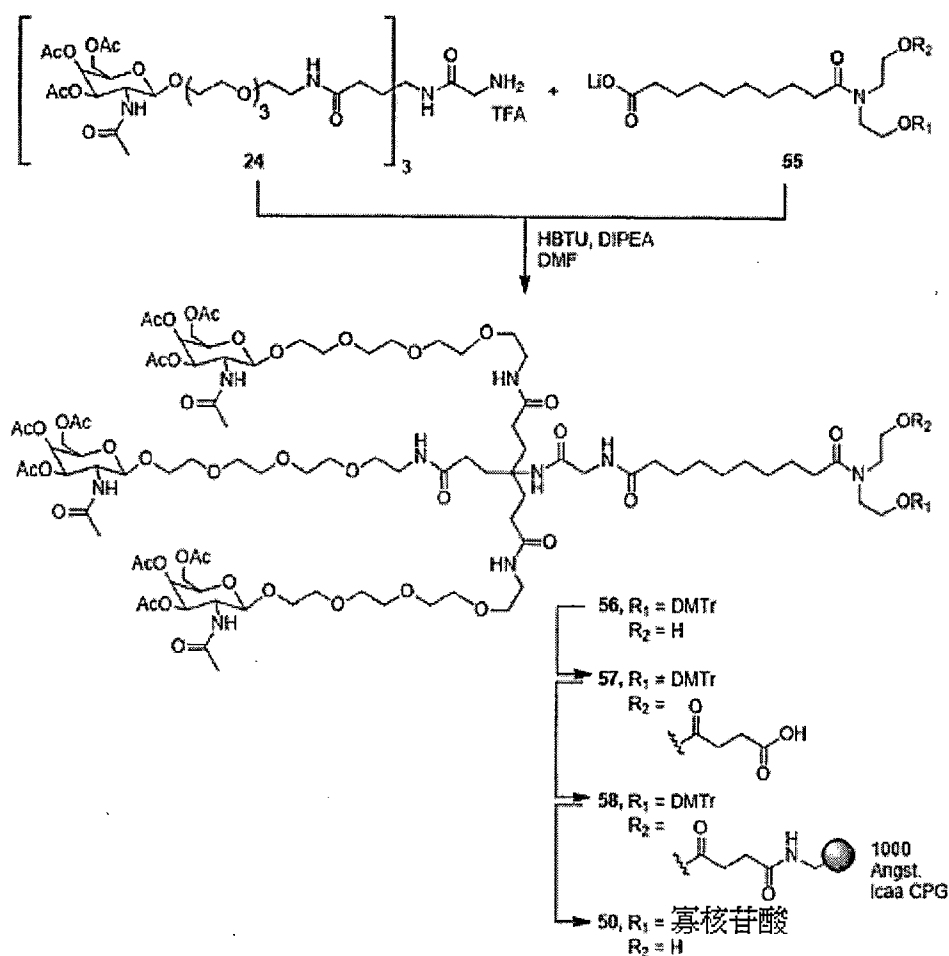
【0341】 將所得 GalNAc 負載之 CPG 固體載體 49 用於使用標準程序之自動寡核苷酸合成中。進行核苷酸去保護，隨後自固體載體去除(同時進行乙酸半乳糖胺去保護)得到 GalNAc-寡核苷酸偶聯物 43。

實例 6. 合成偶聯物 50

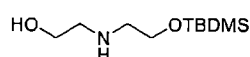
方案 13.



方案 14.

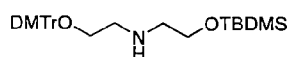


步驟 1. 製備 2-((2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)胺基)乙-1-醇 51



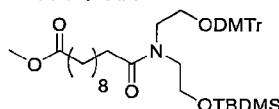
【0342】 將乙醇胺(77 mL, 1.25 mol)及(2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷(15 g, 62.7 mmol)於無水乙腈(200 mL)中之溶液回流 3 小時。完成後，使反應物冷卻至室溫，用水(400 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 150 mL)萃取。將合併之乙酸乙酯萃取物在硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮至乾燥。藉由二氧化矽墊首先用 50% 乙酸乙酯/己烷、然後用 50% MeOH/EtOAc 過濾來純化殘餘物以得到淺黃色油狀 51 (14 g, 100%)。

步驟 2. 製備 2-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-N-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)乙-1-胺 52



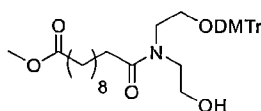
【0343】 向 2-((2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)胺基)乙-1-醇 **51** (14 g, 64 mmol)及三乙胺(17.5 mL, 128 mmol)於無水二氯甲烷(250 mL)中之溶液中添加 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(24 g, 70 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌過夜，然後在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)中並用水(250 mL)及鹽水(250 mL)洗滌。將乙酸乙酯在硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠 60 上之管柱層析(1%至 5%於 CH₂Cl₂ 中之 MeOH)純化得到淺黃色黏性油狀 **52** (13 g, 39%)。

步驟 3. 製備 10-((2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙基)(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)胺基)-10-側氧基癸酸甲酯 **53**



【0344】 將 2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-N-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)乙-1-胺 **52** (5.4 g, 10.3 mmol)、癸二酸單甲酯(2.2 g, 10.3 g)、HBTU (4.9 g, 12.9 mmol)、DIPEA (5.3 mL, 30.9 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液在室溫下攪拌 3 小時。完成後，將溶液傾倒至水(400 mL)中並用乙酸乙酯(1 x 500 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物用鹽水(2 x 250 mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮至乾燥。藉由矽膠 60 上之管柱層析(10%至 25%於己烷中之乙酸乙酯)純化得到黏性黃色油狀 **53** (6.5 g, 87%)。

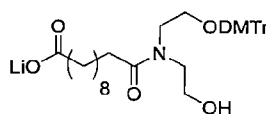
步驟 4. 製備 10-((2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙基)(2-羟基乙基)胺基)-10-側氧基癸酸甲酯 **54**



【0345】 向 10-((2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙基)(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)胺基)-10-側氧基癸酸甲酯 **53** (2.0 g, 2.8 mmol)及三乙胺(1 mL)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加 TBAF (1M於 THF 中 3.4 mL, 3.3 mmol)。

將溶液攪拌 6h，但藉由 TLC (5%於 CH_2Cl_2 中之 MeOH) 觀察到只有一部分轉化。添加另外 1.7 mL TBAF 並將溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將溶液在真空中濃縮並藉由矽膠 60 上之管柱層析(10%至 50%於己烷中之 EtOAc ，然後 100% EtOAc) 純化以得到黏性無色油狀 **54** (0.5 g, 29%)。

步驟 5. 製備 10-((2-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基)-10-側氧基癸酸鋰 **55**



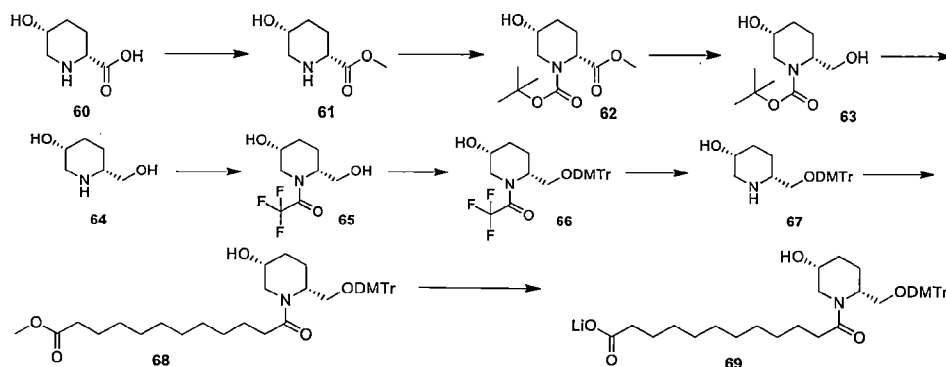
【0346】 向 10-((2-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙基)(2-羥基乙基)胺基)-10-側氧基癸酸甲酯 **54** (0.5 g, 0.83 mmol) 於 THF (40 mL) 中之溶液中添加水 (10 mL) 及氫氧化鋰 (24 mg, 1.0 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌過夜，然後在真空中濃縮以去除 THF。將剩餘的水溶液在液氮上快速冷凍並凍乾以得到無色固體狀 **55** (485 mg, 95%)。

步驟 6. 製備化合物 56、57、58 及 50

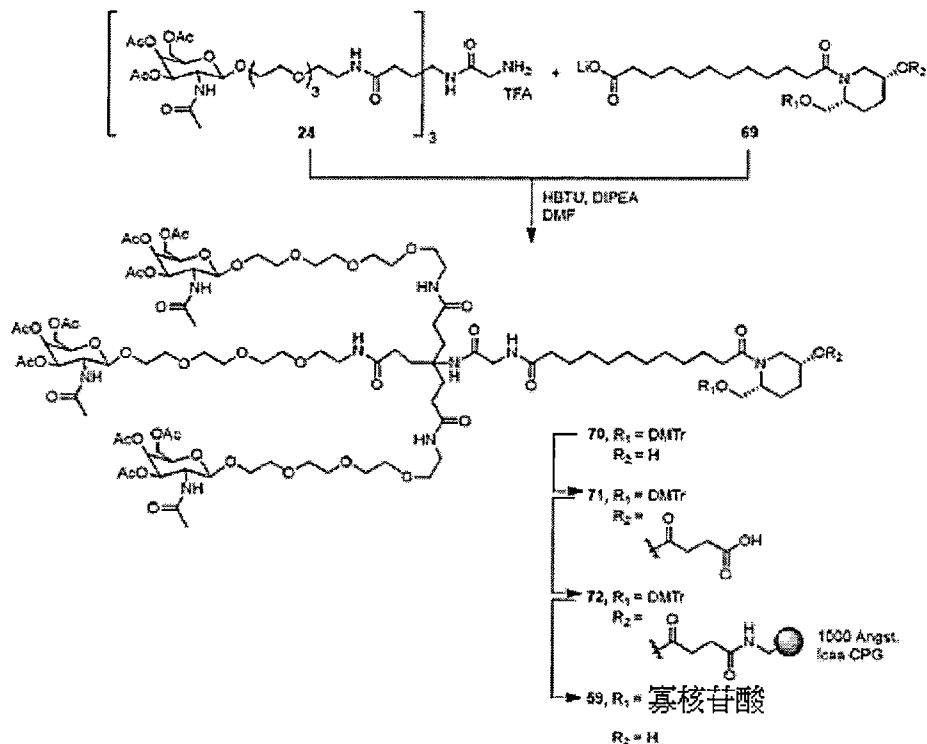
【0347】 嚴格使用與用於合成化合物 **47**、**48**、**49** 及 **43** 之彼等程序一致之程序來製備化合物 **56**、**57**、**58** 及 **50**。

實例 7. 合成偶聯物 59

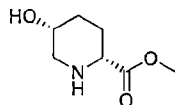
方案 15.



方案 16.

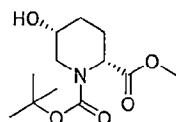


步驟 1. 製備(2R,5R)-5-羥基六氫吡啶-2-甲酸甲酯 61



【0348】 將(2R,5R)-5-羥基六氫吡啶-2-甲酸 60 (3.5 g, 24.1 mmol)溶解於 MeOH (50 mL)中。使 HCl (g)鼓泡穿過溶液 2 min，並將反應物在回流下攪拌 1.5 h。將反應物在真空中濃縮以定量產率得到(2R,5R)-5-羥基六氫吡啶-2-甲酸甲酯 61，其不經進一步純化即使用。

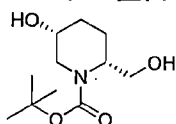
步驟 2. 製備(2R,5R)-5-羥基六氫吡啶-1,2-二甲酸 1-(第三丁基)酯 2-甲酯 62



【0349】 將(2R,5R)-5-羥基六氫吡啶-2-甲酸甲酯 61 (24.1 mmol)及 TEA (7.2 mL, 53.02 mmol)在室溫下在 DCM (100 mL)中攪拌。逐份添加二碳酸二第三丁基酯 (5.7 g, 26.5 mmol)並將反應物攪拌 2 h。將反應物用 DCM (100 mL)稀釋並用 1 M HCl (2 x 75 mL)、飽和 NaHCO_3 (2 x 75 mL)、 H_2O (2 x 75 mL)及飽和 NaCl 溶液(2

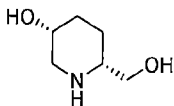
x75 mL)依序洗滌。將有機物分離，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮以得到(2R,5R)-5-羥基六氫吡啶-1,2-二甲酸 1-(第三丁基)酯 2-甲酯 **62** (5.53 g, 88%)，其不經進一步純化即使用。

步驟 3. 製備(2R,5R)-5-羥基-2-(羥甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 **63**



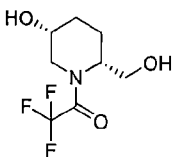
【0350】將(2R,5R)-1-(第三丁氧基羰基)-5-羥基六氫吡啶-2-甲酸 **62** (5.53 g, 21.4 mmol)在 0°C 下在 THF 中攪拌。經 1 h 逐滴添加 LiBH_4 (3.0 M 於 THF 中之溶液) (8.9 mL, 27.7 mmol)。使反應物升溫至室溫並繼續攪拌 16 h。將反應物用 1M NaOH 淬滅，在真空中去除 THF 並用 EtOAc (10 x 100 mL)將水溶液澈底萃取。將合併之有機物用 H_2O (50 mL)、飽和 NaCl 溶液(2 x 50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮以得到(2R,5R)-5-羥基-2-(羥甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 **63** (2.4 g, 49.0%)，其不經進一步純化即使用。

步驟 4. 製備(3R,6R)-6-(羥甲基)六氫吡啶-3-醇 **64**



【0351】將(2R,5R)-5-羥基-2-(羥甲基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 **63** (2.4 g, 10.4 mmol)在室溫下在 Et_2O 中攪拌。使 HCl (g)鼓泡穿過達 45 s，並將反應物在室溫下攪拌 45 min。將反應物在真空中濃縮並在高真空下乾燥以得到(3R,6R)-6-(羥甲基)六氫吡啶-3-醇 **64**。該產物不經進一步純化即使用。

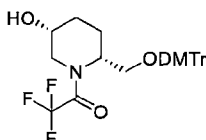
步驟 5. 製備 2,2,2-三氟-1-((2R,5R)-5-羥基-2-(羥甲基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮 **65**



【0352】將來自先前反應之粗製(3R,6R)-6-(羥甲基)六氫吡啶-3-醇 **64** 在室溫下

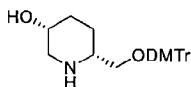
在含有 TEA (3.5 mL, 25.2 mmol) 之 MeCN (50 mL) 中攪拌。添加三氟乙酸乙酯 (3 mL, 25.2 mmol) 並將反應物在室溫下攪拌 16 hr，然後在真空中濃縮以得到 2,2,2-三氟-1-((2R,5R)-5-羥基-2-(羥甲基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮 **65**。該產物不經進一步純化即使用。

步驟 6. 製備 1-((2R,5R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-羥基六氫吡啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮 **66**



【0353】 將來自先前反應之粗製 2,2,2-三氟-1-((2R,5R)-5-羥基-2-(羥甲基)六氫吡啶-1-基)乙-1-酮 **65** 在室溫下在含有 TEA (50 mL) 之 DCM 中攪拌。一次性添加 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯 (DMTrCl) (3.87 g, 11.44 mmol)，並將反應物在室溫下攪拌 3 小時。將反應物用 DCM (50 mL) 稀釋，並用飽和 NaHCO₃ (2 x 75 mL)、H₂O (2 x 75 mL) 及飽和 NaCl 溶液 (2 x 75 mL) 依序洗滌。將有機物分離，乾燥 (Na₂SO₄)，在真空中濃縮並藉由管柱層析 (100% 己烷-60% EtOAc/己烷) (0.1% TEA) 純化以得到 1-((2R,5R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-羥基六氫吡啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮 **66** (3.14 g, 57%)

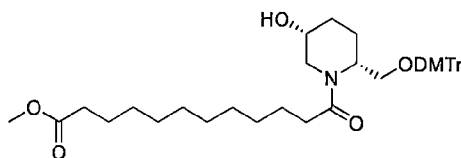
步驟 7. 製備 (3R,6R)-6-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-六氫吡啶-3-醇 **67**



【0354】 將 1-((2R,5R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-羥基六氫吡啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮 **66** (3.14 g, 6.0 mmol) 在室溫下在 MeOH (50 mL) 中攪拌。添加 KOH (672 mg, 12 mmol)，並將反應物在室溫下攪拌 16 小時。添加另外的 KOH (300 mg, 6 mmol)，並繼續再攪拌 24 h。將反應物在真空中濃縮，吸收於 DCM (150 mL) 中，用 H₂O (4 x 50 mL) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮以得到 (3R,6R)-6-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-六氫吡啶-3-醇 **67** (2.34 g,

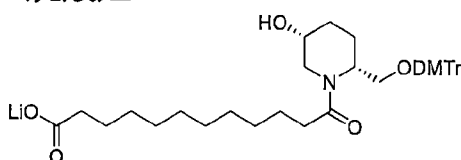
90%)，其不經進一步純化即使用。

步驟 8. 製備 12-((2R,5R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-羥基六氫吡啶-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 68



【0355】 將(3R,6R)-6-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)六氫吡啶-3-醇 **67** (2.34 g, 5.34 mmol)在室溫下在 DCM (75 mL)中攪拌。添加三乙胺(2.2 mL, 16.2 mmol)、HATU (3.5 g, 9.2 mmol)及 12-甲氧基-12-側氧基十二烷酸(1.32 g, 5.4 mmol)，並將反應物在室溫下攪拌 3 h。將所得固體沈澱物藉由過濾去除，將濾液在真空中濃縮並將殘餘物藉由管柱層析(2.5 %MeOH/DCM, 0.1% TEA)純化，從而以定量產率得到 12-((2R,5R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-羥基六氫吡啶-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **68**。

步驟 9. 製備 12-((2R,5R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-甲基)-5-羥基六氫吡啶-1-基)-12-側氧基十二烷酸鋰 69



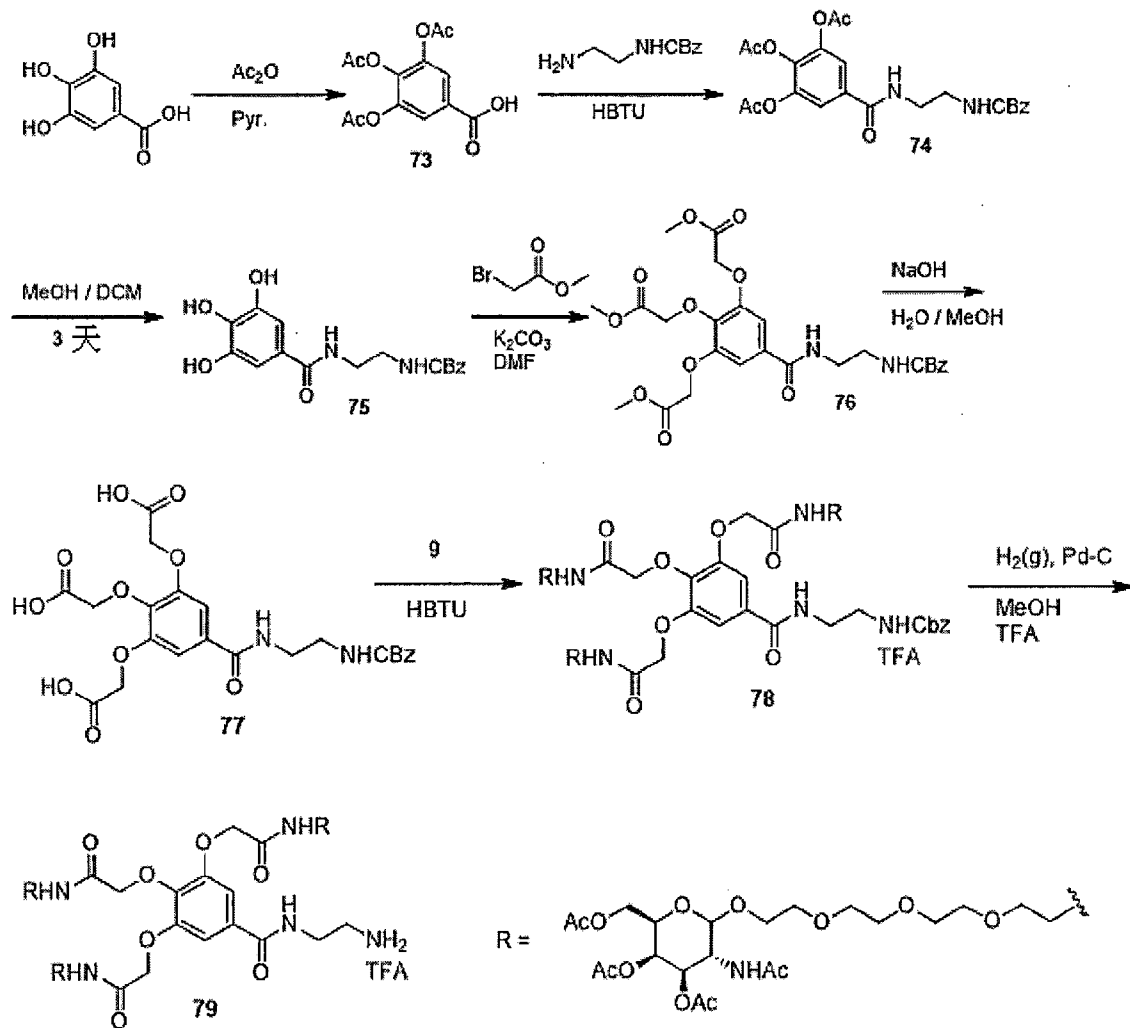
【0356】 將 12-((2R,5R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-羥基六氫吡啶-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **68** (5.4 mmol)及 LiOH (140 mg, 5.94 mmol)在室溫下在 THF:H₂O (1:1, 100 mL)中攪拌 48 h。在真空中去除 THF，將水溶液冷凍並凍乾以得到 12-((2R,5R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-羥基六氫吡啶-1-基)-12-側氧基十二烷酸鋰 **69** (3.2 g, 91 %)。其不經另外的純化即用於後續反應中。

步驟 10. 製備化合物 70、71、72 及 59

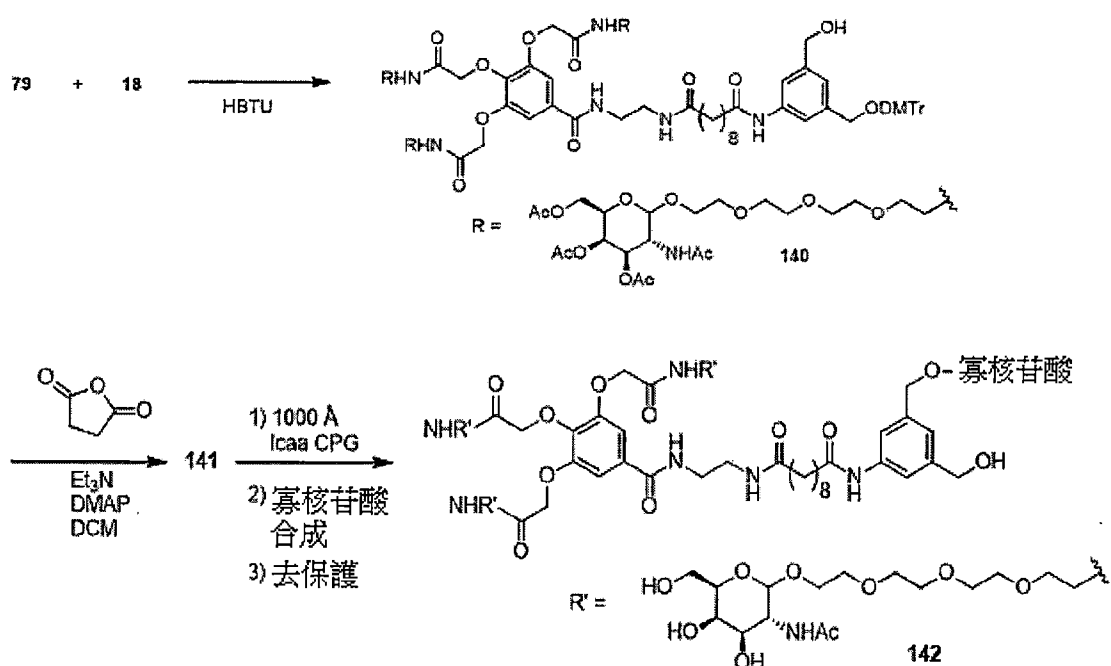
【0357】 嚴格使用與用於合成化合物 47、48、49 及 43 之彼等程序一致之程序來製備化合物 70、71、72 及 59。

實例 8. 合成偶聯物 142

方案 17.



方案 18.



步驟 1. 製備 3,4,5-三乙醯氧基苯甲酸 73

【0358】 向沒食子酸(20 g)於吡啶(50 mL)及乙酸酐(50 mL)中之溶液。將該溶液在室溫下攪拌過夜，然後傾倒至冰水(1 L)中。用濃鹽酸使溶液呈酸性，因此沈澱出無色固體。經由過濾收集固體並用水(5 x 100 mL)洗滌。將濕固體在液氮上冷凍並冷凍乾燥以得到 3,4,5-三乙醯氧基苯甲酸(26 g, 75%)。

步驟 2. 製備三乙酸 5-((2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)苯-1,2,3-三基酯 74

【0359】 向 3,4,5-三乙醯氧基苯甲酸(10 g, 33.8 mmol)、N-苄氧羰基-1,2-二胺基乙烷鹽酸鹽(5.3 g, 33.8 mmol)及 HBTU (13.5 g, 35.5 mmol)於 DMF (200 mL)中之溶液中添加 DIPEA (17.5 mL, 101 mmol)。將該溶液攪拌 16 小時，然後用乙酸乙酯(250 mL)稀釋，用鹽水(3 x 200 mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮至乾燥。將粗製產物藉由矽膠上之管柱層析(梯度 1%至 5%於 DCM 中之 MeOH)純化以得到灰白色固體狀三乙酸 5-((2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)苯-1,2,3-三基酯(5.5 g)。

**步驟 3. 製備 3,4,5-三羥基-N-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)苯甲醯胺
75**

【0360】 將三乙酸 5-((2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)苯-1,2,3-三基酯(5 g, 1.1 mmol)於 1:1 MeOH / CH₂Cl₂ (100 mL)中之溶液在室溫下攪拌 3 天。完成後，去除溶劑以得到無色固體狀 3,4,5-三羥基-N-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)苯甲醯胺(4 g, 定量)。

步驟 4. 製備 2,2',2''-((5-((2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)苯-1,2,3-三基)三(氧基))三乙酸三甲酯 76

【0361】 將 3,4,5-三羥基-N-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)苯甲醯胺(4 g, 11.6 mmol)、溴乙酸甲酯(7.7 g, 46.4 mmol)及碳酸鉀(9.6 g, 69.4 mmol)於 DMF (100 mL)中之溶液在 60°C下攪拌過夜。完成後，使該溶液冷卻至室溫，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(200 mL) 鹽水(3 x 100 mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮至乾燥，將粗製產物藉由矽膠上之管柱層析(梯度 2%至 10% 於 DCM 中之 MeOH)純化以得到米色固體狀 2,2',2''-((5-((2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)苯-1,2,3-三基)三(氧基))-三乙酸三甲酯(5 g, 79%)

步驟 5. 製備 2,2',2''-((5-((2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)苯-1,2,3-三基)三(氧基))三乙酸 77

【0362】 將 2,2',2''-((5-((2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)苯-1,2,3-三基)三(氧基))三乙酸三甲酯(5 g, 9.2 mmol)及 1M NaOH (30 mL)於甲醇(100 mL)中之溶液在室溫下攪拌 2 小時。完成後，將反應物濃縮以去除甲醇，並用水(75 mL)稀釋。使混合物冷卻至 0°C，用 2M HCl 酸化並用乙酸乙酯(5 x 150 mL)萃取。將合併之乙酸乙酯萃取物在硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮至乾燥以得到無色固體狀 2,2',2''-((5-((2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)苯-1,2,3-三基)三(氧基))三乙酸(2.3 g, 50%)。

步驟 6. 製備化合物 78

【0363】 使用與用於化合物 13 之程序一致之程序，自化合物 9 (2.75 g, 4.3 mmol) 及 77 (0.5 g, 0.96 mmol) 製備化合物 78。產量：600 mg。

步驟 7. 製備化合物 79

【0364】 使用與用於化合物 14 之程序一致之程序，自化合物 78 (0.6 g) 製備化合物 79。產量：500 mg。

步驟 8. 製備化合物 140

【0365】 使用與用於化合物 19 之程序一致之程序，自化合物 79 (500 mg, 0.25 mmol) 及化合物 18 (175 mg, 0.25 mmol) 製備化合物 140。產率：250 mg, 44%。

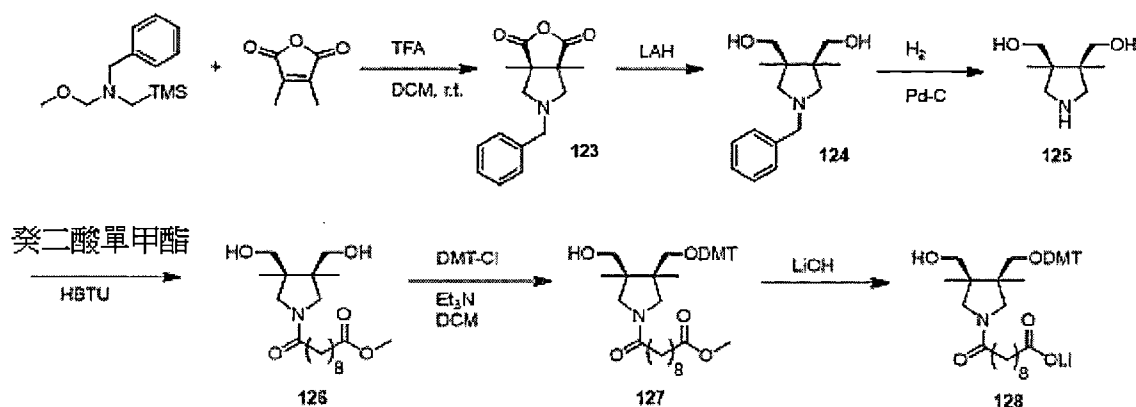
步驟 9. 製備化合物 141

【0366】 使用與用於化合物 20 之程序一致之程序，自化合物 140 (250 mg, 0.11 mmol) 製備化合物 141。產量：200 mg。

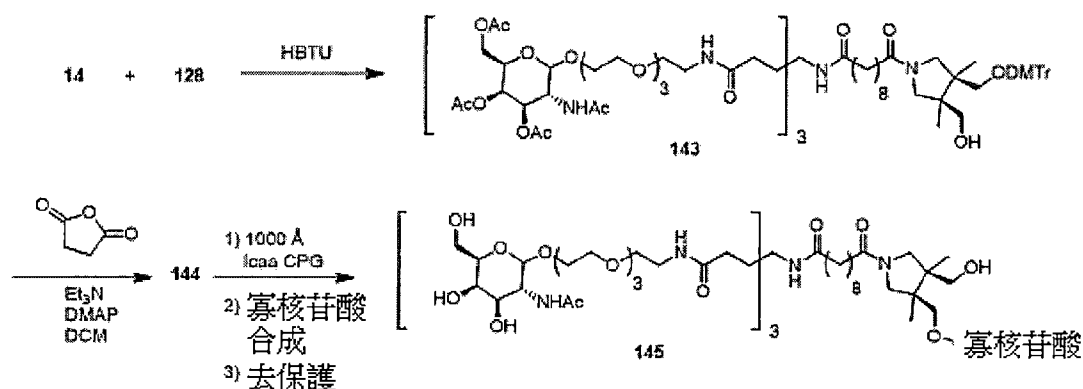
步驟 10. 製備偶聯物 142

【0367】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 141 (200 mg) 及 1000A lcaa CPG (1.8 g) 製備偶聯物 142。產量：1.9 g, 22 $\mu\text{mol/g}$ CPG 負載。將所得 GalNAc 負載之 CPG 固體載體用於使用標準程序之自動寡核苷酸合成中。進行核苷酸去保護，隨後自固體載體去除(同時進行乙酸半乳糖胺去保護)得到 GalNAc-寡核苷酸偶聯物 142。

實例 9. 合成偶聯物 145**方案 19.**



方案 20.



步驟 1. 製備外消旋(順式) 5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮 123

【0368】 向 3,4-二甲基咪喃-2,5-二酮(3 g, 24 mmol)及 N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基矽基)甲基)甲胺(7 g, 29.8 mmol)於二氯甲烷(75 mL)中之冷卻溶液(0°C)中緩慢添加三氟乙酸(75 μ L)。攪拌過夜，隨著冰浴融化使溶液緩慢升溫至室溫。將反應混合物濃縮至乾燥，溶解於乙酸乙酯(100 mL)中，用飽和碳酸氫鈉(2 x 100mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之管柱層析(梯度：20%於己烷中之乙酸乙酯至 100%乙酸乙酯)純化得到黃色油狀外消旋(順式) 5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮(3.5 g, 56%)。

步驟 2. 製備外消旋(順式) 1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇 124

【0369】 向(3aR,6aS)-5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-

二酮(3.5 g, 13.4 mmol)於無水乙醚(50 mL)中之冷卻(0°C)溶液中分三部分緩慢添加氫化鋁鋰顆粒(1.5 g, 40 mmol)。將溶液攪拌過夜，隨著冰水浴融化而升溫至室溫。完成後，使反應物冷卻至 0°C 並用 1.5 mL 5M NaOH、然後 1.5 mL 水極其緩慢地淬滅。攪拌 30 分鐘，然後添加硫酸鎂並過濾。將濾液濃縮以得到無色油狀外消旋(順式) 1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(2.7 g)。

步驟 3. 製備外消旋(順式) 3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇 125

【0370】 向((3R,4S)-1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(10 g, 40 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加濕的活性炭載 10% 鈀(1 g)。將溶液在氫氣氛下劇烈攪拌 16 小時。完成後，將溶液藉助 Celite 過濾，並濃縮至乾燥以得到無色固體狀外消旋(順式) 3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(5.5 g, 86%)。

步驟 4. 製備外消旋(順式) 10-(3,4-雙(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸甲酯 126

【0371】 使用與用於化合物 17 之程序一致之程序自化合物 125 (1.3 g, 8.2 mmol)及癸二酸單甲酯(1.8 g, 8.2 mmol)製備化合物 126。產率：1.8 g, 61%。

步驟 5. 製備外消旋(順式) 10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)-(苯基)甲氧基)-甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸甲酯 127

【0372】 使用與用於化合物 18 之程序一致之程序自 126 (1.8 g, 5.0 mmol)及 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(1.7 g, 5.0 mmol)製備化合物 127。產率：1.4 g, 42%。

步驟 6. 製備外消旋(順式) 10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)-(苯基)甲氧基)-甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸鋰 128

【0373】 向化合物 127 (3.0 g, 4.6 mmol)於 THF (50 mL)及水(50 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(121 mg, 5.0 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌 4 小時，然後濃縮以去除 THF。將剩餘的水溶液冷凍乾燥過夜以得到淺粉色固體(2.9 g, 定量)。

步驟 7. 製備化合物 143

【0374】 使用與用於化合物 19 之程序一致之程序自 128 (270 mg, 0.42 mmol)及化合物 14 (800 mg, 0.42 mmol)製備化合物 143。產率：900 mg, 87%。

步驟 8. 製備化合物 144

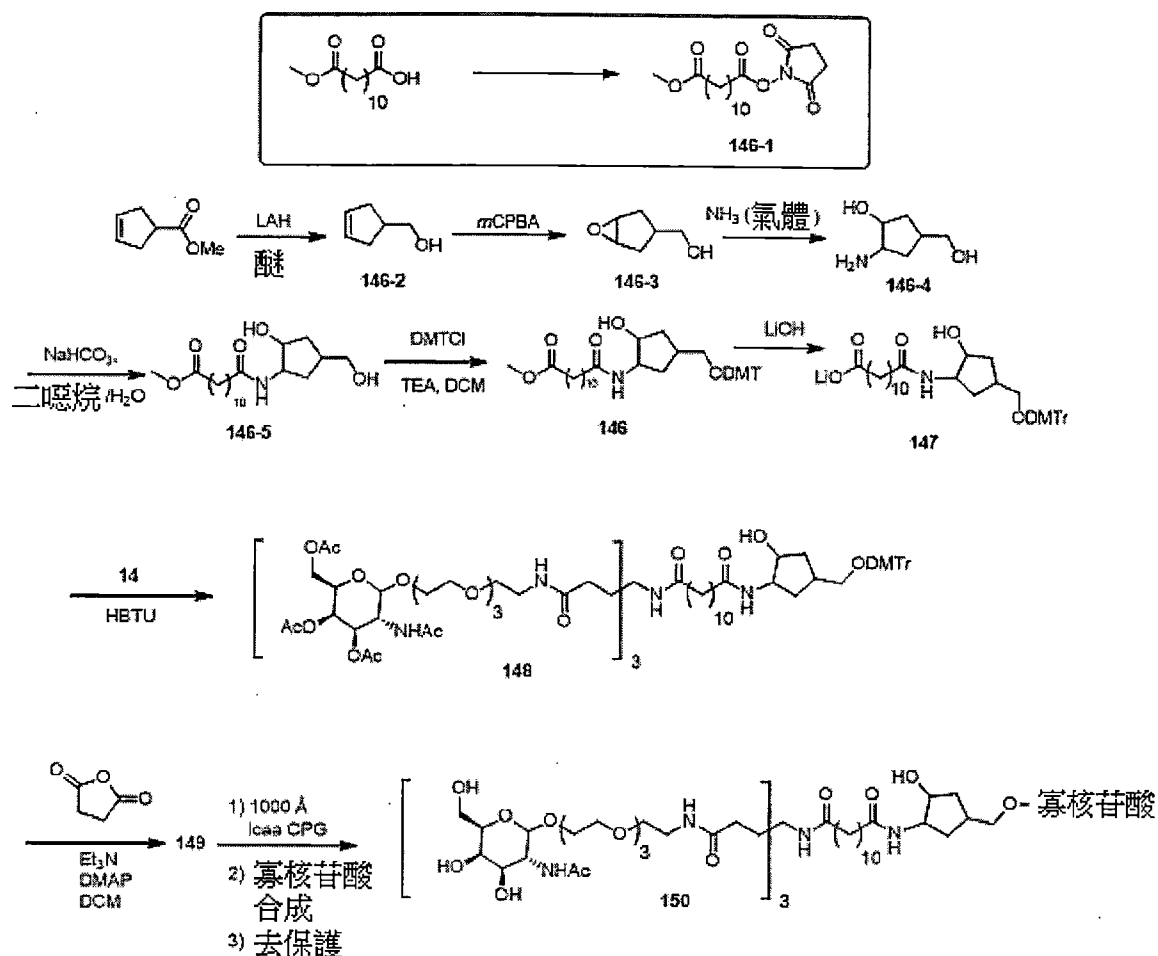
【0375】 使用與用於化合物 20 之程序一致之程序自化合物 143 (500 mg, 0.2 mmol)製備化合物 144。產量：200 mg。

步驟 9. 製備偶聯物 145

【0376】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 144 (200 mg)及 1000A lcaa CPG (1.8 g)製備化合物 145。產率：1.9 g, 20 μ mol/g CPG 負載。使用標準程序，將所得 GalNAc 負載之 CPG 固體載體用於自動寡核苷酸合成中。進行核苷酸去保護，隨後自固體載體去除(同時進行乙酸半乳糖胺去保護)得到 GalNAc-寡核苷酸偶聯物 145。

實例 10. 合成偶聯物 150

方案 21.



步驟 1. 製備 146-1

【0377】 向十二烷二酸單甲酯(12.2 g, 50.0 mmol)於二氯甲烷(300 mL)中之溶液中添加 N-羥基琥珀醯亞胺(6.10g, 53.0 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(EDC) (10.52g, 55.0 mmol)。將混濁混合物在室溫下攪拌過夜，並且反應物變成澄清溶液。TLC 指示反應完成。將有機物用飽和 NH₄Cl (300 mL) 及鹽水(100 mL)洗滌。將有機層分離、經 MgSO₄ 乾燥並濃縮至乾燥以得到白色固體狀純淨十二烷二酸 1-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)酯 12-甲酯 **146-1**(16.7g, 97.8%)。

步驟 2. 製備環戊-3-烯-1-基甲醇 146-2

【0378】 經 5 hr 在 0°C 下在氮氣下向氫化鋁鋰(15.2g, 0.40 mol)於無水乙醚(1 L)中之懸浮液中逐滴添加環戊-3-烯甲酸甲酯(50 g, 0.40 mol)於乙醚(300 mL)中之

溶液 將懸浮液在室溫下攪拌過夜。TLC 指示反應完成。使反應物再冷卻至 0°C。逐滴添加 Na₂SO₄ (32 mL) 之飽和溶液以淬滅反應物。在完成添加後，將混合物再攪拌 3 h，並藉助 celite 墊過濾。蒸發溶劑得到無色液體狀環戊-3-烯基甲醇 **146-2** (37.3 g, 95 %)。

步驟 3. 製備(6-氧雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲醇 **146-3**

【0379】 在 0°C 下向環戊-3-烯基甲醇 **146-2** (4.0 g, 41 mmol) 於二氯甲烷(150 mL) 中之溶液中逐份添加 3-氯過苯甲酸(10 g, 45 mmol, 77%純度) 將反應物攪拌過夜。添加二氯甲烷(150 mL)。將有機物用硫代硫酸鈉(12 g 於 10 mL 水中)、隨後飽和 NaHCO₃ (40 mL) 洗滌。重複此過程，直至洗掉所有剩餘的 3-氯過苯甲酸為止。將有機物經 MgSO₄ 乾燥。蒸發溶劑得到黃色油狀順式-及反式-6-氧雜雙環[3.1.0]己烷-3-基甲醇之混合物 **146-3** (2.6 g, 57%)。GC-MS: *m/z* 114 (5) (M⁺), 95 (15), 88 (100), 81 (15)。

步驟 4. 製備 2-胺基-4-(羥甲基)環戊-1-醇 **146-4**

【0380】 在 0°C 下向 6-氧雜雙環[3.1.0]己烷-3-基甲醇 **146-3** (2.0g, 17.6 mmol) 於甲醇(20 mL) 中之溶液中吹掃氨氣持續 10 min。將反應物在室溫下攪拌過夜。TLC 指示反應未完成。去除甲醇並添加 NH₃·H₂O (50 mL)，並將此在室溫下攪拌一週。TLC 證實反應完成。藉由與乙醇共沸來去除水以得到黃色油狀 2-胺基-4-(羥甲基)環戊醇 **146-4** (2.1 g, 91%)。

步驟 5. 製備 12-(2-羥基-4-(羥甲基)環戊基基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **146-5**

【0381】 使用與 12-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸酯 (3-2) 之合成中所闡述相同之程序自 2-胺基-4-(羥甲基)環戊醇 **146-4** 及十二烷二酸 1-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)酯 12-甲酯 **146-1** 製備化合物 **146-5**。以 87.4% 產率獲得灰白色固體狀 12-(2-羥基-4-(羥甲基)環戊基基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **146-5**。

步驟 6. 製備化合物 147

【0382】 使用與用於化合物 18 之程序一致之程序自化合物 146 (1.4 g, 2.33mmol)定量製備化合物 147。

步驟 7. 製備化合物 148

【0383】 使用與用於化合物 19 之程序一致之程序自化合物 147 (150mg, 0.23mmol)及化合物 14 (431mg, 0.23mmol)製備化合物 148。產率：460mg, 84%。

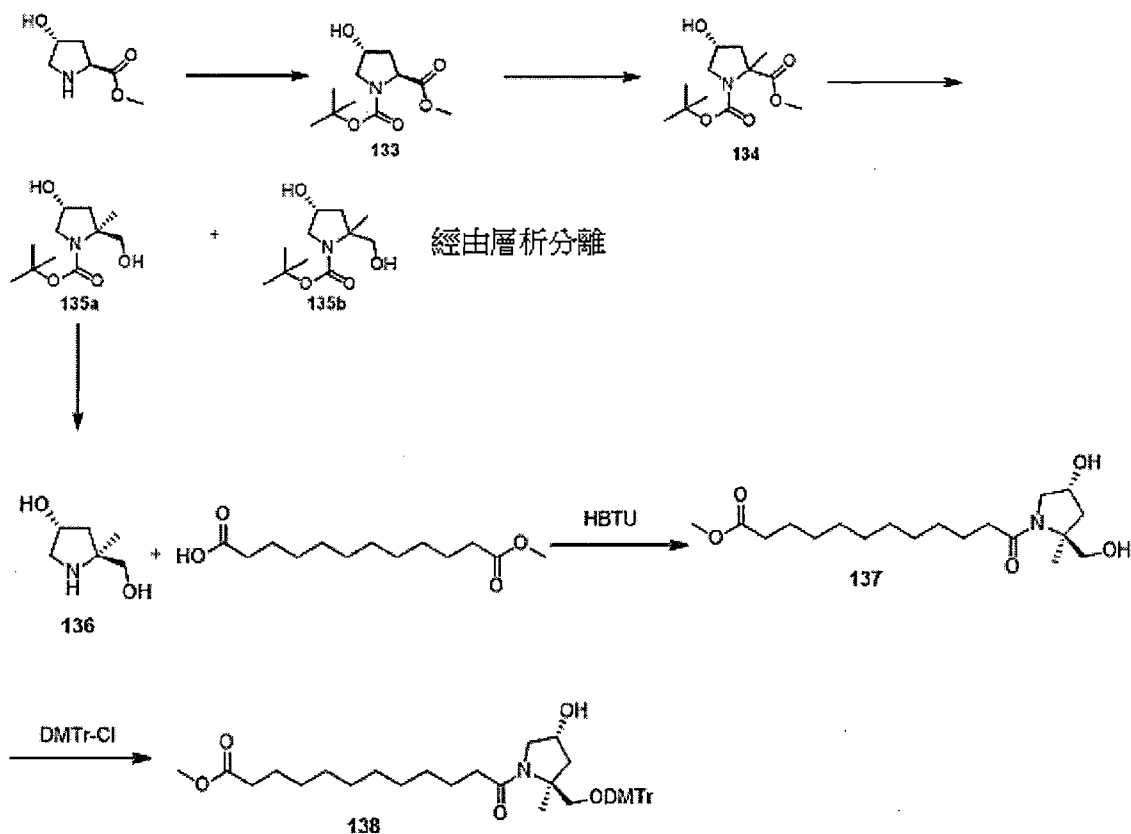
步驟 8. 製備化合物 149

【0384】 使用與用於化合物 20 之程序一致之程序自化合物 148 (460mg, 0.19mmol)製備化合物 149。產率：436mg, 91%。

步驟 9. 製備偶聯物 150

【0385】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 149 (436mg)及 1000A lcaa CPG (2.62g)製備化合物 150。產量：2.7g, 21.3 μ mol/g CPG 負載。將所得 GalNAc 負載之 CPG 固體載體用於使用標準程序之自動寡核苷酸合成中。進行核苷酸去保護，隨後自固體載體去除(同時進行乙酸半乳糖胺去保護)得到 GalNAc-寡核苷酸偶聯物 150。

實例 11. 合成偶聯物 153、158、163、168 及 173**方案 22.**



步驟 1. 製備(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-(第三丁基)酯 2-甲酯(133)

【0386】 將(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-甲酸甲酯(25.9 g, 46 mmol)、BOC 酸酐(65.9 g, 302.5 mmol)及 TEA (42 ml, 302.5 mmol)在室溫下在 DCM 中攪拌 16 h。將有機物用 1M HCl (x2)、飽和 NaHCO₃ (x2)、H₂O 及鹽水依序洗滌乾燥並在真空中濃縮以得到(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-(第三丁基)酯 2-甲酯(133) (58.1g, 85%)。

步驟 2. 製備(4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-(第三丁基)酯 2-甲酯(134)

【0387】 將(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-(第三丁基)酯 2-甲酯(133) (5g, 20.4 mmol)及 MeI (12 g, 84.5 mmol)在-40°C下在無水 THF 中攪拌。逐滴添加 LDA (2.0 M 於 THF 中之溶液) (37.5 mL, 75 mmol)。使反應物升溫至室溫並攪拌 4 h，然後用飽和 NH₄Cl 淬滅。將反應物用 EtOAc 萃取，用 H₂O 及鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析 50:50 EtOAc//己烷純化以得到

呈外消旋混合物之(4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-(第三丁基)酯 2-甲酯
(134) (3.6 g, 68%)

步驟 3. 製備(2S,4R)-4-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(135a)

【0388】 將(4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-(第三丁基)酯 2-甲酯(134)
(19g, 73.5 mmol)在無水 THF 中在 N₂ 下攪拌 逐滴添加 LiBH₄ 溶液(48 ml, 96 mmol)
並將反應物在室溫下攪拌 48 h。將反應物用 1M NaOH 淬滅，在真空中去除 THF
並將殘餘物用 EtOAc (4 x 100ml)萃取 將有機物用 H₂O 及鹽水洗滌 乾燥(Na₂SO₄)
並在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析(5% MeOH/DCM)純化以得到作為主要
產物之(2S,4R)-4-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(135a)(8g,
47%)。根據文獻參考指定結構。

步驟 4. 製備(3R,5S)-5-(羥甲基)-5-甲基吡咯啉-3-醇鹽酸鹽(136)

【0389】 將(2S,4R)-4-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(135a)
(8g, 34.6 mmol)在室溫下在 EtOAc 中攪拌並施加氣態 HCl 持續約 2 分鐘。將反
應物攪拌 1 小時，然後在真空中濃縮並在高真空下乾燥，從而以定量方式得到
(3R,5S)-5-(羥甲基)-5-甲基吡咯啉-3-醇鹽酸鹽(136)。

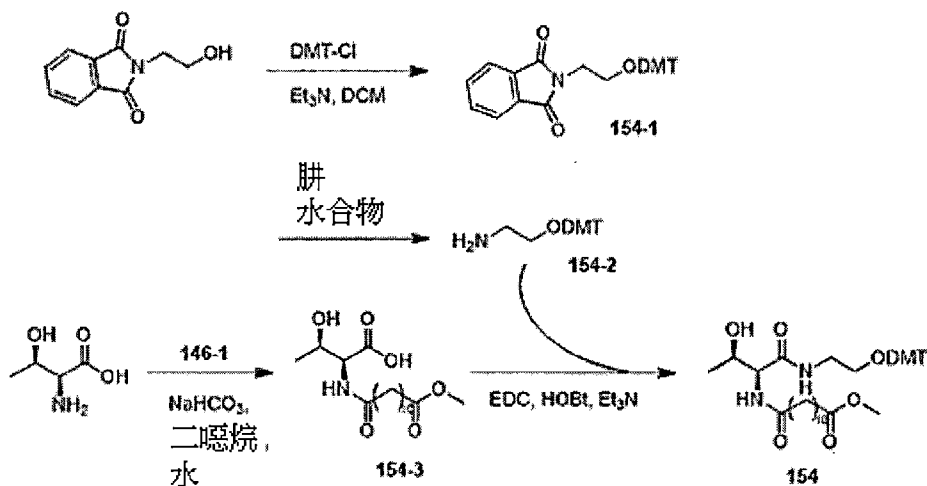
步驟 5. 製備 12-((2S,4R)-4-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基吡咯啉-1-基)-12-側氧基十二 烷酸甲酯(137)

【0390】 將(3R,5S)-5-(羥甲基)-5-甲基吡咯啉-3-醇鹽酸鹽(136) (7.9 g, 47.4
mmol)、12-甲氧基-12-側氧基十二烷酸(11.5 g, 47.4 mmol)、HBTU (36 g, 76 mmol)
及 TEA 20 mL, 142.2 mmol) 在室溫下在 DCM 中攪拌 16h。將沈澱物藉由過濾去
除，並將有機物用 1M HCl (x2)、飽和 NaHCO₃ (x2)、H₂O 及鹽水洗滌。在乾燥
後，將有機物在真空中濃縮並藉由管柱層析(5% MeOH/DCM)純化以得到
12-((2S,4R)-4-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基吡咯啉-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯(137)
(3.1 g, 18.3 %)。

步驟 6. 製備 12-((2S,4R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-甲基)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯(138)

【0391】 將 12-((2S,4R)-4-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基吡咯啉-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯(137) (3.1 g, 9.0 mmol)、DMTr-Cl (2.8 g, 8.2 mmol)及 TEA (1.1 ml, 8.2 mmol)在室溫下在 DC<中攪拌 16 h。將反應物在真空中濃縮並將殘餘物藉由管柱層析(5% MeOH/DCM, 0.1%TEA)純化以得到 12-((2S,4R)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-羥基-2-甲基吡咯啉-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯(138) (2.7 g, 45.5 mmol)。

方案 23



步驟 7. 製備化合物 154-1

【0392】 在 0°C下在氮氣下向 *N*-(2-羥基乙基)鄰苯二甲醯亞胺(4.80 g, 25.0 mmol)及 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(8.8 g, 26.0 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中逐滴添加三乙胺(10.4 mL, 74.6 mmol) 將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。TLC 指示反應完成。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經 MgSO₄ 乾燥並濃縮至乾燥。其不經純化即直接用於下一反應。

步驟 8. 製備化合物 154-2

【0393】 將於乙醇(100 mL)中之上文所獲得之 2-(2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲

氧基)乙基)異吡啶啉-1,3-二酮(**154-1**)及胍一水合物(3.6 mL, 74 mmol)在室溫下攪拌過夜。TLC 指示反應完成。濾出沈澱物。蒸發濾液。藉由乙酸乙酯(100 mL)吸收殘餘物。將有機溶液用 10% NaOH、水及鹽水洗滌，並經 MgSO₄ 乾燥。蒸發溶劑得到黃色液體狀 2-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙胺(**154-2**) (8.11g, 89.3%產率，經兩個步驟)。此不經進一步純化即用於下一反應。

步驟 9. 製備化合物 154-3

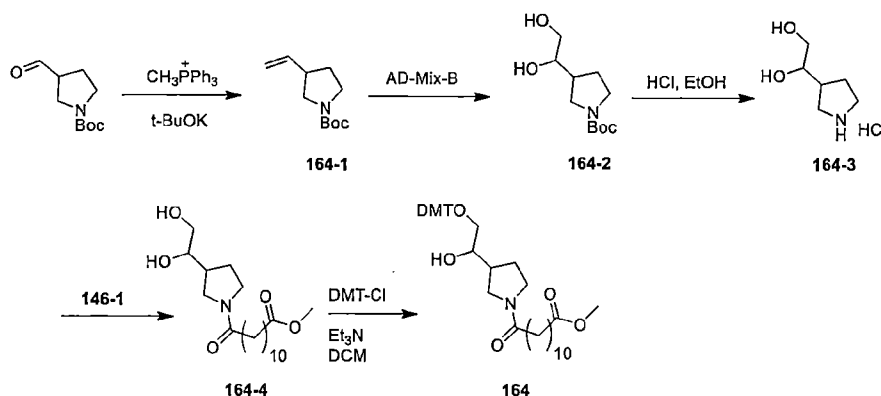
【0394】 向 L-蘇胺酸(1.19g, 10.0 mmol)及 NaHCO₃ (2.3g, 27 mmol)於水(20 mL)及二噁烷(10 mL)中之溶液中逐滴添加於二噁烷(10 mL)中之十二烷二酸 1-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)酯 12-甲酯 **146-1** (3.1g, 9.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加 4N HCl (10 mL)。將沈澱物藉由過濾收集並用水(3 x 10 mL)洗滌。將固體於乾燥器中經 P₂O₅ 乾燥以得到灰白色固體狀(2S,3R)-3-羥基-2-(12-甲氧基-12-側氧基十二烷醯胺基)丁酸 **154-3** (2.84g, 82.2%)。LC-MS (ESI): *m/z*: 346 (100), (M + H⁺)。

步驟 10. 製備化合物 154

【0395】 將(2S,3R)-3-羥基-2-(12-甲氧基-12-側氧基十二烷醯胺基)丁酸 **154-3** (2.47g, 7.15 mmol)、2-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙胺 **154-2** (2.60g, 7.15 mmol)、EDC (1.64g, 8.58 mmol)、1-羥基苯并三唑(HOBt) (1.16g, 8.58 mmol)及 TEA (2.4 mL, 17.2 mmol) 在室溫下在二氯甲烷(72 mL)中攪拌 2 h。添加水(30 mL)。將有機層分離並用鹽水(2 x 30 mL)洗滌。蒸發溶劑，隨後進行管柱層析(30% 乙酸乙酯/己烷-50%乙酸乙酯/己烷)得到蠟狀黃色半固體狀 12-((2S,3R)-1-(2-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙基胺基)-3-羥基-1-側氧基丁烷-2-基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **154** (2.60g, 52.6%)。HNMR (400MHz, 丙酮-d₆, ppm): δ 7.51 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 6H), 7.21 (tt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 8.9, 2.5 Hz, 4H), 4.39 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H),

4.20-4.27 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.60 (s, 1H), 3.35-3.52 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 4H), 1.23-1.36 (m, 12H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

方案 24



步驟 11. 製備化合物 164-1

【0396】 向第三丁醇鉀(14.6 g, 130 mol)於 THF (120 mL)/乙醚(360 mL)中之懸浮液中添加甲基三苯基溴化磷(46.6 g, 130 mmol)。將混合物回流 2 hr，且然後冷卻至 0°C 逐滴添加於乙醚(50 mL)中之 2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(13.0g, 65.2 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌，且然後藉由添加水(250 mL)淬滅。將有機層分離並將水溶液用乙醚(250 mL)萃取。將合併之萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥。蒸發溶劑，隨後藉由管柱層析純化(5%乙酸乙酯/己烷)得到無色液體狀 3-乙烯基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 **164-1** (11.5g, 89.4%)。GC-MS: m/z : 197 (2) (M^+), 141 (40), 124 (30), 57 (100)。

步驟 12. 製備化合物 164-2

【0397】 向 *t*-BuOH (140 mL) 及水(70 mL)之混合物中裝填 AD-mix- β (47.4 g) 及甲磺醯胺(2.89 g, 30.4 mmol) 將混合物在室溫下攪拌 30 min，且然後冷卻至 0°C。添加 3-乙烯基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 **164-1** (6.00g, 30.4 mmol) 將反應物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至 0°C。添加硫代硫酸鈉五水合物(96 g, 387 mmol) 並使溫度升溫至室溫。添加水(700mL) 並將混合物用乙酸乙酯(500 mL)萃

取。將萃取物用水(2 x 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，並經 MgSO_4 乾燥。蒸發溶劑，隨後進行管柱層析(2%甲醇/二氯甲烷-7%甲醇/二氯甲烷)，得到淺褐色油狀 3-(1,2-二羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 **164-2** (5.4 g, 77%)。

步驟 13. 製備化合物 164-3

【0398】向 3-(1,2-二羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯 **164-2** (3.1g, 13.4 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加 3N HCl (30 mL, 90 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。TLC 指示反應完成。蒸發乙醇。添加甲苯并蒸發。將此過程重複三次以得到褐色油狀 1-(吡咯啉-3-基)乙烷-1,2-二醇鹽酸鹽 **164-3** (2.0g, 89%)。LC-MS (ESI): m/z : 132 (100), ($M + H^+$, 游離胺)。

步驟 14：製備化合物 164-4

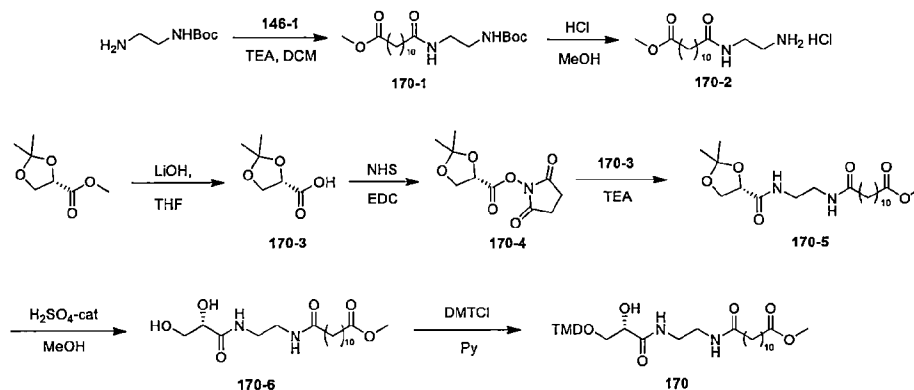
【0399】向 1-(吡咯啉-3-基)乙烷-1,2-二醇鹽酸鹽 **164-2** (2.0g, 12 mmol)於水(30 mL)中之溶液逐份添加 NaHCO_3 (3.7g, 44 mmol)。然後添加二噁烷(20 mL)。向上文溶液中添加於二噁烷(30 mL)中之十二烷二酸 1-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)酯 12-甲酯 **146-1** (3.7g, 11 mmol)。將反應混合物攪拌過夜。將此混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。將合併之萃取物用 0.5N HCl (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，並經 MgSO_4 乾燥。

步驟 15. 製備化合物 164

【0400】使用與合成 2-(2-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮 **138** 中所闡述相同之程序，自 12-(3-(1,2-二羥基乙基)吡咯啉-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **164-4** 及 4,4-二甲氧基三苯甲基氯(1 當量)製備此物質。將產物藉由管柱層析(1.5%甲醇/二氯甲烷)純化。以 51%產率獲得黃色油狀 12-(3-(2-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-1-羥基乙基)吡咯啉-1-基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **164**。 ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6 , ppm): δ 7.49-7.54 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 4H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.79 (s,

6H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29-3.59 (m, 3H), 3.06-3.20 (m, 3H), 2.33-2.55 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65-2.0 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 4H), 1.26-1.35 (m, 12H)。

方案 25



步驟 16. 製備化合物 170-1

【0401】 在室溫下，向 2-氨基乙基胺基甲酸第三丁基酯(2.88g, 18.0 mmol)及三乙胺(2.98g, 29.4 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中逐滴添加於二氯甲烷(50 mL)中之十二烷二酸 1-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)酯 12-甲酯(146-1) (5.09g, 14.9 mmol)。將反應混合物攪拌過夜並且 TLC 指示反應完成。添加 100 mL 鹽水，並分離有機層。將有機層用 0.5N HCl (150 mL) 鹽水(2 x 100 mL)洗滌，並經 MgSO₄ 乾燥。蒸發溶劑得到白色固體狀純淨 12-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 170-1 (5.85g 100%)。

步驟 17. 製備化合物 170-2

【0402】 在 0°C 下向 12-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸酯 170-1 (5.55g, 14.4 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液逐滴添加亞硫醯氯(3.3 mL, 45.5 mmol)。然後將反應物在室溫下攪拌過夜。TLC 指示反應完成。蒸發溶劑及揮發性有機物。然後將殘餘物與庚烷共蒸發兩次，從而定量得到白色固體狀 12-(2-氨基乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯鹽酸鹽 170-2。LC-MS (ESI): m/z: 287 (100), (M + H⁺, 游離胺)。

步驟 18. 製備化合物 170-3

【0403】 將於 THF (50 mL)及水(50 mL)中之(-)-(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸甲酯(5.01g, 31.2 mmol)及 LiOH·H₂O (2.55g, 60.8 mmol)攪拌過夜。TLC 指示反應完成。蒸發 THF 並將水溶液用 1N HCl 酸化至 pH = 1。將此溶液用乙酸乙酯(5 x 50 mL)萃取。將合併之萃取出經 MgSO₄ 乾燥。蒸發溶劑得到淡黃色液體狀(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸 170-3 (2.93g, 64.3%)。

步驟 19. 製備化合物 170-4

【0404】 使用與合成十二烷二酸 1-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)酯 12-甲酯 146-1 中所闡述相同之程序自(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸 170-3 及 N-脛基琥珀醯亞胺以 86%產率合成化合物 170-4 以 86%產率獲得白色固體狀(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯 170-4。

步驟 20. 製備化合物 170-5

【0405】 在 0°C 下經 4 h 向 12-(2-胺基乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯鹽酸鹽 170-2 (14.4 mmol)及(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯 170-4 (3.80g, 15.6 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之懸浮液中添加於二氯甲烷(25 mL)中之三乙胺(6 mL, 43.0 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜。LC-MS 指示起始材料 170-2 經完全轉化。將有機層用鹽水(50 mL)、1N HCl (50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經 MgSO₄ 乾燥並濃縮至乾燥以得到白色固體狀(S)-12-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲醯胺基)乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 170-5 (5.93g, 99.3%)。

步驟 21. 製備化合物 170-6

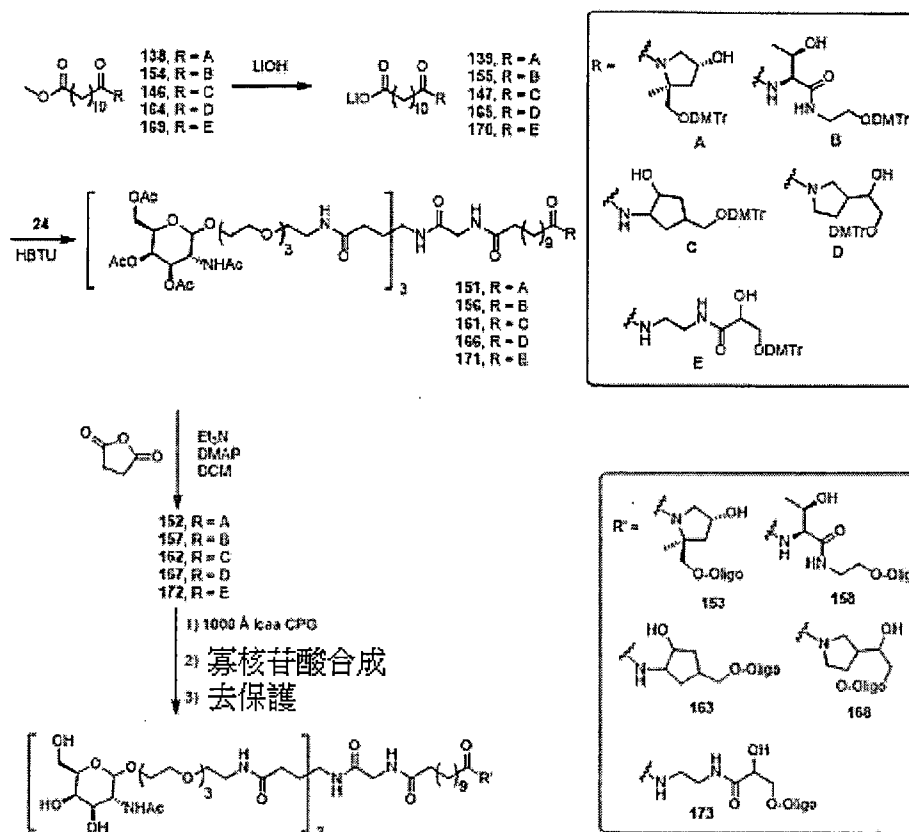
【0406】 向(S)-12-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲醯胺基)乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 170-5 (5.93g, 14.3 mmol)之溶液中添加一滴濃硫酸。將此混合物回流 6 hr，且然後冷卻至室溫。將固體藉由過濾收集並用冷甲醇洗滌兩次。將固

體在空氣中乾燥(3.32g)。自母液獲得第二批(0.42g)以得到白色晶體狀(S)-12-(2-(2,3-二羥基丙醯胺基)乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **170-6** (總計 3.74g, 69.4%)。LC-MS (ESI): m/z : 375 (100), (M + H⁺)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.79 (br, 2H), 5.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 4H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42-1.52 (m, 4H), 1.18-1.29 (m, 12H)。

步驟 22. 製備化合物 170

【0407】在氮氣下向(S)-12-(2-(2,3-二羥基丙醯胺基)乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **170-6** (2.99g, 7.99 mmol)於無水吡啶(57.5 mL)中之溶液一次性添加4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(2.84g, 8.38 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 天。添加甲醇(5 mL)以淬滅反應物。蒸發吡啶。添加甲苯，且然後蒸發。將此過程重複三次。添加水(100 mL)並將此混合物用乙酸乙酯(5 x 250 mL)萃取。將萃取物合併並經MgSO₄ 乾燥。蒸發溶劑，隨後進行管柱層析(1%甲醇/二氯甲烷-3%甲醇/二氯甲烷)，得到黏性油狀(S)-12-(2-(3-(雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)-2-羥基丙醯胺基)-乙基胺基)-12-側氧基十二烷酸甲酯 **170** (1.70g, 31.4%)。¹HNMR (400MHz, 丙酮-d₆, ppm): δ 7.64-7.70 (br, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.20 (dt, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (br, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 4.84 (br, 1H), 4.21 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.60 (s, 1H), 3.25-3.42 (m, 6H), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48-1.62 (m, 4H), 1.21-1.34 (m, 12H)。

方案 26.



步驟 23. 製備化合物 139、155、160、165 及 170

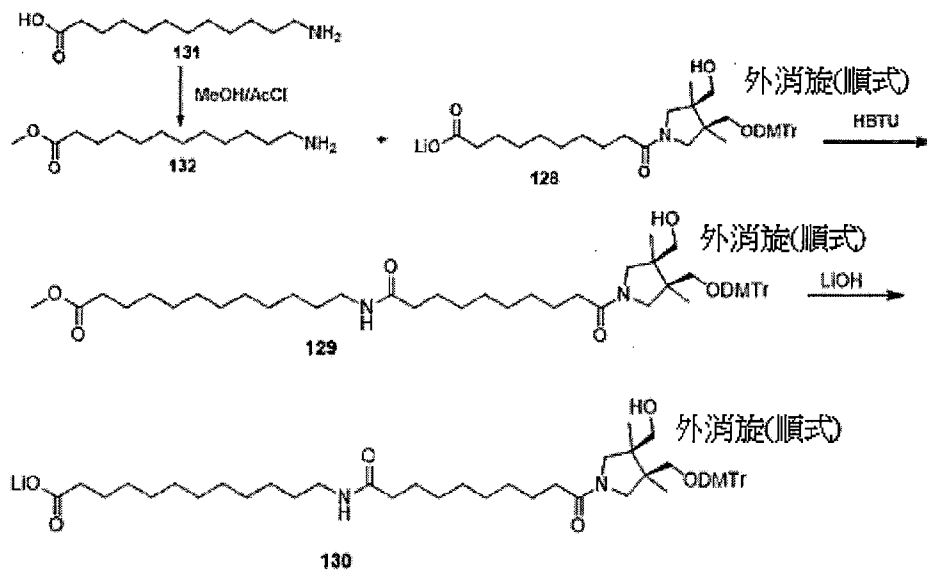
【0408】 使用與用於化合物 18 之程序一致之程序，自化合物 138、154、159、164 及 169 製備化合物 139、155、160、165 及 170。

步驟 24. 製備偶聯物 153、158、163、168 及 173

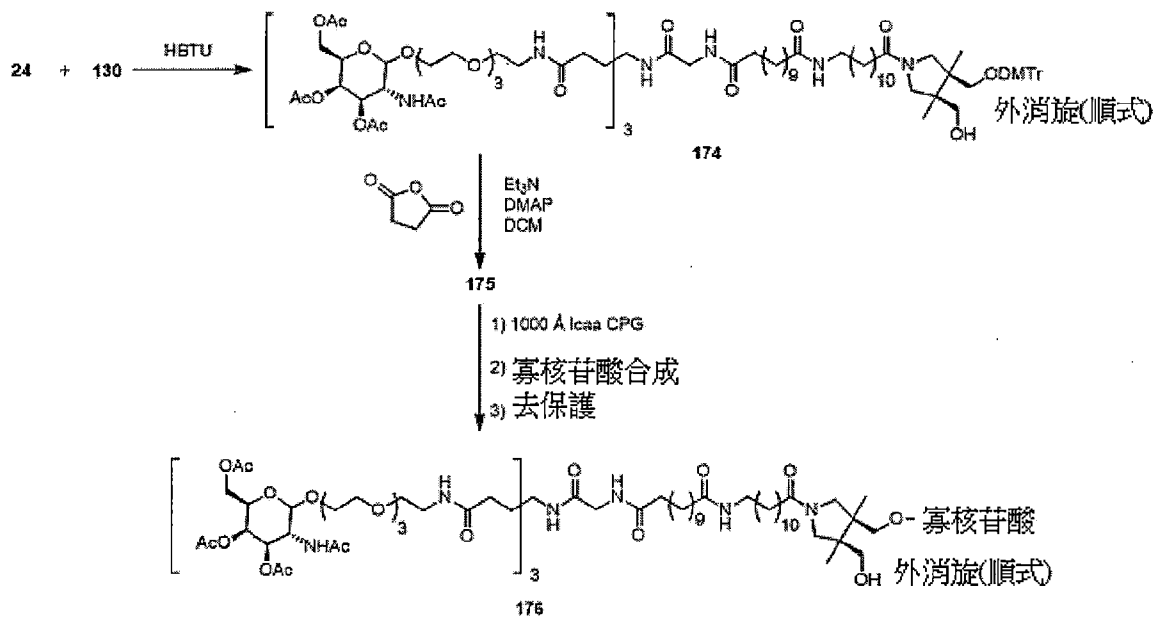
【0409】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序，自化合物 139、154、159、164 及 169 製備偶聯物 153、158、163、168 及 173。

實例 12. 合成偶聯物 176

方案 27.



方案 28.



步驟 1. 製備 12-氨基十二烷酸甲酯 132

【0410】 在室溫下將 12-氨基十一烷酸(131) (10g, 4.64 mmol)在 MeOH 中攪拌。逐滴添加乙酐(856 μ L, 12 mmol)，並將反應物攪拌 1.5 hr。在真空中去除溶劑，將殘餘物吸收於 MTBE 中並在冰箱中冷凍過夜。將所得沈澱物藉由過濾收集，用冰冷 MTBE 洗滌並在高真空下乾燥以得到 12-氨基十二烷酸甲酯 132。

步驟 2. 製備外消旋(順式) 12-(12-(10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)-(苯基)甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸醯胺基)十二烷醯胺基)十二烷酸甲酯 129

【0411】 在室溫下將外消旋(順式) 10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸鋰(**128**) (2g, 3.1 mmol)、12-胺基十二烷酸甲酯(**132**) (778 mg, 3.1 mmol)、HBTU (1.2 g, 3.1 mmol)及 TEA (1.4 mL, 10 mmol)在 DCM 中攪拌過夜。藉由過濾去除沈澱物，將濾液在真空中濃縮並將殘餘物藉由管柱層析(5% MeOH, DCM)純化。TLC 顯示具有一致質量之兩個閉合的運行點，將該等點指定為幾何異構物並彙集在一起，從而以定量方式得到 12-(12-(10-((3R,4S)-3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸醯胺基)十二烷醯胺基)十二烷酸甲酯 (**129**)。

步驟 3. 製備外消旋(順式) 12-(12-(10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)-甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸醯胺基)-十二烷醯胺基)十二烷酸鋰 130

【0412】 在室溫下將外消旋(順式) 12-(12-(10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸醯胺基)十二烷醯胺基)十二烷酸甲酯(**129**) (3.1 mmol)在 THF:H₂O (50:50)中與 LiOH (88 mg, 3.7 mmol)一起攪拌過夜。藉由 TLC 證實反應，並在真空中去除 THF。將水溶液在液體 N₂ 中冷凍並凍乾 48 小時，從而定量得到外消旋(順式) 12-(12-(10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)-甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸醯胺基)-十二烷醯胺基)十二烷酸鋰 **130**。

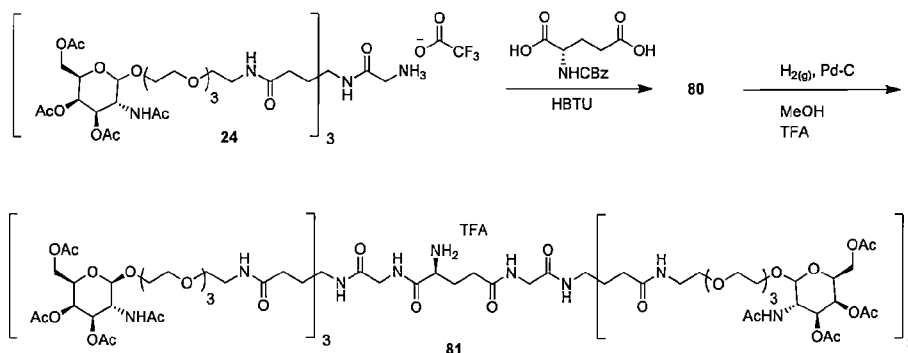
步驟 4. 製備偶聯物 176

【0413】 使用與用於化合物 **1** 之程序一致之程序，自化合物 **24** 及 **130** 製備偶

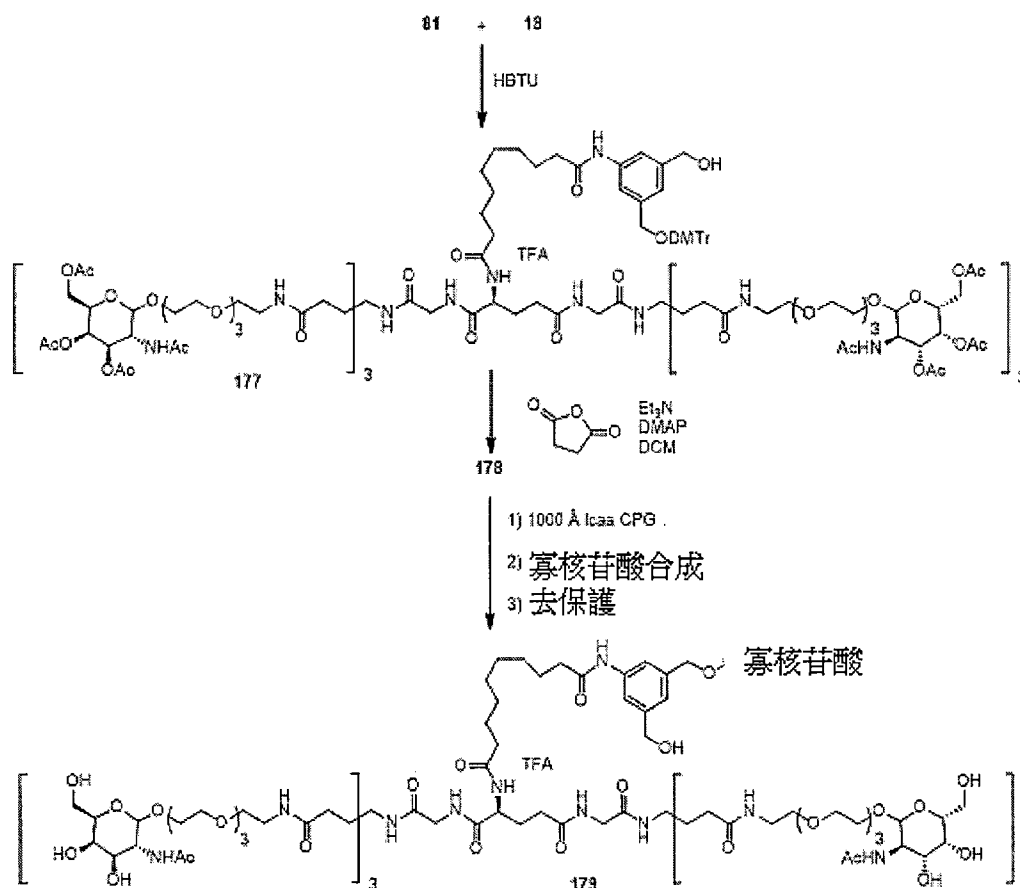
聯物 176。

實例 13. 合成偶聯物 179

方案 29.



方案 30.



步驟 1. 製備化合物 80

【0414】 在室溫下將化合物 24 (2g, 0.86 mmol)、N-苄氧羰基-L-麩胺酸(120 mg,

0.43 mmol)、HBTU (326 mg, 0.86 mmol)及 TEA (353 μ L, 2.6 mmol)在 DCM 中攪拌過夜。將混合物在真空中濃縮並藉由管柱層析純化以得到化合物 **80** (2.88 g, 83%)。

步驟 2. 製備化合物 81

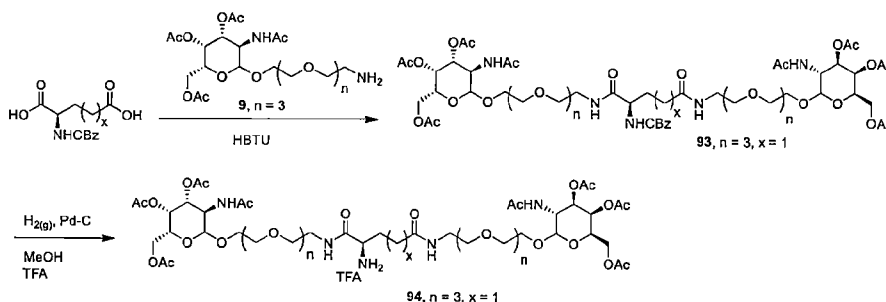
【0415】 使用與用於化合物 **14** 之程序一致之程序，自化合物 **80** (670 mg, 0.17 mmol)製備偶聯物 **81**。化合物以粗製形式用於後續反應中，並將產率視為定量的。

步驟 3. 製備偶聯物 179

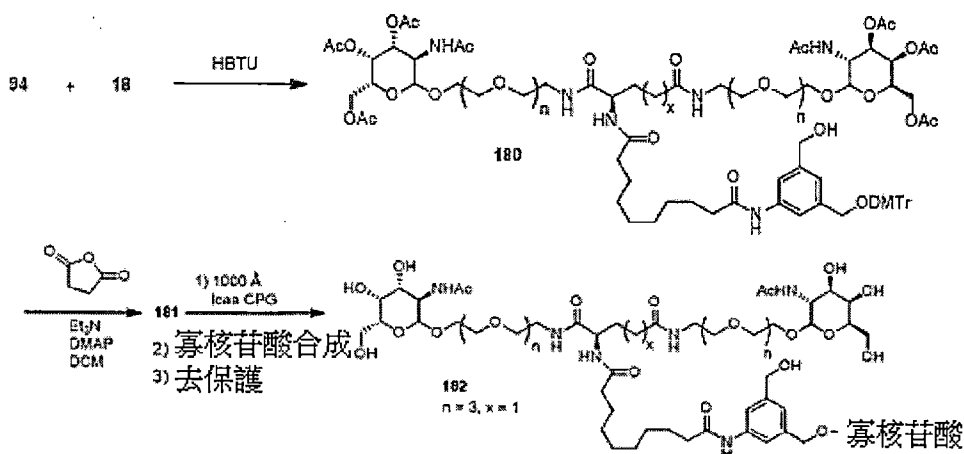
【0416】 使用與用於化合物 **1** 之程序一致之程序，自化合物 **18** 及 **81** 製備偶聯物 **179**。

實例 14. 合成偶聯物 182

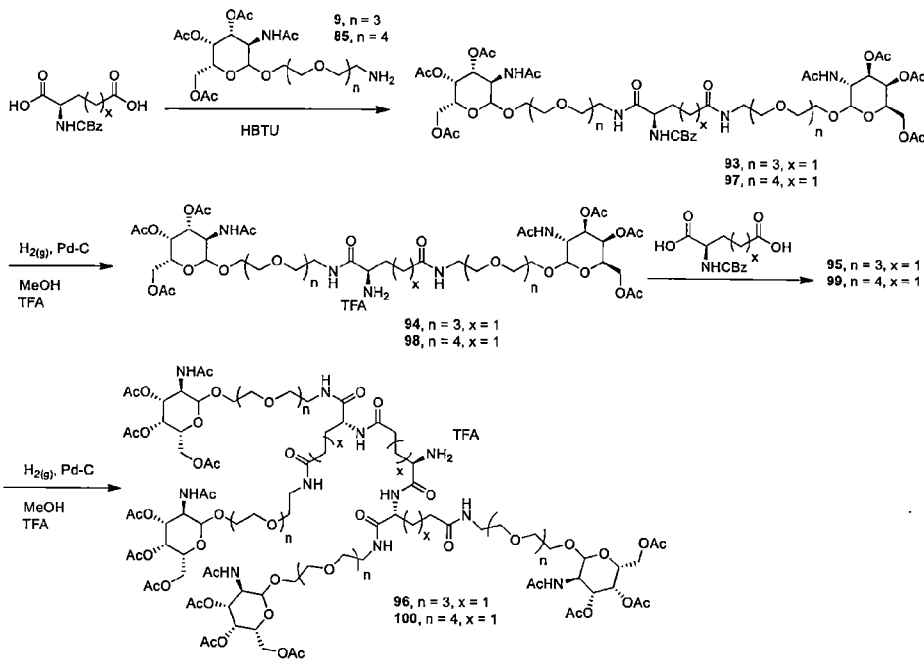
方案 31.



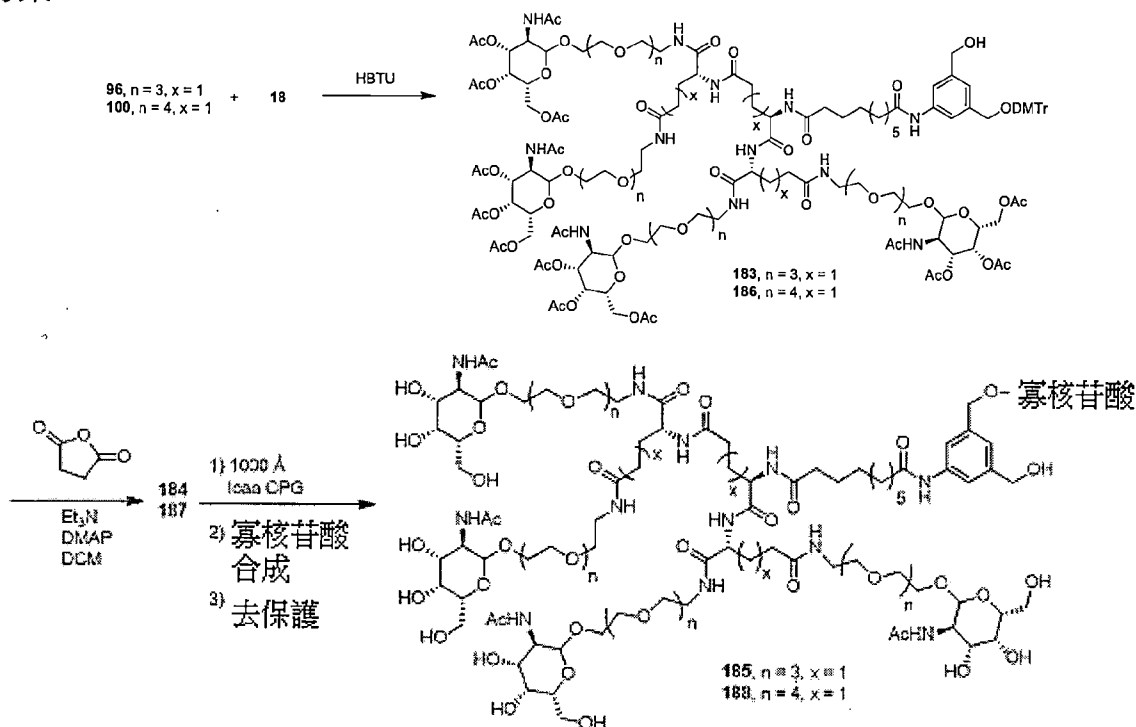
方案 32.



步驟 1. 製備化合物 93



方案 35.



步驟 1. 製備 4-甲基苯磺酸 14-羥基-3,6,9,12-四氧雜十四烷基酯 **82**

【0420】將戊乙二醇(35g, 147mmol)·TEA (41mL, 294mmol)及三甲胺-HCl (1.4g, 14.7mmol)於 CH_2Cl_2 (600mL)中之溶液用甲苯磺醯氯(29.4g, 154mmol)處理。在攪拌(18h)後，將反應混合物用 H_2O -鹽水(1:1)洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾，濃縮並

經受層析以產生淺黃色油狀 **82** (24.6g, 43%)。Rf 0.8 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 2. 14-疊氨基-3,6,9,12-四氧雜十四-1-醇 **83**

【0421】 使用與用於化合物 **4** 之程序一致之程序，自 **82** (24.6g, 62.7mmol)及疊氮化鈉(7.13g, 110mmol)製備 14-疊氨基-3,6,9,12-四氧雜十四-1-醇(**83**)。產率：14.8g, 90%。

步驟 3. 製備化合物 **84**

【0422】 將 GalNAc **6** (12.2g, 31.4mmol)及 HO-PEG-N₃ **83** (9.2g, 35mmol)於 1,2-二氯乙烷(150mL)中之溶液用 Sc(OTf)₃ (771mg, 1.6mmol)處理。在攪拌(85°C, 2hr)後，使反應物冷卻(室溫)，藉由添加 TEA (40mL)淬滅並濃縮。使粗製物質經受層析以產生淺黃色泡沫狀 **84** (11.16g, 60%)。Rf 0.7 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 4. 製備化合物 **85**

【0423】 將 **84** (11.16g, 18.8mmol)及 Pd/C (1.1g, 10% - 濕載體)於 EtOAc (120mL)中之溶液用 TFA (4.32mL, 56.5mmol)處理並用 H₂ 吹掃。在劇烈攪拌(4.5h)後，將反應物用 N₂ 吹掃，藉助 Celite 過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生無色泡沫狀 **85** (5.77g, 45%)。Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 5. 製備化合物 **95**

【0424】 使用與用於化合物 **91** 之程序一致之程序，自(2-側氧基-2-苯基-1λ²-乙基)-D-麩胺酸(1.04 g, 3.7 mmol)及化合物 **94** (10.2 g)製備化合物 **95**。產量：7.2 g。

步驟 6. 製備化合物 **96**

【0425】 使用與用於化合物 **92** 之程序一致之程序，自化合物 **95** (11.1 g)製備化合物 **96**。產量：6.5 g。

步驟 7. 製備化合物 **97**

【0426】 使用與用於化合物 **89** 之程序一致之程序，自(2-側氧基-2-苯基-1λ²-乙基)-D-麩胺酸(2g, 7.1mmol)及 **85** (12.1g, 17.8mmol)製備化合物 **97**。產量：10g, 定

量。

步驟 8. 製備化合物 98

【0427】 使用與用於化合物 90 之程序一致之程序，自化合物 97 (10g, 7.2mmol) 製備化合物 98。產率：3.5g, 36%。

步驟 9. 製備化合物 99

【0428】 使用與用於化合物 91 之程序一致之程序，自(2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)-D-麩胺酸(350 mg, 1.25 mmol)及化合物 98 (2.86 mg, 2.5mmol)製備化合物 99。

步驟 10. 製備化合物 100

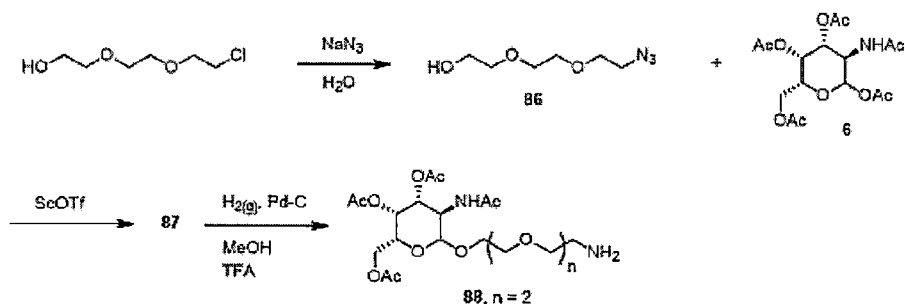
【0429】 使用與用於化合物 92 之程序一致之程序，自化合物 99 (3.2 g, 1.25 mmol)定量製備化合物 100。

步驟 11. 製備偶聯物 185 及 188

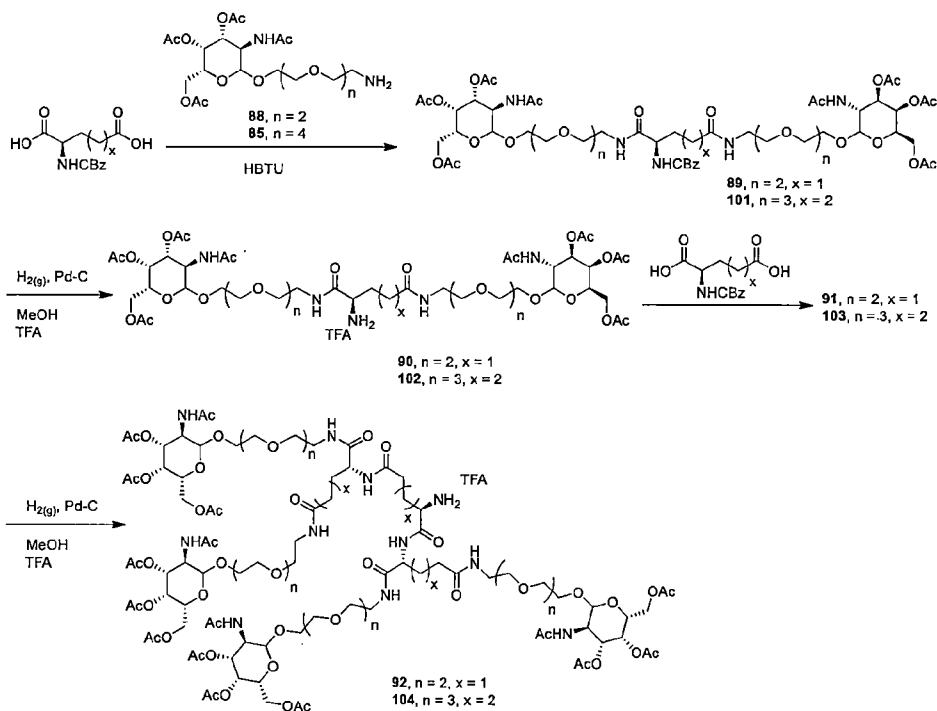
【0430】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序，自化合物 18 及 96 或 18 及 100 製備偶聯物 185 及 188。

實例 16. 合成偶聯物 191、194、197 及 200

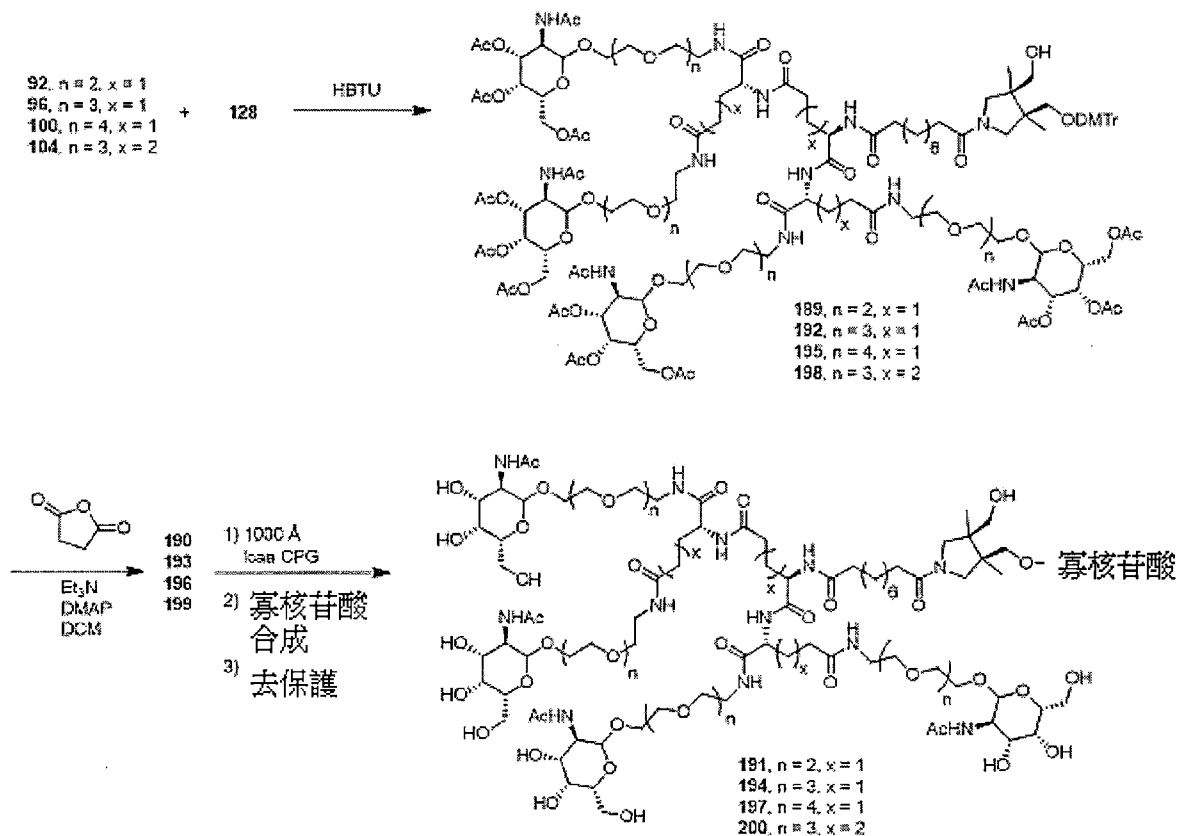
方案 36



方案 37.



方案 38.



步驟 1. 製備 2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 86

【0431】 向 2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(13 g, 77 mmol)於水(200 mL)中之

溶液中添加疊氮化鈉(10 g, 154 mmol)。將反應物加熱至 100°C 並保持 18 小時。使反應物冷卻至室溫，並傾倒至 1L 分液漏斗中，並用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之二氯甲烷萃取物在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥，以得到無色油狀 2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(11.7 g)。

步驟 2. 製備化合物 87

【0432】 使用與用於化合物 84 之程序一致之程序，自 86 (4.95g, 28.3mmol)及 6 (10g, 25.7mmol)製備化合物 87。產率：10g, 77%。

步驟 3. 製備化合物 88

【0433】 使用與用於化合物 85 之程序一致之程序，自 87 (10g, 19.8mmol)製備化合物 88。產率：7.63g, 65%。

步驟 4. 製備化合物 89

【0434】 將 88 (2g, 3.38mmol)及 Z-麩胺酸(427mg, 1.52mmol)於 CH₂Cl₂ (50mL)中之溶液用 HBTU (1.41g, 3.7mmol)及休尼格鹼(Hünig's base) (1.77mL, 10.1mmol)處理。在攪拌(18h)後，將混合物濃縮並經受層析以產生無色泡沫狀 89 (871mg, 48%)。Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 5. 製備化合物 90

【0435】 將 89 (870mg, 0.72mmol)及 Pd/C (90mg, 10% - 濕載體)於 EtOAc (10mL)中之溶液用 TFA (84μL, 1.1mmol)處理並用 H₂ 吹掃。在劇烈攪拌(2h)後，將反應物用 N₂ 吹掃，藉助 Celite 過濾並濃縮。粗製物質不經進一步處理即使用，並且產生無色泡沫狀 90 (850mg, 定量)。Rf 0.25 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 6. 製備化合物 91

【0436】 將 90 (850mg, 0.72mmol)及 Z-麩胺酸(91mg, 0.32mmol)於 CH₂Cl₂ (10mL)中之溶液用 HBTU (300mg, 0.79mmol)及休尼格鹼(502μL, 2.9mmol)處理。攪拌(1.5h)後，將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，並用 NaHCO₃ (飽和水溶液)洗滌，乾燥

(MgSO₄) 過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生無色泡沫狀 **91** (590mg, 76%)。Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 7. 製備化合物 **92**

【0437】 將 **91** (590mg, 0.25mmol) 及 Pd/C (100mg, 10% - 濕載體) 於 CH₃OH (30mL) 中之溶液用 TFA (29μL, 0.37mmol) 處理並用 H₂ 吹掃。在攪拌(3h)後，將混合物用 N₂ 吹掃，然後藉助 Celite 過濾並濃縮。粗製物質不經進一步純化即使用，並產生無色泡沫狀 **92** (600mg, 定量)。Rf 0.1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 8. 製備化合物 **101**

【0438】 使用與用於化合物 **89** 之程序一致之程序，自(R)-2-((2-側氧基-2-苯基-1H-乙基)胺基)己二酸(2.51g, 8.6 mmol)及 **9** (11g, 17.2 mmol) 製備化合物 **101**。產率：4.2 g, 37%。

步驟 9. 製備化合物 **102**

【0439】 使用與用於化合物 **90** 之程序一致之程序，自化合物 **101** (4.2g, 3.2 mmol) 製備化合物 **102**。產率：2.1 g, 47%。

步驟 10. 製備化合物 **103**

【0440】 使用與用於化合物 **91** 之程序一致之程序，自(R)-2-((2-側氧基-2-苯基-1H-乙基)胺基)己二酸(265 mg, 0.9 mmol) 及化合物 **102** (2.1 g, 1.8 mmol) 製備化合物 **103**。產率：(560 mg, 24%)。

步驟 11. 製備化合物 **104**

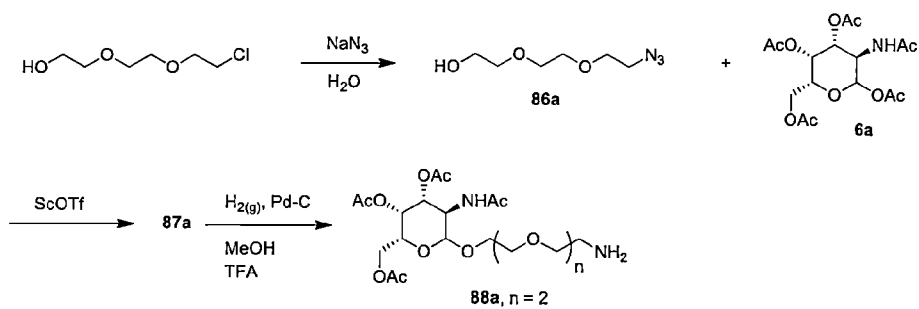
【0441】 使用與用於化合物 **92** 之程序一致之程序，自化合物 **103** (560 mg) 定量製備化合物 **104**。該化合物不經進一步純化即使用。

步驟 12. 製備偶聯物 **191**、**194** 及 **197**

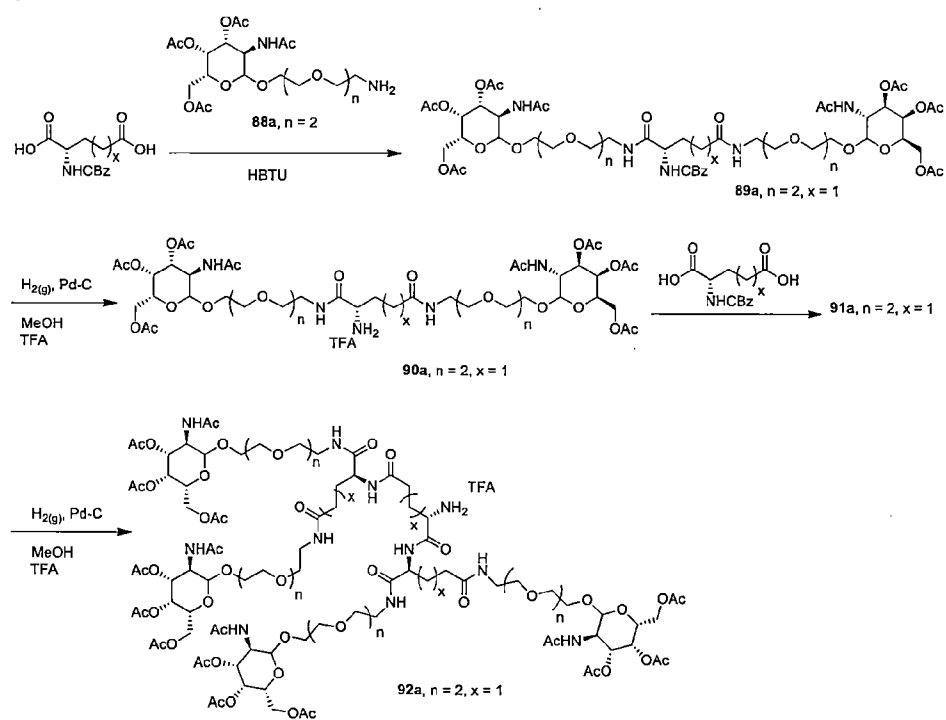
【0442】 使用與用於化合物 **1** 之程序一致之程序，自化合物 **128** 及 **92**、**96** 及 **100** 製備偶聯物 **191**、**194** 及 **197**。

實例 16a. 合成偶聯物 191a

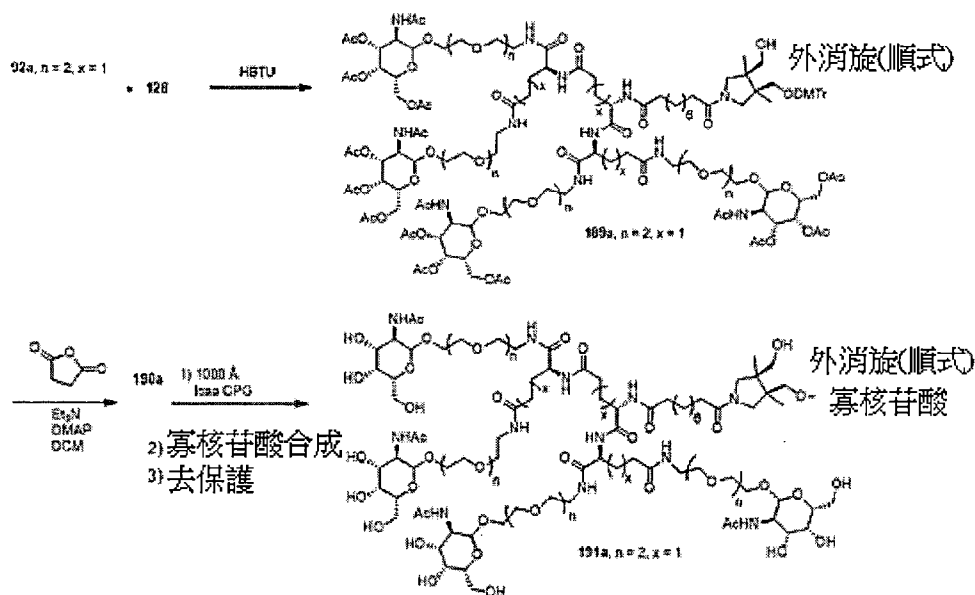
方案 36a



方案 37a.



方案 38a.



步驟 1. 製備 2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 86a

【0443】 向 2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(13 g, 77 mmol)於水(200 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(10 g, 154 mmol)。將反應物加熱至 100°C 並保持 18 小時。使反應物冷卻至室溫，並傾倒至 1L 分液漏斗中，並用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之二氯甲烷萃取物在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥，以得到無色油狀 2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(11.7 g)。

步驟 2. 製備化合物 87a

【0444】 使用與用於化合物 84 之程序一致之程序，自 86a (4.95g, 28.3mmol)及 6a (10g, 25.7mmol)製備化合物 87a。產率：10g, 77%。

步驟 3. 製備化合物 88a

【0445】 使用與用於化合物 85 之程序一致之程序，自 87a (10g, 19.8mmol)製備化合物 88a。產率：7.63g, 65%。

步驟 4. 製備化合物 89a

【0446】 將 88a (2g, 3.38mmol)及 Z-L-麩胺酸(427mg, 1.52mmol)於 CH₂Cl₂ (50mL)中之溶液用 HBTU (1.41g, 3.7mmol)及休尼格鹼(1.77mL, 10.1mmol)處理。攪拌(18h)後，將混合物濃縮並經受層析以產生無色泡沫狀 89a (871mg, 48%)。

Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 5. 製備化合物 90a

【0447】 將 **89a** (870mg, 0.72mmol)及 Pd/C (90mg, 10% - 濕載體)於 EtOAc (10mL)中之溶液用 TFA (84μL, 1.1mmol)處理並用 H₂ 吹掃。劇烈攪拌(2h)後，將反應物用 N₂ 吹掃，藉助 Celite 過濾並濃縮。粗製物質不經進一步處理即使用並產生無色泡沫狀 **90a** (850mg, 定量)。Rf 0.25 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 6. 製備化合物 91a

【0448】 將 **90a** (850mg, 0.72mmol)及 Z-麩胺酸(91mg, 0.32mmol)於 CH₂Cl₂ (10mL)中之溶液用 HBTU (300mg, 0.79mmol)及休尼格鹼(502μL, 2.9mmol)處理。攪拌(1.5h)後，將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，並用 NaHCO₃ (飽和水溶液)洗滌，乾燥 (MgSO₄) 過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生無色泡沫狀 **91a** (590mg, 76%)。Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 7. 製備化合物 92a

【0449】 將 **91a** (590mg, 0.25mmol)及 Pd/C (100mg, 10% - 濕載體)於 CH₃OH (30mL)中之溶液用 TFA (29μL, 0.37mmol)處理並用 H₂ 吹掃。攪拌(3h)後，將混合物用 N₂ 吹掃，然後藉助 Celite 過濾並濃縮。粗製物質不經進一步處理即使用並產生無色泡沫狀 **92a** (600mg, 定量)。Rf 0.1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 8. 製備偶聯物 191a,

【0450】 使用與用於化合物 **1** 之程序一致之程序，自化合物 **128** 及化合物 **92a** 製備偶聯物 **191a**。

實例 16b. 合成偶聯物 191b

方案 36b

步驟 1. 製備 2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 86b

【0451】 向 2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(13 g, 77 mmol)於水(200 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(10 g, 154 mmol)。將反應物加熱至 100°C 並保持 18 小時。使反應物冷卻至室溫並傾倒至 1L 分液漏斗中，並用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之二氯甲烷萃取物在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥，以得到無色油狀 2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(11.7 g)。

步驟 2. 製備化合物 87b

【0452】 使用與用於化合物 84 之程序一致之程序，自 86b (4.95g, 28.3mmol)及 6b (10g, 25.7mmol)製備化合物 87a。產率：10g, 77%。

步驟 3. 製備化合物 88b

【0453】 使用與用於化合物 85 之程序一致之程序，自 87b (10g, 19.8mmol)製備化合物 88a。產率：7.63g, 65%。

步驟 4. 製備化合物 89b

【0454】 將 88b (2g, 3.38mmol)及外消旋 Z-麩胺酸(427mg, 1.52mmol)於 CH₂Cl₂ (50mL)中之溶液用 HBTU (1.41g, 3.7mmol)及休尼格鹼(1.77mL, 10.1mmol)處理。在攪拌(18h)後 將混合物濃縮並經受層析以產生無色泡沫狀 89b (871mg, 48%)。R_f 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 5. 製備化合物 90b

【0455】 將 89b (870mg, 0.72mmol)及 Pd/C (90mg, 10% - 濕載體)於 EtOAc (10mL)中之溶液用 TFA (84μL, 1.1mmol)處理並用 H₂ 吹掃。劇烈攪拌(2h)後，將反應物用 N₂ 吹掃，藉助 Celite 過濾並濃縮。粗製物質不經進一步處理即使用並產生無色泡沫狀 90b (850mg, 定量)。R_f 0.25 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 6. 製備化合物 91b

【0456】 將 90b (850mg, 0.72mmol)及 Z-麩胺酸(91mg, 0.32mmol)於 CH₂Cl₂

(10mL)中之溶液用 HBTU (300mg, 0.79mmol)及依尼格鹼(502 μ L, 2.9mmol)處理。在攪拌(1.5h)後，將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，並用 NaHCO₃ (飽和水溶液)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生無色泡沫狀 **91b** (590mg, 76%)。Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 7. 製備化合物 92b

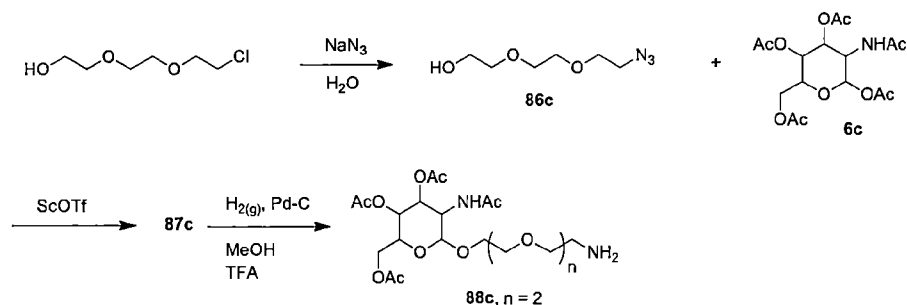
【0457】 將 **91b** (590mg, 0.25mmol)及 Pd/C (100mg, 10% - 濕載體)於 CH₃OH (30mL)中之溶液用 TFA (29 μ L, 0.37mmol)處理，並用 H₂ 吹掃。攪拌(3h)後，將混合物用 N₂ 吹掃，然後藉助 Celite 過濾並濃縮。粗製物質不經進一步處理即使用並產生無色泡沫狀 **92b** (600mg, 定量)。Rf 0.1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 8. 製備偶聯物 191b

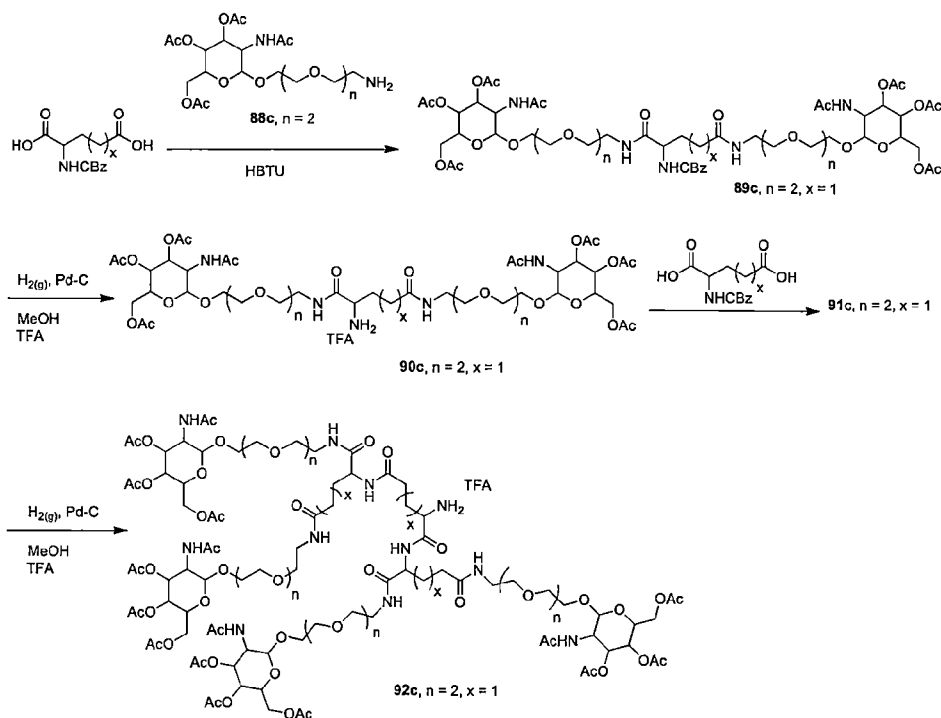
【0458】 使用與用於化合物 **1** 之程序一致之程序，自化合物 **128** 及化合物 **92b** 製備偶聯物 **191b**。

實例 16c. 合成偶聯物 191c

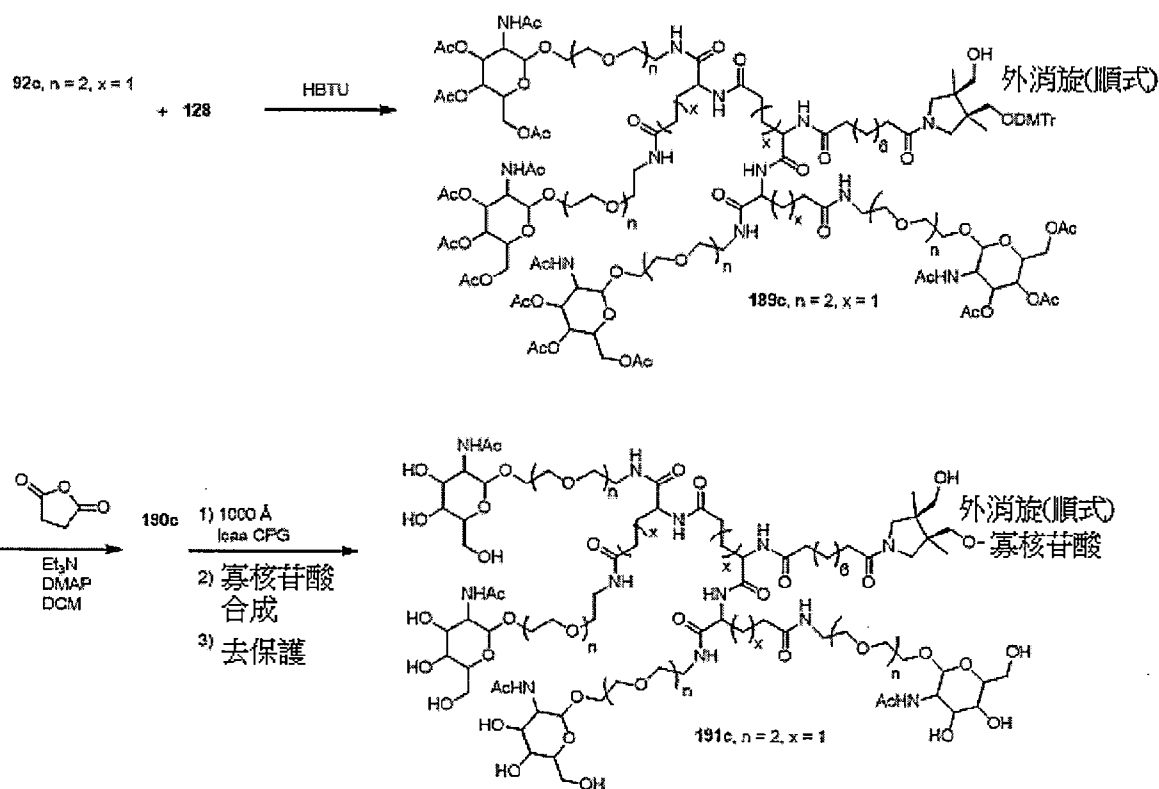
方案 36c



方案 37c.



方案 38c.



步驟 1. 製備 2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 86c

【0459】 向 2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(13 g, 77 mmol)於水(200 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(10 g, 154 mmol)。將反應物加熱至 100°C 並保持 18 小時。

使反應物冷卻至室溫並傾倒至 1L 分液漏斗中，並用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。將合併之二氯甲烷萃取物在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥，以得到無色油狀 2-(2-(2-疊氨基乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(11.7 g)。

步驟 2. 製備化合物 87c

【0460】 使用與用於化合物 84 之程序一致之程序自 86c (4.95g, 28.3mmol)及 6c (10g, 25.7mmol)製備化合物 87c。產率：10g, 77%。

步驟 3. 製備化合物 88c

【0461】 使用與用於化合物 85 之程序一致之程序自 87c (10g, 19.8mmol)製備化合物 88c。產率：7.63g, 65%。

步驟 4. 製備化合物 89c

【0462】 將 88c (2g, 3.38mmol)及外消旋 Z-麩胺酸(427mg, 1.52mmol)於 CH₂Cl₂ (50mL)中之溶液用 HBTU (1.41g, 3.7mmol)及休尼格鹼(1.77mL, 10.1mmol)處理。在攪拌(18h)後，將混合物濃縮並經受層析以產生無色泡沫狀 89c (871mg, 48%)。Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 5. 製備化合物 90c

【0463】 將 89c (870mg, 0.72mmol)及 Pd/C (90mg, 10% - 濕載體)於 EtOAc (10mL)中之溶液用 TFA (84μL, 1.1mmol)處理並用 H₂ 吹掃。劇烈攪拌(2h)後，將反應物用 N₂ 吹掃，藉助 Celite 過濾並濃縮。粗製物質不經進一步處理即使用並產生無色泡沫狀 90c (850mg, 定量)。Rf 0.25 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 6. 製備化合物 91c

【0464】 將 90c (850mg, 0.72mmol)及 Z-麩胺酸(91mg, 0.32mmol)於 CH₂Cl₂ (10mL)中之溶液用 HBTU (300mg, 0.79mmol)及休尼格鹼(502μL, 2.9mmol)處理。攪拌(1.5h)後，將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，並用 NaHCO₃ (飽和水溶液)洗滌，乾燥 (MgSO₄) 過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生無色泡沫狀 91c (590mg, 76%)。

Rf 0.5 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 7. 製備化合物 92c

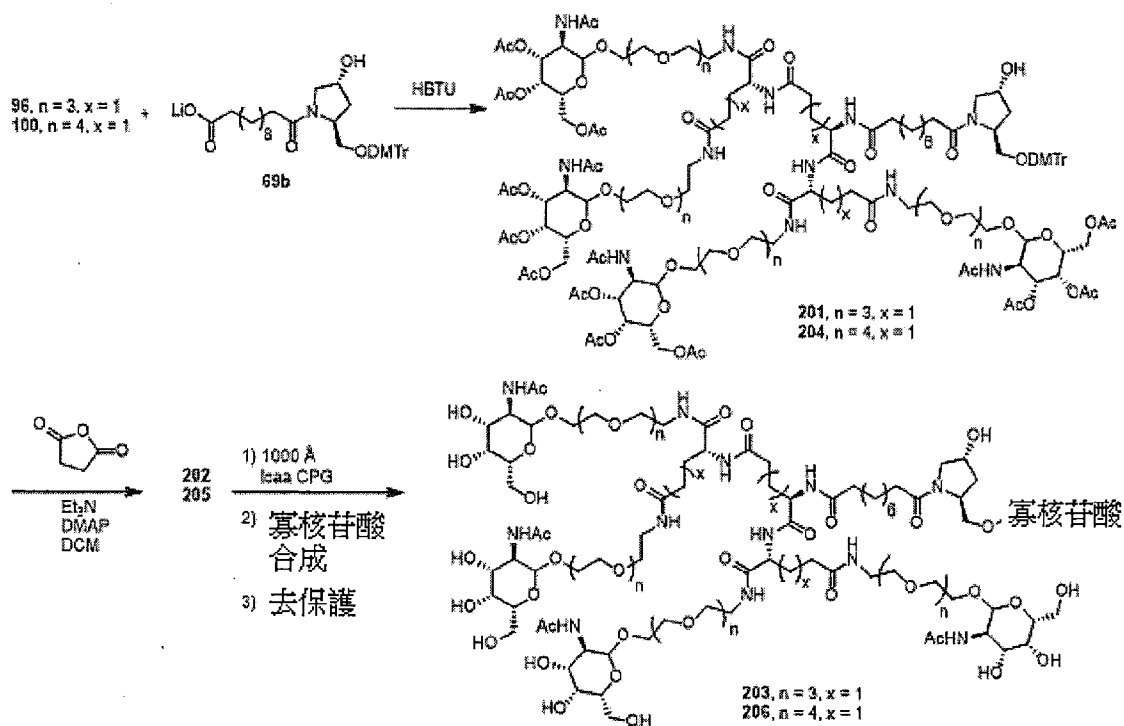
【0465】 將 91c (590mg, 0.25mmol) 及 Pd/C (100mg, 10% - 濕載體) 於 CH₃OH (30mL) 中之溶液用 TFA (29μL, 0.37mmol) 處理並用 H₂ 吹掃。攪拌(3h)後，將混合物用 N₂ 吹掃，然後藉助 Celite 過濾並濃縮。粗製物質不經進一步處理即使用並產生無色泡沫狀 92c (600mg, 定量)。Rf 0.1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 8. 製備偶聯物 191c

【0466】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 128 及化合物 92c 製備偶聯物 191c。

實例 17. 合成偶聯物 203 及 206

方案 39.



步驟 1. 製備化合物 69b

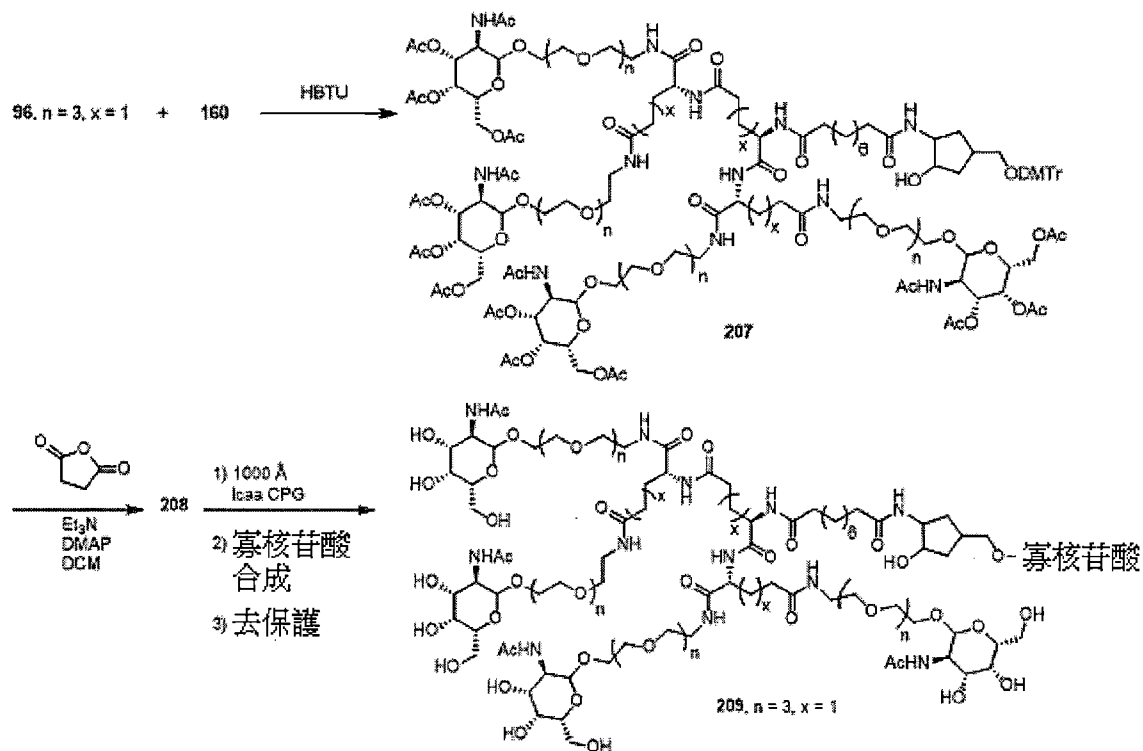
【0467】 使用與用於化合物 69 之程序一致之程序自(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-甲酸製備化合物 69b。

步驟 2. 製備偶聯物 203 及 206

【0468】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 96 及 100 製備偶聯物 203 及 206。

實例 18. 合成偶聯物 209

方案 40.

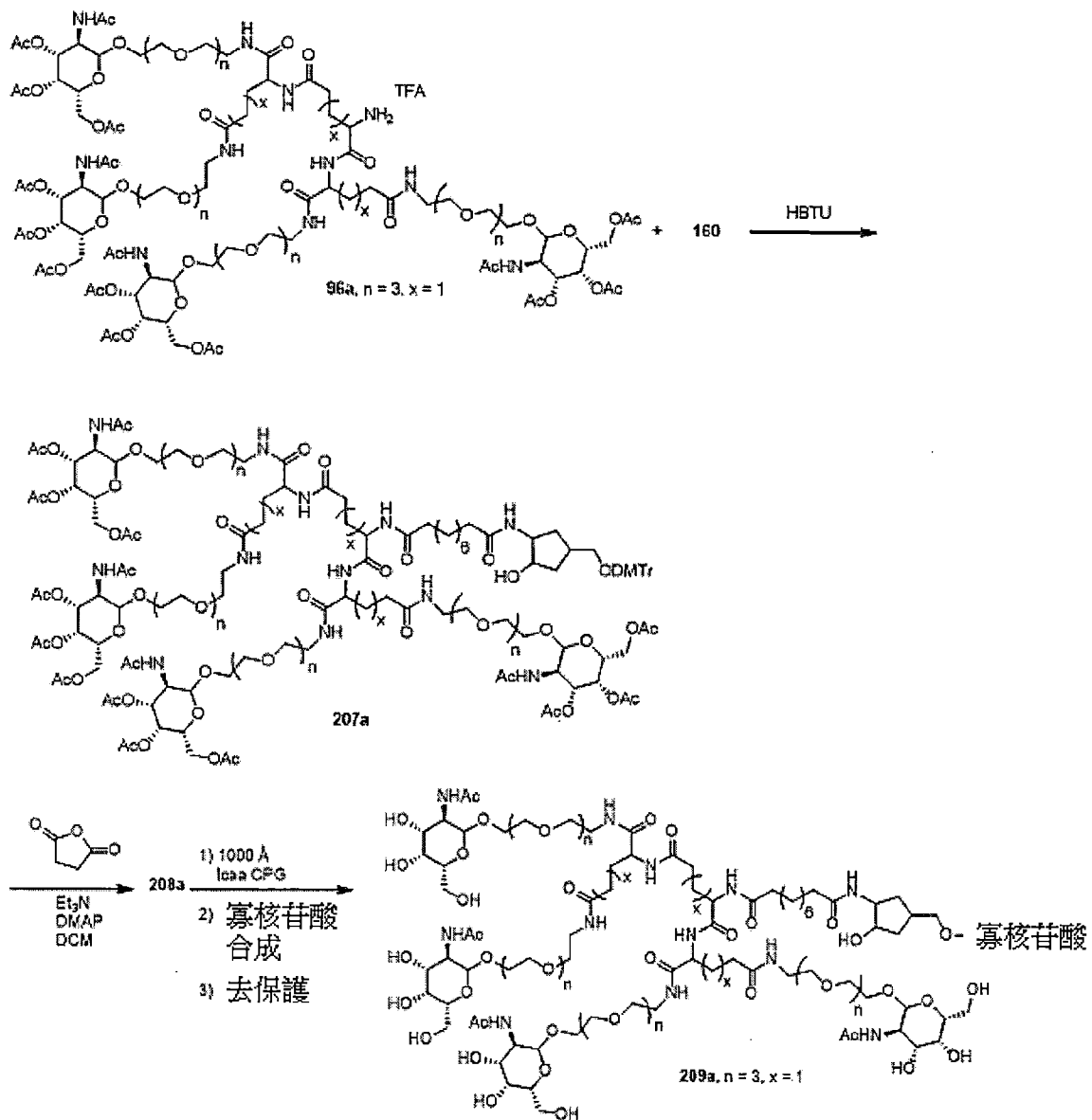


步驟 1. 製備偶聯物 209

【0469】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 96 及 160 製備偶聯物 209。

實例 18a. 合成偶聯物 209a

方案 40a.

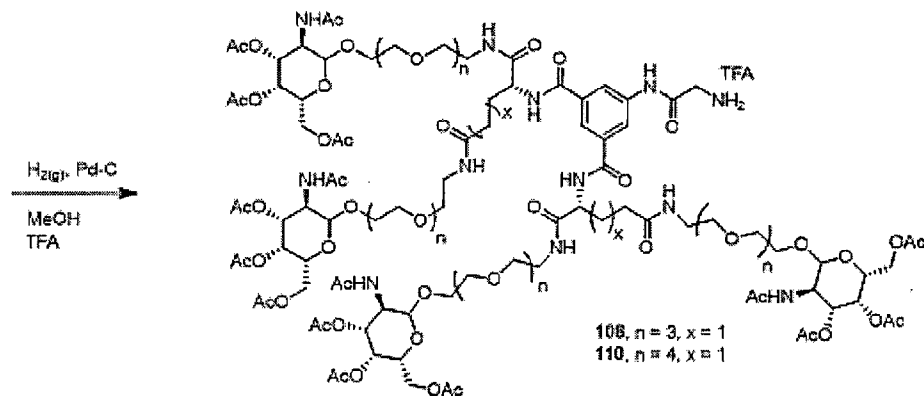
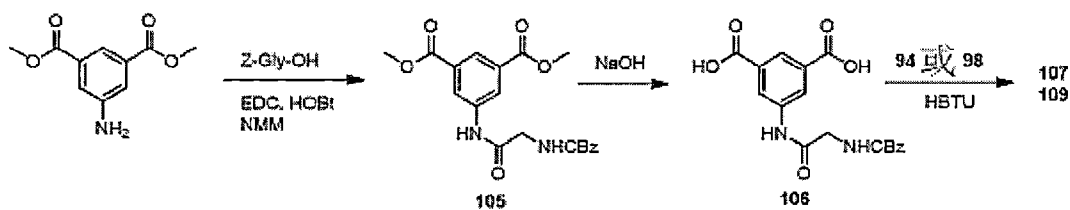


步驟 1. 製備偶聯物 209a

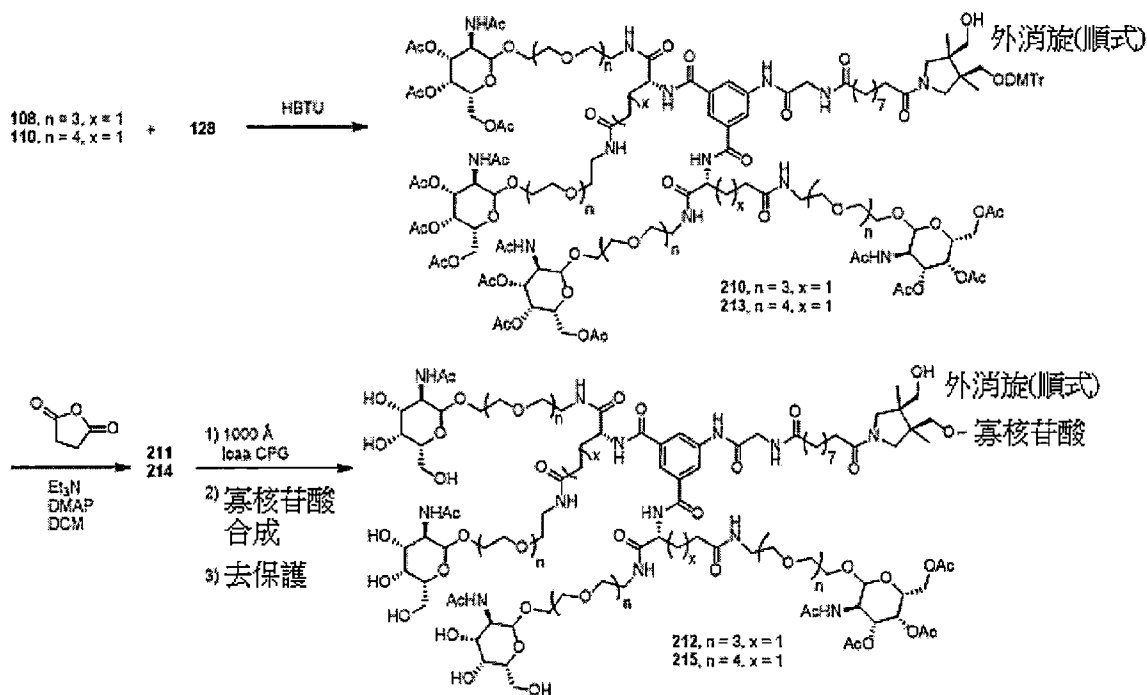
【0470】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 96a 及 160 製備偶聯物 209a。

實例 19. 合成偶聯物 212 及 215

方案 41.



方案 42.



步驟 1. 製備 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)-間苯二甲酸二甲酯 105

【0471】 將 5-胺基間苯二甲酸二甲酯(5 g, 24 mmol)、Z-Gly-OH (5 g, 24 mmol)、EDC (5 g, 26.3 mmol)、HOBT (3.6 g, 26.3 mmol)、NMM (2.9 mL, 26.3 mmol)於 DMF (50 mL)中之溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯

第 162 頁(發明說明書)

(250 mL)稀釋並用各 1M HCl (2 x 100 mL) 飽和碳酸氫鈉(1 x 100 mL)及鹽水(2 x 100 mL)洗滌。在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以得到無色固體狀 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸二甲酯(7.2 g, 79%)。

步驟 2. 製備 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸 106

【0472】 向 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸甲酯(7.2 g)於甲醇(25 mL)及 THF (25 mL)中之溶液中添加 1M NaOH (25 mL)。將溶液在室溫下攪拌 2 小時，然後濃縮以去除 THF 及 MeOH。將剩餘的水溶液用水(75 mL)稀釋，在冰水浴上冷卻並用 6M HCl 酸化至 pH = 1。將固體過濾並用水(3 x 100 mL)洗滌。將固體冷凍乾燥以得到 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)-間苯二甲酸(6.9 g, 定量)。

步驟 3. 製備化合物 107

【0473】 使用與用於化合物 95 之程序一致之程序自 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸 106 (200 mg, 0.54 mmol)及 94 (1.7 g, 1.3 mmol)製備化合物 107。產量：600 mg。

步驟 4. 製備化合物 108

【0474】 使用與用於化合物 96 之程序一致之程序自化合物 107 (600 mg)製備化合物 108。產量：650 mg, 定量。

步驟 5. 製備化合物 109

【0475】 使用與用於化合物 99 之程序一致之程序，自 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸 106 (180 mg, 0.48 mmol)及 98 (1.5 g, 1.1 mmol)製備化合物 109。產量：900 mg。

步驟 6. 製備化合物 110

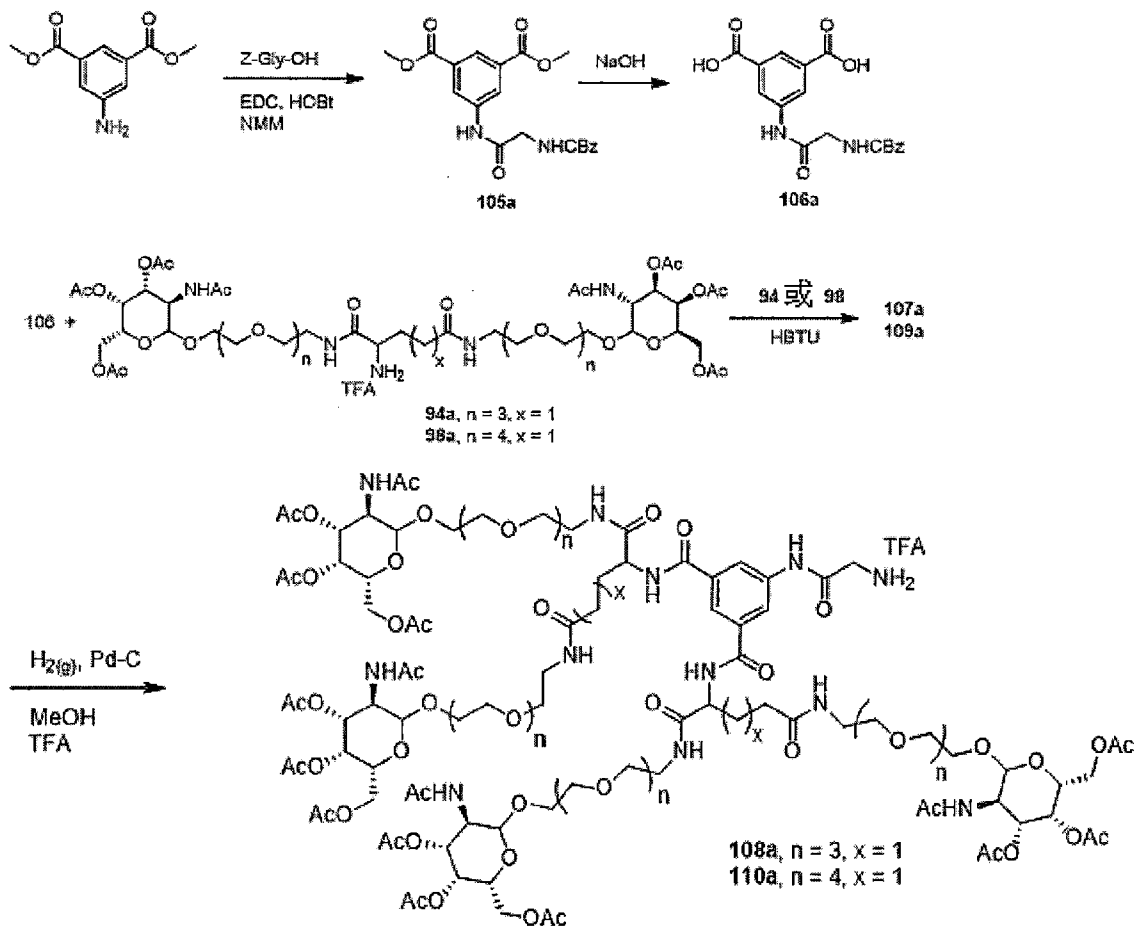
【0476】 使用與用於化合物 100 之程序一致之程序，自化合物 109 (900 mg)製備化合物 110。產量：920 mg, 定量。

步驟 7. 製備偶聯物 212 及 215

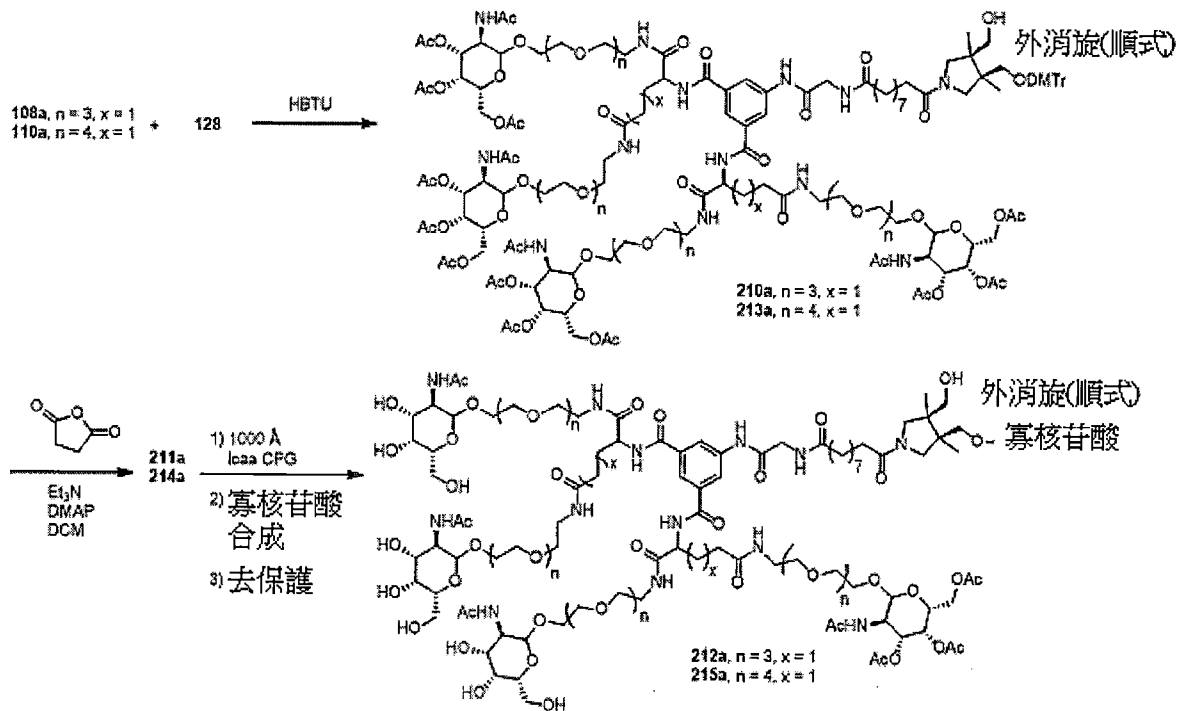
【0477】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序，自化合物 128 及 108 或 110 製備偶聯物 212 及 215。

實例 19a. 合成偶聯物 212a 及 215a

方案 41a.



方案 42a.



步驟 1. 製備 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)-間苯二甲酸二甲酯 105a

【0478】 將 5-胺基間苯二甲酸二甲酯(5 g, 24 mmol)、Z-Gly-OH (5 g, 24 mmol)、EDC (5 g, 26.3 mmol)、HOBt (3.6 g, 26.3 mmol)、NMM (2.9 mL, 26.3 mmol)於 DMF (50 mL)中之溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯 (250 mL)稀釋，並用各 1M HCl (2 x 100 mL)、飽和碳酸氫鈉(1 x 100 mL)及鹽水 (2 x 100 mL)洗滌。在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以得到無色固體狀 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸二甲酯(7.2 g, 79%)。

步驟 2. 製備 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸 106a

【0479】 向 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸甲酯 (7.2 g)於甲醇(25 mL)及 THF (25 mL)中之溶液中添加 1M NaOH (25 mL)。將溶液在室溫下攪拌 2 小時，然後濃縮以去除 THF 及 MeOH。將剩餘的水溶液用水(75 mL)稀釋，在冰水浴上冷卻並用 6M HCl 酸化至 pH = 1。將固體過濾並用水(3 x 100 mL)洗滌。將固體冷凍乾燥以得到 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙

醯胺基)-間苯二甲酸(6.9 g, 定量)。

步驟 3. 製備化合物 107a

【0480】 使用與用於化合物 95 之程序一致之程序，自 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸 106a (200 mg, 0.54 mmol)及 94a (1.7 g, 1.3 mmol)製備化合物 107a。產量：600 mg。

步驟 4. 製備化合物 108a

【0481】 使用與用於化合物 96a 之程序一致之程序，自化合物 107a (600 mg)製備化合物 108a。產量：650 mg, 定量。

步驟 5. 製備化合物 109a

【0482】 使用與用於化合物 99 之程序一致之程序，自 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸 106a (180 mg, 0.48 mmol)及 9a8 (1.5 g, 1.1 mmol)製備化合物 109a。產量：900 mg。

步驟 6. 製備化合物 110a

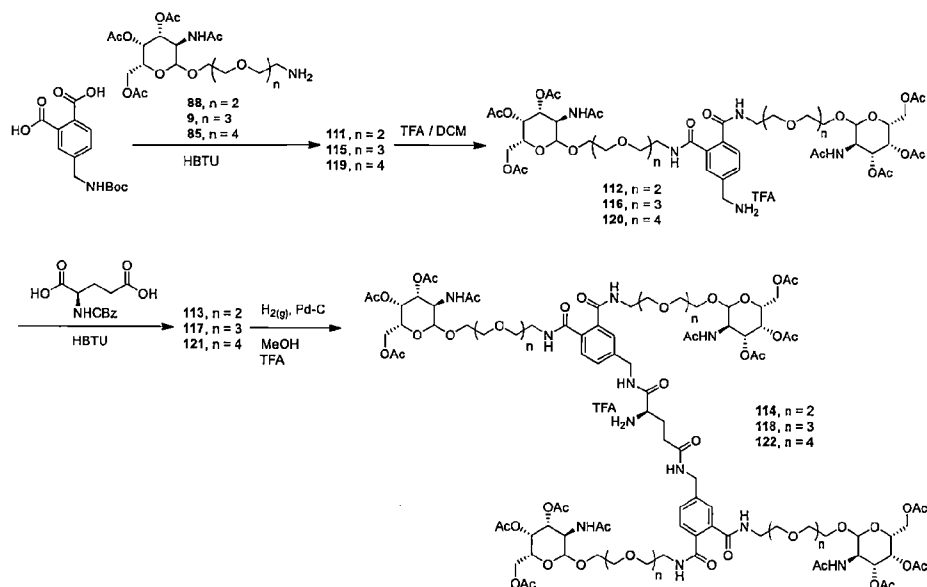
【0483】 使用與用於化合物 100 之程序一致之程序，自化合物 109 (900 mg)製備化合物 110a。產量：920 mg, 定量。

步驟 7. 製備偶聯物 212a 及 215a

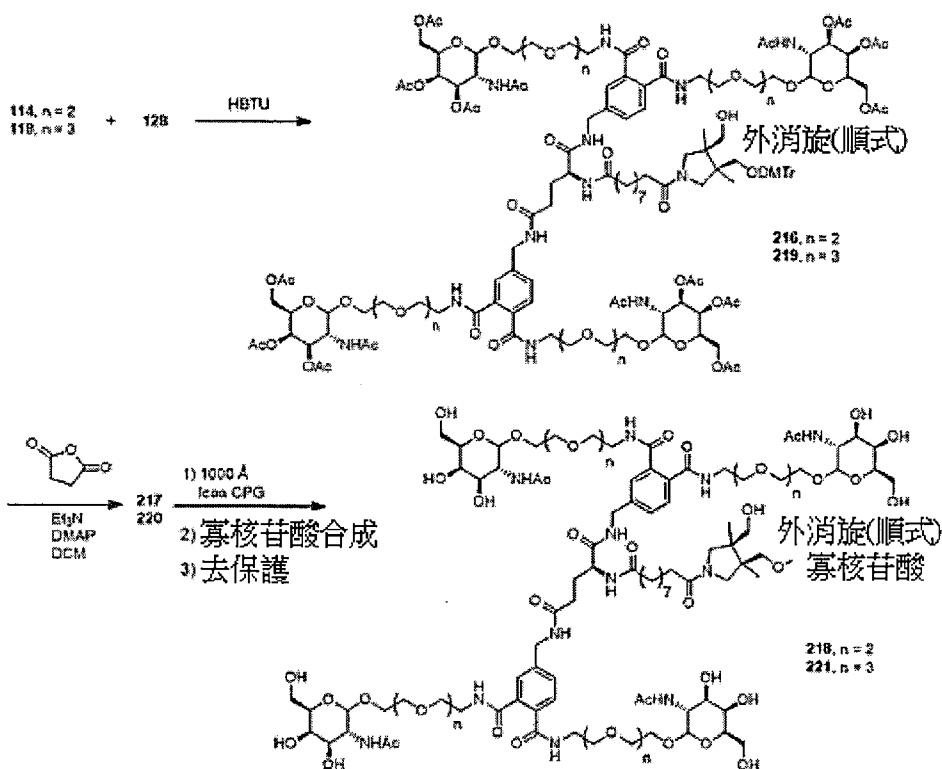
【0484】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序，自化合物 128 及 108a 或 110a 製備偶聯物 212a 及 21a5。

實例 20. 合成偶聯物 218 及 221

方案 43.



方案 44.



步驟 1. 製備化合物 111

【0485】 使用與用於化合物 **89** 之程序一致之程序，自 4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)鄰苯二甲酸(1.13g, 3.84mmol)及 **88** (5g, 8.44mmol)製備化合物 **111**。產率：2.21g, 49%。

步驟 2. 製備化合物 112

【0486】 將 111 (2.21g, 1.87mmol)於 CH₂Cl₂ (40mL)中之溶液用 TFA (5mL)緩慢處理。在攪拌(2h)後，將混合物濃縮並經受層析以產生無色泡沫狀 112 (1.08g, 47%)。Rf 0.1 (10% CH₃OH-CH₂Cl₂)。

步驟 3. 製備化合物 113

【0487】 使用與用於化合物 91 之程序一致之程序，自化合物 112 (1.08g, 0.88mmol)及(2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)-D-麩胺酸(112mg, 0.39mmol)製備化合物 113。產率：600mg, 62%。

步驟 4. 製備化合物 114

【0488】 使用與用於化合物 92 之程序一致之程序，自化合物 113 製備化合物 114。

步驟 5. 製備化合物 115

【0489】 使用與用於化合物 93 之程序一致之程序，自 4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)鄰苯二甲酸(3.94g, 13.3mmol)及 9 (18.2g, 29.4mmol)製備化合物 115。產率：9.02g, 53%。

步驟 6. 製備化合物 116

【0490】 使用與用於化合物 112 之程序一致之程序，自化合物 115 (8g, 6.3mmol)製備化合物 116。產率：3.23g, 39%。

步驟 7. 製備化合物 117

【0491】 使用與用於化合物 95 之程序一致之程序，自化合物 116 (3.23g, 2.45mmol)及(2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)-D-麩胺酸(192mg, 1.1mmol)製備化合物 117。產率：2.22g, 34%。

步驟 8. 製備化合物 118

【0492】 使用與用於化合物 96 之程序一致之程序，自化合物 117 (2.22g,

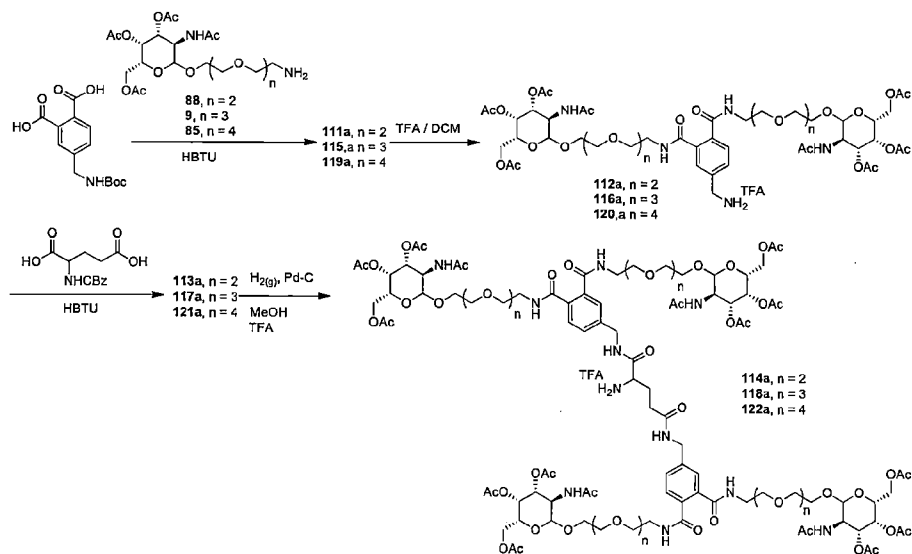
0.84mmol)製備化合物 **118**。產率：2.02g, 91%。

步驟 9. 製備偶聯物 **218** 及 **221**

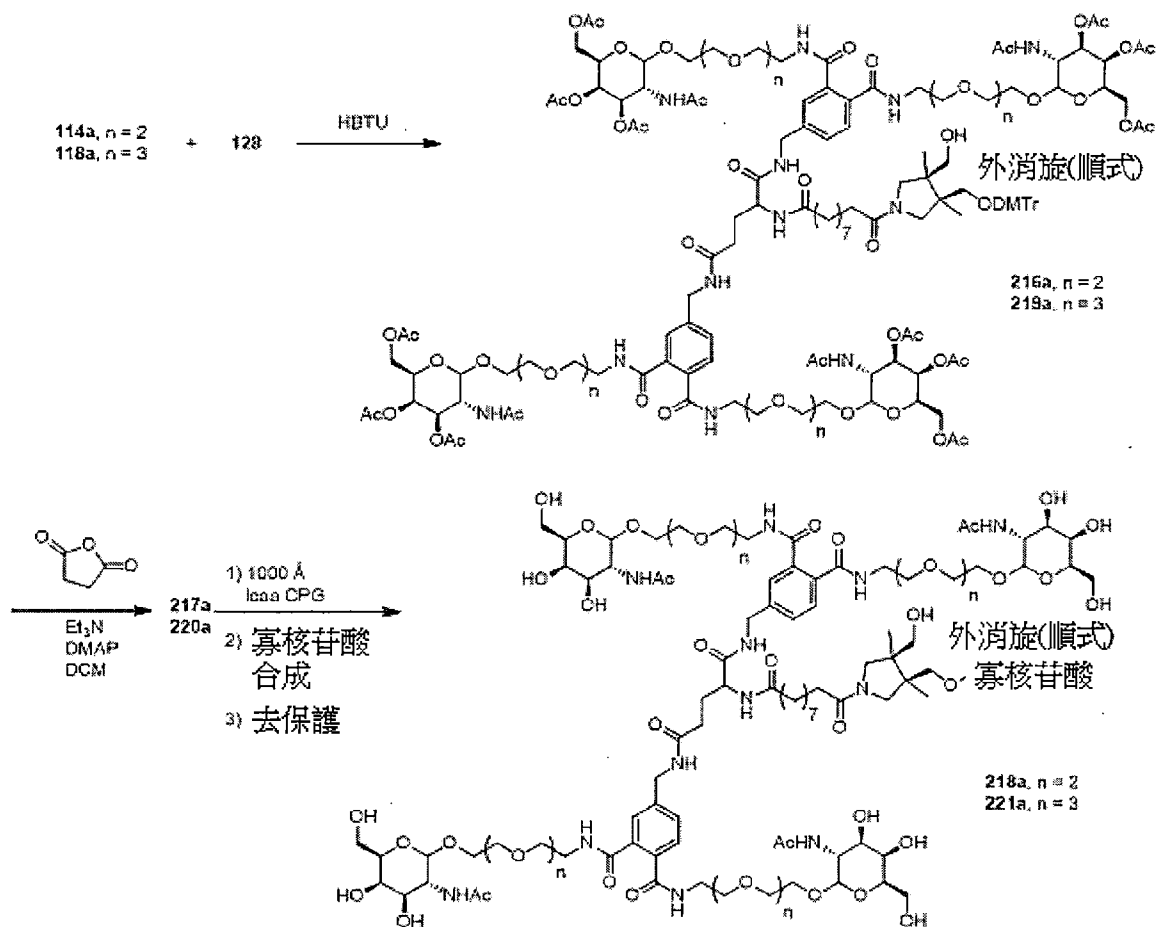
【0493】 使用與用於化合物 **1** 之程序一致之程序，自化合物 **128** 及 **114** 或 **118** 製備偶聯物 **218** 及 **221**。

實例 20a. 合成偶聯物 **218a** 及 **221a**

方案 43a.



方案 44a.



步驟 1. 製備化合物 111a

【0494】 使用與用於化合物 **89** 之程序一致之程序，自 4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)鄰苯二甲酸(1.13g, 3.84mmol)及 **88** (5g, 8.44mmol)製備化合物 **111a**。產率：2.21g, 49%。

步驟 2. 製備化合物 112a

【0495】 將 **111a** (2.21g, 1.87mmol)於 CH_2Cl_2 (40mL)中之溶液用 TFA (5mL)緩慢處理。攪拌(2h)後 將混合物濃縮並經受層析以產生無色泡沫狀 **112a** (1.08g, 47%)。Rf 0.1 (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

步驟 3. 製備化合物 113a

【0496】 使用與用於化合物 **91** 之程序一致之程序，自化合物 **112a** (1.08g, 0.88mmol)及(2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)-D-麩胺酸(112mg, 0.39mmol)製備化合

物 **113a**。產率：600mg, 62%。

步驟 4. 製備化合物 **114a**

【0497】 使用與用於化合物 **92** 之程序一致之程序，自化合物 **113a** 製備化合物 **114a**。

步驟 5. 製備化合物 **115a**

【0498】 使用與用於化合物 **93** 之程序一致之程序，自 4-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)鄰苯二甲酸(3.94g, 13.3mmol)及 **9** (18.2g, 29.4mmol)製備化合物 **115a**。產率：9.02g, 53%。

步驟 6. 製備化合物 **116a**

【0499】 使用與用於化合物 **11a** 之程序一致之程序，自化合物 **115a** (8g, 6.3mmol)製備化合物 **116a**。產率：3.23g, 39%。

步驟 7. 製備化合物 **117a**

【0500】 使用與用於化合物 **95** 之程序一致之程序，自化合物 **116a** (3.23g, 2.45mmol)及(2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)麩胺酸(192mg, 1.1mmol)製備化合物 **117a**。產率：2.22g, 34%。

步驟 8. 製備化合物 **118a**

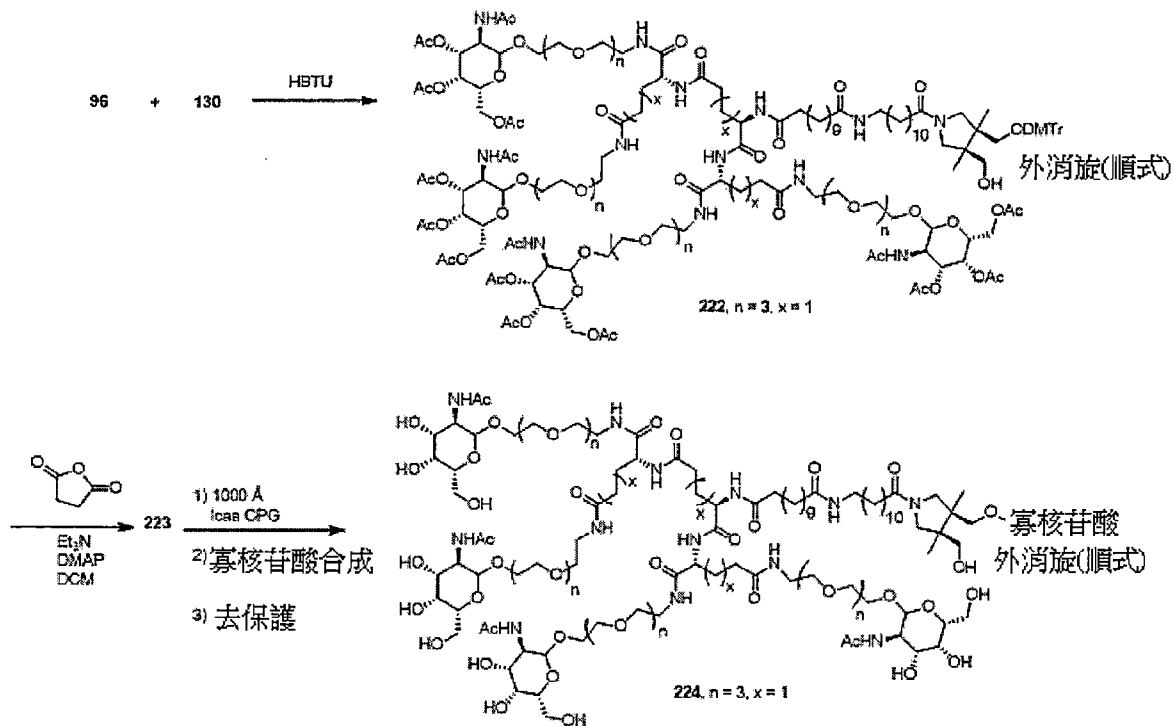
【0501】 使用與用於化合物 **96** 之程序一致之程序，自化合物 **117a** (2.22g, 0.84mmol)製備化合物 **118a**。產率：2.02g, 91%。

步驟 9. 製備偶聯物 **21a8** 及 **221a**

【0502】 使用與用於化合物 **1** 之程序一致之程序，自化合物 **128** 及 **114a** 或 **118a** 製備偶聯物 **218a** 及 **22a1**。

實例 21. 合成偶聯物 **224**

方案 45.

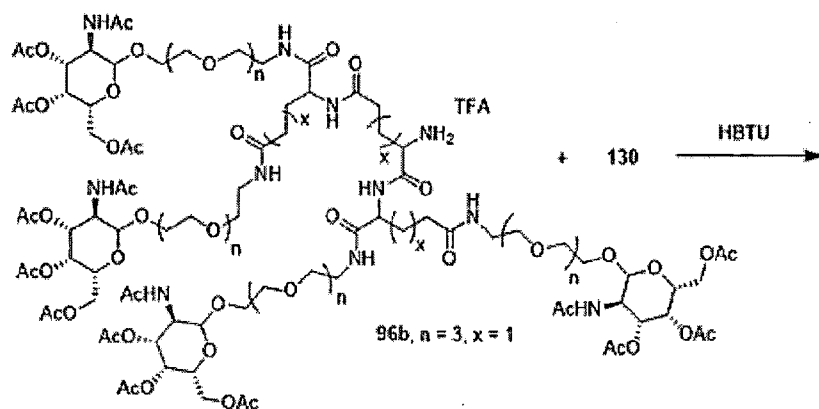


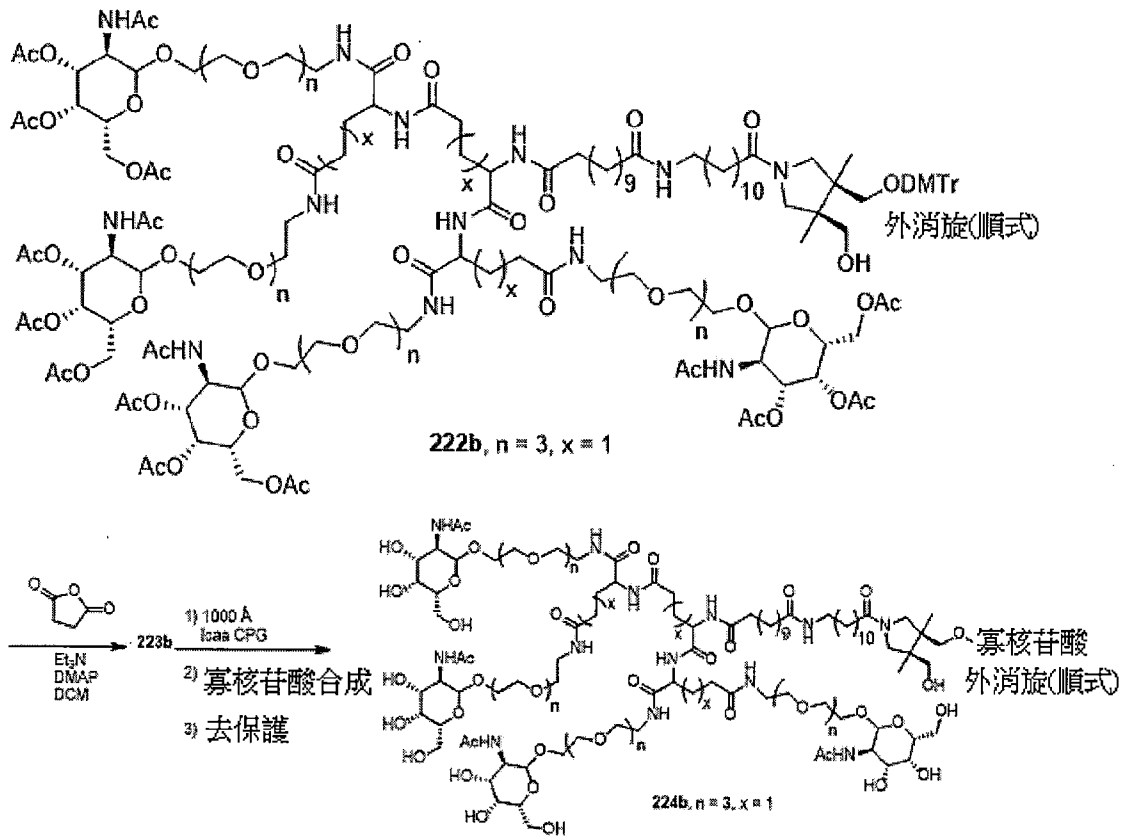
步驟 1. 製備化合物 224

【0503】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序，自化合物 96 及 130 製備偶聯物 224。

實例 21a. 合成偶聯物 224b

方案 45a.



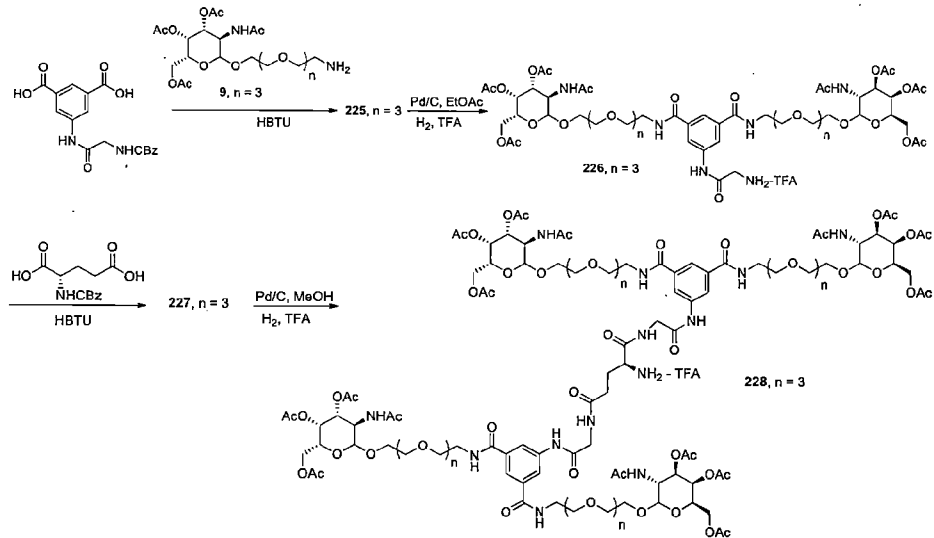


步驟 1. 製備化合物 224b

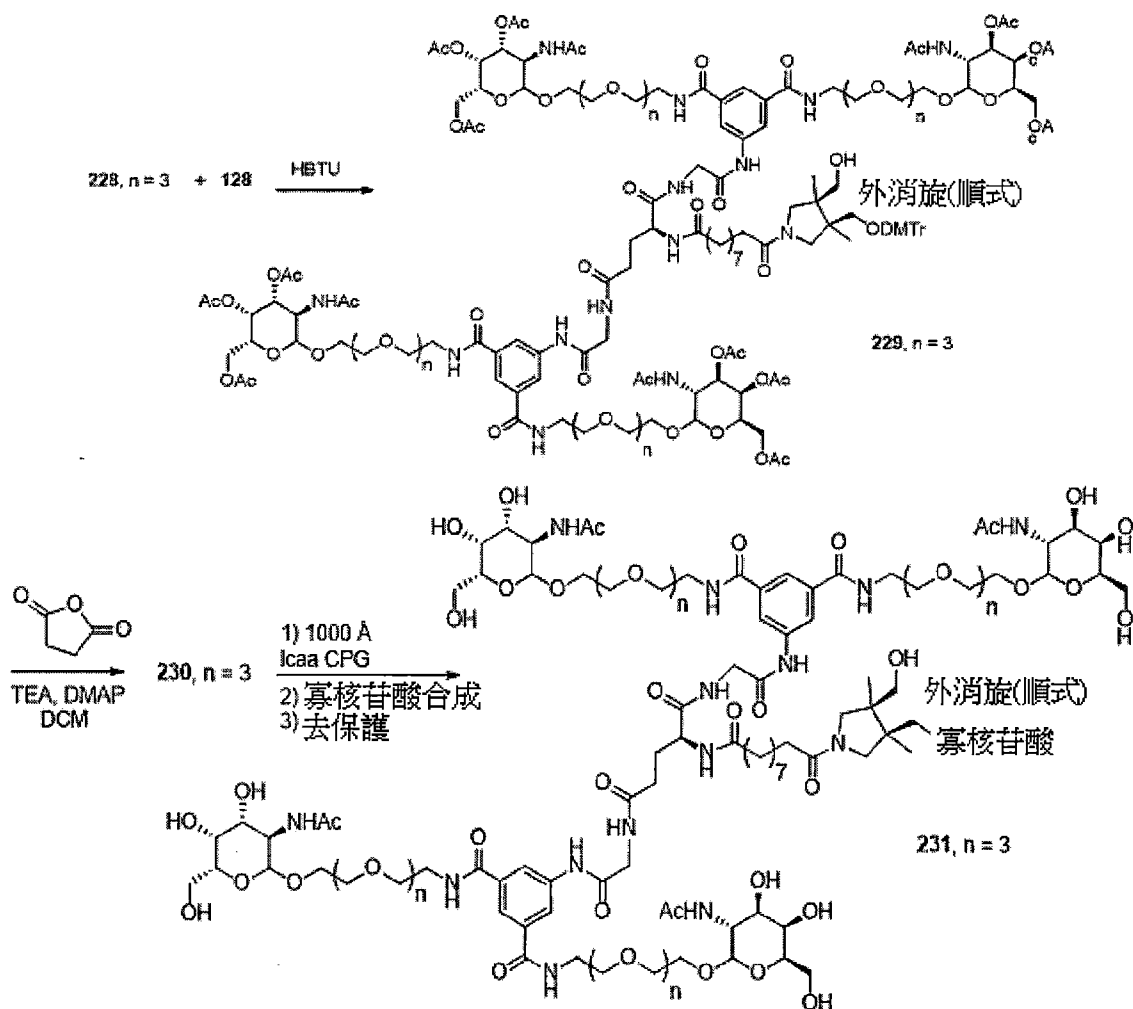
【0504】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序，自化合物 96b 及 130 製備偶聯物 224b。

實例 22 合成偶聯物 231

方案 46



方案 47



步驟 1 製備化合物 225

【0505】 使用與用於化合物 89 之程序一致之程序，自 5-(2-氨基乙醯胺基)間苯二甲酸 106 (560mg, 1.5mmol)及 9 (2.24g, 3.6mmol)製備化合物 225。產率 1.6g, 80%。

步驟 2 製備化合物 226

【0506】 以與 14 相同之方式製備化合物 226。產率 1.22g, 78%。

步驟 3 製備化合物 227

【0507】 以與 89 相同之方式自 Z-麩胺酸(108mg, 0.38mmol)及 226 (1.22g, 0.92mmol)製備化合物 227。產率 471 mg, 45%。

步驟 4 製備化合物 228

【0508】 以與 14 相同之方式製備化合物 228。產率 460mg, 定量

步驟 5 製備化合物 229

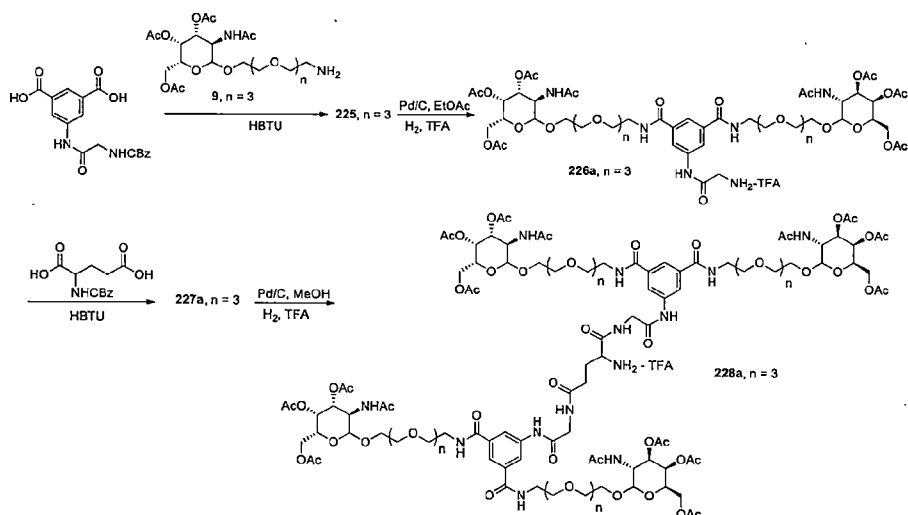
【0509】 以與 89 相同之方式自 228 (460mg, 0.17mmol) 及 128 (125mg, 0.19mmol) 製備化合物 229。產率 365mg, 66%。

步驟 6 製備化合物 231

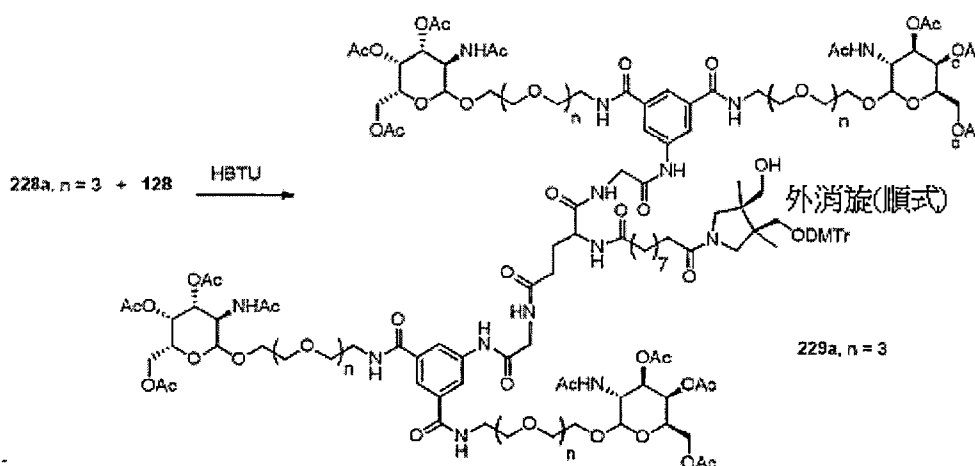
【0510】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序製備偶聯物 231。

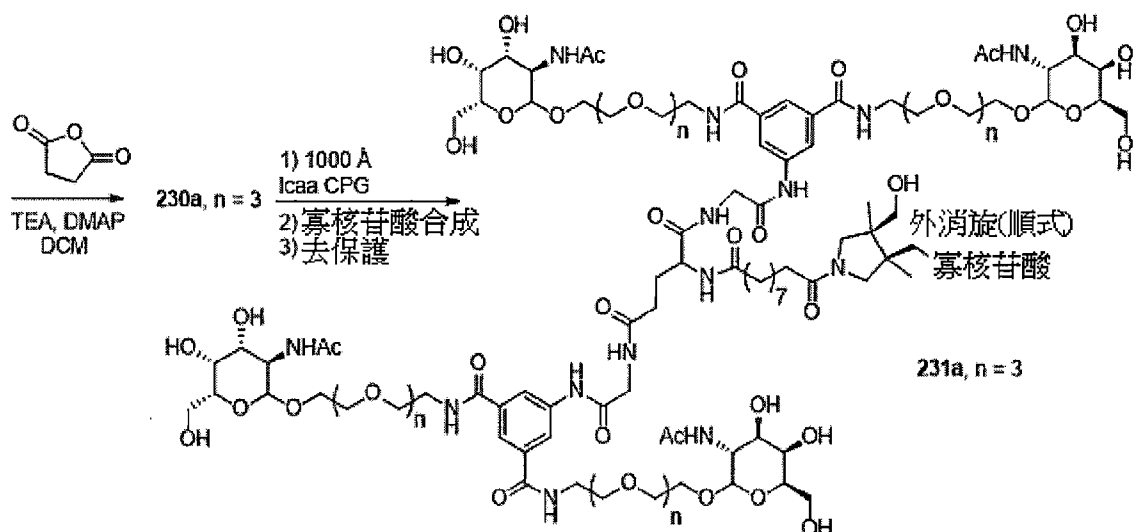
實例 22a 合成偶聯物 231a

方案 46a



方案 47a





步驟 1 製備化合物 225a

【0511】 使用與用於 89 之程序一致之程序，自 5-(2-胺基乙醯胺基)間苯二甲酸 106 (560mg, 1.5mmol) 及 9 (2.24g, 3.6mmol) 製備化合物 225a。產率 1.6g, 80%。

步驟 2 製備化合物 226a

【0512】 以與 14 相同之方式製備化合物 226a。產率 1.22g, 78%。

步驟 3 製備化合物 227a

【0513】 以與 89 相同之方式自 Z-麩胺酸(108mg, 0.38mmol) 及 226a (1.22g, 0.92mmol) 製備化合物 227a。產率 471mg, 45%。

步驟 4 製備化合物 228a

【0514】 以與 14 相同之方式製備化合物 228a。產率 460mg, 定量

步驟 5 製備化合物 229a

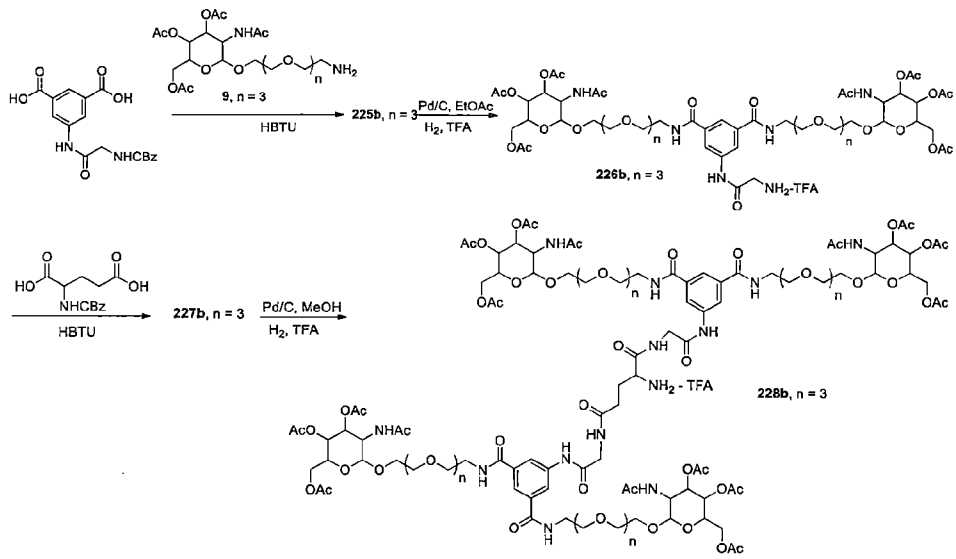
【0515】 以與 89 相同之方式自 228a (460mg, 0.17mmol) 及 128 (125mg, 0.19mmol) 製備化合物 229a。產率 365mg, 66%。

步驟 6 製備化合物 231a

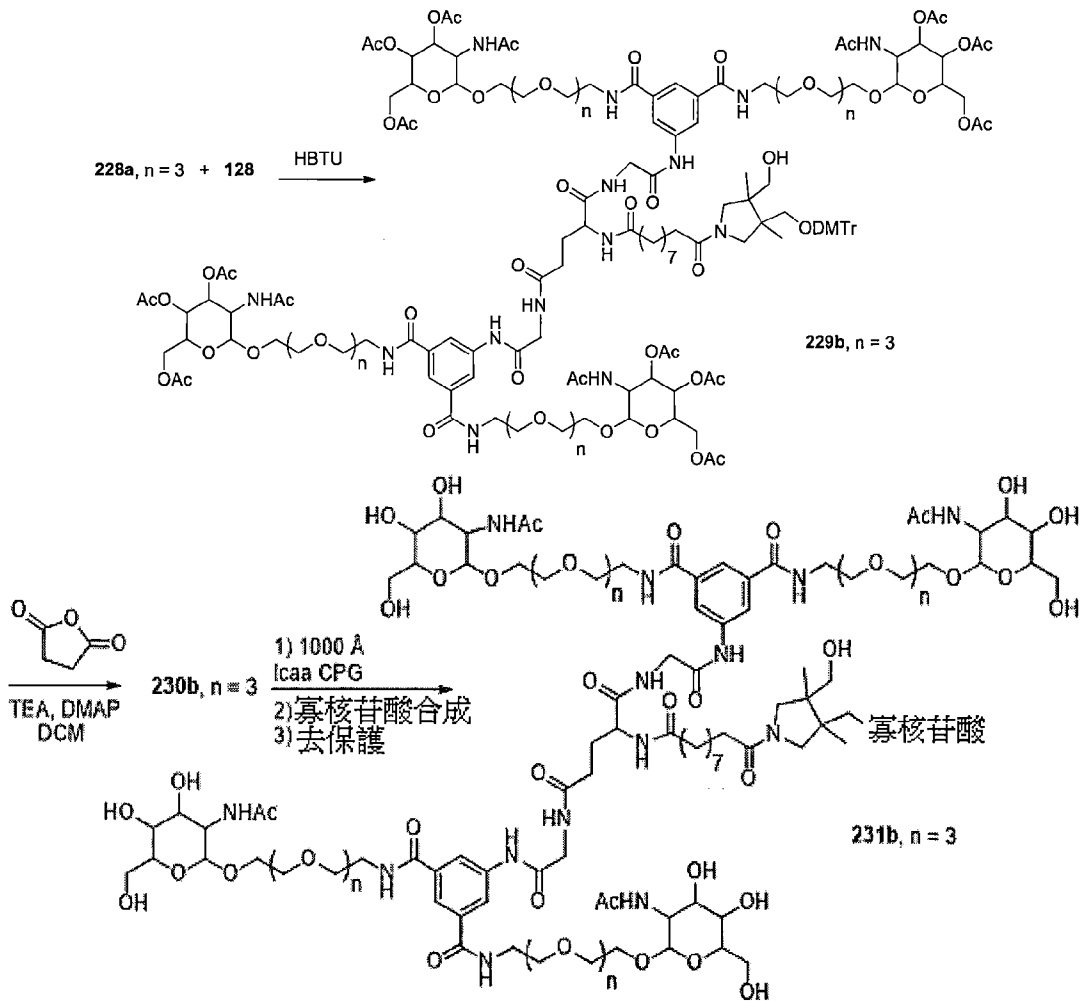
【0516】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序製備偶聯物 231a。

實例 22b 合成偶聯物 231b

方案 46b



方案 47b



步驟 1 製備化合物 225b

【0517】 使用與用於化合物 **89** 之程序一致之程序自 5-(2-胺基乙醯胺基)間苯二甲酸 **106** (560mg, 1.5mmol)及 **9** (2.24g, 3.6mmol)製備化合物 **225b**。產率 1.6g, 80%。

步驟 2 製備化合物 **226b**

【0518】 以與 **14** 相同之方式製備化合物 **226b**。產率 1.22g, 78%。

步驟 3 製備化合物 **227b**

【0519】 以與 **89** 相同之方式自 *Z*-麩胺酸(108mg, 0.38mmol)及 **226b** (1.22g, 0.92mmol)製備化合物 **227b**。產率 471mg, 45%。

步驟 4 製備化合物 **228b**

【0520】 以與 **14** 相同之方式製備化合物 **228b**。產率 460mg, 定量

步驟 5 製備化合物 **229b**

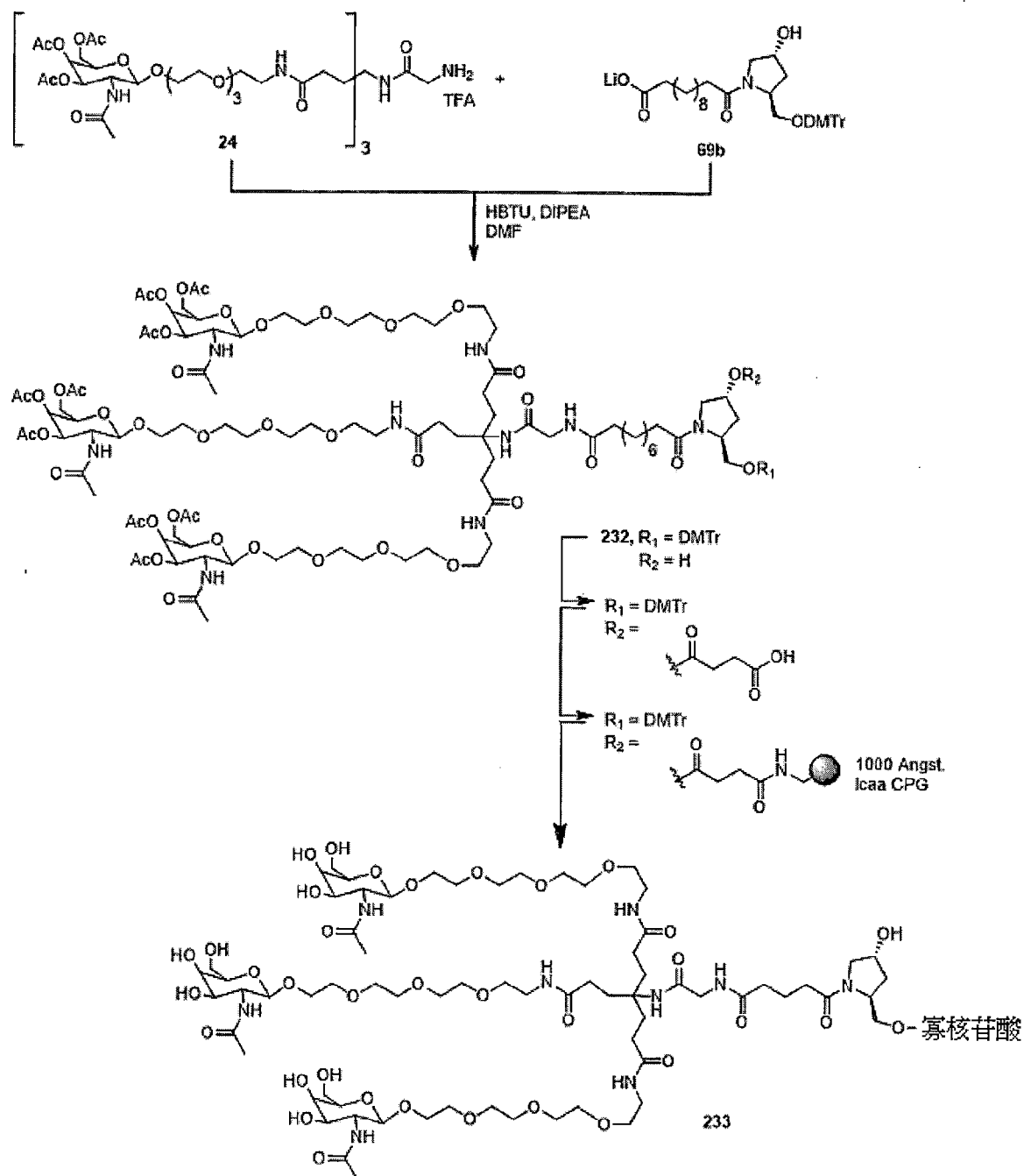
【0521】 以與 **89** 相同之方式自 **228b** (460mg, 0.17mmol)及 **128** (125mg, 0.19mmol)製備化合物 **229b**。產率 365mg, 66%。

步驟 6 製備化合物 **231b**

【0522】 使用與用於化合物 **1** 之程序一致之程序製備偶聯物 **231b**。

實例 23. 合成偶聯物 **233**

方案 48



步驟 1. 製備化合物 232

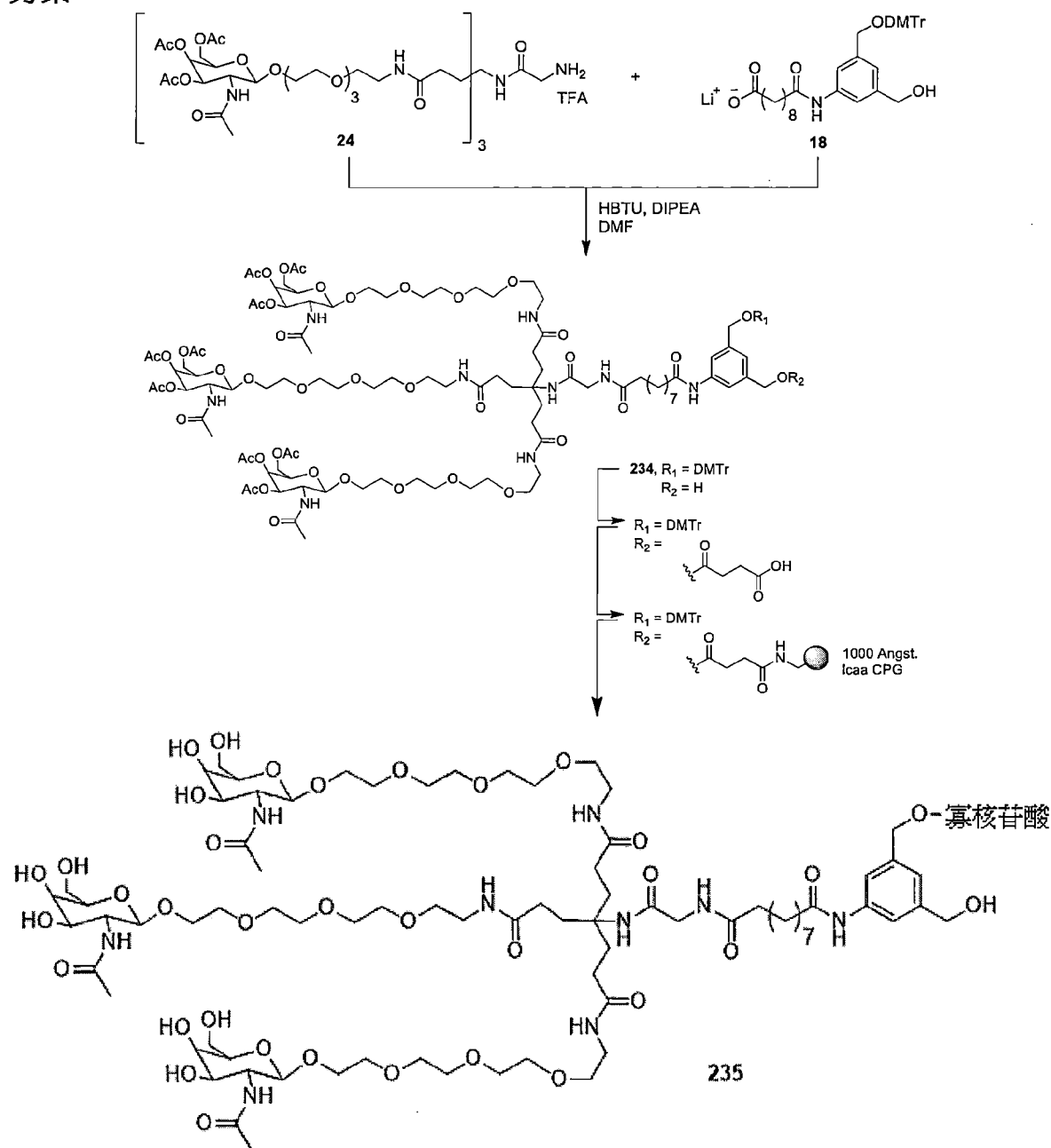
【0523】 使用與用於化合物 19 之程序一致之程序自化合物 24 (650 mg, 0.33 mmol)及化合物 69b (175 mg, 0.33 mmol)製備化合物 232。產率：380 mg, 47%。

步驟 2. 製備化合物 233

【0524】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 232 製備化合物 233。

實例 24. 合成偶聯物 235

方案 49



步驟 1. 製備化合物 234

【0525】 使用與用於化合物 19 之程序一致之程序自化合物 24 (1.1 g, 0.55 mmol) 及化合物 18 (175 mg, 0.33 mmol) 製備化合物 234。產率：685 mg, 51%。

步驟 2. 製備化合物 235

【0526】 使用與用於化合物 1 之程序一致之程序自化合物 234 製備化合物 235。

實例 25. HBV siRNA 偶聯物之活體內測試

【0527】 慢性 HBV 感染係對肝臟有進行性損害之全球性疾病。目前可用的治療可減少病毒 DNA，但對極大促進疾病進展之病毒抗原幾乎沒有效應。因此，設計了靶向 HBV 以減少病毒抗原之 siRNA。

【0528】 在所確立之小鼠 HBV 感染模型中測試偶聯至 GalNAc 配體之闡述於表 1 中之經化學修飾 HBV siRNA 的活體內活性。在 AAV-HBV1.2 C57BL/6 小鼠模型中，在注射編碼 HBV 之超基因體長度序列之腺相關病毒(AAV)載體後達成穩定且持久的 HBV 表現，導致肝臟表現 HBV RNA 及蛋白質及將病毒及亞病毒粒子分泌至血液中。

【0529】 用於該等研究中之 AAV-HBV1.2 構築體係基於 Dion, S.等人，Journal of Virology, 2013, 87(10): 5554–5563 中所提供之細節。所有動物相關之程序皆係根據書面操作程序、根據加拿大動物保護委員會(CCAC)之良好動物實踐指南(Canadian Council on Animal Care (CCAC) Guidelines on Good Animal Practices) 實施且由地方機構動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)批准。

【0530】 用 AAV-HBV1.2 載體之 1E11 載體基因體(VG)對每隻動物進行接種。在治療之前，對所有動物進行放血測試並測定個別動物之血清 HBsAg 含量，以證實所確立之 HBV 表現。

【0531】 siRNA 治療：在第 0 天經由在肩胛區中進行皮下注射，向小鼠(通常 n = 5 隻)之組一次投與單次 3 mg/kg 劑量之 HBV siRNA 偶聯物(每隻動物 1 個劑量)。一組僅投與媒劑(鹽水)之動物用作對照。

【0532】 收集：在第 0 天、治療前及測試物品投與後之確定時間點(例如在研究第 7、14、21、28、35、42、49、56、63 及 70 天)對所有小鼠進行放血測試，以測定血清 HBsAg 含量之最大降低及藥理學活性之持續時間。

【0533】 分析：使用 Biorad EIA GS HBsAg 3.0 套組(BioRad, 目錄號 32591)根據製造商之說明書測定血清試樣中之 HBsAg 含量。使用來自每一治療組之彙集血清來測定個別時間點之組平均 HBsAg 含量。分析數據並將其表示為相對於治療前基線之 HBsAg 含量(相對於第 0 天之%)。

【0534】 結果：測試表 1 中所述之每一經化學修飾之 HBV siRNA 之結果呈現於表 2 中。數值代表治療後第 7、14、21、28、42、49、56 及 70 天之 HBsAg 含量%(相對於第 0 天基線)。

表 1. 經化學修飾之 HBV siRNA 雙鏈體

siRNA 編號	有義鏈 SEQ ID NO	有義鏈 5'-3'	反義鏈 SEQ ID NO	反義鏈 5'-3'
1	SEQ ID NO:1	csgsugugCaCUU cgeuucaccu	SEQ ID NO:2	asGsgugAaGCgaag UgCacacgsgsuUU
2	SEQ ID NO:3	usgsCaCUUcgeu ucaccu	SEQ ID NO:4	asGsgugAaGCgaag UgCacascsgU
3	SEQ ID NO:5	usgscaCUUcgeu caccu	SEQ ID NO:6	asGsgugaagcgaagUg CacascsgU
4	SEQ ID NO:7	usgscaCUUCgeu ucaccu	SEQ ID NO:8	asGsgugAagegaagU gCacascsgU
5	SEQ ID NO:9	CscsGuGuGcAC UucGcuuCacc	SEQ ID NO:10	gsGsUgAaGcgAagu GcAcAcGgsusc
6	SEQ ID NO:11	cscsguguGcACU ucgeuucacc	SEQ ID NO:12	gsGsugaAgCGaagu GcAcacggsusc
7	SEQ ID NO:13	cscsguGuGcAcU ucgeuucacc	SEQ ID NO:14	gsGsugaAgCGaagu GcAcacggsusc
8	SEQ ID NO:15	cscsguguGcACU ucgeuucacc	SEQ ID NO:16	gsGsugaAgCgaaguG cAcacGgsusc
9	SEQ ID NO:17	cscsgugugcACUu cgeuucacc	SEQ ID NO:18	gsGsugaagcgaaguGc Acacggsusc
10	SEQ ID NO:19	cscsguguGcacuuc geuucacc	SEQ ID NO:20	gsgsugaAgCGaagug cacacggsusc
11	SEQ ID NO:21	CscsGuGuGcAC UucGcuuCacc	SEQ ID NO:22	gsGsUgAaGcgAagu GcAcAcGgsuscUU
12	SEQ ID NO:23	cscsguguGcACU ucgeuucacc	SEQ ID NO:24	gsGsugaAgCGaagu GcAcacggsuscUU
13	SEQ ID NO:25	cscsguGuGcAcU ucgeuucacc	SEQ ID NO:26	gsGsugaAgCGaagu GcAcacggsuscUU
14	SEQ ID NO:27	cscsguguGcACU	SEQ ID NO:28	gsGsugaAgCgaaguG

siRNA 編號	有義鏈 SEQ ID NO	有義鏈 5' - 3'	反義鏈 SEQ ID NO	反義鏈 5'-3'
		ucgcuuCacc		cAcacGgsuscUU
15	SEQ ID NO:29	GsusGcACUucGcuuCacc	SEQ ID NO:30	gsGsUgAaGcgAaguGcAcAcsGsgU
16	SEQ ID NO:31	GsusGcACUucGcuuCacc	SEQ ID NO:32	gsGsUgAaGcgAaguGcAcAcsGsg
17	SEQ ID NO:33	GsusGcACUucGcuuCacc	SEQ ID NO:34	gsGsUgAaGcgAaguGcAcsAcsGsg
18	SEQ ID NO:35	CscsGuGuGcACUucGcuuCaca	SEQ ID NO:36	usGsUgAaGcgAaguGcAcAcGgsusc
19	SEQ ID NO:37	CscsGuGuGcACUucGcuuCaca	SEQ ID NO:38	usGsUgAaGcgAaguGcAcAcGgsuscUU
20	SEQ ID NO:39	cscsguguGcACUucgcuucaca	SEQ ID NO:40	usGsugaAgCGaaguGcAcacggsuscUU
21	SEQ ID NO:41	cscsguGuGcAcUucgcuucaca	SEQ ID NO:42	usGsugaAgCGaaguGcAcacggsuscUU
22	SEQ ID NO:43	cscsguguGcACUucgcuuCaca	SEQ ID NO:44	usGsugaAgCGaaguGcAcacGgsuscUU
23	SEQ ID NO:45	cscsgugugcACUucgcuucaca	SEQ ID NO:46	usGsugaagcgaaguGcAcacggsuscUU
24	SEQ ID NO:47	gsusGcACUucgcuucaca	SEQ ID NO:48	usGsugaAgCGaaguGcAcacsgsgU
25	SEQ ID NO:49	gsusgcACUucgcuucaca	SEQ ID NO:50	usGsugaagcgaaguGcAcacsgsgU
26	SEQ ID NO:51	gsusGcaCUucgcuucaca	SEQ ID NO:52	usGsugaagcgaaguGcAcacsgsgU
27	SEQ ID NO:53	GsusGcACUucGcuuCaca	SEQ ID NO:54	usGsUgAaGcgAaguGcAcAcsGsg
28	SEQ ID NO:55	uscsgcuuCaCCUucgacgucg	SEQ ID NO:56	csGsacgUgCAgaggUgAagcgasagUU
29	SEQ ID NO:57	uscsgcuuCaCCUucgacguga	SEQ ID NO:58	usGsacgUgCAgaggUgAagcgasagUU
30	SEQ ID NO:59	uscsgcUuCaCcUucgacguga	SEQ ID NO:60	usGsacgUgCAgaggUgAagcgasagUU
31	SEQ ID NO:61	ususCaCCUucgucguga	SEQ ID NO:62	usGsacgUgCAgaggUgAagcgsaU
32	SEQ ID NO:63	ususcaCCUucgucguga	SEQ ID NO:64	usGsacgugcagaggUgAagcgsaU

siRNA 編號	有義鏈 SEQ ID NO	有義鏈 5' - 3'	反義鏈 SEQ ID NO	反義鏈 5'-3'
33	SEQ ID NO:65	ususCaCCUcugcacguca	SEQ ID NO:66	usGsacgUgcagaggUgAagcsgsaU
34	SEQ ID NO:67	ususuaCuAgUGCcaUuuguuca	SEQ ID NO:68	usGsAaCaAauGgcaCuAgUaAascsu
35	SEQ ID NO:69	ususuaCuAgUGCcaUuuguuca	SEQ ID NO:70	usGsAaCaAauGgcaCuAgUaAascsuUU
36	SEQ ID NO:71	ususuacuAgUGCcauuuguuca	SEQ ID NO:72	usGsaacAaAUggcaCuAguaaascsuUU
37	SEQ ID NO:73	ususuaCuAgUgCcauuuguuca	SEQ ID NO:74	usGsaacAaAUggcaCuAguaaascsuUU

2'-O-甲基核苷酸= 小寫字母；2'-氟核苷酸=大寫字母；硫代磷酸酯連接體= s；未修飾 =大寫字母

表 2. 單次皮下投與(3 mg/kg)來自表 1 之 GalNAc 偶聯之 siRNA 之後小鼠中之血清 HBsAg 含量。

HBsAg 數據表示為基線(第 0 天)值之百分比

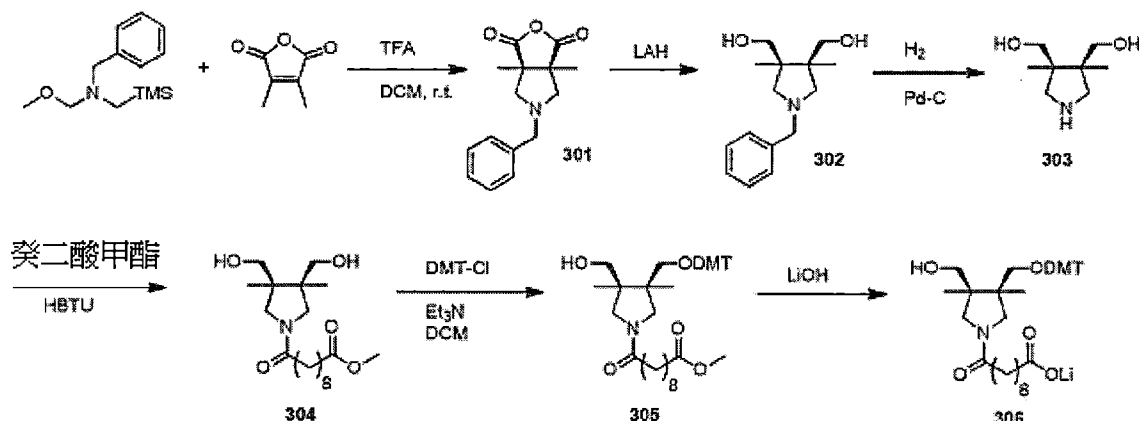
siRNA 編號	配體化合物編號	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天	第 42 天	第 49 天	第 56 天	第 70 天
鹽水		95.7	118.6	101.0	111.4	115.3		112.2	106.5
1	145	3.1	1.0	22.8	1.3		3.2		7.3
2	145	1.3	0.5	0.4	0.7		3.4		6.5
5	235	12.7	7.0	9.6	21.3	59.7		74.6	98.8
5	233	16.6	8.2	11.0	12.6	24.4		32.2	60.3
5	145	4.3	1.2	1.7	2.4		11.9		24.5
6	233	20.1	10.4	10.9	13.5	30.8		46.0	67.5
7	233	20.7	12.4	10.5	13.6	24.9		46.2	77.0
8	233	18.1	10.5	11.5	12.1	26.0		37.6	64.9
9	145	10.0	2.7	2.0	3.6		6.8		17.0
10	145	16.7	16.7	16.0	16.7		74.4		97.3
11	233	20.5	14.8	16.0	23.9	65.2		80.2	
12	233	18.4	11.6	12.2	14.1	23.6		67.1	72.6
12	145	5.1	1.1	1.2	1.0	2.2		4.5	8.2

siRNA 編號	配體 化合物編 號	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天	第 42 天	第 49 天	第 56 天	第 70 天
13	233	20.7	10.1	11.6	13.2	21.1		39.9	72.3
14	233	16.5	8.0	11.0	11.8	28.8		48.0	90.0
15	145	6.3	3.5	8.4	11.4		89.7		83.1
16	145	4.0	3.4	9.7	14.8		85.1		88.9
17	145	2.4	0.6	0.7	1.1		6.3		15.1
18	233	2.5	1.0	1.3	2.6	11.2		24.5	55.6
19	233	1.9	0.8	1.5	2.6	6.5		12.9	23.4
19	145	1.7	0.6	0.7	1.4	3.8		7.3	15.0
19	200	1.8	0.9	1.4	2.2	5.4		10.2	27.5
19	197	2.0	0.8	1.4	2.1	3.1		8.4	14.2
19	194	2.8	1.8	2.2	4.0	10.7		26.0	37.3
20	145	2.7	0.5	0.7	1.0	4.7		9.3	11.3
20	215	3.4	1.5	1.7	1.7	1.9		4.5	6.2
20	194	1.4	0.5	0.3	0.7	1.2		3.0	6.0
20	197	3.4	0.6	1.0	1.3	2.1		4.9	8.2
20	212	3.2	0.8	1.0	1.9	2.4		4.9	7.5
20	191	3.3	1.4	1.4	2.1	1.9		1.2	3.4
21	215	2.5	1.1	1.9	2.6	3.8		7.8	9.8
22	233	2.5	2.0	3.1	6.1	12.2		30.4	61.9
23	215	1.6	0.3	0.3	0.3	0.4		1.0	1.7
24	197	1.9	0.4	0.4	0.4	0.8		1.7	3.2
25	197	2.1	2.2	0.9	0.5	0.9		2.0	2.2
27	145	0.3	0.3	1.6	7.4		71.1		100.1
28	145	11.4	6.7	7.1	9.6	20.8		27.1	36.7
29	145	2.9	1.7	2.1	3.3	7.9		21.4	18.2
30	145	10.0	3.8	3.5	5.9	13.7		19.0	28.8
34	233	13.2	7.4	8.9	16.8	55.2		60.5	
35	233	11.6	8.5	14.0	19.5	58.4		82.0	
36	145	11.3	8.5	11.6	12.5	36.6		49.7	64.7
37	145	27.8	21.6	25.9	31.1	49.9		43.3	64.5

表 2 鑑定了所測試之 HBV siRNA 偶聯物之化合物編號(第 2 行)及相應的寡核苷酸(第 1 行)。

實例 26 合成偶聯物 320

方案 50 製備經活化連接體



步驟 1. 製備外消旋(順式) 5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮 301

【0535】 向 3,4-二甲基咪喃-2,5-二酮(3 g, 24 mmol)及 N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基矽基)甲基)甲胺(7 g, 29.8 mmol)於二氯甲烷(75 mL)中之冷卻溶液(0°C)中緩慢添加三氟乙酸(75 μ L)。攪拌過夜，從而隨著冰浴融化，使溶液緩慢升溫至室溫。將反應混合物濃縮至乾燥，溶解於乙酸乙酯(100 mL)中，用飽和碳酸氫鈉(2 x 100mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由在矽膠上管柱層析(梯度：20%於己烷中之乙酸乙酯至 100%乙酸乙酯)純化，得到黃色油狀(3aR,6aS)-5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮(3.5 g, 56%)。

步驟 2. 製備外消旋(順式) (1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇 302

【0536】 向(3aR,6aS)-5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-咪喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮(3.5 g, 13.4 mmol)於無水乙醚(50 mL)中之冷卻(0°C)溶液中分三部分緩慢添加氫化鋁鋰顆粒(1.5 g, 40 mmol)。將溶液攪拌過夜，從而隨著冰浴融化而升溫至室溫。完成後，使反應物冷卻至 0°C 並用 1.5 mL 5M NaOH、隨後 1.5 mL 水極其緩慢地淬滅。攪拌 30 分鐘，然後添加硫酸鎂並過濾。將濾液濃縮以得到無色油狀((3R,4S)-1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(2.7 g)。

步驟 3. 製備外消旋(順式) (3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇 303

【0537】 向((3R,4S)-1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(10 g, 40 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加濕的活性炭載 10%鈦(1 g)。將溶液在氫氣氛下劇烈攪拌 16 小時。在完成後，將溶液藉助 Celite 過濾並濃縮至乾燥以得到無色固體狀((3R,4S)-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(5.5 g, 86%)。

步驟 4. 製備外消旋(順式) 10-(3,4-雙(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸甲酯 304

【0538】 將 **3** (1.3 g, 8.2 mmol)及癸二酸單甲酯(1.8 g, 8.2 mmol)於 CH₂Cl₂ (100mL)中之溶液用 HBTU (3.41g, 9.02mmol)及休尼格鹼(5.71mL, 32.8mmol)處理。在攪拌過夜後，將混合物用 NaHCO₃ (飽和水溶液)、水及鹽水洗滌，然後乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。使粗製物質經受層析(梯度：0% CH₃OH-CH₂Cl₂ 至 20%)以產生 **4** (1.8g, 61%)。

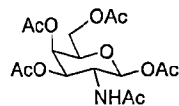
步驟 5. 製備外消旋(順式) 10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)-甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸甲酯 305

【0539】 將 **304** (1.8 g, 5.0 mmol)及 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(1.7 g, 5.0 mmol)於吡啶(180mL)中之溶液攪拌過夜。然後在減壓下去除吡啶并使粗製物質經受層析(梯度：0% CH₃OH-CH₂Cl₂ 至 10%)以得到黃色油狀 **5** (1.4 g, 42%)。

步驟 6. 製備外消旋(順式) 10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)-(苯基)甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸鋰 306

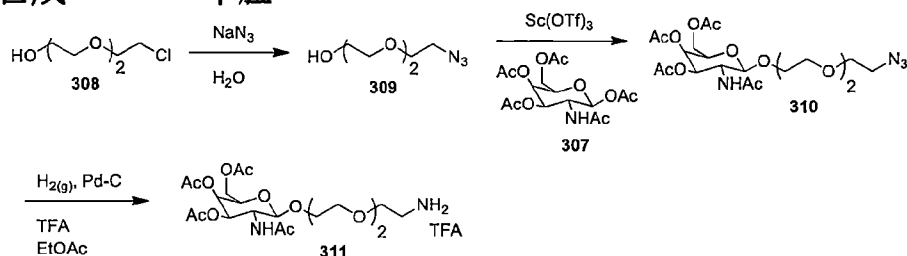
【0540】 向化合物 **305** (3.0 g, 4.6 mmol)於 THF (50 mL)及水(50 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(121 mg, 5.0 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 4 小時，然後濃縮以去除 THF。將剩餘的水溶液冷凍乾燥過夜以得到淺粉色固體(2.9 g, 定量)。將化合物 **306** 製備為兩種順式-非鏡像異構物之混合物。

方案 51 合成全乙醯化半乳糖胺 307



【0541】用乙酸酐(1.25 L, 13.2 mol)將於吡啶(1.5 L)中之 D-半乳糖胺鹽酸鹽(250 g, 1.16 mol)處理 45 分鐘。攪拌過夜後，將反應混合物分成三個 1 L 部分。將每個 1 L 部分傾倒至 3 L 冰水中並混合 1 小時。在混合後，將固體濾掉，合併，經液氮冷凍，且然後凍乾 5 天以產生白色固體狀全乙醯化半乳糖胺 **7** (369.4 g, 82%)。Rf (0.58, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

方案 52 合成 GalNAc 單體



步驟 1 製備化合物 309

【0542】將 2-[2-(2-氯乙氧基)]乙醇 **308** (100g, 593mmol)於水(1L)中之溶液用 NaN₃ (77g, 1.19mol)處理並加熱(90°C)。攪拌(72 小時)後，使溶液冷卻(室溫)並用 CH₂Cl₂ 萃取(4x)。將合併之有機物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且不經進一步處理即使用。獲得淺黃色油狀化合物 **9** (88.9g, 86%)。

步驟 2 製備化合物 310

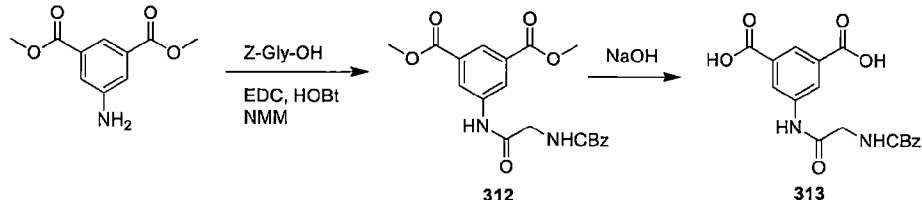
【0543】將 **7** (2.76g, 7.1mmol)及 **309** (1.37g, 7.8mmol)於 1,2-二氯乙烷(40mL)中之溶液用 Sc(OTf)₃ (174mg, 0.36mmol)處理並加熱(85°C)。攪拌(2 小時)後，使混合物冷卻(室溫)並藉由添加 TEA (4mL)淬滅並濃縮。使粗製物質經受層析以產生淺黃色泡沫狀 **310** (3.03g, 85%)。

步驟 3 製備化合物 311

【0544】將 **310** (3.02g, 5.99mmol)及 Pd/C (300mg, 10% Pd 負載 - 濕載體)於 EtOAc (30mL)中之溶液用 TFA (576μL, 7.5mmol)處理。將反應混合物用氫氣吹掃

(45min)，然後用氮氣吹掃(10min)，然後藉助 celite 過濾。將濾液濃縮，且然後使其經受層析以產生褐色泡沫狀 **311** (2.67g, 75%)。

方案 53 合成芳族核心



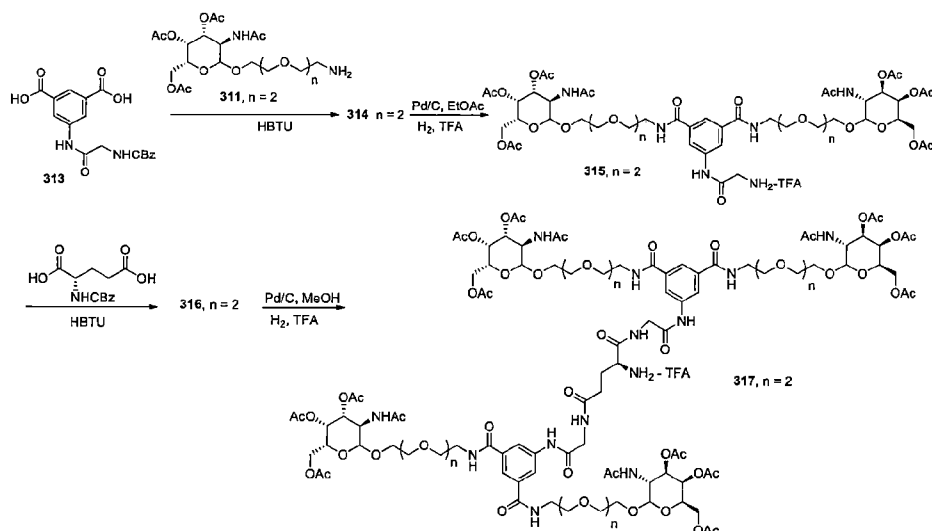
步驟 1. 製備 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)-間苯二甲酸二甲酯 **312**

【0545】 將 5-胺基間苯二甲酸二甲酯(5 g, 24 mmol)、Z-Gly-OH (5 g, 24 mmol)、EDC (5 g, 26.3 mmol)、HOBt (3.6 g, 26.3 mmol)、NMM (2.9 mL, 26.3 mmol)於 DMF (50 mL)中之溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯(250 mL)稀釋並用各 1M HCl (2 x 100 mL)、飽和碳酸氫鈉(1 x 100 mL)及鹽水(2 x 100 mL)洗滌。在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以得到無色固體狀 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)-乙醯胺基)間苯二甲酸二甲酯(7.2 g, 79%)。

步驟 2. 製備 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸 **313**

【0546】 向 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸甲酯(7.2 g)於甲醇(25 mL)及 THF (25 mL)中之溶液中添加 1M NaOH (25 mL)。將溶液在室溫下攪拌 2 小時，然後濃縮以去除 THF 及 MeOH。將剩餘的水溶液用水(75 mL)稀釋，在冰水浴上冷卻，並用 6M HCl 酸化至 pH = 1。將固體過濾並用水(3 x 100 mL)洗滌。將固體冷凍乾燥以得到 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)-間苯二甲酸(6.9 g, 定量)。

方案 54：製備四聚體



步驟 1 製備化合物 314

【0547】 將 **313** (2.09g, 5.6mmol) 及 **311** (8.34g, 14.07mmol) 於 CH_2Cl_2 (150mL) 中之溶液用 HBTU (6.4g, 16.9mmol) 及 休尼格鹼 (7.35mL, 42.2mmol) 處理。攪拌(過夜)後，將反應混合物傾倒至 NaHCO_3 (飽和水溶液) 中，然後用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮。使粗製物質經受層析(梯度 1-12% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 以產生淺黃色泡沫狀 **6** (3.97g, 55%)。

步驟 2 製備化合物 315

【0548】 將化合物 **314** (3.92g, 3.07mmol)、Pd/C (400mg, 10%負載 - 濕載體) 及三氟乙酸 (308 μL , 4mmol) 用 H_2 吹掃。在 H_2 下攪拌(過夜)後，將混合物用 N_2 (15-20 min) 吹掃，然後藉助 celite 過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生白色至奶油色泡沫狀 **7** (3.36g, 86%)。

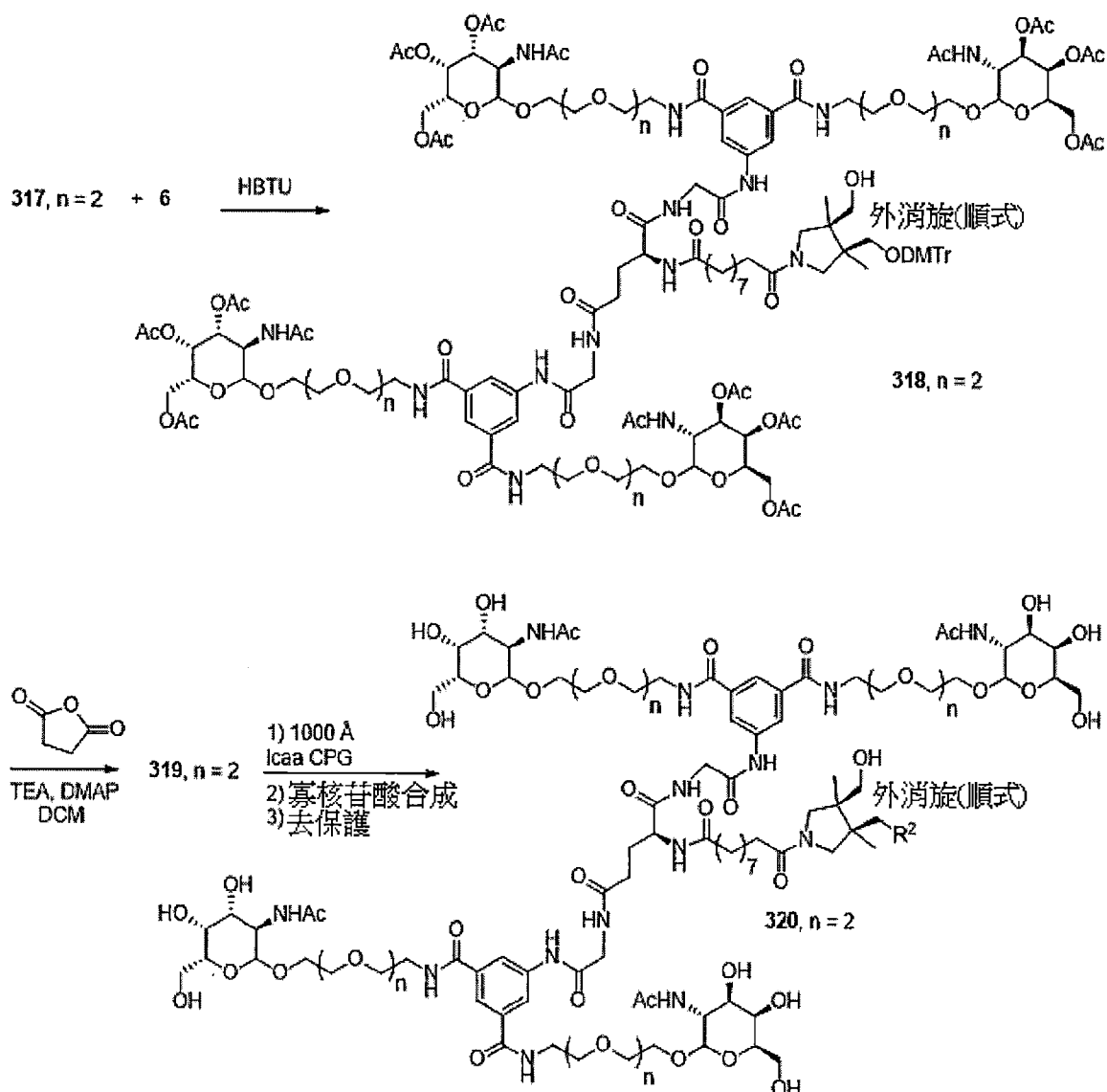
步驟 3 製備化合物 316

【0549】 以與 **314** 相同之方式自 Z-麩胺酸 (306mg, 1.09mmol) 及 **315** (3.3g, 2.6mmol) 製備化合物 **316**。產率 1.66g, 60%。

步驟 4 製備化合物 317

【0550】 以與 **315** 相同之方式製備化合物 **317**。產率 1.65g, 定量。

方案 55 製備完全偶聯物



步驟 1 製備化合物 318

【0551】 將 **317** (1.91g, 0.75mmol) 於 CH_2Cl_2 (100mL) 中之溶液首先用休尼格鹼 (392 μL , 2.25mmol)、然後用 **6** (兩種順式-非鏡像異構物之混合物, 509mg, 0.79mmol)、隨後用 HBTU (356mg, 0.94mmol) 處理。攪拌(過夜)後, 將溶液傾倒至 NaHCO_3 (飽和水溶液) 中, 然後用水及鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生白色泡沫狀 **318** (1.19g, 52%)。

步驟 2 製備化合物 319

【0552】 將 **318** (1.19g, 0.39mmol) 於 1,2 二氯乙烷(100mL) 中之溶液用 TEA

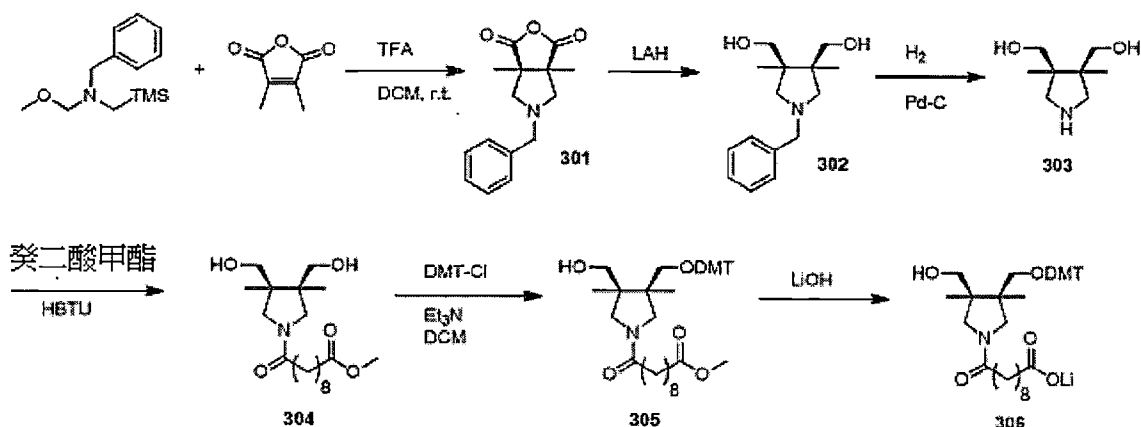
(542 μ L, 3.9mmol)、DMAP (238mg, 1.95mmol)及琥珀酸酐(195mg, 1.95mmol)處理並加熱(85°C)。攪拌(2.5 小時)後，將溶液自熱移除，並且用 CH₃OH (10mL)處理並使其攪拌(1 小時)。攪拌後，將混合物傾倒至 NaHCO₃(飽和水溶液)中，然後用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。所獲得之殘餘物不經進一步處理即使用。產量= 1.4g, 定量

步驟 3 製備偶聯物 320

【0553】 使用標準醯胺偶合化學，將琥珀酸酯 **319** 負載至 1000Å LCAA (長鏈胺基烷基) CPG (可控微孔玻璃珠)上。將二異丙基碳二亞胺(52.6 μ mol)、N-羥基琥珀醯亞胺(0.3 mg, 2.6 μ mol)及吡啶(10 μ L)於無水乙腈(0.3 mL)中之溶液添加至於無水二氯甲烷(0.2 mL)中之 **319** (20.6 mg, 8 μ mol)中。將此混合物添加至 LCAA CPG (183 mg)中。將懸浮液在室溫下輕輕混合過夜。在 **319** 消失(HPLC)後，過濾反應混合物並將 CPG 用各 1 mL 二氯甲烷、乙腈、5%乙酸酐/5% N-甲基咪唑/5%吡啶於 THF 中之溶液、然後 THF、乙腈及二氯甲烷洗滌。然後將 CPG 在高真空下乾燥過夜。藉由標準 DMTr 分析藉由 UV/Vis (504 nm)，測得負載為 19 μ mol/g。將所得 GalNAc 負載之 CPG 固體載體用於使用標準程序之自動寡核苷酸合成中。進行核苷酸去保護，隨後自固體載體去除(同時進行乙酸半乳糖胺去保護)得到 GalNAc-寡核苷酸偶聯物 **320**。

實例 27 合成偶聯物 520

方案 56 製備經活化連接體



步驟 1. 製備外消旋(順式) 5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-吡喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮 301

【0554】 向 3,4-二甲基吡喃-2,5-二酮(3 g, 24 mmol)及 N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基矽基)甲基)甲胺(7 g, 29.8 mmol)於二氯甲烷(75 mL)中之冷卻溶液(0°C)中緩慢添加三氟乙酸(75 μ L)。攪拌過夜，從而隨著冰浴融化，使溶液緩慢升溫至室溫。將反應混合物濃縮至乾燥，溶解於乙酸乙酯(100 mL)中，用飽和碳酸氫鈉(2 x 100mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。藉由矽膠上之管柱層析純化(梯度：20%於己烷中之乙酸乙酯至 100%乙酸乙酯)得到黃色油狀(3aR,6aS)-5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-吡喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮(3.5 g, 56%)。

步驟 2. 製備外消旋(順式) (1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇 302

【0555】 向(3aR,6aS)-5-苄基-3a,6a-二甲基四氫-1H-吡喃并[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮(3.5 g, 13.4 mmol)於無水乙醚(50 mL)中之冷卻(0°C)溶液中分三部分緩慢添加氫化鋁鋰顆粒(1.5 g, 40 mmol)。將溶液攪拌過夜，隨著冰浴融化而升溫至室溫。完成後，使反應物冷卻至 0°C並用 1.5 mL 5M NaOH、隨後 1.5 mL 水極其緩慢地淬滅。攪拌 30 分鐘，然後添加硫酸鎂並過濾。將濾液濃縮以得到無色油狀((3R,4S)-1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(2.7 g)。

步驟 3. 製備外消旋(順式) (3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇 303

【0556】 向((3R,4S)-1-苄基-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(10 g, 40 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加濕的活性炭載 10%鈦(1 g)。將溶液在氫氣氛下劇烈攪拌 16 小時。完成後，將溶液藉助 Celite 過濾並濃縮至乾燥以得到無色固體狀((3R,4S)-3,4-二甲基吡咯啉-3,4-二基)二甲醇(5.5 g, 86%)。

步驟 4. 製備外消旋(順式) 10-(3,4-雙(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸甲酯 304

【0557】 將 3 (1.3 g, 8.2 mmol)及癸二酸單甲酯(1.8 g, 8.2 mmol)於 CH₂Cl₂ (100mL)中之溶液用 HBTU (3.41g, 9.02mmol)及休尼格鹼(5.71mL, 32.8mmol)處理。攪拌過夜後，將混合物用 NaHCO₃ (飽和水溶液)、水及鹽水洗滌，然後乾燥 (MgSO₄)、過濾並濃縮。使粗製物質經受層析(梯度：0% CH₃OH-CH₂Cl₂ 至 20%)以產生 4 (1.8g, 61%)。

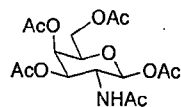
步驟 5. 製備外消旋(順式) 10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)-甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸甲酯 305

【0558】 將 304 (1.8 g, 5.0 mmol)及 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(1.7 g, 5.0 mmol)於吡啶(180mL)中之溶液攪拌過夜。然後在減壓下去除吡啶并使粗製物質經受層析(梯度：0% CH₃OH-CH₂Cl₂ 至 10%)以產生黃色油狀 5 (1.4 g, 42%)。

步驟 6. 製備外消旋(順式) 10-(3-((雙(4-甲氧基苯基)-(苯基)甲氧基)甲基)-4-(經甲基)-3,4-二甲基吡咯啉-1-基)-10-側氧基癸酸鋰 306

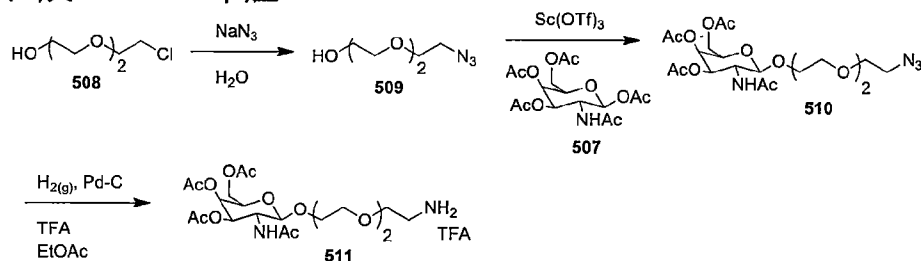
【0559】 向化合物 305 (3.0 g, 4.6 mmol)於 THF (50 mL)及水(50 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(121 mg, 5.0 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 4 小時，然後濃縮以去除 THF。將剩餘的水溶液冷凍乾燥過夜以得到淺粉色固體(2.9 g, 定量)。將化合物 306 製備為兩種順式-非鏡像異構物之混合物。

方案 57 合成全乙酰化半乳糖胺 507



【0560】用乙酸酐(1.25 L, 13.2 mol)將於吡啶(1.5 L)中之半乳糖胺鹽酸鹽(250 g, 1.16 mol)處理 45 分鐘。攪拌過夜後，將反應混合物分成三個 1 L 部分。將每個 1 L 部分傾倒至 3 L 冰水中並混合 1 小時。混合後，將固體濾掉，合併，經液氮冷凍，且然後凍乾 5 天以產生白色固體狀全乙醯化半乳糖胺 **507** (369.4 g, 82%)。Rf(0.58, 10% MeOH-CH₂Cl₂)。

方案 58 合成 GalNAc 單體



步驟 1 製備化合物 509

【0561】將 2-[2-(2-氯乙氧基)]乙醇 **508** (100g, 593mmol)於水(1L)中之溶液用 NaN₃ (77g, 1.19mol)處理並加熱(90°C)。攪拌(72 小時)後，使溶液冷卻(室溫)並用 CH₂Cl₂ 萃取(4x)。將合併之有機物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且不經進一步處理即使用。獲得淺黃色油狀化合物 **509** (88.9g, 86%)。

步驟 2 製備化合物 510

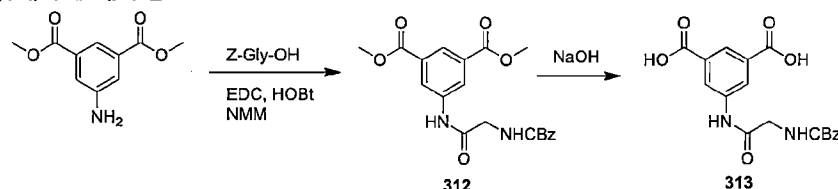
【0562】將 **507** (2.76g, 7.1mmol)及 **509** (1.37g, 7.8mmol)於 1,2-二氯乙烷(40mL)中之溶液用 Sc(OTf)₃ (174mg, 0.36mmol)處理並加熱(85°C)。攪拌(2 小時)後，使混合物冷卻(室溫)並藉由添加 TEA (4mL)淬滅並濃縮。使粗製物質經受層析以產生淺黃色泡沫狀 **510** (3.03g, 85%)。

步驟 3 製備化合物 511

【0563】將 **510** (3.02g, 5.99mmol)及 Pd/C (300mg, 10% Pd 負載 - 濕載體)於 EtOAc (30mL)中之溶液用 TFA (576μL, 7.5mmol)處理。將反應混合物用氫氣吹掃

(45min)，然後用氮氣吹掃(10min)，然後藉助 celite 過濾。將濾液濃縮，且然後使其經受層析以產生褐色泡沫狀 **511** (2.67g, 75%)。

方案 59 合成芳族核心



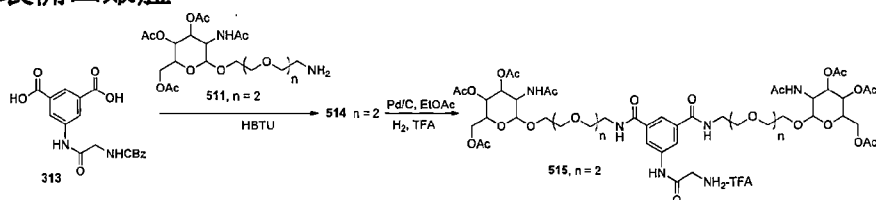
步驟 1. 製備 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)-間苯二甲酸二甲酯 **312**

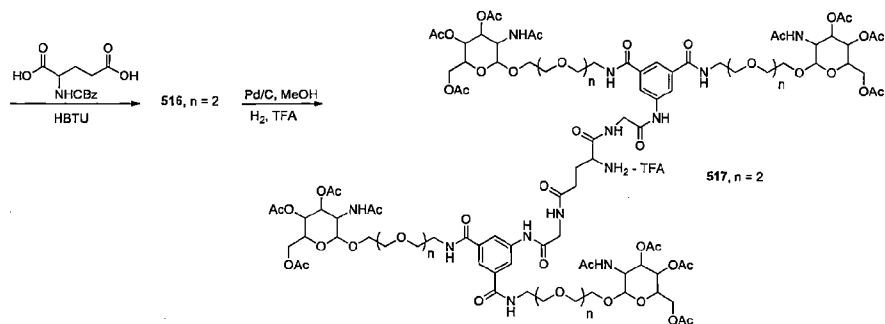
【0564】 將 5-胺基間苯二甲酸二甲酯(5 g, 24 mmol)、Z-Gly-OH (5 g, 24 mmol)、EDC (5 g, 26.3 mmol)、HOBt (3.6 g, 26.3 mmol)、NMM (2.9 mL, 26.3 mmol)於 DMF (50 mL)中之溶液在室溫下攪拌過夜。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯(250 mL)稀釋並用各 1M HCl (2 x 100 mL)、飽和碳酸氫鈉(1 x 100 mL)及鹽水(2 x 100 mL)洗滌。在硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以得到無色固體狀 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)-乙醯胺基)間苯二甲酸二甲酯(7.2 g, 79%)。

步驟 2. 製備 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸 **313**

【0565】 向 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)間苯二甲酸甲酯(7.2 g)於甲醇(25 mL)及 THF (25 mL)中之溶液中添加 1M NaOH (25 mL)。將溶液在室溫下攪拌 2 小時，然後濃縮以去除 THF 及 MeOH。將剩餘的水溶液用水(75 mL)稀釋，在冰水浴上冷卻，並用 6M HCl 酸化至 pH = 1。將固體過濾並用水(3 x 100 mL)洗滌。將固體冷凍乾燥以得到 5-(2-((2-側氧基-2-苯基-1 λ^2 -乙基)胺基)乙醯胺基)-間苯二甲酸(6.9 g, 定量)。

方案 60：製備四聚體





步驟 1 製備化合物 514

【0566】 將 **313** (2.09g, 5.6mmol) 及 **511** (8.34g, 14.07mmol) 於 CH₂Cl₂ (150mL) 中之溶液用 HBTU (6.4g, 16.9mmol) 及 休尼格鹼 (7.35mL, 42.2mmol) 處理。攪拌(過夜)後，將反應混合物傾倒至 NaHCO₃ (飽和水溶液) 中，然後用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。使粗製物質經受層析(梯度 1-12% CH₃OH-CH₂Cl₂) 以產生淺黃色泡沫狀 **6** (3.97g, 55%)。

步驟 2 製備化合物 515

【0567】 將化合物 **514** (3.92g, 3.07mmol)、Pd/C (400mg, 10%負載 – 濕載體) 及三氟乙酸(308μL, 4mmol) 用 H₂ 吹掃。在 H₂ 下攪拌(過夜)後，將混合物用 N₂ 吹掃(15-20 min)，然後藉助 celite 過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生呈白色至奶油色泡沫狀 **7** (3.36g, 86%)。

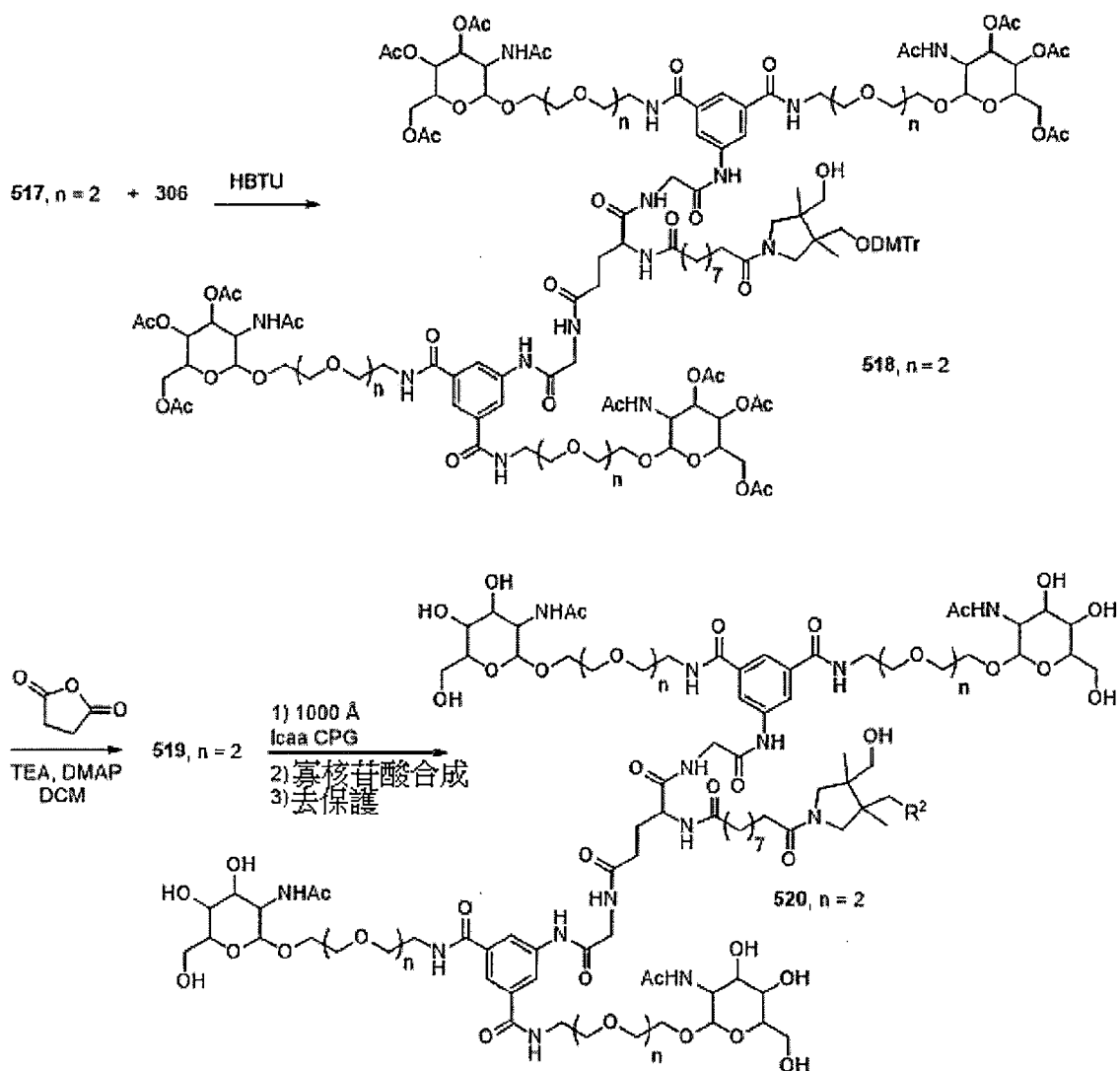
步驟 3 製備化合物 516

【0568】 以與 **514** 相同之方式自 Z-麩胺酸(306mg, 1.09mmol) 及 **515** (3.3g, 2.6mmol) 製備化合物 **516**。產率 1.66g, 60%。

步驟 4 製備化合物 517

【0569】 以與 **515** 相同之方式製備化合物 **517**。產量 1.65g, 定量。

方案 61 製備完全偶聯物



步驟 1 製備化合物 518

【0570】將 **517** (1.91g, 0.75mmol) 於 CH_2Cl_2 (100mL) 中之溶液首先用休尼格鹼 (392 μL , 2.25mmol)、然後 **306** (兩種順式-非鏡像異構物之混合物, 509mg, 0.79mmol)、隨後 HBTU (356mg, 0.94mmol) 處理。攪拌(過夜)後, 將溶液傾倒至 NaHCO_3 (飽和水溶液) 中, 然後用水及鹽水洗滌, 乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮。使粗製物質經受層析以產生白色泡沫狀 **518** (1.19g, 52%)。

步驟 2 製備化合物 519

【0571】將 **518** (1.19g, 0.39mmol) 於 1,2 二氯乙烷(100mL) 中之溶液用 TEA (542 μL , 3.9mmol)、DMAP (238mg, 1.95mmol) 及琥珀酸酐(195mg, 1.95mmol) 處理

並加熱(85°C)。攪拌(2.5 小時)後，將溶液自熱移除，且用 CH₃OH (10mL)處理且使其攪拌(1 小時)。攪拌後，將混合物傾倒至 NaHCO₃ (飽和水溶液)中，然後用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。所獲得之殘餘物不經進一步處理即使用。
產量= 1.4g, 定量

步驟 3 製備偶聯物 520

【0572】 使用標準醯胺偶合化學，將琥珀酸酯 **519** 負載至 1000Å LCAA (長鏈胺基烷基) CPG (可控微孔玻璃珠)上。將二異丙基碳二亞胺(52.6 μmol)、N-羥基琥珀醯亞胺(0.3 mg, 2.6 μmol)及吡啶(10 μL)於無水乙腈(0.3 mL)中之溶液添加至於無水二氯甲烷(0.2 mL)中之 **519** (20.6 mg, 8 μmol)中。將此混合物添加至 LCAA CPG (183 mg)中。將懸浮液在室溫下輕輕混合過夜。**519** 消失(HPLC)後，將反應混合物過濾並將 CPG 用各 1 mL 二氯甲烷、乙腈、5%乙酸酐/5% N-甲基咪唑/5%吡啶於 THF 中之溶液、然後 THF、乙腈及二氯甲烷洗滌。然後將 CPG 在高真空下乾燥過夜。藉由標準 DMTr 分析藉由 UV/Vis (504 nm)測得負載為 19 μmol/g。將所得 GalNAc 負載之 CPG 固體載體用於使用標準程序之自動寡核苷酸合成中。進行核苷酸去保護，隨後自固體載體去除(同時進行乙酸半乳糖胺去保護)得到 GalNAc-寡核苷酸偶聯物 **520**。

實例 28. TTR siRNA 偶聯物之活體內測試

【0573】 在 TTR 敲低之野生型小鼠模型中測試化合物 **320** (其中 R² 包含表 3 中闡述之經修飾 TTR siRNA)之活體內活性。在本實例中，證明化合物 **320** (其中 R² 包含經修飾之 TTR siRNA)係用於 TTR (轉甲狀腺素蛋白)類澱粉變性之罕見疾病之可能治療劑。在罹患此疾病之彼等患者中，轉甲狀腺素蛋白之錯誤摺疊及聚集與疾病進展相關。藉由使用此 siRNA-GalNAc 偶聯物，可以減少患者中錯誤摺疊/聚集之蛋白質之量，其中可能的結果係疾病進展停止。因此，某些實施例提供化合物 **320** (其中 R² 包含經修飾之 TTR siRNA)及其用於治療轉甲狀腺素

蛋白類澱粉變性之用途。

表 3. 經化學修飾之 TTR siRNA 雙鏈體

siRNA 編號	有義鏈 SEQ ID NO	有義鏈 5' - 3'	反義鏈 SEQ ID NO	反義鏈 5' -3'
40	SEQ ID NO:75	AsasCaGuG uUCUuGcU cUaUaA	SEQ ID NO:76	usUsaUaGaGcA agaAcAcUgUus usu

2'-O-甲基核苷酸= 小寫字母；2'-氟核苷酸=大寫字母；硫代磷酸酯連接體= s；未修飾 =大寫字母

【0574】 TTR siRNA 序列及動物模型二者係如 Nair 等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 36(49), 16958-16961 (2014)所闡述。所有動物相關之程序皆係根據書面操作程序、根據加拿大動物保護委員會(CCAC)之良好動物實踐指南實施且由地方機構動物照護及使用委員會(IACUC)批准。

【0575】 siRNA 處理：在第 0 天經由在肩胛區中進行皮下注射，向雌性 C57BL/6 小鼠(n = 4 隻)一次投與單次 2 mg/kg 劑量之化合物 320 (R² 包含經修飾之 TTR siRNA) (每隻動物 1 個劑量)。一組僅投與媒劑(PBS)之動物用作對照。

【0576】 收集：在測試物品投與後之確定時間點(在第 2、4、7、9、14 及 21 天)對所有動物進行放血測試以測定血漿 TTR 含量之最大降低及藥理學活性之持續時間。

【0577】 分析：使用 Abnova Prealbumin (Mouse) ELISA 套組(Cedar Lane，目錄號 KA2070)根據製造商之說明書，測定血漿試樣中之 TTR 蛋白質含量。計算個別血漿試樣之 TTR 血漿蛋白值並測定每一組之平均值。根據該等平均值，確定相對於對照之 TTR 蛋白質含量(相對於 PBS 治療之動物之%)。

【0578】 結果：測試結果呈現於表 4 中。值代表治療後第 2、4、7、9、14 及 21 天之 TTR 蛋白質含量% (相對於 PBS 對照)。

表 4. 單次皮下投與(2 mg/kg)來自表 3 之 GalNAc 偶聯之 siRNA 之後小鼠中的血

漿 TTR 蛋白質含量。TTR 蛋白質數據表示為 PBS 治療之小鼠值之百分比

siRNA 編號	配體化合物編號	第2天	第4天	第7天	第9天	第14天	第21天
40	320	36.6	15.7	17.2	17.7	36.9	59.2

結論：用化合物 320 (其中 R² 包含表 3 中所闡述之經修飾 TTR siRNA) 治療之動物展現靶 mRNA 及蛋白質之顯著敲低，其中在皮下注射後第 4 天與第 9 天之間出現 TTR 蛋白質之最大敲低。

實例. 29. HBV siRNA 偶聯物之活體內測試

【0579】 在所確立之小鼠 HBV 感染模型中測試偶聯至 GalNAc 配體之闡述於實例 25 中表 1 中之經化學修飾 HBV siRNA 的活體內活性。在 AAV-HBV1.2 C57BL/6 小鼠模型中，在注射編碼 HBV 之超基因體長度序列之腺相關病毒(AAV) 載體後達成穩定且持久的 HBV 表現，導致肝臟表現 HBV RNA 及蛋白質及將病毒及亞病毒粒子分泌至血液中。

【0580】 用於該等研究中之 AAV-HBV1.2 構築體係基於 Dion 等人，*Journal of Virology*, 87(10), 5554-5563 (2013) 中提供之細節。所有動物相關之程序皆係根據書面操作程序、根據加拿大動物保護委員會(CCAC)之良好動物實踐指南實施且由地方機構動物照護及使用委員會(IACUC)批准。

【0581】 利用 AAV-HBV1.2 載體之 1E11 載體基因體(VG)對每隻動物進行接種。在治療之前，對所有動物進行放血測試並測定個別動物之血清 HBsAg 含量，以證實所確立之 HBV 表現。

【0582】 siRNA 處理：在第 0 天經由在肩胛區中進行皮下注射，向小鼠(通常 n = 5 隻)之組一次投與單次 3 mg/kg 劑量之 HBV siRNA 偶聯物(每隻動物 1 個劑量)。一組僅投與媒劑(鹽水)之動物用作對照。

【0583】 收集：在第 0 天、治療前及測試品投與後之確定時間點(例如在研究第 7、14、21、28、42、56 及 70 天)對所有小鼠進行放血測試以測定血清 HBsAg

含量之最大降低及藥理學活性之持續時間。

【0584】 分析：使用 Biorad EIA GS HBsAg 3.0 套組(BioRad, 目錄號 32591)根據製造商之說明書，測定血清試樣中之 HBsAg 含量。使用來自每一治療組之彙集血清來測定個別時間點之組平均 HBsAg 含量。分析數據並將其表示為相對於治療前基線之 HBsAg 含量(相對於第 0 天之%)。

【0585】 結果：測試表 1 中所闡述之每一經化學修飾之 HBV siRNA 的結果呈現於表 5 中。值代表治療後第 7、14、21、28、42、56 及 70 天之 HBsAg 含量%(相對於第 0 天基線)。

表 5. 單次皮下投與(3 mg/kg)來自實例 25 中表 1 之 GalNAc 偶聯之 siRNA 之後小鼠中的血清 HBsAg 含量。HBsAg 數據表示為基線(第 0 天)值之百分比

siRNA 編號	配體化合物編號	第7天	第14天	第21天	第28天	第42天	第56天	第70天
2	194	7.0	4.1	4.2	5.6	10.1	17.2	29.5
3	194	5.8	2.4	1.8	2.3	4.6	10.6	12.9
3	191a	1.7	0.3	0.3	0.3	0.5	0.9	2.3
3	320	3.1	0.5	0.5	0.5	0.8	1.6	3.6
4	194	5.5	3.1	3.2	4.4	6.0	9.5	16.2
20	231	5.3	2.2	1.9	3.4	4.8	9.8	17.4
20	320	2.6	1.0	1.1	1.3	3.1	6.4	
25	191a	1.9	0.2	0.2	0.3	0.5	1.1	1.8
25	320	1.1	0.1	0.3	0.4	1.4	2.9	3.5
26	194	10.4	3.2	2.7	3.0	4.0	6.3	12.3
31	194	13.3	7.0	8.0	11.7	17.7	25.6	36.7
32	194	13.7	5.7	8.2	11.6	16.6	25.0	46.5
33	194	14.4	8.0	10.8	14.4	24.3	41.8	65.2

【0586】 所測試之 13 種化合物中之每一者在單次劑量之皮下投與之治療後引起血清 HBV 表面抗原減少，其中在第 14 天或第 21 天獲得最大效應。顯示最大減少之四種化合物係化合物 191a (其中寡核苷酸包含 siRNA 3 或 25)及化合物 320 (其中 R² 包含 siRNA 3 或 25)。該四種化合物由於在第一時間點(第 7 天)更快

速地減少($\geq 97\%$)、更大的最大減少($\geq 99\%$)及更持久的減少效應(在治療後 8 週第 56 天，仍然 $\geq 97\%$)而顯著。

【序列表】

<110> 加拿大裔艾爾布圖斯生技公司(ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION)

<120> 靶向組合物

<130> 08155.067TW1

<140> TW 107112376

<141> 2018-04-11

<150> US 62/525,071

<151> 2017-06-26

<150> US 62/484,247

<151> 2017-04-11

<160> 76

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 1

cguggcacu ucgcuucacc u

21

<210> 2
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 2
aggugaagcg aagugcacac gguuu

<210> 3
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 3

ugcacuucgc uucaccu

17

<210> 4

<211> 22

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (19)..(20)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (20)..(21)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 4
 aggugaagcg aagugcacac gu

22

<210> 5
 <211> 17

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 5
ugcacuucgc uucaccu

17

<210> 6
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (19)..(20)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (20)..(21)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 6

aggugaagcg aagugcacac gu

22

<210> 7

<211> 17

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 7
ugcacuucgc uucaccu

17

<210> 8
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 8
aggugaagcg aagugcacac gu

22

<210> 9
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 9
 ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 10
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 10
ggugaagcga agugcacacg guc

23

<210> 11
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 11

ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 12
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (21)..(22)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 12
 ggugaagcga agugcacacg guc

<210> 13

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 13
 ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 14
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (21)..(22)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 14
 ggugaagcga agugcacacg guc

23

<210> 15
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 15

ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 16

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (22)..(23)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 16

ggugaagcga agugcacacg guc

23

<210> 17

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 17
ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 18
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (21)..(22)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 18
 ggugaagcga agugcacacg guc

23

<210> 19
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 19
ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 20
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵

<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 20
ggugaagcga agugcacacg guc

23

<210> 21
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 21

ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 22

<211> 25

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (21)..(22)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 22
 ggugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 23
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 23
 ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 24
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (2)..(3)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 24
 ggugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 25
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (2)..(3)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 25
 ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 26
 <211> 25
 <212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (22)..(23)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 26

ggugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 27

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 27

ccgugugcac uucgcuucac c

21

<210> 28

<211> 25

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 28
ggugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 29
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 29
gugcacuucg cuucacc

17

<210> 30
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵

<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 30
ggugaagcga agugcacacg gu

22

<210> 31
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 31

gugcacuucg cuucacc

17

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (20)..(21)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 32

ggugaagcga agugcacacg g

21

<210> 33

<211> 17

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 33
gugcacuucg cuucacc

17

<210> 34
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (17)..(18)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (18)..(19)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 34
ggugaagcga agugcacacg g

21

<210> 35
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 35
ccgugugcac uucgcuucac a

21

<210> 36
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (22)..(23)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 36

ugugaagcga agugcacacg guc

23

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 37

ccgugugcac uucgcuucac a

21

<210> 38

<211> 25

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (22)..(23)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 38

ugugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 39
ccgugugcac uucgcuucac a

21

<210> 40
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵

<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 40
ugugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 41
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 41

ccgugugcac uucgcuucac a

21

<210> 42

<211> 25

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (21)..(22)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 42
 ugugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 43
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 43
ccgugugcac uucgcuucac a

21

<210> 44
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 44
ugugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 45
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 45
 ccguggcac uucgcuucac a

21

<210> 46
 <211> 25
 <212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (22)..(23)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 46

ugugaagcga agugcacacg gucuu

25

<210> 47

<211> 17

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 47
gugcacuucg cuucaca

17

<210> 48
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 48
ugugaagcga agugcacacg gu

22

<210> 49
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 49

gugcacuucg cuucaca

17

<210> 50

<211> 22

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (19)..(20)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (20)..(21)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 50

ugugaagcga agugcacacg gu

22

<210> 51

<211> 17

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 51

gugcacuucg cuucaca

17

<210> 52
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 52
ugugaagcga agugcacacg gu

22

<210> 53
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 53
gugcacuucg cuucaca

17

<210> 54

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (19)..(20)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (20)..(21)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 54
 ugugaagcga agugcacacg g

21

<210> 55
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 55
ucgcuucacc ucugcacguc g

21

<210> 56
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (22)..(23)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 56

cgacgugcag aggugaagcg aaguu

25

<210> 57

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 57
ucgcuucacc ucugcacguc a

21

<210> 58
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (21)..(22)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 58
 ugacgugcag aggugaagcg aaguu

25

<210> 59
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 59
 ucgcuucacc ucugcacguc a

21

<210> 60
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 60
ugacgugcag aggugaagcg aaguu

25

<210> 61
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 61

uucaccucug cacguca

17

<210> 62

<211> 22

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸
- <220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體
- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸
- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸
- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸
- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸
- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸
- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸
- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸
- <220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 62
ugacgugcag aggugaagcg au

22

<210> 63
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 63
uucaccucug cacguca

17

<210> 64
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (19)..(20)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (20)..(21)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 64
ugacgugcag aggugaagcg au

22

<210> 65
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 65
uucaccucug cacguca

17

<210> 66
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (19)..(20)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (20)..(21)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 66

ugacgugcag aggugaagcg au

22

<210> 67

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 67

uuuacuagug ccauuuguuc a

21

<210> 68

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (21)..(22)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (22)..(23)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 68
ugaacaaaug gcacuagaa acu

23

<210> 69
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 69
 uuuacuagug ccuuuuuuc a

21

<210> 70
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (22)..(23)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 70

ugaacaaaug gcacuaguaa acuuu

25

<210> 71

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (1)..(2)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尙未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 71

uuuacuagug ccauuuguuc a

21

<210> 72
<211> 25
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (21)..(22)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 72
 ugaacaaaug gcacuagaaa acuuu

<210> 73
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 73
 uuuacuagug ccuuuguuc a

21

<210> 74
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尚未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (2)..(3)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (21)..(22)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-甲基核苷酸

<400> 74
 ugaacaaaug gcacuaguaa acuuu

25

<210> 75
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成
 寡核苷酸

<220>
 <221> 經修飾鹼基
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-氟核苷酸

<220>
 <221> 尙未歸類之特徵
 <222> (1)..(2)
 <223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
 <221> 經修飾鹼基

<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尙未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (7)..(7)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (9)..(9)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (10)..(10)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (13)..(13)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (15)..(15)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (17)..(17)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (19)..(19)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)
<223> 2'-氟核苷酸

<400> 75
aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 76
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成
寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (1)..(2)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2)..(2)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 尚未歸類之特徵
<222> (2)..(3)
<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (4)..(4)
<223> 2'-氟核苷酸

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (6)..(6)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (8)..(8)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (10)..(10)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (14)..(14)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (16)..(16)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (18)..(18)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (20)..(20)

<223> 2'-氟核苷酸

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (21)..(22)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

<220>

<221> 尚未歸類之特徵

<222> (22)..(23)

<223> 硫代磷酸酯連接體

<220>

<221> 經修飾鹼基

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-甲基核苷酸

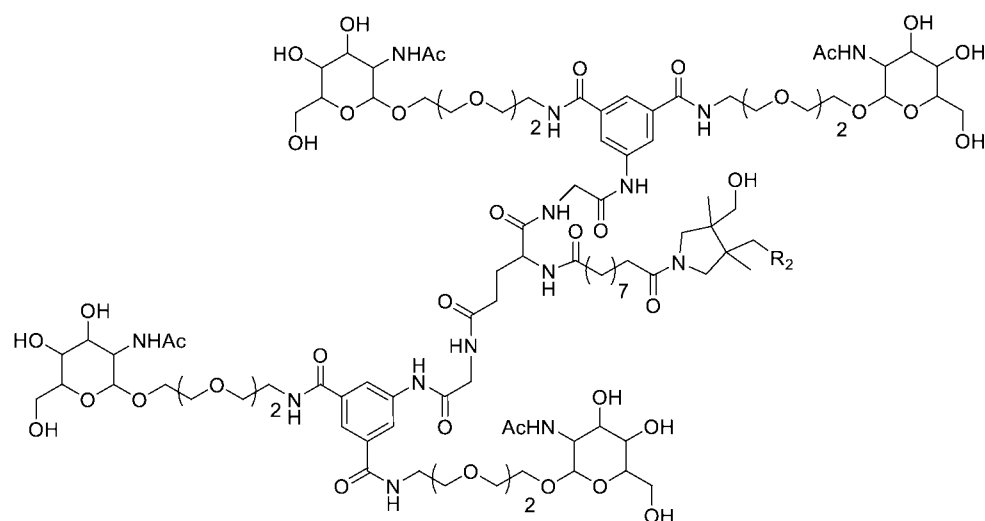
<400> 76

uuauagagca agaacacugu uuu

23

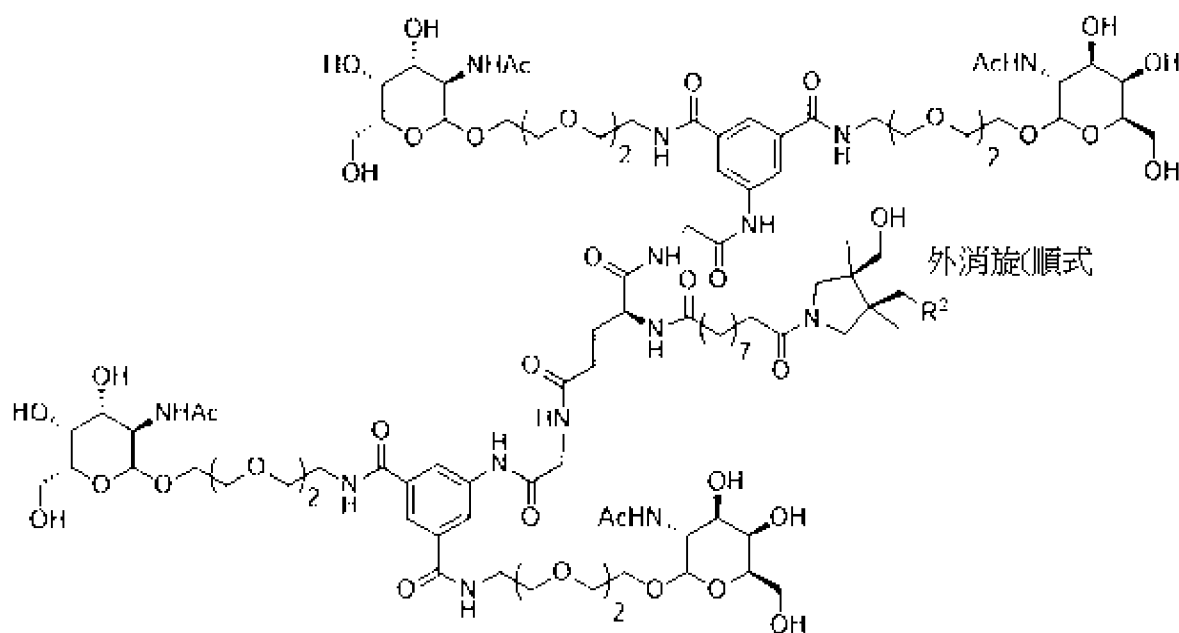
【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中 R^2 係核酸。

【請求項 2】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其由下式代表，



其中 R^2 係核酸。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係雙鏈 siRNA 分子。

- 【請求項 4】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。
- 【請求項 5】 如請求項 4 之醫藥組合物，其中該組合物係用於皮下投與。
- 【請求項 6】 一種如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備遞送 siRNA 至動物肝臟之醫藥品。
- 【請求項 7】 如請求項 6 之用途，其中該醫藥品係用於皮下投與。
- 【請求項 8】 一種如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用以預防性或治療性治療動物之 B 型肝炎病毒感染之醫藥品。
- 【請求項 9】 如請求項 6 至 8 中任一項之用途，其中該動物係人類。

【發明圖式】

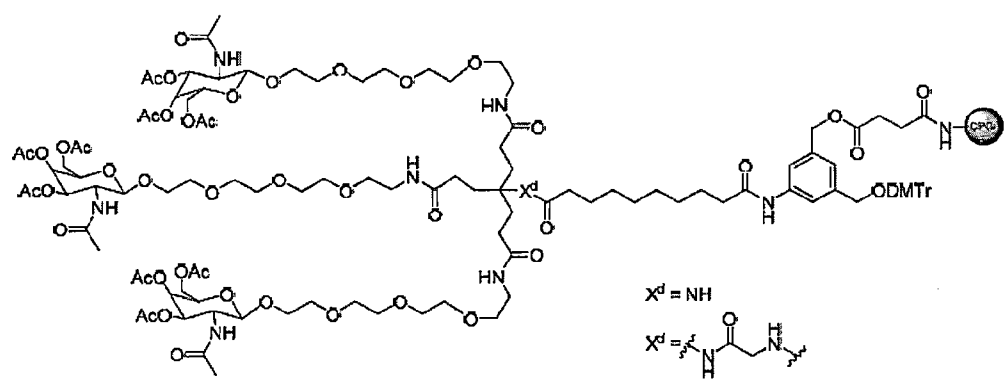


圖 1：式Ia之中間體化合物，其中靶向配體/連接體結合至固相載體，且其中Pg¹係保護基團DMTr。

【圖 1】

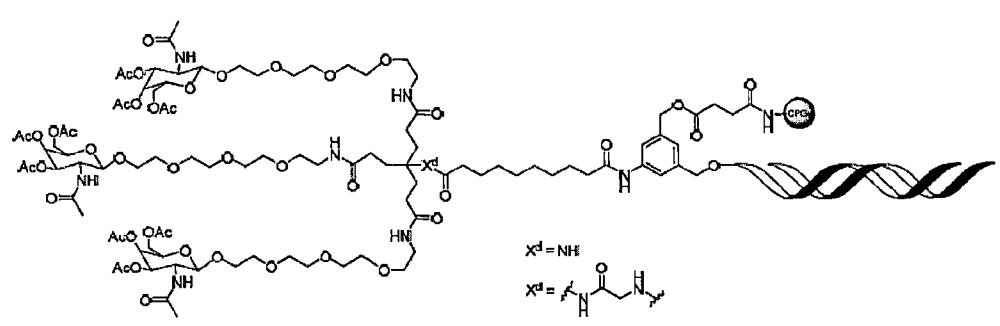


圖 2：式Id之代表性化合物，其中靶向配體結合至固相載體，其共價結合有寡核苷酸。

【圖 2】

