



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0107360
(43) 공개일자 2024년07월09일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7088 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7020753</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년11월23일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년06월21일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/080448</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/097291
국제공개일자 2023년06월01일</p> <p>(30) 우선권주장
63/283,177 2021년11월24일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
아다르엑스 파마슈티컬스, 인크.
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200</p> <p>(72) 발명자
리, 전
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내
주, 뤼
미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 97 항

(54) 발명의 명칭 보체 인자 B-조절 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시의 양태는 보체 인자 B[Complement Factor B, CFB]의 발현 또는 활성을 조절하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 개시의 화합물, 조성물, 및 방법은 세포 또는 동물에서 CFB mRNA의 발현을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시의 화합물, 조성물, 및 방법은 세포 또는 동물에서 CFB 단백질의 발현을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

C07H 21/02 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/3125 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/322 (2013.01)
C12N 2310/3231 (2013.01)
C12N 2310/345 (2013.01)
C12N 2310/346 (2013.01)

(72) 발명자

저우, 즈칭 (조엘)

미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내

스투더, 셴

미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내

펠츠, 김벌리

미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내

코레이아, 진, 다 실바

미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 내

(30) 우선권주장

63/287,952	2021년12월09일	미국(US)
63/302,976	2022년01월25일	미국(US)
63/339,873	2022년05월09일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

서열 번호 11-44 또는 96-102의 핵염기 서열 중 어느 하나의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 또는 적어도 20개의 인접 핵염기를 포함하는 상기 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 2

서열 번호 11-44 또는 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 상기 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 3

서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 상기 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형 올리고뉴클레오타이드의 상기 핵염기 서열은 서열 번호 1 또는 3의 상기 핵염기 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 상보적인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 이중 가닥인 화합물.

청구항 7

서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 또는 적어도 20개의 인접 핵염기를 포함하는 상기 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 8

서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 상기 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 9

서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 상기 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 상기 핵염기 서열은 그 길이에 걸쳐 서열 번호 1 또는 3의 상기 핵염기 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%

상보성 또는 동일성을 갖는, 화합물.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 상기 핵염기 서열은 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 길이가 동일한 서열 번호 1 또는 3의 상기 핵염기 서열의 영역에 대해 적어도 한 개, 적어도 두 개, 또는 적어도 세 개의 불일치를 갖는, 화합물.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 사이의 상기 상보성 영역은 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인, 화합물.

청구항 13

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 사이의 상기 상보성 영역은 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인, 화합물.

청구항 14

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 사이의 상기 상보성 영역은 길이가 21개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인, 화합물.

청구항 15

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인, 화합물.

청구항 16

제7항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 17

제7항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 18

제5항, 제16항 또는 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형 뉴클레오타이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결인, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 포스포로싸이오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결은 상기 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 있거나 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있는, 화합물.

청구항 20

제5항, 제16항 또는 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당에서 선택되는 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 변형 당은 2'-F 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 변형 당은 2'-OMe 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 23

제7항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드는 변형 당을 포함하는, 화합물.

청구항 24

제7항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드는 변형 당을 포함하는, 화합물.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당 또는 이들의 조합에서 선택되는 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 변형 당은 LNA, cEt, 2'-MOE, 2'-F, 2'-OMe, 및 2'-디옥시, 또는 이들의 조합에서 선택되는 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 열 개 이하의 2'-F 당 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 다섯 개 이하의 2'-F 당 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 접합기를 포함하는 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 접합기는 상기 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착되는, 화합물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 접합기는 표적화 모이어티를 포함하는, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 하나 이상의 GalNAc를 포함하는, 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 변형 올리고뉴클레오타이드는 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드인, 화합물.

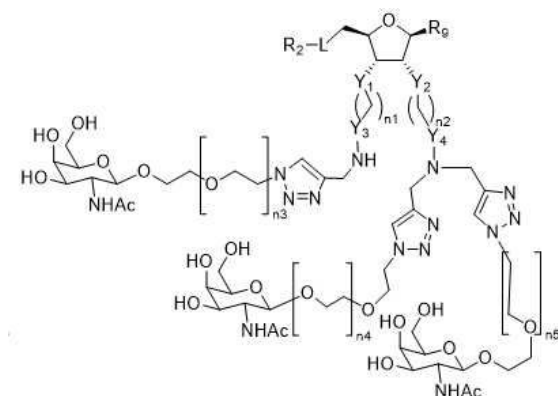
청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 하나 이상의 GalNAc는 상기 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드의 리보실 고리의 2' 또는 3' 위치에 부착되는, 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 5' 뉴클레오사이드는 다음의 화학식을 갖고,

[화학식 X]



상기 화학식 X에서

R^9 는 H, 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 또는 유라실, 또는 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 또는 유라실이고, 각각은 보호기[Protecting Group, PG], 변형 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 또는 핵염기 등배 전자체를 포함하고,

L은 결합, 포스포다이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아마이드, 역아마이드, 카바메이트, 카보네이트, 요소, 알킬, 또는 헤테로알킬이고,

R^2 는 올리고뉴클레오타이드 서열 또는 변형 올리고뉴클레오타이드이고,

Y_1 은 0, CH_2 , CH_2O , 또는 임의로 치환된 NH 이고,

Y_2 는 0, CH_2 , CH_2O , 또는 임의로 치환된 NH 이고,

Y₃은 CO, SO₂, P(O)O, CH₂-O-C(O), CH₂-NH-C(O), CH₂-NH-SO₂, 또는 CH₂이고,

Y_4 는 CO, SO₂, P(O)O, CH₂-O-C(O), CH₂-NH-C(O), CH₂-NH-SO₂, 또는 CH₂이고,

n_2 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

각각의 n_1, n_3, n_4 및 n_5 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10인, 화합물.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I-VIII 및 XII 중 어느 하나에서 선택되고, 상기 식들에서, R'는 S 또는 SH이고 R은 상기 5' 뉴클레오사이드 이외의 상기 변형 올리고뉴클레오타이드의 부분인, 화합물.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I-VIII 및 XII 중 어느 하나에서 선택되고, 상기 식들에서, R'는 O 또는 OH이고 R은 상기 5' 뉴클레오사이드 이외의 상기 변형 올리고뉴클레오타이드의 부분인, 화합물.

청구항 38

서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 상기 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 부분을 갖는 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 39

참조 번호 IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012, 및 IA1015-1018 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대

해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 40

참조 번호 IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012, 및 IA1015-1018 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249, 및 IS1251-1254 중 어느 하나에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 41

참조 번호 IA0840, IA0842, IA0888, IA1010-1012, 및 IA1016 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS0972, IS0974, IS1109, IS1236, IS1239, IS1242 및 IS1252 중 어느 하나에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태인 화합물.

청구항 43

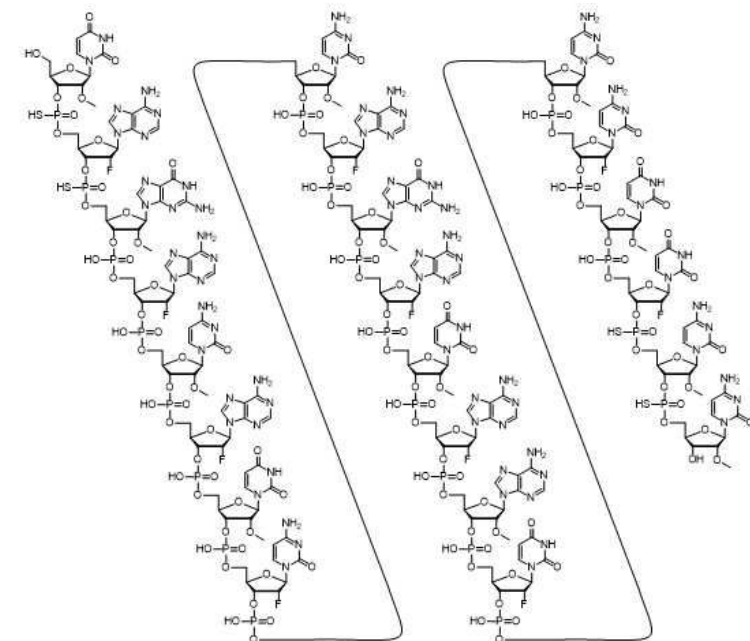
제42항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염인, 화합물.

청구항 44

제42항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 포타슘 염인, 화합물.

청구항 45

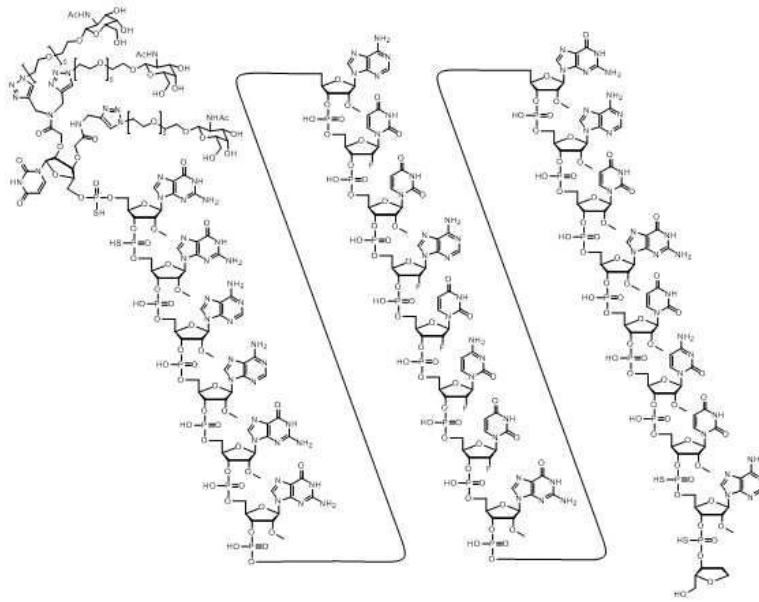
다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 46

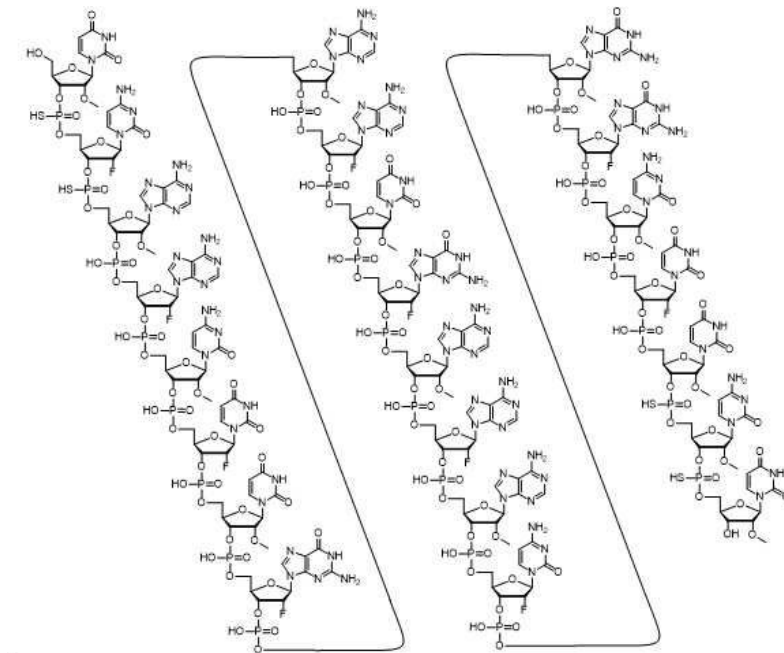
다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 47

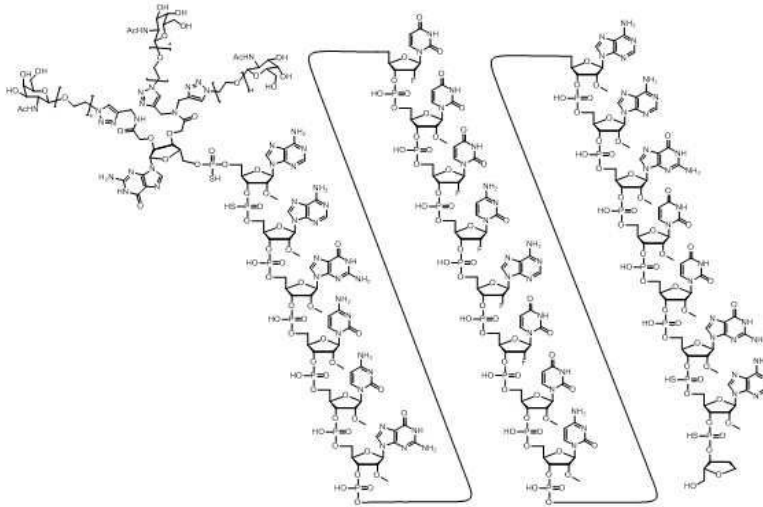
다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 48

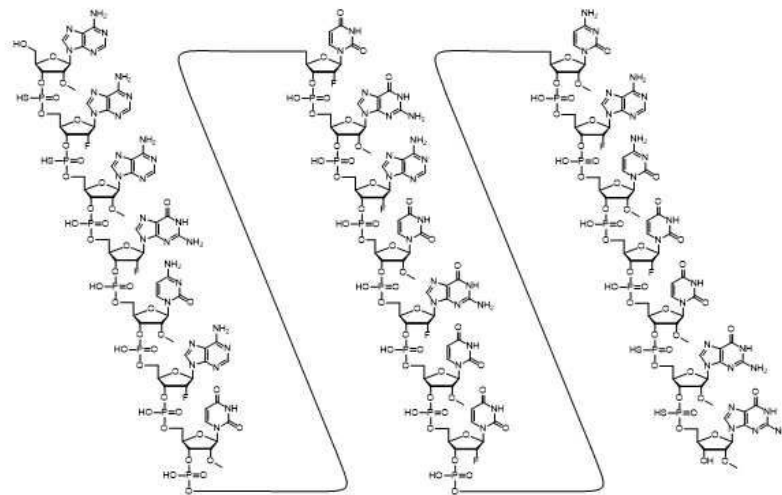
다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 49

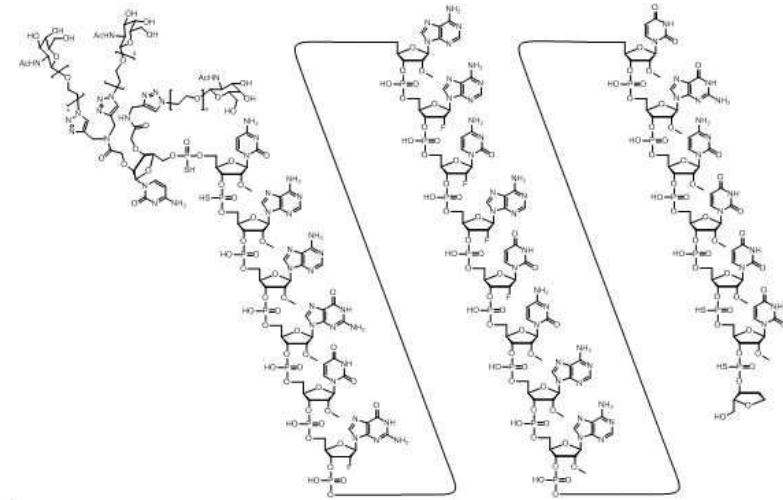
다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 50

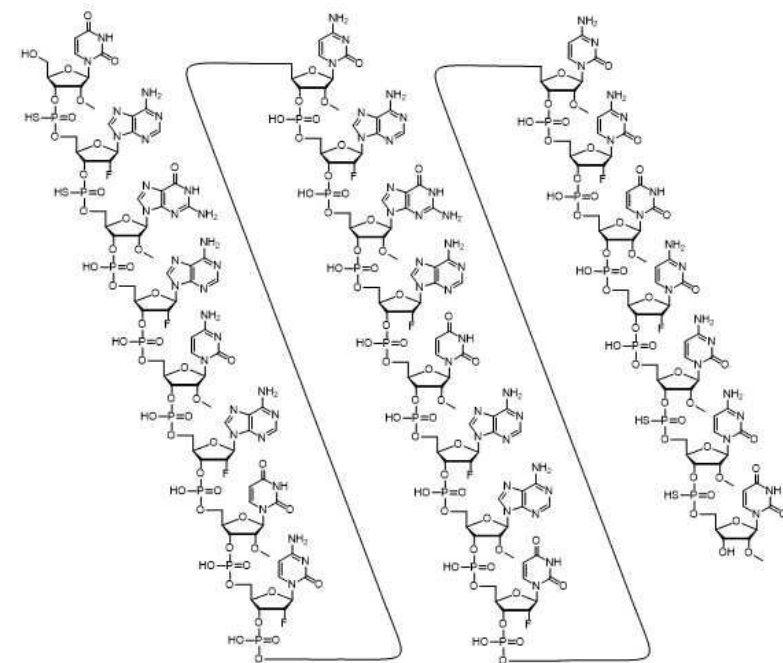
다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 51

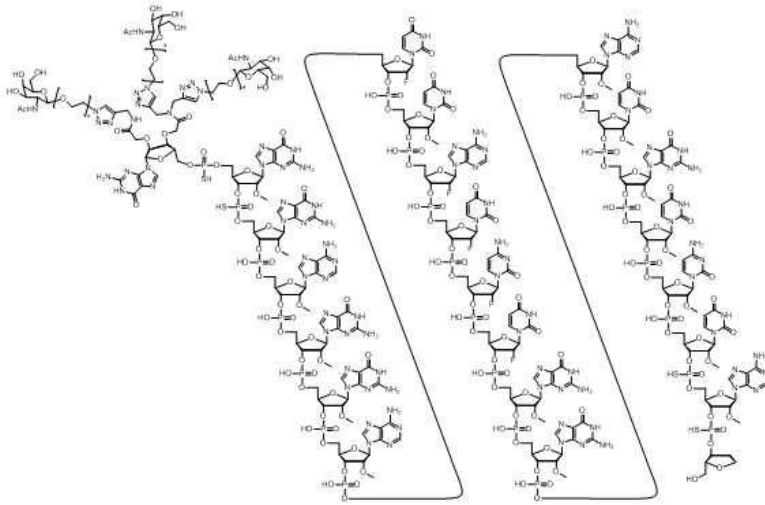
다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 52

다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



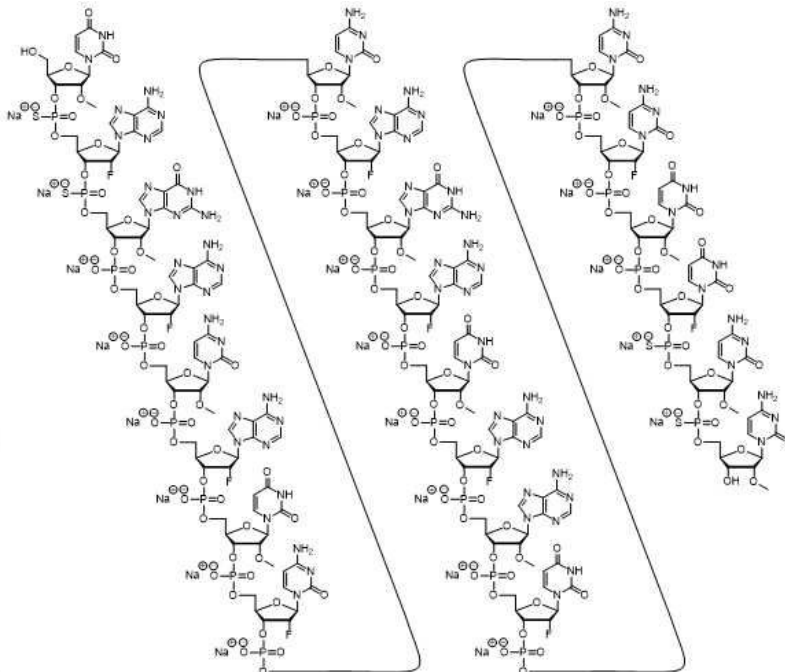
또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 53

제45항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 변형 올리고뉴클레오타이드.

청구항 54

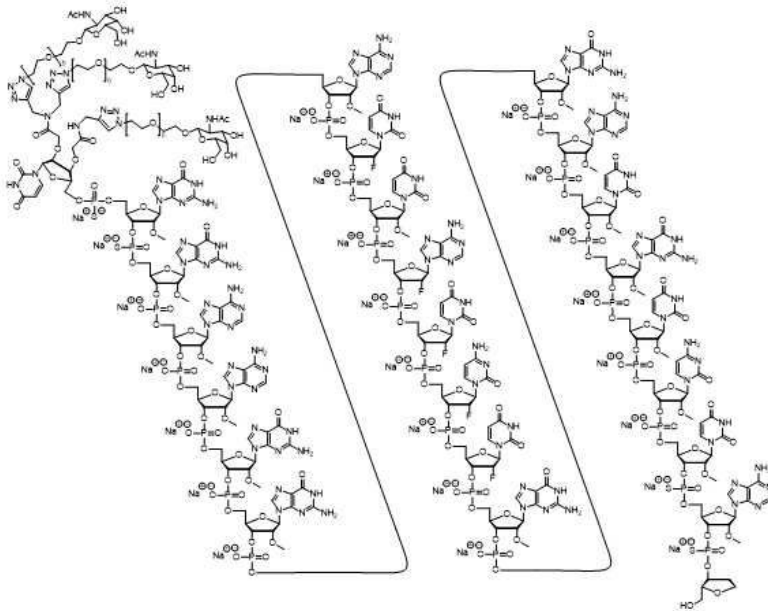
제53항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 55

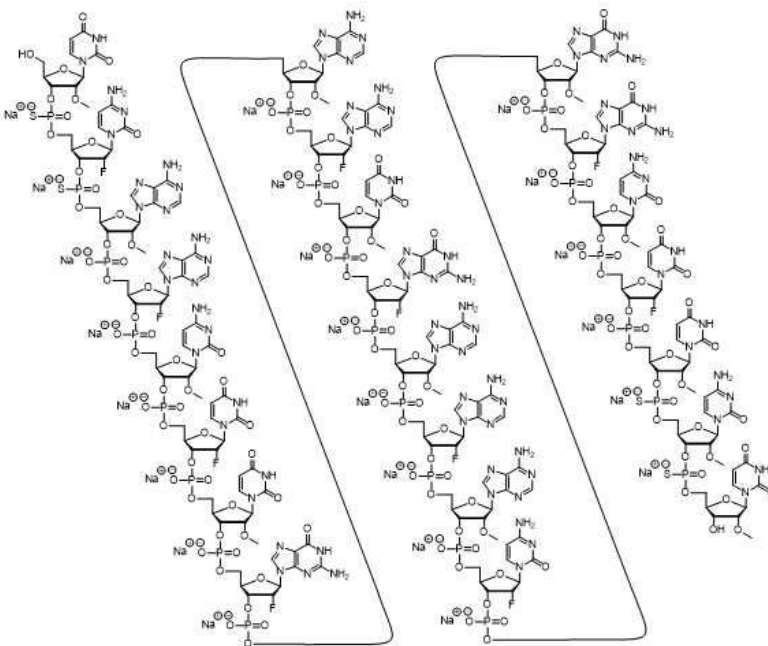
제53항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 56

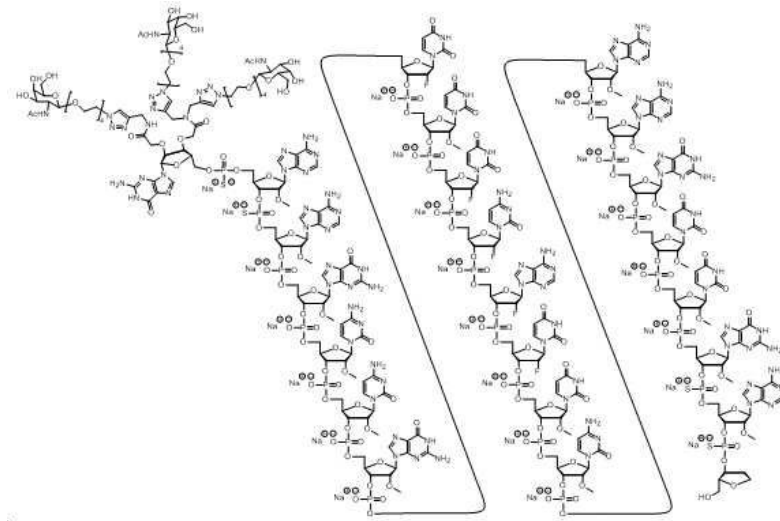
제53항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 57

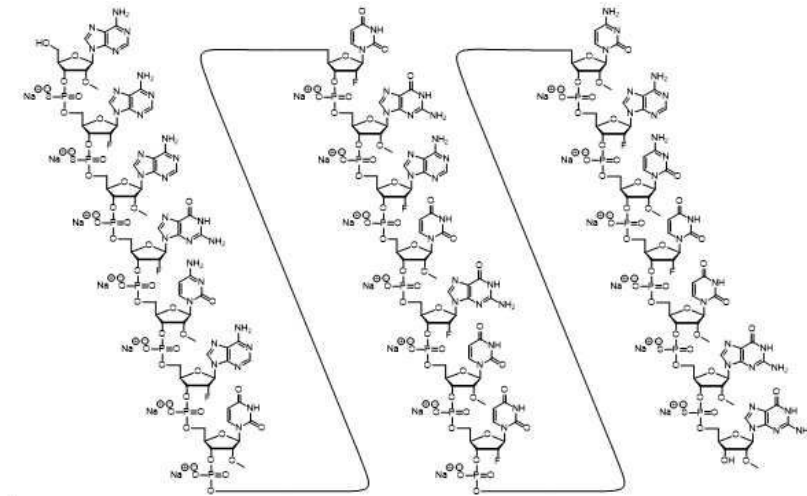
제53항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 58

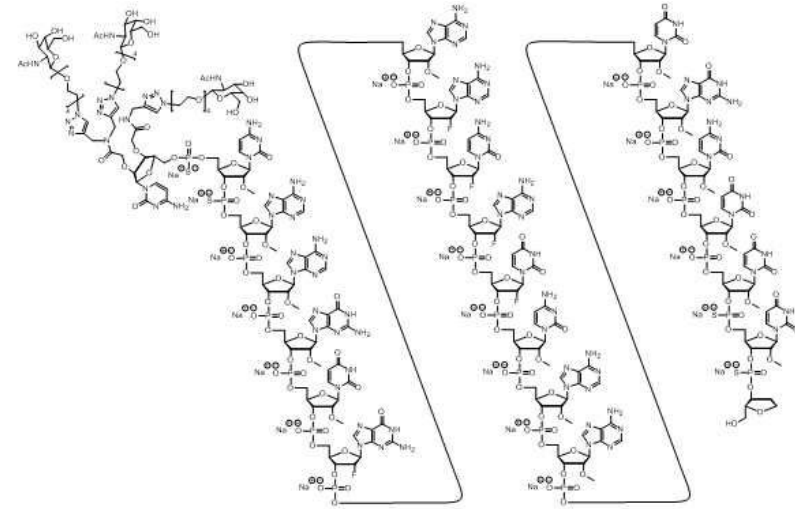
제53항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 59

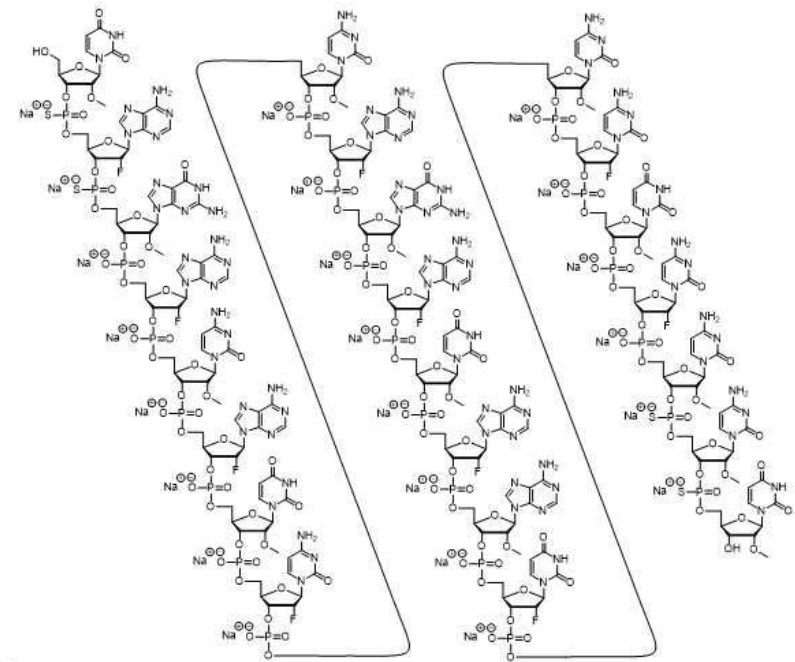
제53항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 60

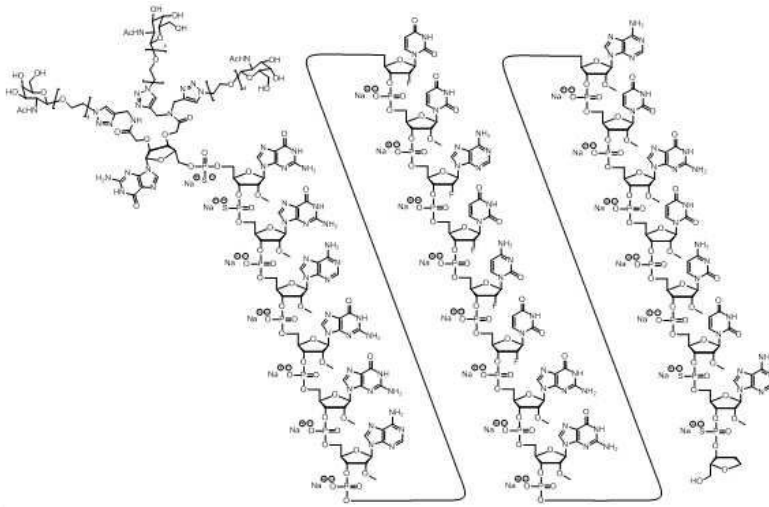
제53항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 61

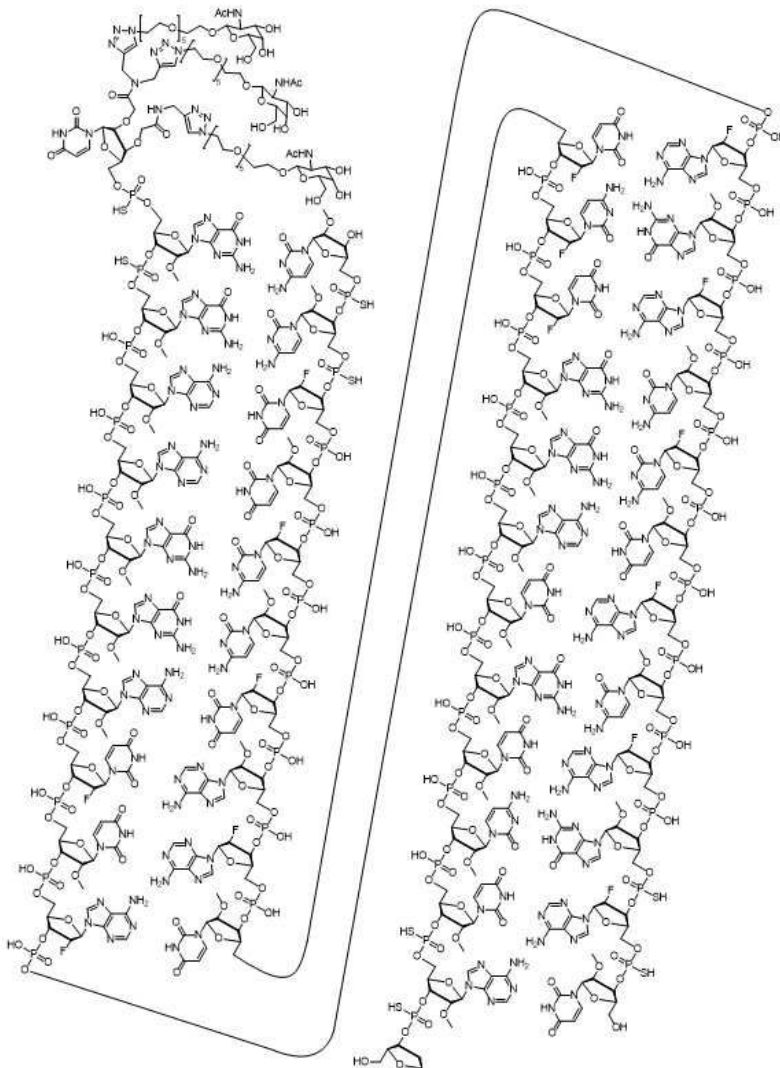
제53항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 62

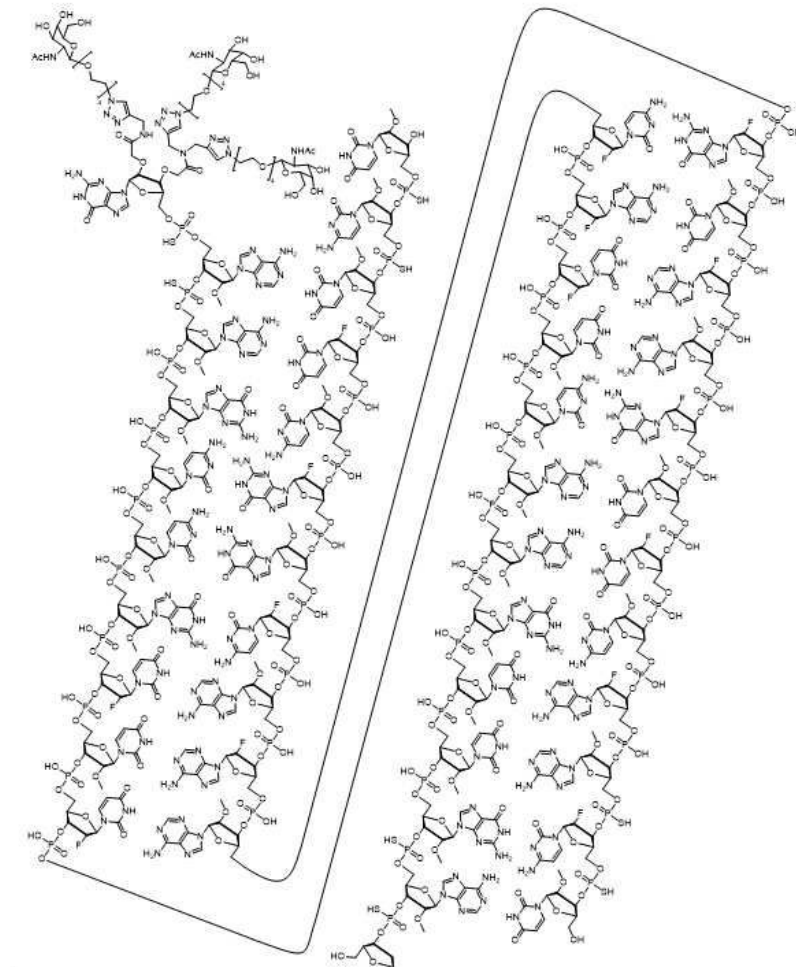
다음의 화학 구조에 따른 화합물,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 63

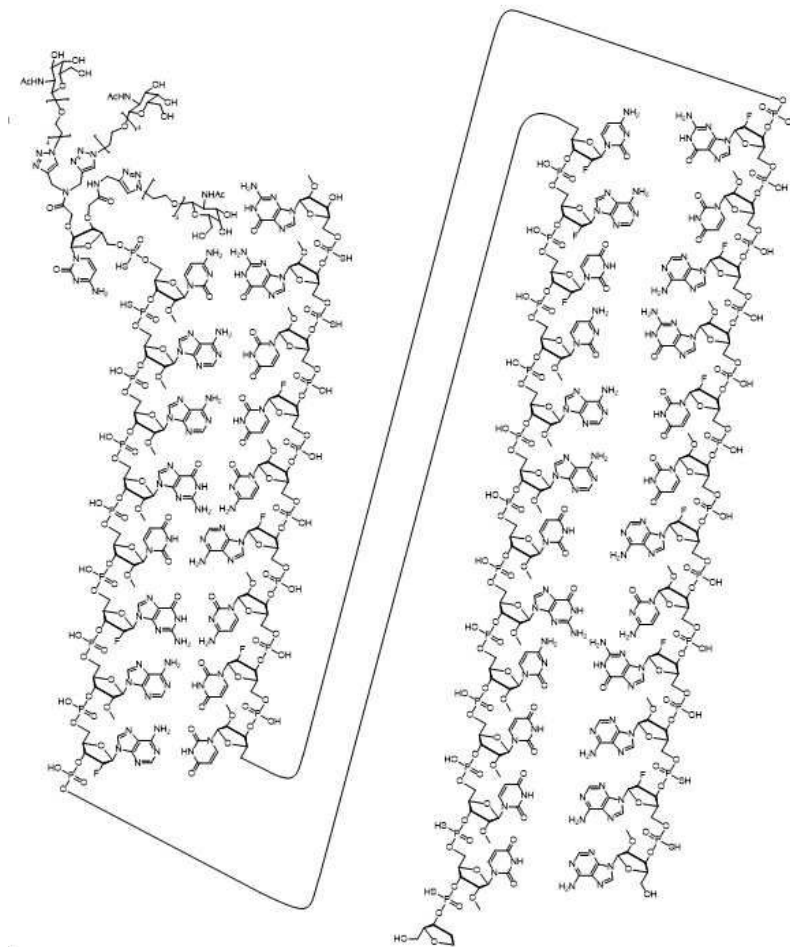
다음의 화학 구조에 따른 화합물,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 64

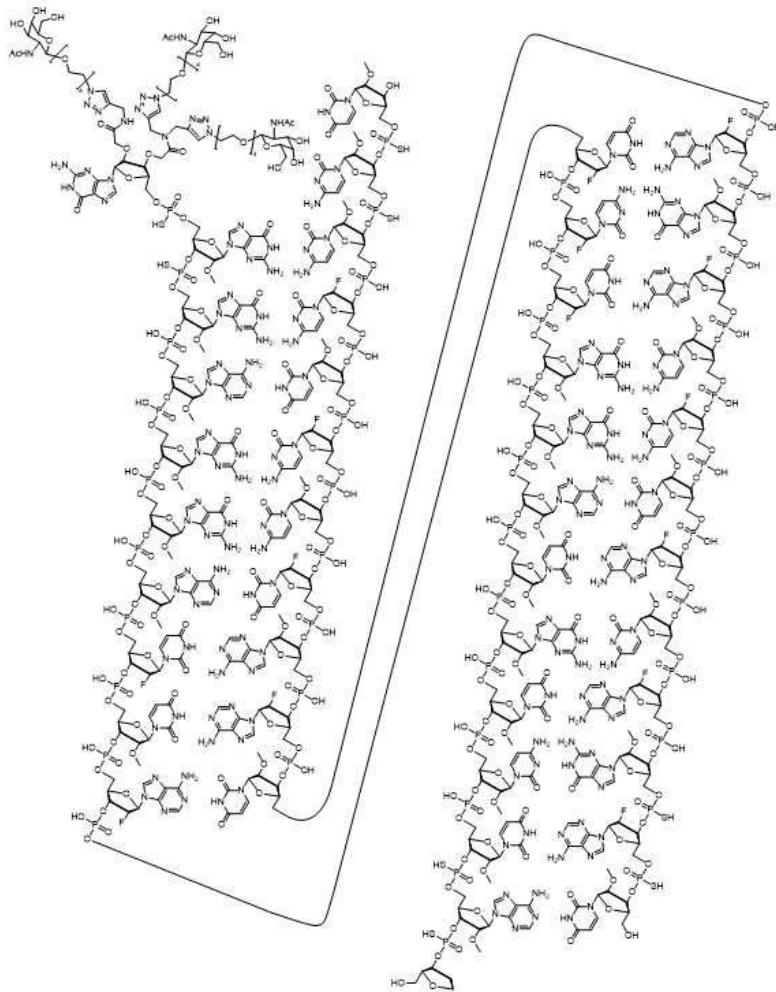
다음의 화학 구조에 따른 화합물,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 65

다음의 화학 구조에 따른 화합물,



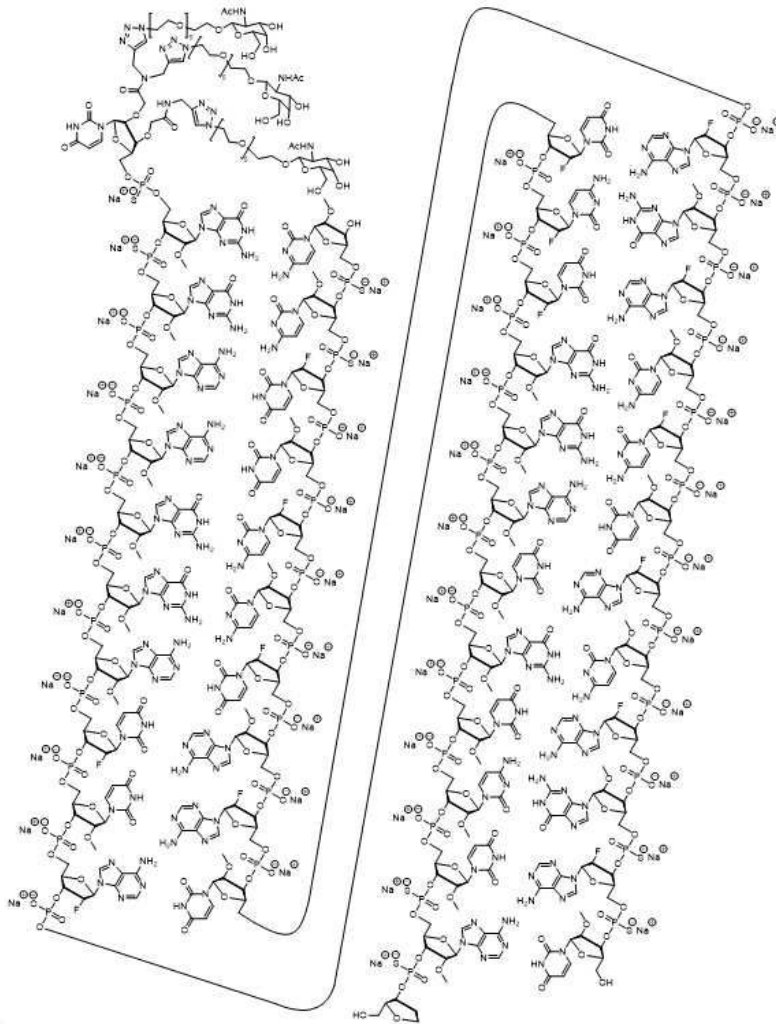
또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 66

제62항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 화합물.

청구항 67

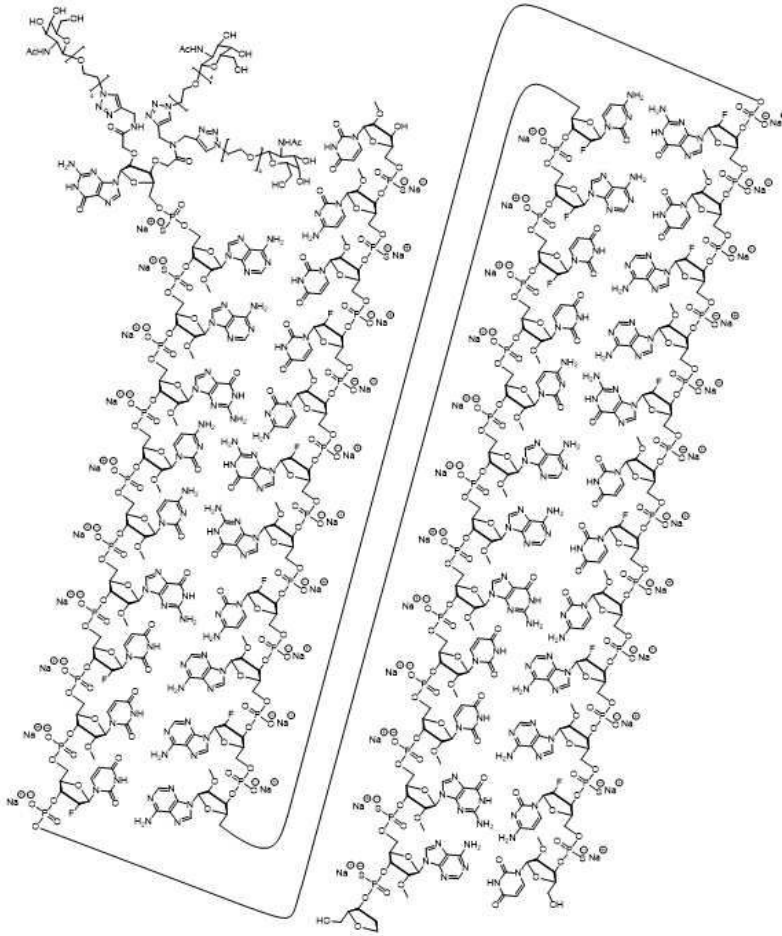
제66항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 68

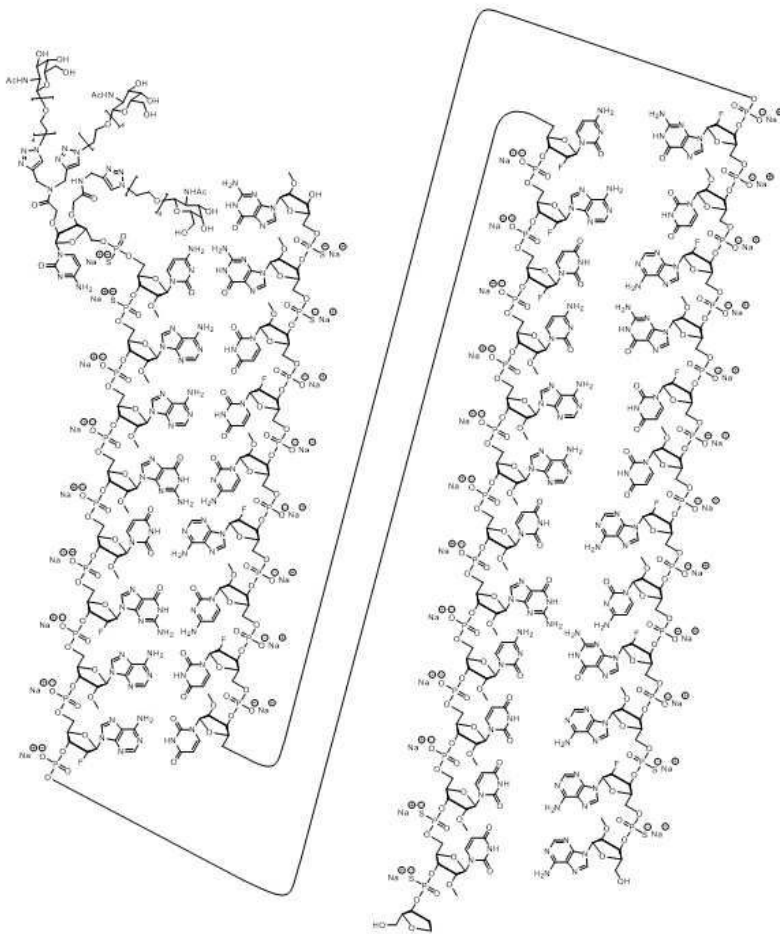
제66항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 69

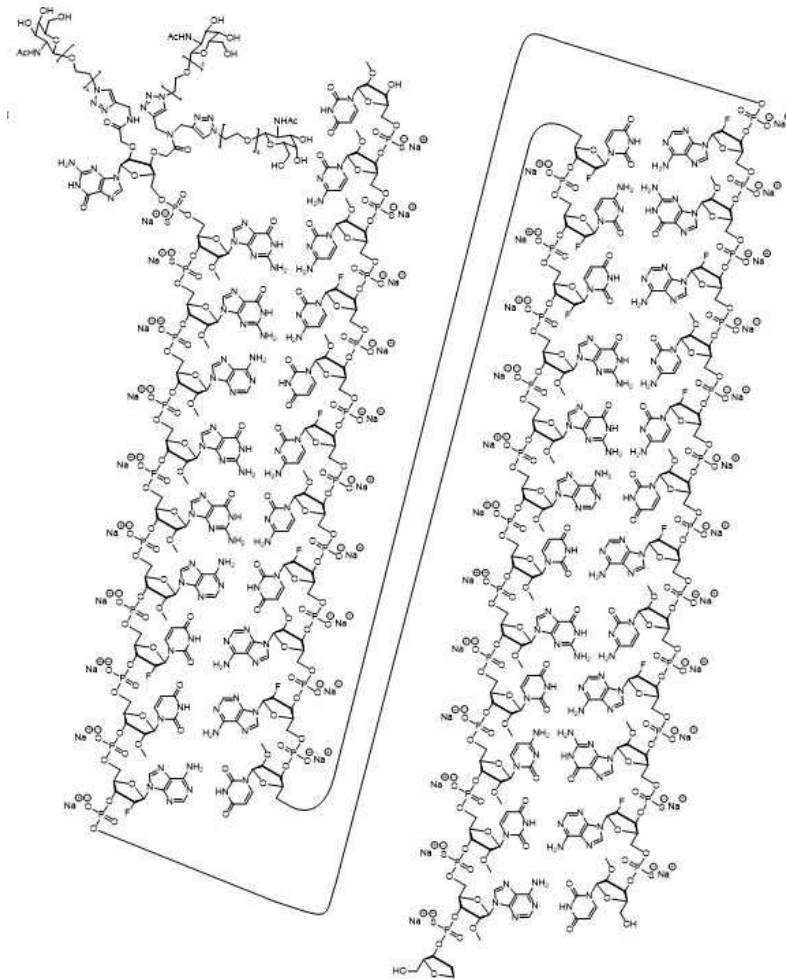
제66항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 70

제66항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 72

치료 요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

청구항 73

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제71항 또는 제72항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 방법.

청구항 74

보체 인자 B[Complement Factor B, CFB]와 연관된 질환, 장애, 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 CFB를 표적으로 하는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드를 투여하여 상기 질환, 장애, 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 병태는 보체 경로 질환인, 방법.

청구항 76

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물을 투여하는 단계는 이의 상기 질환, 장애, 병태 또는 증상을 억제, 감소, 및/또는 개선하는, 방법.

청구항 77

세포에서 CFB의 발현을 억제하는 방법으로서, CFB를 표적으로 하는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드와 상기 세포를 접촉시켜 상기 세포에서 CFB의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 세포는 개체의 간 내에 있는, 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 대상은 보체 경로 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상을 앓거나 앓게 될 위험이 있는, 방법.

청구항 80

보체 경로 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상을 감소 또는 억제하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 CFB를 표적으로 하는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 대상은 보체 경로 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상을 앓거나 앓게 될 위험이 있는, 방법.

청구항 82

제74항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH], C3 신사구체증[C3 glomerulopathy, C3G], IgA 신장병증[IgA nephropathy, IgAN], 전신 홍반 루푸스[Systemic lupus erythematosus, SLE], 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[rheumatoid arthritis, RA]인, 방법.

청구항 83

제74항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 루푸스 신장염인, 방법.

청구항 84

제74항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물인, 방법.

청구항 85

제74항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제71항 또는 제72항의 조성물인, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 화합물, 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 조성물은 비경구로 투여되는, 방법.

청구항 87

CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 CFB를 표적으로 하는 화합물의 용도로서, 이를 필요로 하는 대상에게 CFB를 표적으로 하는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드를 투여하는

단계를 포함하는 용도.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 질환은 보체 경로 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상인, 용도.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 상기 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물인, 용도.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제71항 또는 제72항의 조성물인, 용도.

청구항 91

CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 의약의 제조에 있어서 CFB를 표적으로 하는 화합물의 용도.

청구항 92

제87항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환은 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]인, 용도.

청구항 93

제87항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 루푸스 신장염인, 용도.

청구항 94

제87항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물인, 용도.

청구항 95

제87항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제71항 또는 제72항의 조성물인, 용도.

청구항 96

제73항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 상기 대상에게 약 3개월마다 1회 내지 약 매년 1회 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 97

제73항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 상기 대상에게 약 3개월마다 1회, 약 6개월마다 1회, 또는 약 매년 1회 투여되는, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 2021년 11월 24일에 출원된 미국 가출원 제63/283,177호, 2021년 12월 9일에 출원된 미국 가출원 제63/287,952호, 2022년 1월 25일에 출원된 미국 가출원 제63/302,976호, 및 2022년 5월 9일에 출원된 미국 가출원 제63/339,873호의 35 U.S.C. § 119(e)에 따른 우선권의 이익을 주장한다. 선출원 각각의 개시 내용은 그 전체가 본 출원의 개시 내용의 일부로 간주되고 본 출원의 개시 내용에 참조로 포함된다.

[0003] 전자 서열 목록에 대한 참조

[0004] 전자 서열 목록(A127870010W000-SEQ-JIB.xml; 크기: 111,161바이트; 및 생성일: 2022년 11월 22일)의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

배경 기술

[0005] 보체 인자 B[Complement Factor B, CFB]는 보체 활성화의 대체 경로의 중요한 구성 요소이다. CFB는 간에서 분비되는 세린 단백질 가수분해 효소이다. CFB는 단일 사슬 폴리펩타이드로 혈액에서 순환한다. 대체 경로가 활성화되면, 보체 인자 D에 의해 절단되어 비촉매 사슬 Ba와 촉매 하위 단위 Bb가 생성된다. 활성 하위 단위 Bb는 C3b와 결합하여 대체 경로 C3 전환 효소를 형성하는 세린 단백질 가수분해 효소이다. C3 전환 효소의 생성은 C5를 절단하는 C5 전환 효소의 형성을 유도하고 용해성 막 공격 복합체(membrane attack complex, MAC)를 형성하게 되는 일을 촉발한다. 막 공격 복합체는 막 횡단 통로를 형성하고 표적 세포의 인지질 이중층을 파괴하여, 세포 용해를 유도한다.

[0006] 부적절한 보체 활성화는 예를 들어, 비정형 용혈 요독 증후군[atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH], C3 신사구체증[C3 glomerulopathy, C3G], IgA 신장병증[IgA nephropathy, IgAN], 전신 홍반 루푸스[Systemic lupus erythematosus, SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈 및 재관류 손상, 및 류마티스 관절염[rheumatoid arthritis, RA]을 비롯한 다양한 질병의 원인이 된다. 따라서, 보체 관련 질환에 대한 효과적인 치료법을 찾을 필요가 있다.

발명의 내용

[0007] 본 개시는 보체 인자 B[Complement Factor B, CFB]의 발현 또는 활성을 조절하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물, 조성물, 및 방법은 세포 또는 동물에서 CFB mRNA의 발현을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물, 조성물, 및 방법은 세포 또는 동물에서 CFB 단백질의 양을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0008] 특정 구현예에서, 동물은 보체 경로 관련 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상을 앓거나 앓게 될 위험이 있다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH], C3 신사구체증[C3 glomerulopathy, C3G], IgA 신장병증[IgA nephropathy, IgAN], 전신 홍반 루푸스[Systemic lupus erythematosus, SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[rheumatoid arthritis, RA]이다. 본원에 제공된 특정 화합물, 조성물 및 방법은 보체 경로의 조절 장애와 관련된 조직 손상, 예를 들어 안구 손상 또는 신장 손상을 감소시키는 것에 관한 것이다. 본원에 제공된 특정 화합물, 조성물 및 방법은 동물의 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 강력하고 허용 가능하며 CFB 발현을 억제하는데, 이는 보체 경로의 조절 장애와 관련된 조직 손상, 예를 들어 안구 손상 또는 신장 손상의 치료, 예방, 개선, 또는 진행 지연에 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 강력하고 허용 가능하며 CFB 발현을 억제하는데, 이는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]의 치료, 예방, 개선, 또는 진행 지연에 사용될 수 있다.

[0009] 특정 구현예에서, 화합물 및 조성물은 효력을 증가시키는 데 효과적인 하나 이상의 특징을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 및 조성물은 내약성을 증가시키는 데 효과적인 하나 이상의 특징을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 및 조성물은 세포 또는 조직에 화합물 또는 조성물을 표적화하는 데 효과적인 하나 이상의 특징을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 및 조성물은 공개적으로 개시된 화합물보다 더 강력하거나 더 큰 치료 가치를 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0010] 기술한 발명의 내용 및 후술되는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 예시 및 설명에 불과하고, 청구되는 바와 같이 구현예를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용된 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되고, 기재된 대상을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0011] 본 출원에서 인용되는 특허, 특허 출원, 논문, 서적, 저작물, 및 유전자은행[GenBank], NCBI 및 다른 서열 참조 기록을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 모든 문서, 또는 문서의 일부는 본 출원의 출원일자를 기준으로 본 명세서에서 논의된 문서의 일부 및 그 전체가 참조에 의해 명시적으로 포함된다.
- [0012] 본원에 포함된 각각의 서열 번호에 제시된 서열은 변형 화합물의 맥락에서 도시되더라도 당 모이어티, 뉴클레오사이드 간 연결, 또는 핵염기에 대한 임의의 변형과 무관하다는 것을 이해하여야 한다. 이와 같이, 서열 번호에 의해 정의된 화합물은 당 모이어티, 뉴클레오사이드 간 연결, 또는 핵염기에 대한 하나 이상의 변형을 독립적으로 포함할 수 있다. 화합물 번호 또는 참조 번호로 참조되는 올리고머 화합물은 핵염기 서열, 화학적 변형 및 모티프의 조합을 나타낸다.
- [0013] 본원에서, 단수형의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수형을 포함한다. 예를 들어, 단수형은 본원에서 단수형의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, '요소'는 하나의 요소 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 요소, 예를 들어 복수의 요소를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, '또는'의 사용은 달리 언급되지 않는 한 '및/또는'을 의미한다. 또한, 용어 '포함하는'뿐만 아니라 예컨대 '포함한다' 및 '포함된'의 사용은 제한적이지 않고, 어구 '포함하지만, 이에 제한되지 않는'과 상호 교환적으로 사용된다.
- [0014] **정의**
- [0015] 달리 명시하지 않는 한, 다음의 용어는 다음의 의미를 갖는다.
- [0016] '보체 인자 B[Complement Factor B]'는 용어 'CFB'와 상호 교환적으로 사용되고, CFB의 임의의 핵산 또는 단백질질을 지칭한다. CFB의 예시적인 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 예를 들어 유전자은행 수탁 번호 NM_001710.6(본원에 서열 번호 1로 포함됨), 유전자은행 수탁 번호 NC_000006.12의 뉴클레오타이드 31946095 내지 31952084(본원에 서열 번호 2로 포함됨), 유전자은행 수탁 번호 NM_001710.6(본원에 서열 번호 3으로 포함됨), 및 유전자은행 수탁 번호 NT_113891.3의 뉴클레오타이드 3423522 내지 3429511(본원에 서열 번호 4로 포함됨)에서 찾을 수 있다. CFB 서열의 추가 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어, 유전자은행, 유니프루트(UniProt), 및 OMIM을 통해 쉽게 이용 가능하다. CFB에 대한 추가 정보는 예를 들어, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=CFB>에서 찾을 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, CFB는 SNP 데이터베이스에 제공된 변이체를 포함하는 CFB 유전자의 변이를 또한 지칭한다. CFB 유전자 내의 다수의 서열 변이가 확인되었고, 예를 들어, NCBI dbSNP 및 유니프루트에서 찾을 수 있다(예를 들어, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CFB>를 참조한다). 'CFB mRNA'는 CFB 단백질을 암호화하는 mRNA를 의미한다. CFB는 대문자 또는 소문자로 지칭될 수 있다.
- [0017] 'CFB 특이적 억제제'는 분자 수준에서 CFB RNA 및/또는 CFB 단백질을 발현 또는 활성을 특이적으로 억제할 수 있는 임의의 체제를 지칭한다. 예를 들어, CFB 특이적 억제제는 핵산(올리고뉴클레오타이드 화합물을 포함함), 펩타이드, 항체, 소분자, 및 CFB RNA 및/또는 CFB 단백질의 발현을 억제할 수 있는 다른 체제를 포함한다.
- [0018] '2'-O-메톡시에틸' 또는 '2'-MOE'는 2'-O(CH₂)₂-OCH₃ 변형을 의미한다. 2'-O-메톡시에틸 변형 당은 리보실 고리의 2'-OH기의 자리에 2'-O(CH₂)₂-OCH₃이 있는 변형 당이다.
- [0019] '5' 개시 부위'는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3'에 가장 가까운 뉴클레오타이드에 상보적인 표적 핵산 또는 영역의 뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0020] '3' 종결 부위'는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'에 가장 가까운 뉴클레오타이드에 상보적인 표적 핵산 또는 영역의 뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0021] '약'은 값의 ±10% 이내를 의미한다. 예를 들어, '화합물은 CFB의 약 70% 억제를 달성하였다'라고 언급된 경우, 이는 CFB 수준이 60% 및 80% 범위 내로 억제됨을 암시한다. 약이 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, '약'은 일련의 수 또는 범위 각각을 수정할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0022] '투여하다' 또는 '투여하는'은 본원에 제공된 화합물 또는 조성물을 이의 의도된 기능을 수행하기 위해 개체에 도입하는 경로를 지칭한다. 예로, 사용될 수 있는 투여 경로는 피하, 정맥내, 또는 근육내 주사 또는 주입과 같

은 비경구 투여를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0023] '개선하다'는 연관 질환, 장애, 또는 병태의 적어도 하나의 지표, 징후, 또는 증상의 호전 또는 감소를 지칭한다. 특정 구현예에서, 개선은 병태 또는 질환의 하나 이상의 지표의 진행 또는 중증도를 지연시키거나 늦추는 것을 포함한다. 지표의 진행 또는 중증도는 당업자에게 공지된 주관적 또는 객관적 측정치에 의해 결정될 수 있다.
- [0024] '동물'은 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 및 원숭이 및 침팬지를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비인간 영장류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비인간 동물, 또는 인간을 지칭한다.
- [0025] '안티센스 올리고뉴클레오타이드' 또는 '안티센스 가닥'은 표적 핵산에 상보적인 영역을 포함하는 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, CFB RNA 또는 이의 영역을 의미한다.
- [0026] 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급에서 '상보성'은, 두 개의 핵염기 서열이 반대 방향으로 정렬되는 경우, 또 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산의 핵염기 서열 또는 하나 이상의 이의 영역과 상보적인 이러한 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열 또는 이의 하나 이상의 영역을 의미한다. 본원에 기재된 상보적 핵염기는 달리 명시되지 않는 한, 아데닌(A) 및 타이민(T), 아데닌(A) 및 유라실(U), 및 사이토신(C) 및 구아닌(G) 쌍으로 제한된다. 상보적 올리고뉴클레오타이드 및/또는 핵산은 각각의 뉴클레오사이드에서 핵염기 상보성을 가질 필요가 없고, 하나 이상의 핵염기 불일치를 포함할 수 있다. 대조적으로, 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급에서 '완전히 상보적' 또는 '100% 상보적'은 이러한 올리고뉴클레오타이드가 임의의 핵염기 불일치 없이 각각의 뉴클레오사이드에서 핵염기 일치에 있다는 것을 의미한다.
- [0027] '조성물' 또는 '약학적 조성물'은 개체에 투여하기 적합한 물질의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 화합물 또는 이의 염 및 멸균 수용액을 포함할 수 있다.
- [0028] '병용 투여'는 두 개 이상의 화합물 모두의 약리학적 효과가 환자에서 나타나는 임의의 방식으로 이들 화합물을 투여하는 것을 의미한다. 병용 투여는 화합물 모두가 동일한 투여 경로 또는 동일한 시간에 동일한 투여 형태의 단일 약학적 조성물로 투여되어야 할 필요는 없다. 모든 화합물의 효과가 동일한 시간에 나타날 필요는 없다. 효과는 일정 시간 동안 중첩되지만 하면 되고 공존할 필요는 없다. 병용 투여는 하나 이상의 화합물의 병행 또는 순차 투여를 포함한다.
- [0029] '접합기'는 올리고뉴클레오타이드에 부착된 원자의 기를 의미한다. 접합기는 접합 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 임의로 부착된다. 접합기는 예를 들어 이것이 혼입되는 화합물의 분포, 표적화, 또는 반감기를 변경시킬 수 있다. 접합기는 표적화 모이어티를 포함한다.
- [0030] '접합 링커'는 연결 모이어티를 올리고뉴클레오타이드에 연결하는 적어도 하나의 결합을 포함하는 원자의 기를 의미한다.
- [0031] 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급에서 '동일성'은 또 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산 또는 하나 이상의 이의 영역의 핵염기 서열과 일치하는 이러한 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서열을 의미한다. 또 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산에 대한 올리고뉴클레오타이드의 동일성은 각각의 핵염기가 일치할 필요는 없고, 하나 이상의 상이한 핵염기를 포함할 수 있다. 대조적으로, 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급에서 '완전히 동일한' 또는 '100% 동일성'은 이러한 올리고뉴클레오타이드가 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산과 그 길이에 걸쳐 각각의 상대적인 위치에서 동일한 핵염기를 가짐을 의미한다.
- [0032] '개체'는 치료 또는 요법을 위해 선택되는 인간 또는 비인간 동물을 의미한다.
- [0033] 표적 핵산 또는 단백질 대해 언급되는 '발현 또는 활성을 억제하는'은 비처리 또는 대조군 샘플의 발현 또는 활성에 비해 이러한 표적의 발현 또는 활성이 감소하거나 차단되는 것을 의미하고 발현 또는 활성의 완전한 제거를 나타내야만 하는 것은 아니다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '뉴클레오사이드 간 연결'은 올리고뉴클레오타이드에서 인접 뉴클레오사이드 간 공유 연결을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, '변형 뉴클레오사이드 간 연결'은 포스포다이에스터 뉴클레오사이드 간 연결 이외의 임의의 뉴클레오사이드 간 연결을 의미한다. '포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결'은 포스포다이에스터 뉴클레오사이드 간 연결의 비가교 산소 원자 중 하나가 황 원자로 대체된 변형 뉴클레오사이드 간 연결이다.
- [0035] 카이랄 중심을 갖는 대표적인 뉴클레오사이드 간 연결은 알킬포스포네이트 및 포스포로싸이오에이트를 포함하지

만, 이에 제한되지 않는다. 카이랄 중심을 갖는 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드는 입체무작위 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단으로서, 또는 추가로 후술되는 특정 입체화학적 배열의 포스포로싸이오에이트 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단으로서 제조될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 변형 올리고뉴클레오타이드의 카이랄 뉴클레오사이드 간 연결은 입체무작위 또는 특정 입체화학적 배열에 있을 수 있다.

[0036] 본 개시의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 부자연스러운 비율의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예컨대 예를 들어 삼중수소(^3H), 아이오딘-125(^{125}I), 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성 표지될 수 있다. 본 개시의 화합물의 모든 동위원소 변이는, 방사성인지 여부에 상관없이, 본 개시의 범위 내에 포괄된다.

[0037] 용어 '동위원소 변이체'는 이러한 치료제를 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 동위원소를 포함하는 치료제(예를 들어, 본원에 개시되는 화합물 및/또는 변형 올리고뉴클레오타이드)를 지칭한다. 특정 구현예에서, 치료제의 '동위원소 변이체'는 수소(H), 중수소(^2H), 삼중수소(^3H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 불소-18(^{18}F), 인-31(^{31}P), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-35(^{35}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브로민-79(^{79}Br), 브로민-81(^{81}Br), 아이오딘 123(^{123}I), 아이오딘-125(^{125}I), 아이오딘-127(^{127}I), 아이오딘-129(^{129}I), 및 아이오딘-131(^{131}I)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비자연적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 포함한다. 특정 구현예에서, 치료제의 '동위원소 변이체'는 수소(H), 중수소(^2H), 삼중수소(^3H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 불소-18(^{18}F), 인-31(^{31}P), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-35(^{35}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브로민-79(^{79}Br), 브로민-81(^{81}Br), 아이오딘 123(^{123}I), 아이오딘-125(^{125}I), 아이오딘-127(^{127}I), 아이오딘-129(^{129}I), 및 아이오딘-131(^{131}I)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비자연적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 포함한다.

[0038] 치료제(예를 들어, 본원에 개시되는 화합물 및/또는 변형 올리고뉴클레오타이드)에서, 당업자의 판단에 따라 실현 가능한 경우, 임의의 수소는 예를 들어, ^2H 일 수 있거나, 임의의 탄소는 예를 들어, ^{13}C 일 수 있거나, 임의의 질소는 예를 들어, ^{15}N 일 수 있거나, 임의의 산소는 예를 들어, ^{18}O 일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정 구현예에서, 치료제의 '동위원소 변이체'는 비자연적인 비율의 중수소(D)를 포함한다.

[0039] '불일치' 또는 '비상보적'은, 제1 올리고뉴클레오타이드/핵산 및 제2 올리고뉴클레오타이드/핵산이 역평행 배향으로 정렬되는 경우, 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산의 상응하는 핵염기에 상보적이지 않은 제1 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산의 핵염기를 의미한다. 예를 들어, 보편적인 핵염기, 이노신, 및 하이포잔틴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 핵염기는 적어도 하나의 핵염기와 혼성화될 수 있지만, 이들이 혼성화되는 핵염기에 대해 여전히 불일치하거나 비상보적이다. 또 다른 예로서, 제1 및 제2 올리고뉴클레오타이드가 역평행 배향으로 정렬되는 경우, 제2 올리고뉴클레오타이드/핵산의 상응하는 핵염기에 혼성화할 수 없는 제1 올리고뉴클레오타이드/핵산의 핵염기는 불일치하거나 비상보적 핵염기이다.

[0040] '변형 올리고뉴클레오타이드'는 올리고뉴클레오타이드를 의미하되, 적어도 하나의 당, 핵염기, 또는 뉴클레오사이드 간 연결이 변형되어 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 적어도 하나의 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0041] '조절하는'은 세포, 조직, 기관, 또는 유기체에서 특징을 변화시키거나 조정하는 것을 지칭한다. 예를 들어, CFB RNA를 조절하는 것은 세포, 조직, 기관, 또는 유기체에서 CFB RNA 및/또는 CFB 단백질의 수준을 증가시키거나 감소시키는 것을 의미할 수 있다. '조절인자'는 세포, 조직, 기관, 또는 유기체에서 변화를 불러온다. 예를 들어, CFB 화합물은 세포, 조직, 기관, 또는 유기체에서 CFB RNA 및/또는 CFB 단백질의 양을 감소시키는 조절인자일 수 있다.

- [0042] '모티프'는 올리고뉴클레오타이드에서 비변형 및 변형 당 모이어티, 핵염기, 및/또는 뉴클레오사이드 간 연결의 패턴을 의미한다.
- [0043] '핵산'은 단량체 뉴클레오타이드로 이루어진 분자를 지칭한다. 핵산은 리보핵산[ribonucleic acid, RNA], 디옥시리보핵산[deoxyribonucleic acid, DNA], 단일 가닥 핵산, 및 이중 가닥 핵산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0044] '핵염기'는 또 다른 핵산의 염기와 쌍을 이룰 수 있는 헤테로사이클릭 모이어티를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이 '자연 발생 핵염기'는 아데닌(A), 타이민(T), 사이토신(C), 유라실(U), 및 구아닌(G)이다. '변형 핵염기'는 화학적으로 변형된 자연 발생 핵염기이다. '보편적 염기' 또는 '보편적 핵염기'는 자연 발생 핵염기 및 변형 핵염기 이외의 핵염기이고 임의의 핵염기와 쌍을 이룰 수 있다.
- [0045] '핵염기 서열'은 임의의 당 또는 뉴클레오사이드 간 연결과 무관한 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드의 인접 핵염기의 순서를 의미한다.
- [0046] '뉴클레오사이드'는 핵염기 및 당 모이어티를 포함하는 화합물을 의미한다. 핵염기 및 당 모이어티는 각각 독립적으로 변형되지 않거나 변형된다. '변형 뉴클레오사이드'는 변형 핵염기 및/또는 변형 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다. 변형 뉴클레오사이드는 핵염기가 없는 무염기 뉴클레오사이드를 포함한다.
- [0047] '올리고머 화합물'은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 및 임의로 하나 이상의 추가 특징부, 예컨대 접합기 또는 말단기를 포함하는 화합물을 의미한다. 올리고머 화합물의 예는 단일 가닥 및 이중 가닥 화합물, 예컨대 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 간섭 RNA 화합물[interfering RNA compound, RNAi compound], 마이크로RNA 표적화 올리고뉴클레오타이드, 점유 기반 화합물(예를 들어, mRNA 처리 또는 번역 차단 화합물 및 스플라이싱 화합물)을 포함한다. RNAi 화합물은 RNA 유도 침묵 복합체[RNA-induced silencing complex, RISC] 경로를 통해 적어도 부분적으로 작용하여 RNA 간섭[RNA interference, RNAi]으로 알려진 과정을 통해 표적 핵산의 서열 특이적 분해 및/또는 격리를 초래하는 이중 가닥 화합물(예를 들어, 짧은 간섭 RNA[short-interfering RNA, siRNA] 및 이중 가닥 RNA[double-stranded RNA, dsRNA]) 및 단일 가닥 화합물(예를 들어, 단일 가닥 siRNA[single-stranded siRNA, ssRNA], 단일 가닥 RNAi[single-stranded RNAi, ssRNAi], 짧은 머리핀 RNA[short hairpin RNA, shRNA] 및 마이크로RNA 모방체)를 포함한다. 용어 'RNAi 화합물'은 서열 특이적 RNA 간섭을 매개할 수 있는 핵산 화합물을 기재하기 위해 사용되는 다른 용어, 예를 들어, 간섭 RNA[interfering RNA, iRNA], iRNA 제제, RNAi 제제, 짧은 간섭 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 핵산, 짧은 간섭 변형 올리고뉴클레오타이드, 화학적으로 변형된 siRNA, 및 기타의 균등물을 의미한다. 또한, 용어 'RNAi'는 서열 특이적 RNA 간섭을 기재하는 데 사용되는 다른 용어에 대한 균등물을 의미한다.
- [0048] '올리고뉴클레오타이드'는 연결된 뉴클레오사이드의 중합체를 의미하며, 이들 각각은 변형되거나 비변형될 수 있고 서로 무관하다.
- [0049] 용어 '올리고머 이중체'는 상보적인 핵염기 서열을 갖는 두 개의 올리고머 화합물에 의해 형성된 이중체를 의미한다. 올리고머 이중체의 각각의 올리고머 화합물은 '이중체화 올리고머 화합물'로 지칭될 수 있다. 올리고머 이중체의 각각의 올리고머 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 비상보적 돌출 뉴클레오사이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 '이중체화 올리고머 화합물' 및 '변형 올리고뉴클레오타이드'는 상호 교환적으로 사용된다. 다른 구현예에서, 용어 '올리고머 이중체' 및 '화합물'은 상호 교환적으로 사용된다.
- [0050] '비경구 투여'는 주사 또는 주입을 통한 투여를 의미한다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 동맥내 투여, 복강내 투여, 또는 두개내 투여, 예를 들어, 척추강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.
- [0051] '약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제'는 개체에 투여하는 용도에 적합한 임의의 물질을 의미한다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제는 화합물의 개체에 대한 투여 및 개체에 의한 흡수를 돕고, 환자에게 유의미한 독성학적 유효효과를 야기하지 않으면서 본 개시의 조성물에 포함될 수 있다. 약학적으로 허용되는 부형제의 비제한적인 예는 물, NaCl, 생리식염수 등을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용되는 담체는 멸균 수용액, 예컨대 PBS 또는 주사용 증류수일 수 있다. 당업자는 다른 약학적 부형제가 본 개시에서 유용함을 인식할 것이다.
- [0052] '약학적으로 허용되는 염'은 화합물의 생리화적으로 및 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 올리고머 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드, 즉, 모[parent] 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 보유하고 바람직하지 않은 독성학적 효과를 그에 제공하지 않는 염을 의미하거나 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 약학적으로 허용되는 염은 생

물학적 특성을 보유하고 독성이 없거나 달리 약학적 용도로 바람직하지 않지 않은 본원에 제공된 화합물의 임의의 염이다. 본원에 개시된 치료제의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드상에서 발견되는 특정 치환기에 따라, 비교적 무독성인 산 또는 염기로 제조되는 염을 포함한다.

[0053] 본 개시의 화합물이 상대적 산성 작용기를 포함하는 경우, 염기 부가염은 순수한[neat] 또는 적절한 불활성 용매에서 그러한 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 원하는 염기를 접촉시킴으로써 수득될 수 있다.

[0054] 본 개시의 화합물이 상대적 염기성 작용기를 포함하는 경우, 산 부가염은 순수한 또는 적절한 불활성 용매에서 그러한 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 원하는 산을 접촉시킴으로써 수득될 수 있다.

[0055] 따라서, 본 개시의 화합물은 예컨대 약학적으로 허용되는 산으로, 염으로서 존재할 수 있다. 이러한 염은 당업계에 잘 알려진 다양한 유기 및 무기 반대-이온에서 유래할 수 있다. 이러한 염은 (1) 유기 또는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 설파산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 트라이클로로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로헥실프로피온산, 글라이콜산, 글루타르산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 소브산, 아스코브산, 말산, 말레산, 푸마산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 피크르산, 신남산, 만델산, 프탈산, 라우르산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-다이설폰산, 2-하이드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르산, 캄포설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 삼차-뷰틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 벤조산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 사이클로헥실설파산, 퀸산, 뮤콘산 등의 산과 함께 형성된 산 부가염, 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 (a) 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예컨대 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 리튬, 아연, 및 수산화바륨, 암모니아로 대체되거나, (b) 유기 염기, 예컨대 지방족, 지환족, 또는 방향족 유기 아민, 예컨대 암모니아, 메틸아민, 다이메틸아민, 디에틸아민, 피콜린, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 라이신, 아르지닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌-다이아민, 클로로프로카인, 다이에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, N-메틸글루카민 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메테인, 테트라메틸암모늄 수산화물 등과 배위될 때 형성되는 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Berge et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19]을 참조).

[0056] 약학적으로 허용되는 염은, 단지 예로서 및 제한 없이, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 더 포함하고, 화합물이 염기성 작용기, 무독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 하이드로할라이드, 예를 들어, 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 설파메이트, 나이트레이트, 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 트라이클로로아세테이트, 프로피오네이트, 헥사노에이트, 사이클로헥실프로피오네이트, 글라이콜레이트, 글루타레이트, 피루베이트, 락테이트, 말로네이트, 석시네이트, 술페이트, 아스코베이트, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르타레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조에이트, 피크레이트, 신나메이트, 만델레이트, 프탈레이트, 라우레이트, 메테인설포네이트(메실레이트), 에테인설포네이트, 1,2-에테인-다이설포네이트, 2-하이드록시에테인설포네이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 4-클로로벤젠설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 4-톨루엔설포네이트, 캄포에이트, 캄포설포네이트, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실레이트, 글루코헵토네이트, 3-페닐프로피오네이트, 트라이메틸아세테이트, 삼차-뷰틸아세테이트, 라우릴 설페이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 하이드록시나프토에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 사이클로헥실설파메이트, 퀴네이트, 뮤코네이트 등을 포함하는 경우. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 및 변형 올리고뉴클레오타이드의 약학적으로 허용되는 염은 소듐 또는 포타슘 염이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 및 변형 올리고뉴클레오타이드의 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염이다.

[0057] 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 염과 염기 또는 산을 접촉시키고 종래의 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로써 재생된다. 화합물의 모체 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매에서의 용해성에서 다양한 염 형태와 상이할 수 있다. 구현예에서, 본 개시의 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 다를 포함한다. 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 종래의 방식으로 모 화합물을 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모체 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매에서의 용해성에서 다양한 염 형태와 상이하지만, 구체적으로 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 염은 본 개시의 목적상 화합물의 모체 형태와 동등하다.

[0058] '치료제'는 개체에 투여되는 경우 치료적 이점을 제공하는 화합물을 의미한다.

[0059] '포스포로싸이오에이트 연결'은 비가교 산소 원자 중 하나가 황 원자로 대체된 변형 포스페이트 연결을 의미한다.

다.

- [0060] '부분'은 핵산의 정의된 수의 인접(즉, 연결된) 핵염기를 의미한다. 특정 구현예에서, 부분은 표적 핵산의 정의된 수의 인접 핵염기이다. 특정 구현예에서, 부분은 올리고뉴클레오타이드의 정의된 수의 인접 핵염기이다.
- [0061] '예방한다'는 일정 시간 동안 질환, 장애, 또는 병태의 발병, 발달, 또는 진행을 지연시키거나 미연에 방지함을 지칭한다.
- [0062] 'RNA 간섭 화합물' 또는 'RNAi 화합물'은 적어도 부분적으로 RNA 유도 침묵 복합체[RISC] 경로 또는 Ago2를 통해 작용하지만, RNase H를 통해서는 작용하지 않아, 표적 핵산 및/또는 표적 핵산에 의해 암호화된 단백질을 조절하는 화합물을 의미한다. RNAi 화합물은 이중 가닥 siRNA, 단일 가닥 siRNA, 및 마이크로RNA 모방체를 포함하는 마이크로RNA를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0063] '센스 올리고뉴클레오타이드' 또는 '센스 가닥'은 화합물의 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 이중 가닥 화합물의 가닥을 의미한다.
- [0064] 표적 핵산 또는 단백질과 관련하여 '특이적으로 억제하다'는 비표적 핵산 또는 단백질에 대한 영향을 최소화하거나 제거하면서 표적 핵산 또는 단백질의 발현 또는 활성을 감소시키거나 차단하는 것을 의미한다.
- [0065] 올리고뉴클레오타이드와 관련하여 '하위 단위'는 본원에 제공된 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 핵염기, 또는 당 또는 변형 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 핵염기, 또는 당을 의미한다.
- [0066] '표적 핵산', '표적 RNA,' 및 '핵산 표적'은 모두, 본원에 기재된 화합물에 의해 표적화될 수 있는 핵산을 의미한다.
- [0067] '표적 영역'은 하나 이상의 화합물이 표적화된 표적 핵산의 부분을 의미한다.
- [0068] '표적 모이어티'는, 예를 들어, 이러한 모이어티가 없는 화합물과 비교하여, 선택되는 표적, 예를 들어, 분자, 세포, 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관, 또는 신체의 영역에 대해 향상된 친화도를 제공하는 접합기를 의미한다.
- [0069] '말단기'는 올리고뉴클레오타이드의 말단에 공유 연결된 화학적 기 또는 원자의 기를 의미한다.
- [0070] '치료 유효량' 또는 '유효량'은 개체에 치료적 이점을 제공하는 화합물, 약제, 또는 조성물의 양을 의미한다. '치료 유효량' 또는 '유효량'은 화합물이 없는 경우에 비해 언급된 목적을 달성하기(예를 들어, 투여되는 효과를 달성하거나, 질환을 치료, 예방, 또는 개선하거나, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 감소시킴) 충분한 양이다. '치료 유효량' 또는 '유효량'은 질환의 하나 또는 복수의 증상의 치료, 예방, 개선, 또는 감소에 기여하기에 충분한 양이다. 하나 또는 복수의 증상의 '감소'(및 이 어구의 문법적 균등물)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 '방지 유효량'은, 대상에 투여되는 경우, 예를 들어, 부상, 질환, 병리학, 또는 병태의 발병(또는 재발)을 예방 또는 지연하거나, 부상, 질환, 병리학, 또는 병태, 또는 이의 증상의 발병(또는 재발) 가능성을 감소시키는 것과 같은 의도된 방지 효과를 가질 약물의 양이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '치료 유효량'은 전술한 바와 같이, 예컨대, 질환 또는 장애 또는 이의 증상을 치료, 예방, 또는 개선하는 것과 같은, 개체에 치료적 이점을 제공하기에 충분한 치료제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 매개변수의 경우, 치료 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 적어도 100%의 증가 또는 감소를 나타낼 것이다. 치료 효능은 '배' 증가 또는 감소로서 또한 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료 유효량은 대조군에 비해 적어도 1.2배, 1.5배, 2배, 5배 이상의 효과가 있을 수 있다.
- [0071] 용어 '치료하는' 또는 '치료'는 경감, 완화, 증상의 축소, 또는 부상, 병리학 또는 병태를 환자가 더 용인 가능하도록 함, 퇴보 또는 감퇴 속도를 늦춤, 퇴보의 최종 지점을 덜 허약하게 함, 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙의 개선과 같은 임의의 주관적 또는 객관적 매개변수를 포함하는 부상, 질환, 병리학, 또는 병태의 요법에서의 임의의 성공 징후[indicia] 또는 개선을 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사 결과를 포함하는, 객관적인 또는 주관적인 매개변수에 기반할 수 있다. 용어 '치료하는' 및 이의 활용형은 부상, 병리학, 병태, 또는 질환의 예방을 포함할 수 있다. 구현예에서, 치료는 예방하는 것이다. 구현예에서, 치료는 예방을 포함하지 않는다.
- [0072] 본원에 사용된 바와 같이 (그리고 당업계에서 잘 이해되는) '치료하는' 또는 '치료'는 임상 결과를 포함하는, 대상의 병태에서 유익하거나 바람직한 결과를 얻는 임의의 접근법을 넓은 의미에서 또한 포함한다. 유익하거나

바람직한 임상 결과는 하나 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 개선, 질환 범위의 축소, 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질환의 전파 또는 확산 예방, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 질환 재발의 축소, 및 부분적이거나 전체적이고 탐지 가능하거나 탐지 불가능한 완화를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 다시 말해서, 본원에 사용된 바와 같이 '치료'는 질환의 임의의 치유, 개선, 또는 예방을 포함한다. 치료는 질환의 발생을 예방하거나, 질환의 확산을 억제하거나, 질환의 증상을 완화하거나, 질환의 근본적인 원인을 완전히 또는 부분적으로 제거하거나, 질환의 지속 기간을 단축하거나, 이들을 조합할 수 있다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같이 '치료하는' 및 '치료'는 방지 치료를 포함한다. 치료 방법은 본원에 기재된 화합물의 치료 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 투여 단계는 단회 투여로 구성되거나 일련의 투여를 포함할 수 있다. 치료 기간의 길이는 다양한 요인들, 예컨대 병태의 중증도, 환자의 연령, 화합물의 농도, 치료에 사용되는 조성물의 활성, 또는 이들의 조합에 좌우된다. 치료 또는 방지에 사용되는 제제의 유효 용량은 특정 치료 또는 방지 요법[regime] 과정 동안 증가되거나 또는 감소될 수 있음이 또한 이해될 것이다. 일부 경우에, 만성 투여가 필요할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 환자를 치료하기에 충분한 양과 지속 기간 동안 대상에게 투여된다.

[0074] '치료하다'는 동물에서 질환, 장애, 또는 병태의 변화 또는 개선의 효과를 보기 위해 동물에게 화합물 또는 약학적 조성물을 투여하는 것을 지칭한다.

[0075] 본 개시의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 또는 카이랄 중심) 또는 이중 결합; 거울상 이성질체, 라세미체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 기하 이성질체, 절대 입체 화학의 측면에서, (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산에 대하여 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 입체 이성질체 형태를 갖고, 각각의 이성질체는 본 개시의 범위 내에 포괄된다. 본 개시의 화합물은 합성 및/또는 분리하기에 매우 불안정한 것으로 당업계에 알려진 것은 포함하지 않는다. 본 개시는 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하도록 의도된다. 광학 활성의 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 카이랄 합성 단위체 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조되거나, 종래의 기법을 사용하여 분할[resolve]된다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 결합 또는 다른 기하 비대칭의 중심을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물이 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '이성질체'는 동일한 개수 및 종류의 원자를 갖고, 따라서 동일한 분자량을 갖지만, 원자의 배열 또는 구조적 배열의 관점에서 상이한 화합물을 지칭한다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '호변 이성질체'는 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질체 형태에서 또 다른 것으로 쉽게 전환되는 두 개 이상의 구조적 이성질체 중 하나를 지칭한다.

[0078] 본 개시의 특정 화합물이 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화합물의 그러한 모든 호변 이성질체 형태가 본 개시의 범위 내에 있음은 당업자에게 명백할 것이다.

[0079] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사되는 구조는 구조의 모든 입체 화학 형태(즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열)를 포함하는 것을 또한 의미한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체 화학 이성질체뿐만 아니라 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체의 혼합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같이, '카이랄 농축 집단'은 동일한 분자식의 복수의 분자를 의미하되, 특정 카이랄 중심에서 특정 입체화학적 배열을 포함하는 집단 내의 분자의 수 또는 백분율은 특정 카이랄 중심이 입체 무작위라면 집단 내의 동일한 특정 카이랄 중심에서 동일한 특정 입체화학적 배열을 포함할 것으로 예상되는 분자의 수 또는 백분율을 초과한다. 각 분자 내에 다중 카이랄 중심을 갖는 분자의 카이랄 농축 집단은 하나 이상의 입체 무작위 카이랄 중심을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 분자는 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 분자는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물이다.

[0081] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 묘사되는 구조는 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재라는 점에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 또한 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고, 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같이, 동일한 분자식의 분자 집단의 맥락에서 '입체 무작위 카이랄 중심'은 무작위 입체화학적 배열을 갖는 카이랄 중심을 의미한다. 예를 들어, 입체 무작위 카이랄 중심을 포함하는 분자 집단에서, 입체 무작위 카이랄 중심의 (S) 배열을 갖는 분자의 수는 입체 무작위 카이랄 중심의 (R) 배열을 갖는 분자의 수

와 동일할 수 있지만 반드시 동일할 필요는 없다. 카이랄 중심의 입체화학적 배열은 입체화학적 배열을 제어하도록 설계되지 않은 합성 방법의 결과인 경우 무작위로 간주된다. 특정 구현예에서, 입체 무작위 카이랄 중심은 입체 무작위 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결이다.

[0083] 특정 구현예

[0084] 특정 양태에서, 본 개시는 CFB를 억제하는 방법, 화합물, 및 조성물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, CFB는 특이적으로 억제된다. 특정 구현예에서, CFB는 특이적으로 저해된다. 특정 구현예에서, CFB 발현은 억제된다. 특정 구현예에서, CFB 번역은 억제된다. 특정 구현예에서, CFB 활성화는 억제된다. 특정 구현예에서, CFB 발현, 번역, 또는 활성화는 비처리 또는 대조군 샘플에서의 발현, 번역, 또는 활성화에 비해 적어도 10% 감소된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, CFB 발현, 번역, 또는 활성화는 비처리 또는 대조군 샘플에서의 발현, 번역, 또는 활성화에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 10-50%, 25-50%, 25-75%, 50-75%, 50-99%, 또는 75-99% 감소된다. 특정 구현예에서, CFB 발현, 번역, 또는 활성화는 면역검정, 혼성화 기반 검정, 또는 서열분석 기반 검정(예를 들어, RNA 서열)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 검정에 의해 측정된 바와 같이 감소된다.

[0085] 특정 양태에서, 본 개시는 CFB 핵산을 표적으로 하는 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, CFB 핵산은 유전자은행 수탁 번호 NM_001710.6(본원에 서열 번호 1로 포함됨), 유전자은행 수탁 번호 NC_000006.12의 뉴클레오타이드 31946095 내지 31952084(본원에 서열 번호 2로 포함됨), 유전자은행 수탁 번호 NM_001710.6(본원에 서열 번호 3으로 포함됨), 및 유전자은행 수탁 번호 NT_113891.3의 뉴클레오타이드 3423522 내지 3429511(본원에 서열 번호 4로 포함됨)에 제시된 서열을 갖는다.

[0086] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일 가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중 가닥이다.

[0087] 특정 구현예는 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0088] 특정 구현예는 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0089] 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호 1 또는 3의 핵염기 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 상보적인 핵염기 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중 가닥이다.

[0090] 특정 구현예는 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0091] 특정 구현예에서, 화합물은 표 2 및 3에 제공된 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다.

[0092] 특정 구현예는 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및

제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0093]

특정 구현예는 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0094]

특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0095]

특정 구현예에서, 임의의 본원의 화합물의 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 그 길이에 걸쳐 서열 번호 1 또는 3의 핵염기 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 상보성 또는 동일성을 갖는 핵염기 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호 1 또는 3의 핵염기 서열의 영역에 대해 적어도 한 개, 적어도 두 개, 또는 적어도 세 개의 불일치를 갖는 핵염기 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 제1 가닥과 제2 가닥 사이의 상보성 영역은 길이가 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 가닥과 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 가닥 사이의 상보성 영역은 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 가닥과 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 가닥 사이의 상보성 영역은 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 가닥과 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 가닥 사이의 상보성 영역은 길이가 21개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적이다.

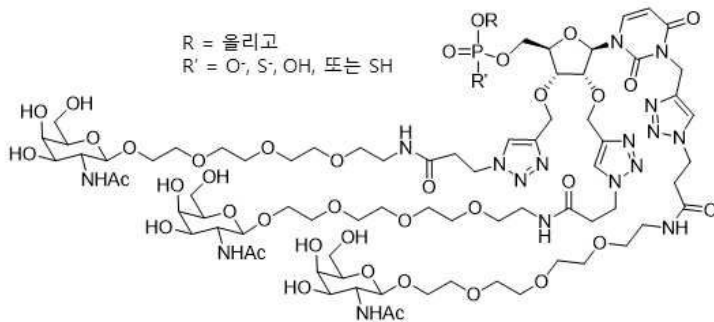
[0096]

특정 구현예에서, 임의의 선행 화합물의 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 본원의 다른 화합물은 변형 뉴클레오타이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 화합물의 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오타이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 포스포로싸이오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결은 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있다. 특정 구현예에서, 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 2'-F 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 2'-OMe 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오타이드는 변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당 또는 이들의 조합에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 2'-MOE, 2'-F, 및 2'-OMe 또는 이들의 조합에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 열 개 이하의 2'-F 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 다섯 개 이하의 2'-F 당 변형을

포함한다.

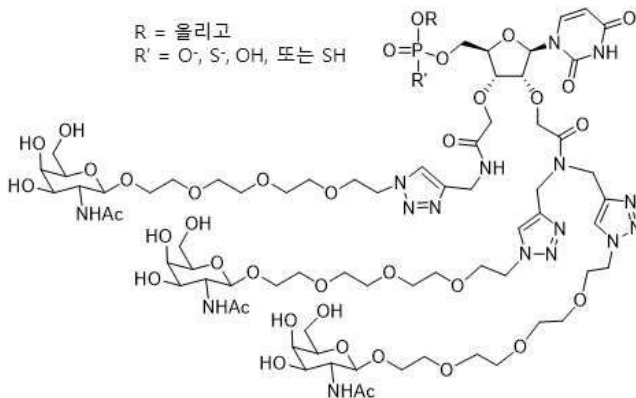
[0097] 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물은 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합기는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 접합기는 표적화 모이어티이다. 특정 구현예에서, 표적화 모이어티는 하나 이상의 GalNAc를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 리보실 고리의 2' 또는 3' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오타이드에 부착된다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오타이드는 다음의 화학식들 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물에서 선택되되, R은 5' 뉴클레오타이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드의 부분이다.

[0098] [화학식 I]



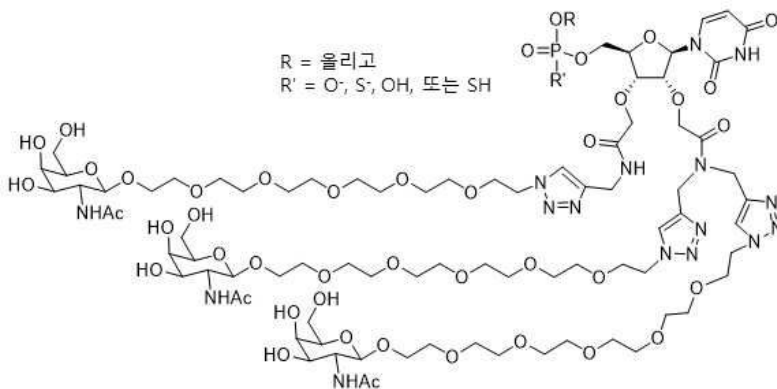
[0099]

[0100] [화학식 II]



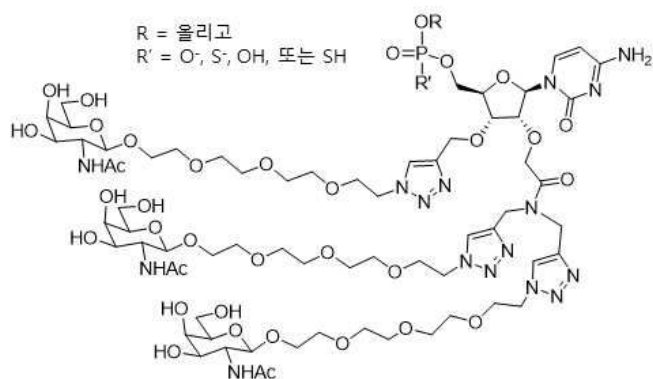
[0101]

[0102] [화학식 III]



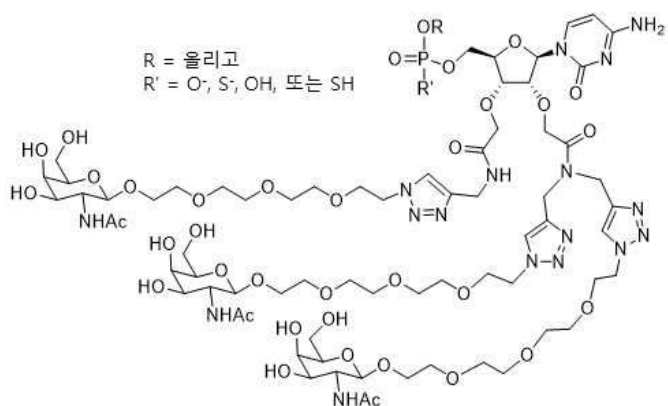
[0103]

[0104] [화학식 IV]



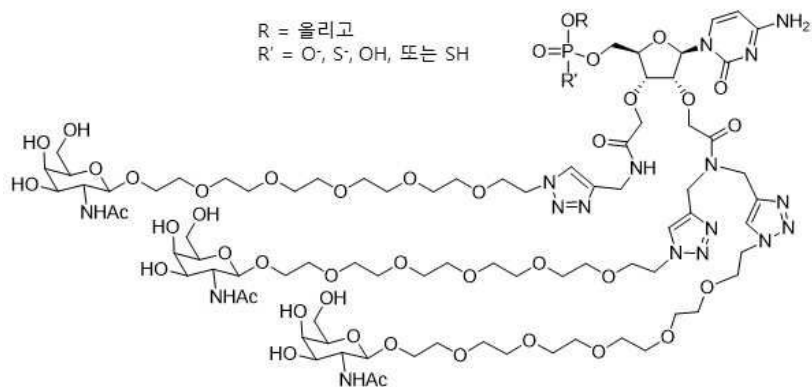
[0105]

[0106] [화학식 V]



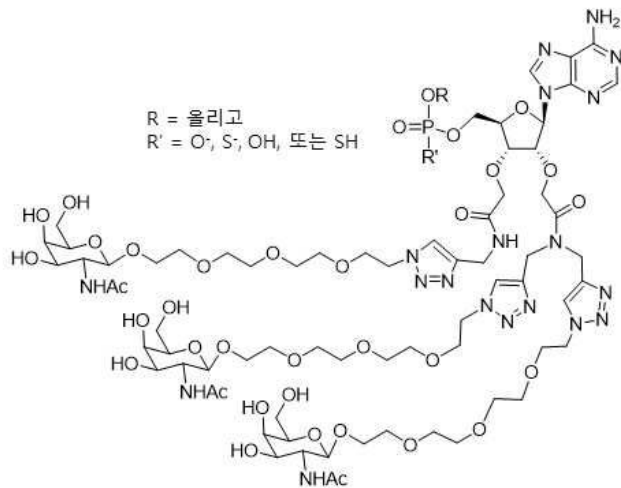
[0107]

[0108] [화학식 VI]



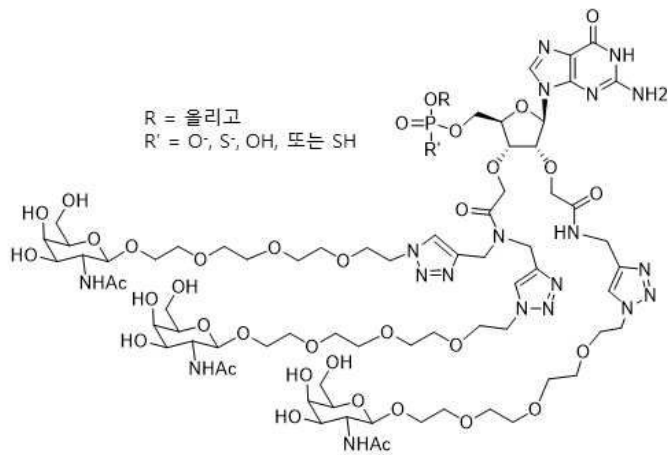
[0109]

[0110] [화학식 VII]



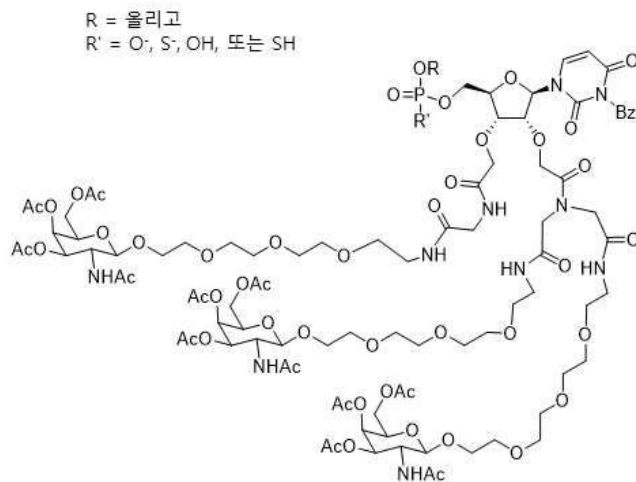
[0111]

[0112] [화학식 VIII]



[0113]

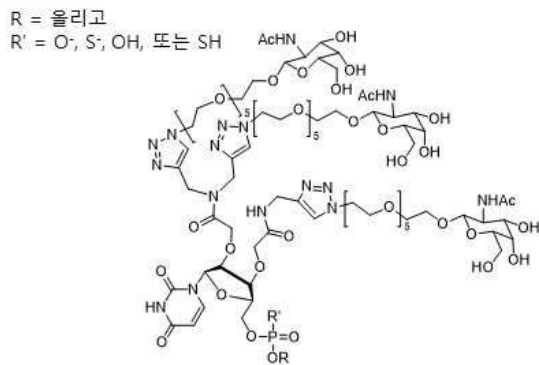
[0114] [화학식 XII]



[0115]

[0116] 특정 구현예에서, **화학식 III**에 따른 접합기는 다음 화학식으로 표시된다.

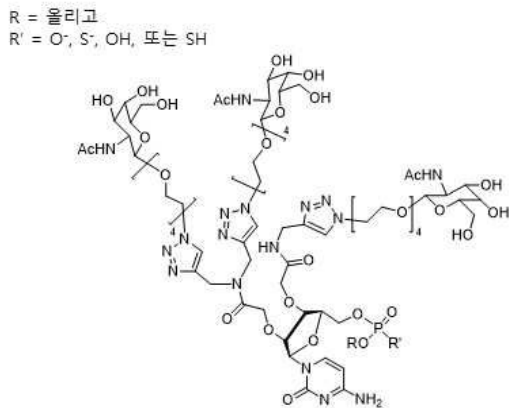
[0117] [화학식 III-A]



[0118]

[0119] 특정 구현예에서, 화학식 V에 따른 접합기는 다음 화학식으로 표시된다.

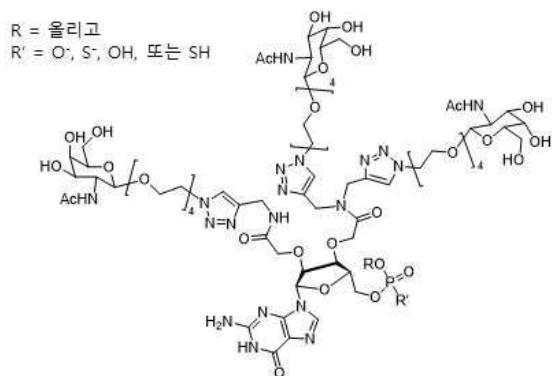
[0120] [화학식 V-A]



[0121]

[0122] 특정 구현예에서, 화학식 VIII에 따른 접합기는 다음 화학식으로 표시된다.

[0123] [화학식 VIII-A]



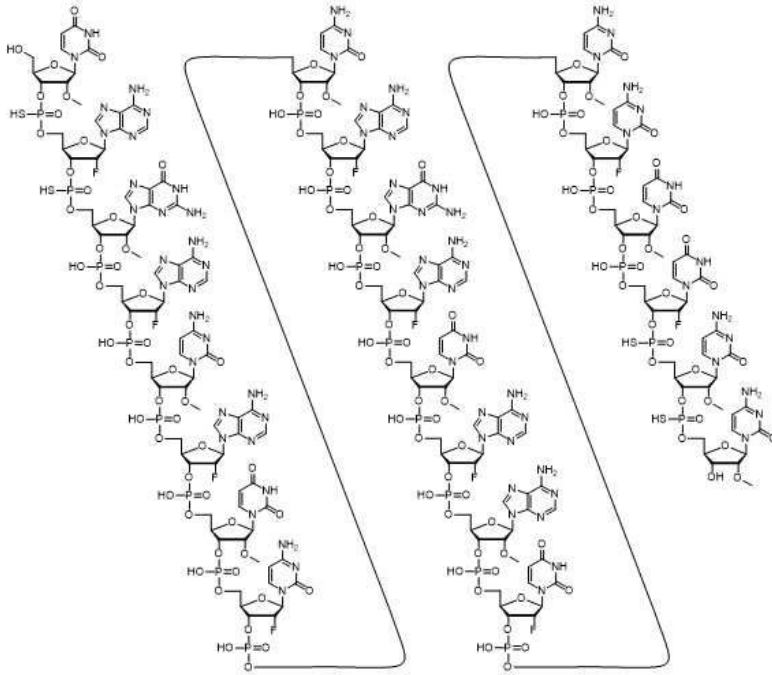
[0124]

[0125] 특정 구현예에서, R'는 OH이다. 특정 구현예에서, R'는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R'는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R'는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R'는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R'는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R'는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R'는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R'는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올

다.

- [0129] 특정 구현예는 참조 번호 IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012, 및 IA1015-1018 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249, 및 IS1251-1254 중 어느 하나에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0130] 특정 구현예는 IA0840인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS0972인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0131] 특정 구현예는 IA0842인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS0974인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0132] 특정 구현예는 IA0888인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1109인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0133] 특정 구현예는 IA0888인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1236인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0134] 특정 구현예는 IA1010인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1109인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0135] 특정 구현예는 IA1011인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1239인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0136] 특정 구현예는 IA1012인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1242인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA1016인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1252인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0137] 특정 구현예는 IA1017인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1253인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0138] 특정 구현예에서, 임의의 전술한 구현예의 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 포타슘 염이다.
- [0139] 특정 구현예는 입체 이성질체인 임의의 전술한 구현예의 화합물을 제공한다.

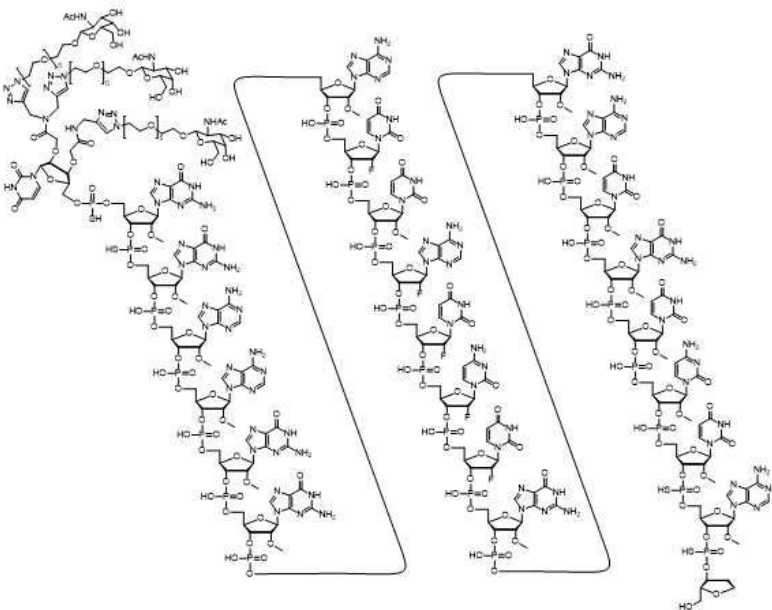
[0140] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0141]

[0142] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 1A1016은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

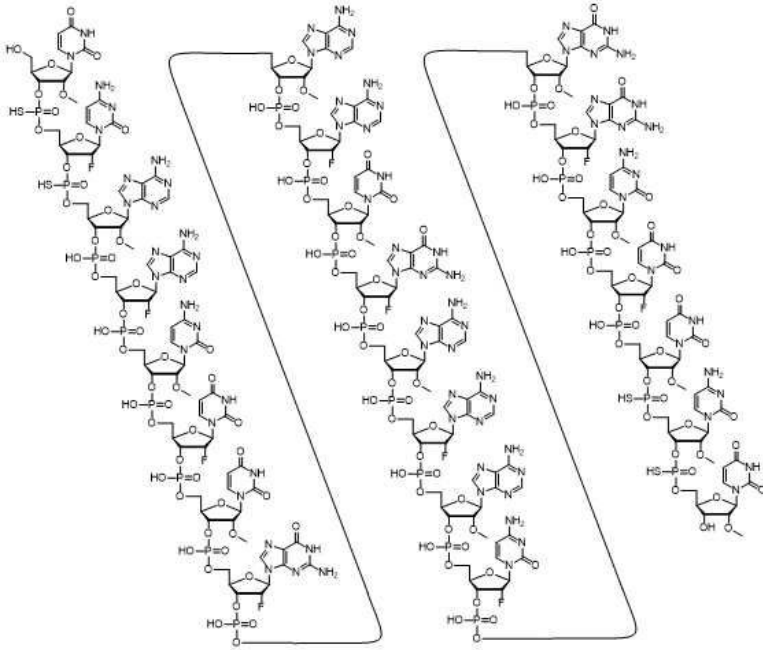
[0143] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0144]

[0145] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 1S1252는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

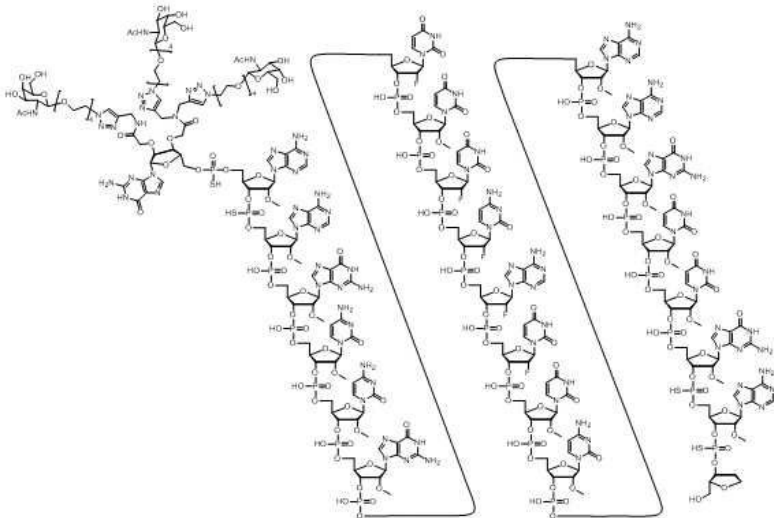
[0146] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0147]

[0148] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 1A1017은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

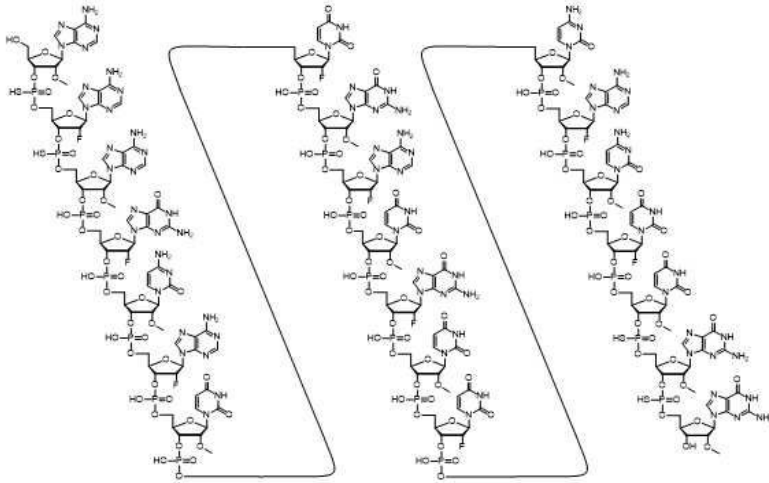
[0149] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0150]

[0151] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 1S1253은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

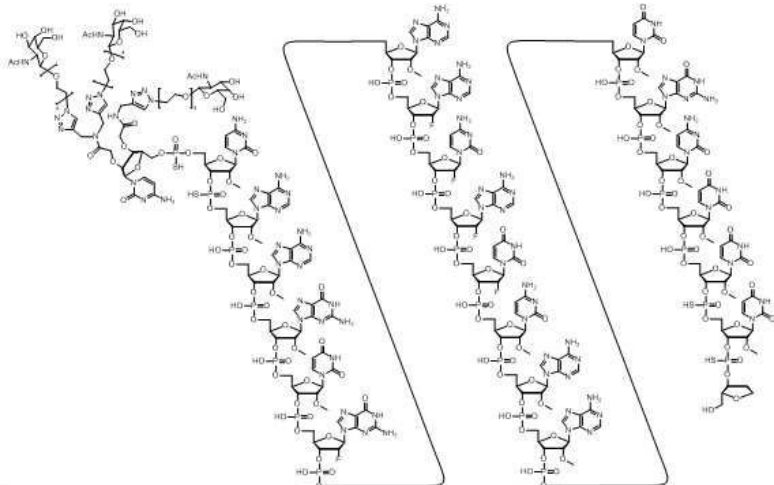
[0152] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0153]

[0154] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA1010은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

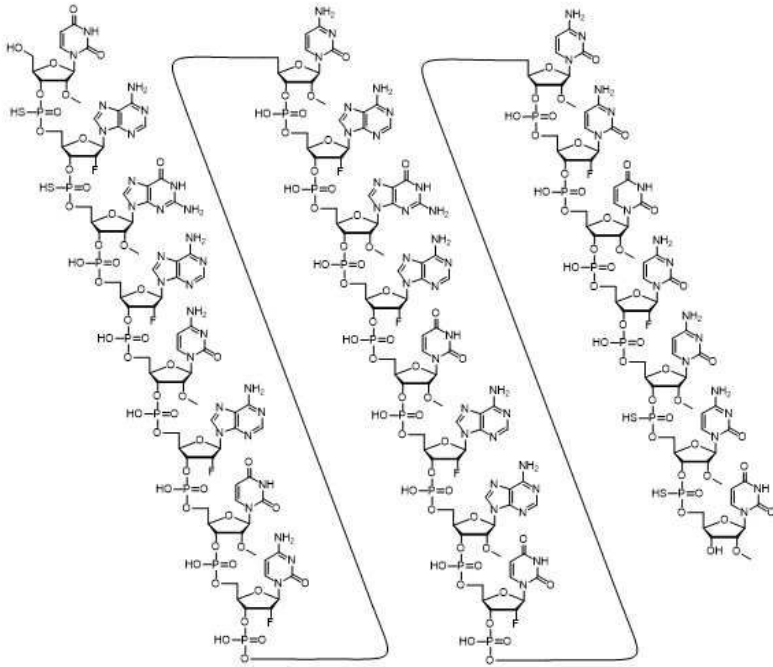
[0155] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0156]

[0157] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1109는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

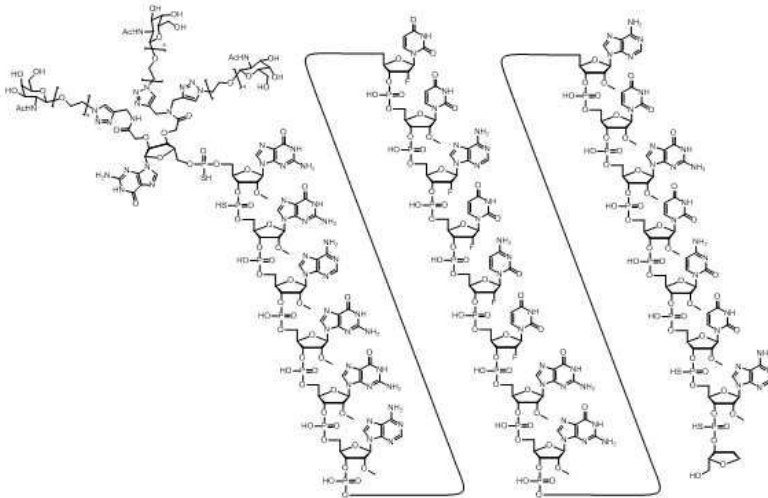
[0158] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0159]

[0160] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 1A1011은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

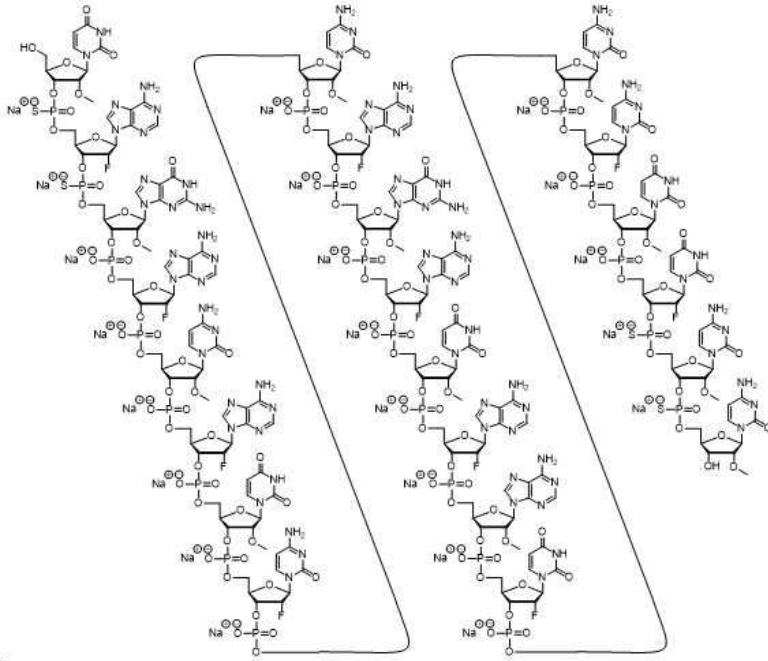
[0161] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0162]

[0163] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 1S1239는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

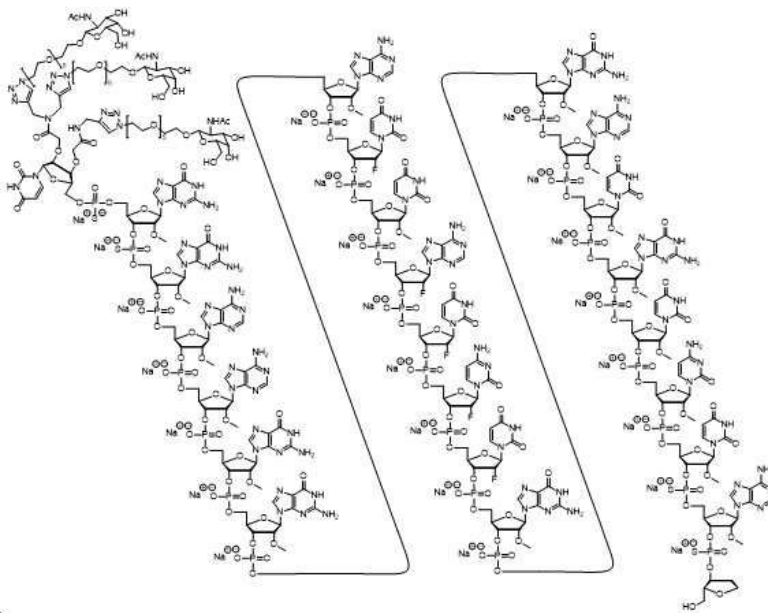
[0164] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0165]

[0166] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA1016은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

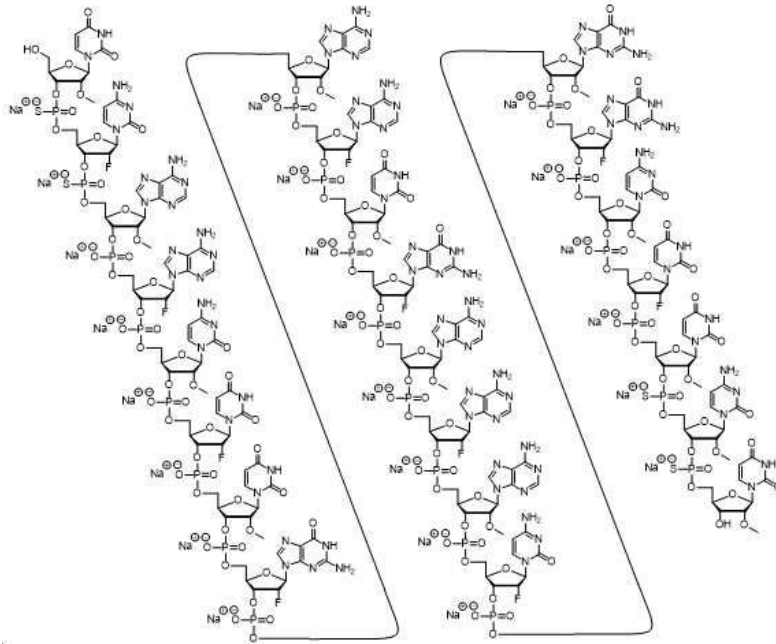
[0167] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0168]

[0169] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1252는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

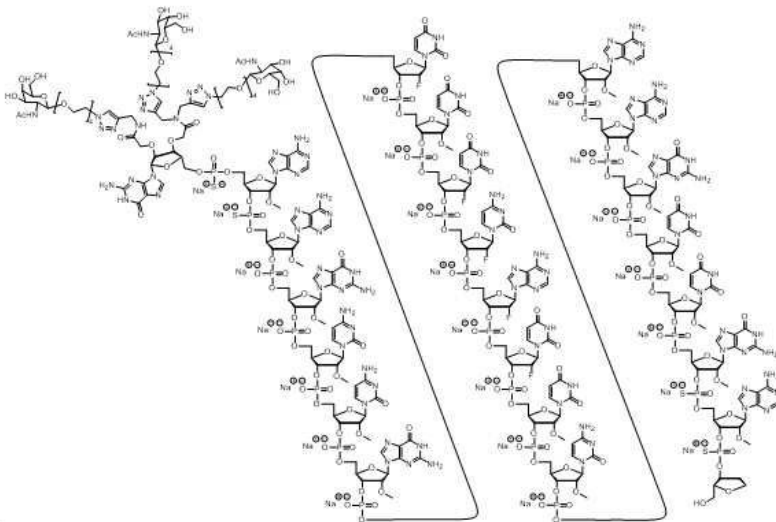
[0170] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0171]

[0172] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA1017은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

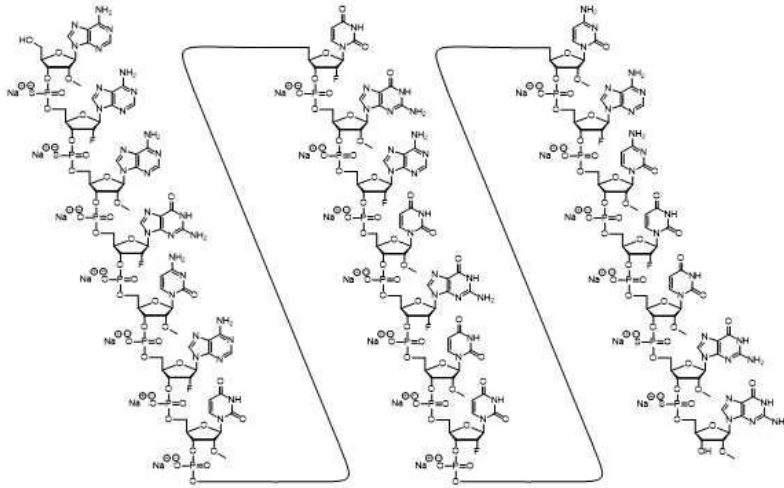
[0173] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0174]

[0175] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1253은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

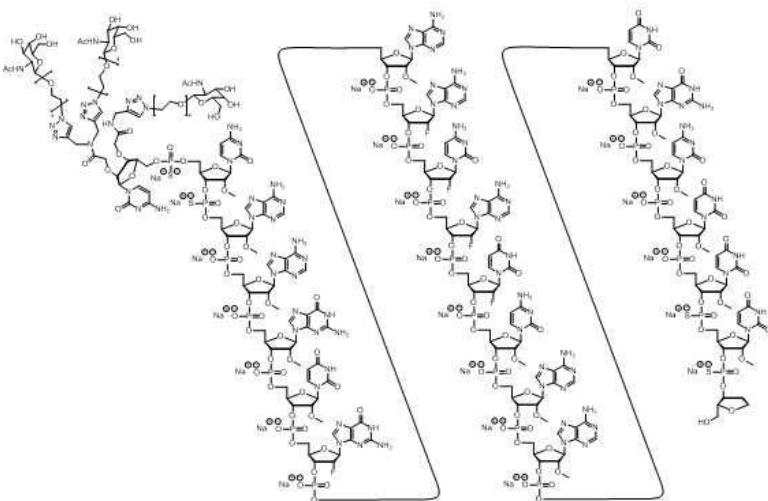
[0176] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0177]

[0178] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA1010은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

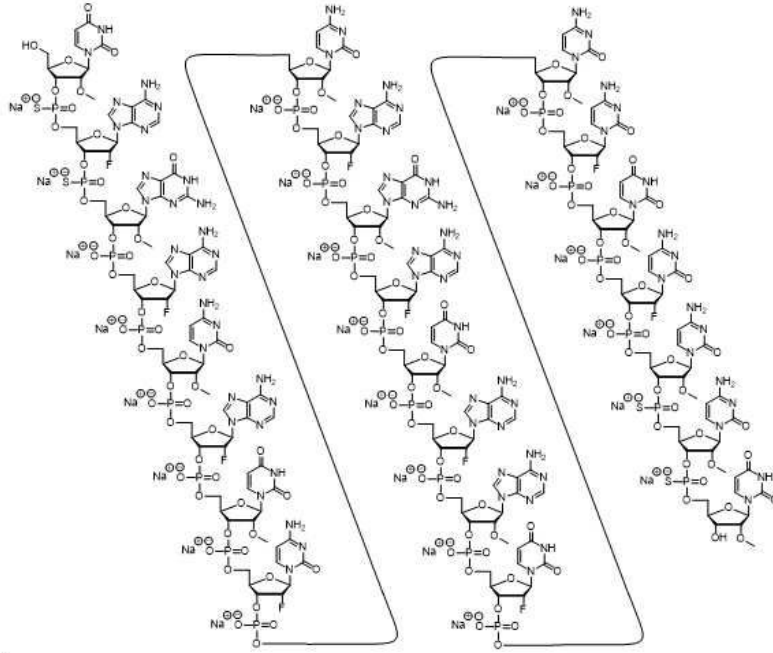
[0179] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0180]

[0181] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1109는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

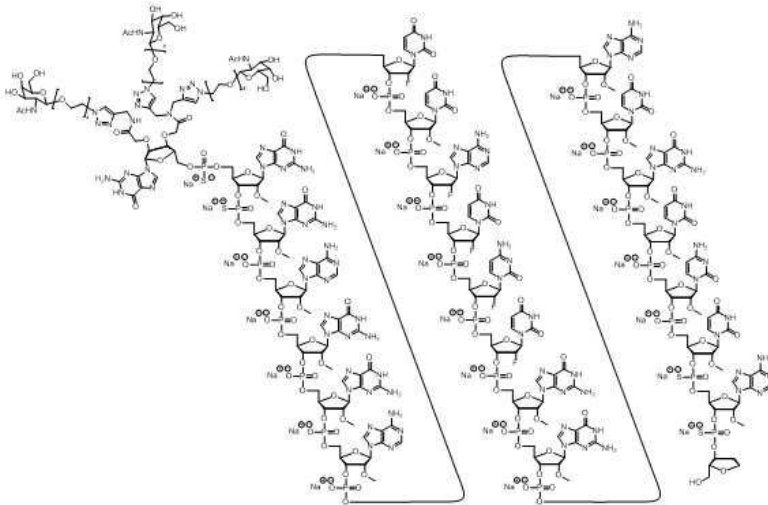
[0182] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0183]

[0184] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA1011은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

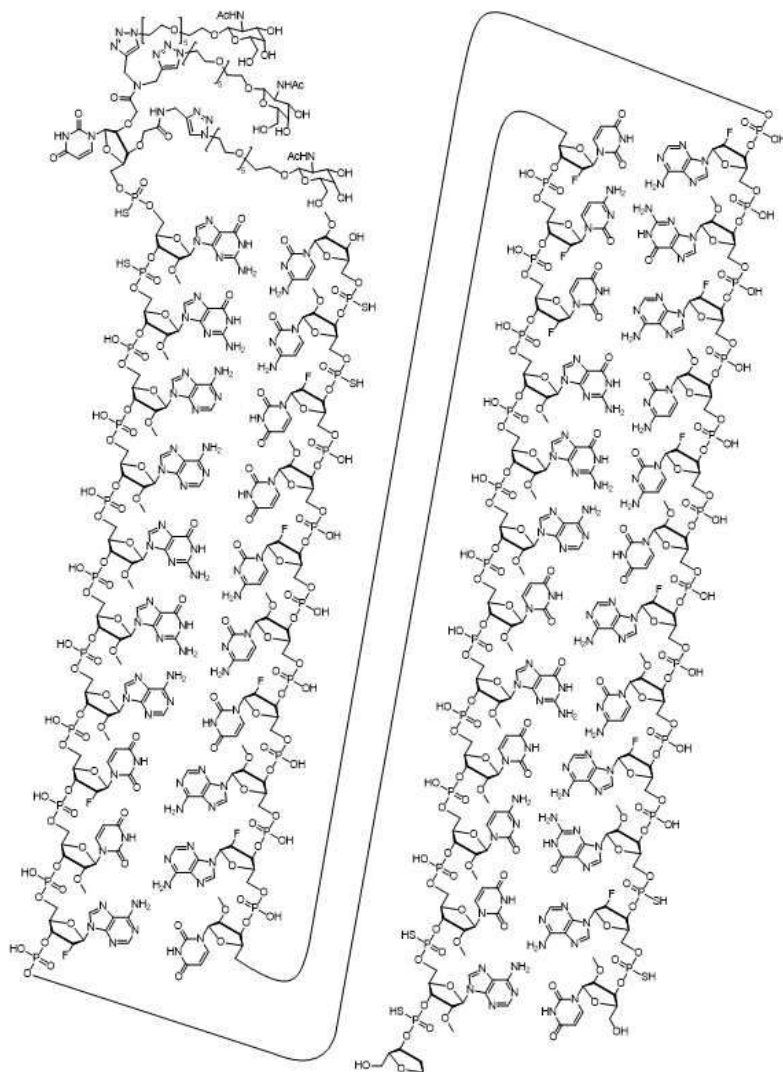
[0185] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0186]

[0187] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1239는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

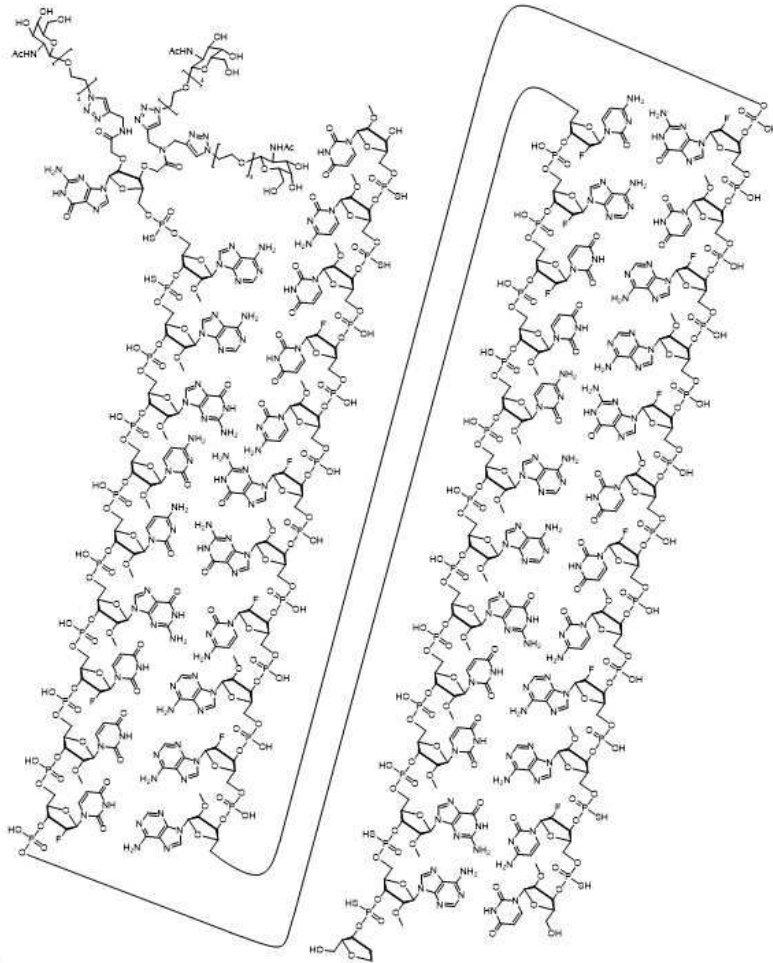
[0188] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물,



[0189]

[0190] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2830은 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

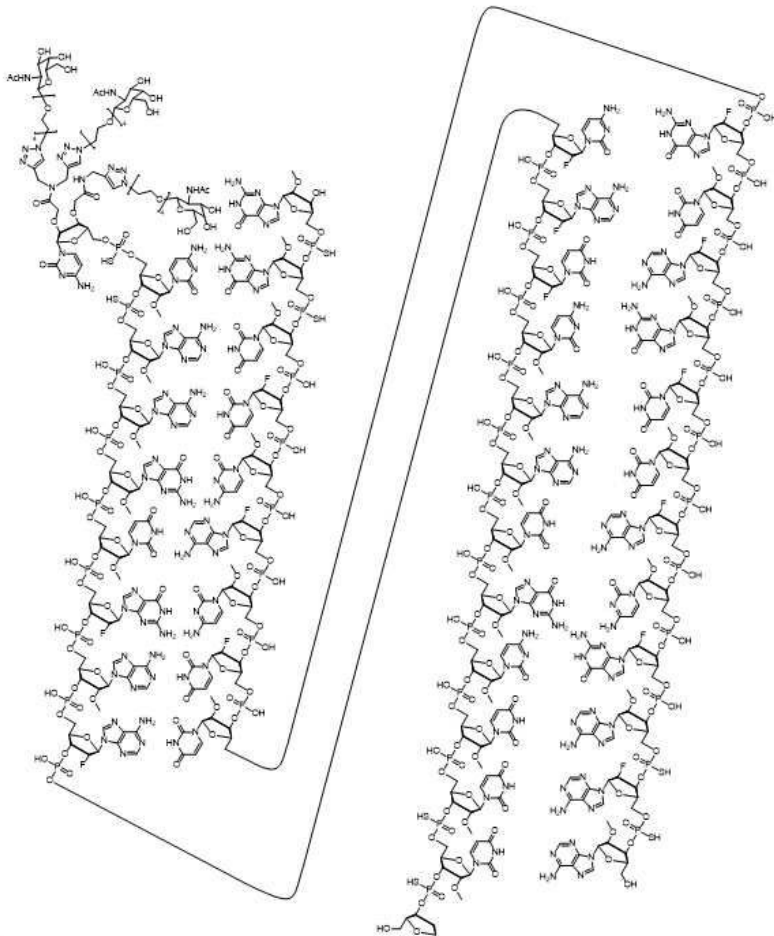
[0191] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물,



[0192]

[0193] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2831은 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

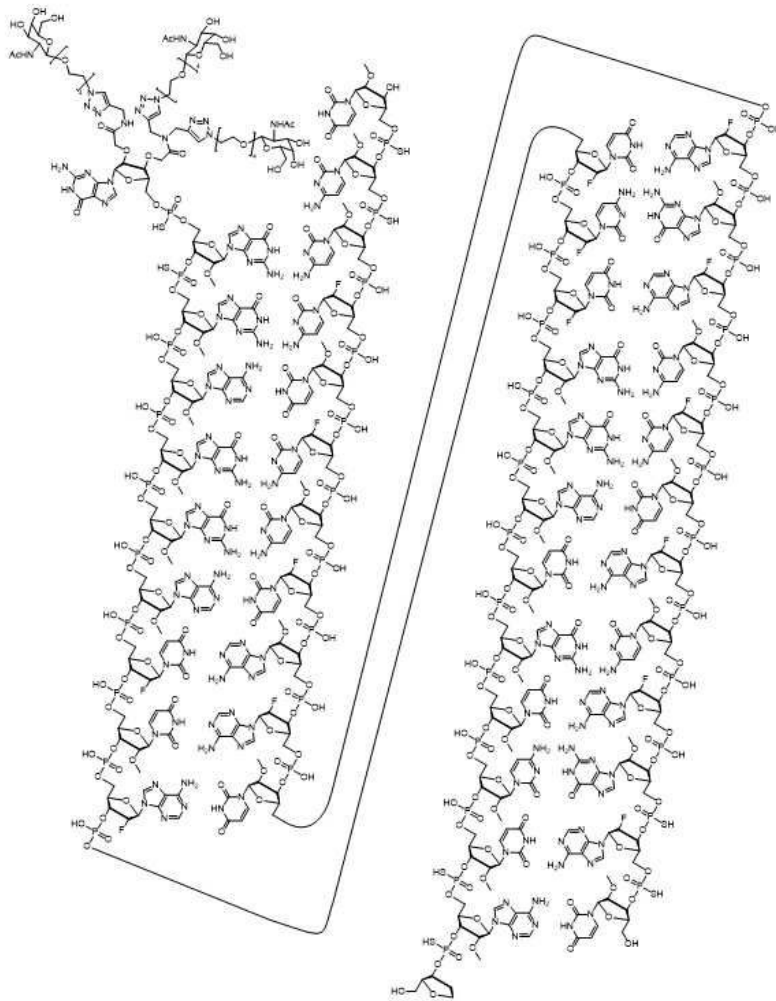
[0194] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물,



[0195]

[0196] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2795는 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

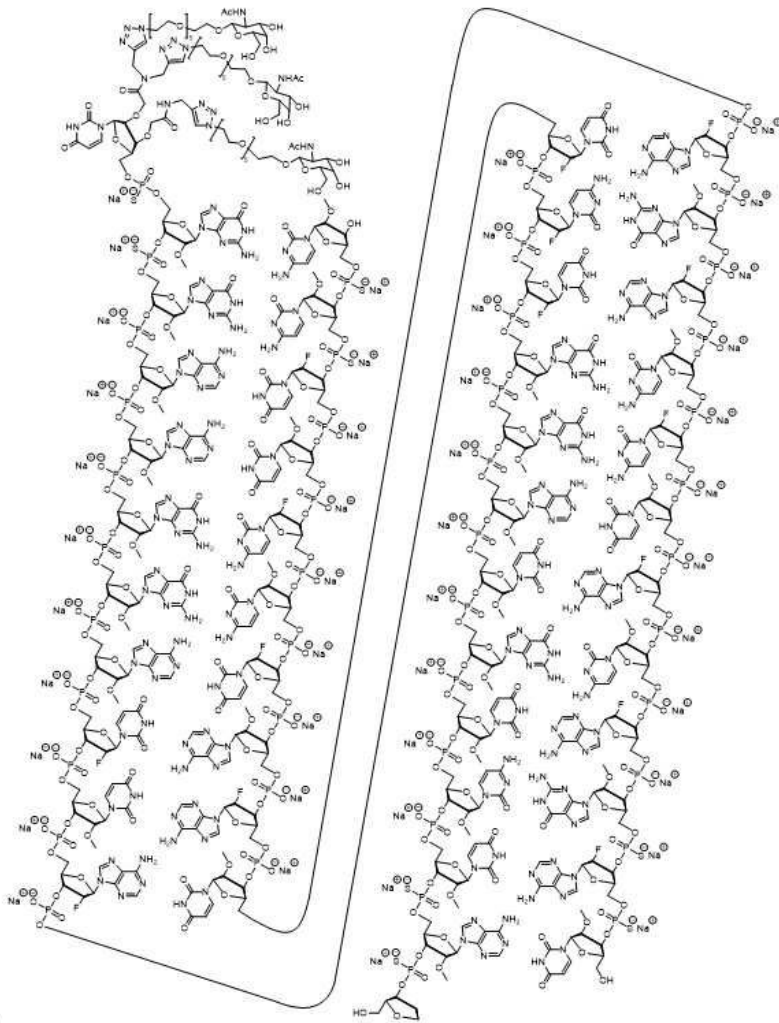
[0197] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물,



[0198]

[0199] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2798은 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

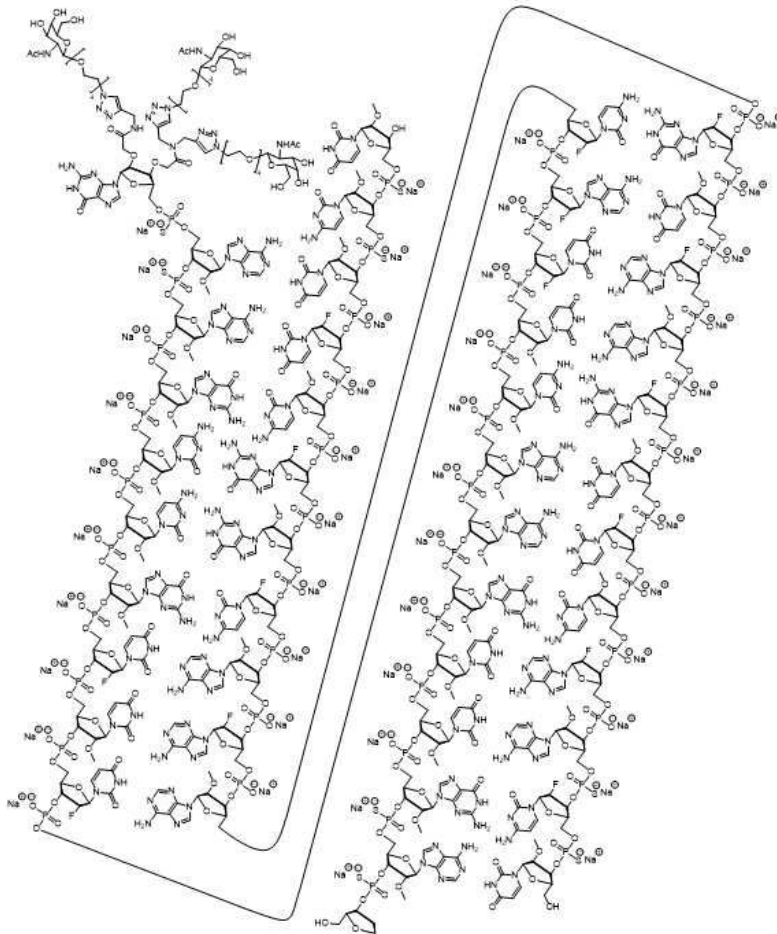
[0200] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물의 소듐 염



[0201]

[0202] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2830은 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

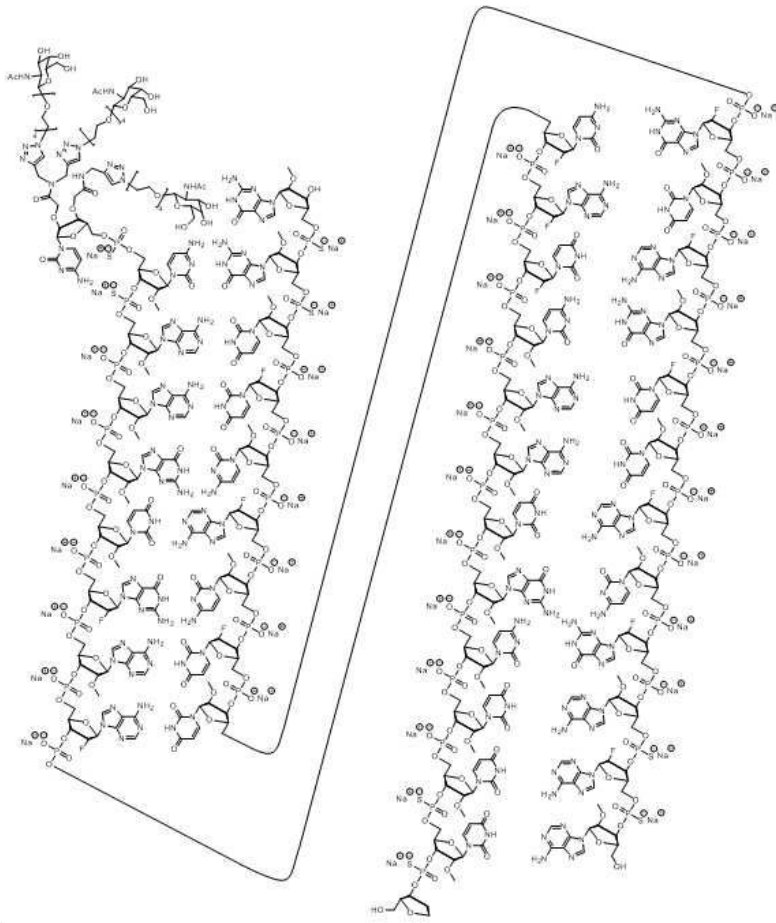
[0203] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물의 소듐 염



[0204]

[0205] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2831은 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

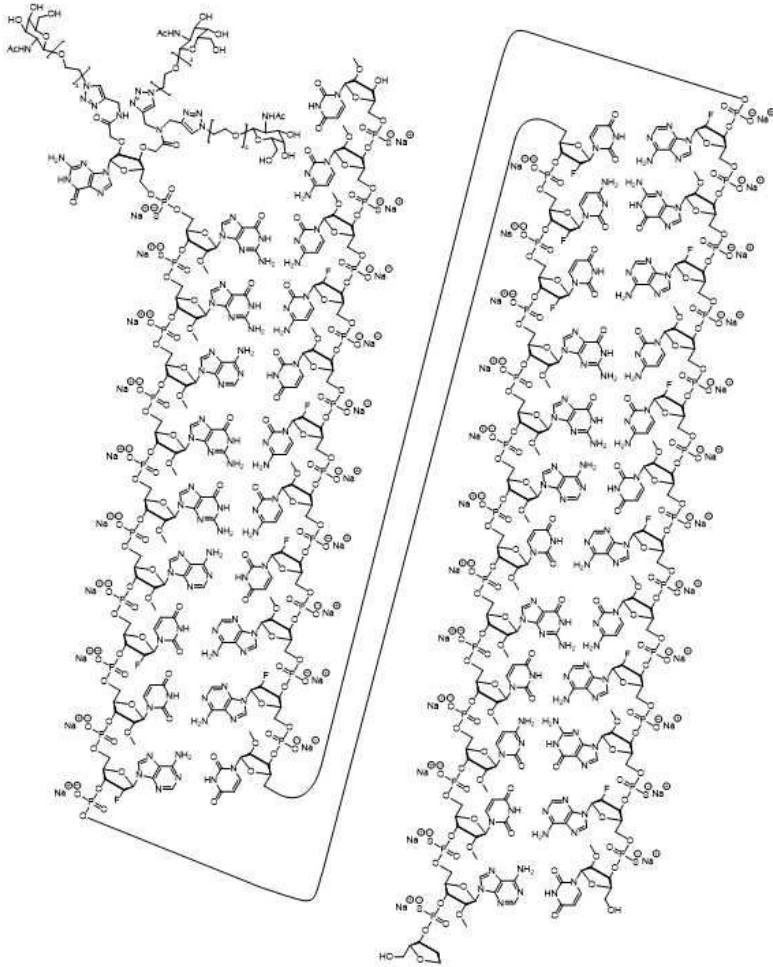
[0206] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물의 소듐 염



[0207]

[0208] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2795는 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

[0209] 본원에 제공된 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물의 소듐 염



[0210]

[0211] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2798은 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

[0212] 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단이 본원에 제공되며, 변형 올리고뉴클레오타이드의 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결의 모두가 입체 무작위이다. 특정 구현예에서, 화합물의 집단이 본원에 제공되며, 변형 올리고뉴클레오타이드의 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 모두가 입체 무작위이다.

[0213] 특정 구현예는 임의의 선행 구현예 중 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0214] 특정 구현예는 치료에 사용하기 위한 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0215] 특정 구현예는 CFB를 표적으로 하는 화합물을 개체에게 투여하여 질환을 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함하는, 개체에서 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 방법을 제공한다.

[0216] 특정 구현예에서, 임의의 전술한 구현예의 화합물 또는 조성물은 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH], C3 신사구체증[C3 glomerulopathy, C3G], IgA 신장병증[IgA nephropathy, IgAN], 전신 홍반 루푸스[systemic lupus erythematosus, SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[rheumatoid arthritis, RA]이다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 이의 증상이 억제 또는 감소 또는 개선된다.

- [0217] 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 치료 유효량으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 조성물은 개체 체중의 약 1 내지 100 mg/kg을 전달하기에 충분한 용량 수준으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 25 mg 내지 약 1,000 mg의 고정 용량으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 용량 수준 또는 고정 용량까지 하루에 1회 이상 개체에게 투여된다.
- [0218] 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 조성물은 매일, 매주, 매월, 매분기, 또는 매년 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 분기당 1회(즉, 3개월마다 1회) 내지 약 1년에 1회 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 분기당 1회, 약 6개월마다 1회 또는 약 1년에 1회 개체에게 투여된다.
- [0219] 특정 구현예는 CFB를 표적으로 하는 화합물과 세포를 접촉시켜 세포에서 CFB의 발현을 억제하는 단계를 포함하는, 세포에서 CFB의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 세포는 개체의 간에 있다. 특정 구현예에서, 개체는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]을 앓거나 앓게 될 위험이 있다.
- [0220] 특정 구현예는 CFB를 표적으로 하는 화합물을 개체에게 투여하여 개체의 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상을 감소 또는 억제하는 단계를 포함하는, 개체의 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상을 감소 또는 억제하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 개체는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상을 앓거나 앓게 될 위험이 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 전술한 화합물 중 임의의 것이다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 비경구로 투여된다.
- [0221] 특정 구현예는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 CFB를 표적으로 하는 화합물의 용도를 제공한다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]이다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 전술한 화합물 중 임의의 것이다.
- [0222] 특정 구현예는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 의약의 제조에 있어서 CFB를 표적으로 하는 화합물의 용도를 제공한다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]이다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 전술한 화합물 중 임의의 것이다.
- [0223] **특정 적응증**
- [0224] 특정 양태에서, 본 개시는 CFB를 표적으로 하는 화합물을 투여하여, 개체에서 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 데 유용할 수 있는 CFB 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB 특이적 억제제일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 올리고머 화합물, 또는 올리고뉴클레오타이드일 수 있다.
- [0225] 특정 양태에서, 본 개시는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료, 예방, 또는 개선에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능하고, 예방 가능하고/하거나 개선 가능한 CFB와 연관된 질환, 장

에, 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA]을 포함한다. 본원에 제공된 특정 화합물은 동물의 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상을 감소시키는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

[0226]

특정 구현예에서, 개체의 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 방법은 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여하여 질환, 장애, 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있거나, 앓게 될 위험이 있는 것으로 확인된다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 간, 신장, 또는 안구 질환이다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 길이의 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100의 핵염기 서열 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 단일 가닥 화합물은 길이가 14개 내지 30개, 14개 내지 23개, 14개 내지 20개, 16개 내지 20개, 또는 14개 내지 16개의 연결된 뉴클레오타이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 단일 가닥 화합물은 길이가 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 연결된 뉴클레오타이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이 동일하거나 상이한 길이의 두 개의 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도

23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 동물의 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상이 개선, 보존, 또는 예방된다.

[0227]

특정 구현예에서, 동물의 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상을 치료, 예방, 또는 개선하는 방법은 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여하여 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상을 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 어느 하나의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100의 핵염기 서열 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 동물의 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상이 개선, 보존, 또는 예방된다. 특정 구현예에서, 개체는 CFB와 관련된 질병, 장애 또는 병태를 앓고 있거나 앓게 될 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0228]

특정 구현예에서, CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있거나 앓게 될 위험이 있는 개체에서 CFB의 발현을 억제하는 방법은 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여하여 개체에서 CFB의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 간에서 CFB의 발현이 억제된다. 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 보체 경로 관련 질환, 장애 또는 병태이거나 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]이다. 특정 구현예에서, 개체는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]을 앓거나 앓게 될 위험이 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100의 핵염기 서열 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서

열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상이 개선, 보존, 또는 예방된다. 특정 구현예에서, 세포에서 CFB의 발현을 억제하는 방법은 세포를 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물과 접촉시켜 세포에서 CFB의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 간세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 간에 존재한다. 특정 구현예에서, 세포는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]을 앓거나 앓게 될 위험이 있는 개체의 간에 존재한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100의 핵염기 서열 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개,

적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0229]

특정 구현예에서, CFB와 연관된 질환을 앓고 있거나 앓게 될 위험이 있는 개체에서 보체 관련 질환, 장애 또는 병태 또는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]을 감소 또는 억제시키는 방법은 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여하여 개체에서 보체 경로 관련 질환, 장애 또는 병태 또는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]을 감소 또는 억제시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]을 앓거나 앓게 될 위험이 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를

포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 개체는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있거나, 앓게 될 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0230]

특정 구현예는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IGAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]이다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염

기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 진술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 진술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다.

[0231]

특정 구현예는 보체 경로 관련 질환, 장애 또는 병태 또는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA] 또는 임의의 이의 증상을 감소 또는 억제시키는 데 사용하기 위한 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96,

97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0232]

특정 구현예는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조 또는 조제를 위한 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 조제를 위한 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 보체 경로 관련 질환, 장애, 또는 병태이다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]이다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102

중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0233]

특정 구현예는 CFB와 연관된 보체 경로 관련 질환을 앓고 있거나 앓게 될 위험이 있는 개체에서 보체 경로 관련 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상을 감소 또는 억제하기 위한 의약의 제조 또는 조제를 위한 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 보체 경로 관련 질환은 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]이다. 특정 구현예는 CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 조제를 위한 CFB 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 예를 들어, 루푸스 신장염, 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]이다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22

개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 24, 25, 42, 96, 97, 98, 및 100 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 진술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 100 및 서열 번호 101의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 서열 번호 106, 서열 번호 109 및 서열 번호 110의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 진술한 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0234] 진술한 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 올리고머 화합물일 수 있다. 진술한 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 진술한 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 CFB를 표적화 할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 길이가 8개 내지 80개의 연결된 뉴클레오타이드, 길이가 10개 내지 30개의 연결된 뉴클레오타이드, 길이가 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오타이드, 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드, 또는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드는 그 길이에 걸쳐 서열 번호 1 또는 3에 언급된 핵염기 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%,

적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상보적이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 적어도 하나의 변형 당 및/또는 적어도 하나의 변형 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 변형 당은 이환식 당, 2'-MOE, 2'-F, 또는 2'-OMe이다. 특정 구현예에서, 변형 핵염기는 5-메틸사이토신이다. 전술한 구현예 중 임의의 것에서, 각각의 변형 올리고뉴클레오타이드는 독립적으로 길이가 12개 내지 30개, 14개 내지 30개, 14개 내지 25개, 14개 내지 24개, 14개 내지 23개, 16개 내지 23개, 17개 내지 23개, 18개 내지 23개, 19개 내지 23개, 19개 내지 22개, 또는 19개 내지 20개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호 1 또는 3의 핵염기 영역에 대해 적어도 한 개, 적어도 두 개, 또는 적어도 세 개의 불일치를 갖는다.

[0235] 전술한 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 사이에 상보성 영역이 있는 제1 및 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 올리고뉴클레오타이드 및 제2 올리고뉴클레오타이드 사이의 상보성 영역은 길이가 14개 내지 23개, 19개 내지 23개, 또는 21개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있다. 특정 구현예에서, 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드는 변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 2'-MOE, 2'-F, 및 2'-OMe 또는 이들의 조합에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 열 개 이하의 2'-F 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 다섯 개 이하의 2'-F 당 변형을 포함한다.

[0236] 전술한 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합기는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 접합기는 표적화 모이어티이다. 특정 구현예에서, 표적화 모이어티는 하나 이상의 GalNAc를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 리보실 고리의 2' 또는 3' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드에 부착된다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I 내지 VIII 및 XII, 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물에서 선택되되, R은 5' 뉴클레오사이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 XII, 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물이되, R은 5' 뉴클레오사이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 XII이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 XII이고 R'는 S이다.

[0237] 전술한 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 화합물은 IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-

882, IA0887-890, IA1010-1012, 및 IA1015-1018 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012, 및 IA1015-1018에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249, 및 IS1251-1254에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예는 IA0840인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS0972인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA0842인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS0974인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA0888인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1109인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA0888인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1236인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA1010인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1109인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA1011인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1239인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA1012인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1242인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA1016인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1252인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA1017인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1253인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0238] 특정 구현예에서, 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 포타슘 염이다. 특정 구현예에서, 조성물은 전술한 구현예 중 어느 하나의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0239] 전술한 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 치료 유효량으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 개체의 체중의 약 1 내지 100 mg/kg을 전달하기에 충분한 용량 수준으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 25 mg 내지 약 1,000 mg의 고정 용량으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 조성물은 용량 수준 또는 고정 용량까지 하루에 1회 이상 개체에게 투여된다.

[0240] 전술한 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 매일, 매주, 매월, 매분기, 또는 매년 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 분기당 1회(즉, 3개월마다 1회) 내지 약 1년에 1회 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 분기당 1회, 약 6개월마다 1회 또는 약 1년에 1회 개체에게 투여된다.

[0241] 특정 화합물

[0242] 특정 양태에서, 본 개시는 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 표적 핵산의 핵염기 서열 또는 이의 부분에 상보적인 핵염기 서열을 포함한다.

[0243] 특정 양태에서, 본 개시는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 핵염기 서열 또는 이의 부분에 상보적인 핵염기 서열을 갖는다.

[0244] 특정 양태에서, 본 개시는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 핵염기 서열 또는 이의 부분에 상보적인 핵염기 서열을 갖는다.

[0245] 특정 양태에서, 본 개시는 단일 가닥 화합물인 화합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 단일 가닥 화합물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 이러한 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오타이드 및 임의로 접합기를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 단일 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 자기 상보적인 핵염기 서열을 포함한다. 특정 양태에서, 본 개시는 이중 가닥 화합물인 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서,

이중 가닥 화합물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 제1 올리고뉴클레오타이드 및 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산에 대해 영역 상보성을 갖고 제2 올리고뉴클레오타이드는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 영역 상보성을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산에 대해 영역 상보성을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산에 대해 영역 상보성을 갖고, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 영역 상보성을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 RNA 올리고뉴클레오타이드이다. 이러한 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 타이민 핵염기는 유라실 핵염기로 대체된다.

[0246] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 제1 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 제1 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 각각 접합기를 포함한다.

[0247] 특정 구현예에서, 화합물은 길이가 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 제1 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 길이는 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 길이는 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 화합물의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 무딘 말단이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 화합물의 한쪽 또는 양쪽 말단에 비상보적 돌출부 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0248] 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 중 하나는 서열 번호 11-44 및 96-102의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0249] 단일 가닥 및 이중 가닥 화합물의 예는 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA, 마이크로RNA 표적화 올리고뉴클레오타이드, 점유 기반 화합물(예를 들어, mRNA 처리 또는 번역 차단 화합물 및 스플라이싱 화합물), 및 단일 가닥 RNAi 화합물(예를 들어, 짧은 머리핀 RNA[shRNA], 단일 가닥 siRNA[ssRNA] 및 마이크로RNA 모방체)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0250] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은, 5'에서 3' 방향으로 기록될 때, 이것이 표적화되는 표적 핵산의 표적 영역의 역 상보적 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0251] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 12개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 12개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 14개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 14개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 15개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 15개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 16개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 16개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 17개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 17개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 18개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 18개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 19개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 19개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 즉, 이러한 올리고뉴클레오타이드는 각

각 12개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 12개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 14개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 14개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 15개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 15개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 16개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 16개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 17개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 17개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 18개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 18개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 19개 내지 30개의 연결된 하위 단위 또는 19개 내지 23개의 연결된 하위 단위이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 14개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 16개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 17개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 18개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 19개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 20개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 21개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 22개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드 8개 내지 80개, 12개 내지 50개, 13개 내지 30개, 13개 내지 50개, 14개 내지 30개, 14개 내지 50개, 15개 내지 30개, 15개 내지 50개, 16개 내지 30개, 16개 내지 50개, 17개 내지 30개, 17개 내지 50개, 18개 내지 23개, 18개 내지 24개, 18개 내지 25개, 18개 내지 50개, 19개 내지 23개, 19개 내지 30개, 19개 내지 50개, 20개 내지 23개 또는 20개 내지 30개의 연결된 하위 단위를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 연결된 하위 단위, 또는 앞선 값 중 임의의 두 개에 의해 정의된 범위의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0252] 특정 구현예에서, 화합물은 추가 모이어티, 예컨대 접합기 또는 전달 모이어티를 더 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 화합물은 올리고머 화합물이고, 추가 모이어티는 올리고뉴클레오타이드에 부착된다. 특정 구현예에서, 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오사이드에 부착된다.

[0253] 특정 구현예에서, 화합물은 단축되거나 절두될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 하위 단위는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단(5' 절두), 또는 대안으로 3' 말단(3' 절두)에서 절실될 수 있다.

[0254] 특정 구현예에서, 화합물은 연장될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 하위 단위는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 5' 말단에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위는 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 5' 말단에 부착되어 3' 및/또는 5' 말단 돌출부를 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 둘 모두의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 둘 모두의 3' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 하위 단위는 동일한 말단에서 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 둘 다에 부착된다(예를 들어, 하위 단위는 올리고뉴클레오타이드 중 하나의 3' 말단에 부착되고, 하위 단위는 다른 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다). 특정 구현예에서, 동일한 말단에서 이중 가닥 화합물의 두 올리고뉴클레오타이드에 하위 단위가 부착되는 경우, 각 올리고뉴클레오타이드에 부착된 하위 단위의 수는 동일할 수도 있고 상이할 수도 있다. 특정 구현예에서, 동일한 말단에서 이중 가닥 화합물의 두 올리고뉴클레오타이드에 하위 단위가 부착되는 경우, 각 올리고뉴클레오타이드에 부착된 하위 단위의 수는 동일하다. 특정 구현예에서, 동일한 말단에서 이중 가닥 화합물의 두 올리고뉴클레오타이드에 하위 단위가 부착되는 경우, 각 올리고뉴클레오타이드에 부착된 하위 단위의 수는 상이하다. 동일한 말단에 있는 이중 가닥 화합물의 두 올리고뉴클레오타이드에 하위 단위가 부착되는 본 시

나리오는 이중 가닥 화합물의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 발생할 수 있다. 특정 구현예에서, 3' 및/또는 5' 말단에 부착된 하위 단위는 변형된다.

[0255] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 RNAi 화합물이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 siRNA 화합물이다.

[0256] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 CFB를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드 서열 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중 가닥일 수 있다.

[0257] 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 11-44 또는 96-102의 핵염기 서열 중 어느 하나의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96, 97, 100 또는 101의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 93, 106, 109 또는 110의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 96의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제1 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 93의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 97의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제1 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 106의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 100의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제1 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 109의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 101의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제1 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 110의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형 올리고뉴클레오타이드이다.

[0258] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오타이드가 본원에 제공된 서열 중 임의의 것에 대해 타이민(T) 대신에 유라실(U)을 갖는 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오타이드가 본원에 제공된 서열 중 임의의 것에 대해 유라실(U) 대신에 타이민(T)을 갖는 디옥시리보뉴클레오타이드를 포함한다.

[0259] 특정 기전

[0260] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산에 혼성화할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 선택적으로 영향을 미친다. 이러한 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 혼성화하며, 하나 이상의 원하는 활성을 초래하고 하나 이상의 비표적 핵산에 혼성화하지 않거나 유의한 원하지 않는 활성을 초래하는 방식으로 하나 이상의 비표적 핵산에 혼성화하지 않는 핵염기 서열을 포함한다.

[0261] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물과 표적 핵산의 혼성화는 표적 핵산의 절단을 일으키는 하나 이상의 단백질의 동원을 초래한다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 화합물 또는 화합물의 부분은 RNA 유도 침묵 복합체[RISC]에 로딩되어 궁극적으로 표적 핵산이 절단된다. 예를 들어, 본원에 기재된 특정 화합물은 아고너트(Argonaute)에 의한 표적 핵산의 절단을 초래한다. RISC에 로딩되는 화합물은 RNAi 화합물이다. RNAi 화합물은 이중 가닥(siRNA) 또는 단일 가닥(ssRNA)일 수 있다.

[0262] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물과 표적 핵산의 혼성화는 표적 핵산을 절단하는 단백질의 동원을 초래하지 않는다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산에 대한 화합물의 혼성화는 표적 핵산의 스플라이싱의 변경을 초

래한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산에 대한 화합물의 혼성화는 표적 핵산과 단백질 또는 다른 핵산 사이의 결합 상호작용을 억제하는 결과를 초래한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산에 대한 화합물의 혼성화는 RNA 공정의 변경을 초래한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산에 대한 화합물의 혼성화는 표적 핵산의 번역의 변경을 초래한다.

[0263] 화합물과 표적 핵산의 혼성화로 인해 발생하는 활동은 직접적으로 또는 간접적으로 관찰될 수 있다. 특정 구현예에서, 활성의 관찰 또는 검출은 표적 핵산 또는 이러한 표적 핵산에 의해 암호화된 단백질의 양 변화, 핵산이나 단백질의 스플라이싱 변이체 비율의 변화 및/또는 세포나 동물의 표현형 변화의 관찰 또는 검출을 포함한다.

[0264] 특정 변형

[0265] 특정 양태에서, 본 개시는 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 올리고뉴클레오타이드는 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 비변형 RNA 또는 DNA일 수 있거나 변형될 수 있다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 비변형 RNA 또는 DNA에 비해 적어도 하나의 변형 당, 변형 핵염기 또는 변형 뉴클레오타이드 간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드를 갖는다. 변형 뉴클레오타이드는 변형 당, 변형 핵염기 또는 변형 당과 변형 핵염기를 모두 포함할 수 있다. 변형 올리고뉴클레오타이드는 또한 말단 변형, 예를 들어, 5'-말단 변형 및 3'-말단 변형을 포함할 수 있다.

[0266] 당 변형 및 모티프

[0267] 특정 구현예에서, 변형 당은 치환된 푸라노실 당 또는 비이환식 변형 당이다. 특정 구현예에서, 변형 당은 이환식 또는 삼환식 변형 당이다. 특정 구현예에서, 변형 당은 당 대체물이다. 당 대체물은 본원에 기재된 하나 이상의 치환을 포함할 수 있다.

[0268] 특정 구현예에서, 변형 당은 치환된 푸라노실 또는 비이환식 변형 당이다. 특정 구현예에서, 푸라노실 당은 리보실 당이다. 특정 구현예에서, 푸라노실 당은 2', 3', 4', 및 5' 위치의 치환기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치환기를 포함한다.

[0269] 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 F 및 OCH_3 ('OMe', 'O-메틸' 또는 '메톡시')를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 비이환식 변형 당에 적합한 2' 위치의 치환기는 할로, 알릴, 아미노, 아지도, SH, CN, OCN, CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, SCH_3 , SOCH_3 , SO_2CH_3 , ONO_2 , NO_2 , N_3 , 및 NH_2 를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 알콕시, 알콕시알킬, O-알킬, S-알킬, N-알킬, O-알켄일, S-알켄일, N-알켄일, O-알킨일, S-알킨일, N-알킨일, O-알킬-O-알킬, 알킨일을 포함하지만 이에 제한되지 않되, 알킬, 알켄일 및 알킨일은 치환되거나 치환되지 않는 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알켄일 및 알킨일일 수 있다. 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 알카릴, 아랄킬, O-알카릴, 및 O-아랄킬을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 이들 2' 치환기는 하이드록실, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 나이트로(NO_2), 싸이올, 싸이오알콕시, 싸이오알킬, 할로젠, 알킬, 아릴, 알켄일, 및 알킨일에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 $\text{O}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m\text{CH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ONH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SCH}_3$, 및 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ON}[(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3]_2$ 를 포함하지만 이에 제한되지 않고, n 및 m은 독립적으로 1 내지 약 10이다. 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ('MOE'), $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{ON}(\text{CH}_3)_2$ ('DMAOE'), $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ('DMAEOE'), 및 $\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ ('NMA')을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0270] 특정 구현예에서, 비이환식 변형 당에 적합한 4' 위치의 치환기는 알콕시(예를 들어, 메톡시), 알킬, 및 마노하란(Manoharan) 등의 WO 2015/106128에 기재된 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 비이환식 변형 당에 적합한 5' 위치의 치환기는 메틸('Me')(R 또는 S), 바이닐, 및 메톡시를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 2', 4' 및 5' 위치에 대해 본원에 기재된 치환기는 당의 다른 특정 위치에 첨가될 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 치환기는 3' 말단 뉴클레오타이드상의 당의 3' 위치 또는 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 위치에 첨가될 수 있다. 특정 구현예에서, 비이환식 변형 당은 하나 초과와 비가교 당 치환기를 포함할 수 있다. 이러한 특정 구현예에서, 비이환식 변형 당 치환기는 (R 및 S 이성질체를 모두 포함하여) 5'-Me-2'-F, 5'-Me-2'-OMe를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 변형 당 치환기는 미가와(Migawa)

등의 WO 2008/101157 및 라지브(Rajeev) 등의 US2013/0203836에 기재된 것을 포함한다.

[0271]

특정 구현예에서, 변형 당은 이환식 당이다. 이환식 당은 두 개의 고리를 포함하는 변형 당이되, 제2 고리는 제1 고리의 원자 중 두 개를 연결하는 가교를 통해 형성되어 이환식 구조를 형성한다. 특정 구현예에서, 이환식 당은 푸라노실 고리의 두 원자를 가교하여 제2 고리를 형성하는 가교 치환기를 포함한다. 특정 구현예에서, 이환식 당은 푸라노실 모이어티를 포함하지 않는다. '이환식 뉴클레오사이드[bicyclic nucleoside, BNA]'는 이환식 당을 갖는 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 이환식 당은 4' 및 2' 푸라노스 고리 원자 사이에 가교를 포함한다. 특정 구현예에서, 이환식 당은 5' 및 3' 푸라노스 고리 원자 사이에 가교를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 라이보스 고리이다. 특정 구현예에서, 4'에서 2'로의 가교 치환기는 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2'('LNA'), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2'('ENA'), 4'-CH(CH₃)-O-2'(S 배열 내에 존재할 때 '제한된 에틸' 또는 'cEt'), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'('제한된 MOE' 또는 'cMOE') 및 이의 유사체(예를 들어, 미국 특허 제7,399,845호), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' 및 이의 유사체(예를 들어, 미국 특허 제8,278,283호), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' 및 이의 유사체(예를 들어, 미국 특허 제8,278,425호), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(예를 들어, 미국 특허 공개 제2004/0171570호), 4'-CH₂-N(R)-O-2'를 포함하지만 이에 제한되지 않되, R은 H, C₁-C₁₂ 알킬, 또는 보호기(예를 들어, 미국 특허 제7,427,672호), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(예를 들어, 문헌[Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134]), 및 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' 및 이의 유사체(예를 들어, 미국 특허 제8,278,426호)이다. 전술한 것 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다. 이환식 핵산 뉴클레오타이드의 제조를 교시하는 추가적인 대표적인 미국 특허 및 미국 특허 공개에는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제6,268,490호, 제6,525,191호, 제6,670,461호, 제6,770,748호, 제6,794,499호, 제6,998,484호, 제7,053,207호, 제7,034,133호, 제7,084,125호, 제7,399,845호, 제7,427,672호, 제7,569,686호, 제7,741,457호, 제8,022,193호, 제8,030,467호, 제8,278,425호, 제8,278,426호, 제8,278,283호, 제US2008/0039618호, 및 제US2009/0012281호, 제US2013/0190383호, 및 제WO2013/036868호. 전술한 이환식 뉴클레오사이드 중 임의의 것은 예를 들어, α-L-리보푸라노스 및 β-D-리보푸라노스를 포함하는 하나 이상의 입체화학적 당 구성을 갖도록 제조될 수 있다(예를 들어, 제WO99/14226호 참조). 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 특정된 이환식 뉴클레오사이드는 β-D 배열로 존재한다.

[0272]

특정 구현예에서, 변형 당은 당 대체물이다. 특정 구현예에서, 당 대체물은 예를 들어, 황, 탄소, 또는 질소 원자로 대체된 산소 원자를 갖는다. 이러한 특정한 구현예에서, 당 대체물은 또한 본원에 기재된 바와 같은 가교 및/또는 비가교 치환기를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 당 대체물은 다섯 개 이외의 원자를 갖는 고리를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 당 대체물은 펜토프라노실 당 대신에 사이클로뷰틸 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 당 대체물은 펜토프라노실 당 대신에 6원 고리를 포함한다. 특정 구현예에서, 당 대체물은 펜토프라노실 당 대신에 테트라하이드로피란(tetrahydropyran, THP)을 포함한다. 특정 구현예에서, 당 대체물은 펜토프라노실 당 대신에 모폴리노를 포함한다. 이러한 변형 당 구조의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허에는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 전술한 것 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제4,981,957호, 제5,118,800호, 제5,166,315호, 제5,185,444호, 제5,319,080호, 제5,359,044호, 제5,393,878호, 제5,446,137호, 제5,466,786호, 제5,514,785호, 제5,519,134호, 제5,567,811호, 제5,576,427호, 제5,591,722호, 제5,597,909호, 제5,610,300호, 제5,627,053호, 제5,639,873호, 제5,646,265호, 제5,658,873호, 제5,670,633호, 제5,700,920호, 제7,875,733호, 제7,939,677호, 제8,088,904호, 제8,440,803호, 및 제9,005,906호.

[0273]

일부 구현예에서, 당 대체물은 비환식 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 당 대체물은 잠금 해제된 핵산[unlocked nucleic acid, UNA]이다. UNA는 잠금 해제된 비환식 핵산이되, 당의 결합 중 임의의 것이 제거되어, 잠금 해제된 '당' 잔기를 형성한다. 일례에서, UNA는 C1'-C4' 사이의 결합이 제거된 단량체도 포괄한다(즉, C1'와 C4' 탄소 사이의 공유 탄소-산소-탄소 결합). 또 다른 예에서, 당의 C2'-C3' 결합(즉, C2'와 C3' 탄소 사이의 공유 탄소-탄소 결합)이 제거되었다. UNA 제조를 교시하는 대표적인 미국 간행물은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제8,314,227호, 및 미국 특허 공개 제2013/0096289호, 제2013/0011922호, 및 제2011/0313020호. 특정 구현예에서, 당 대체물은 마노하란(Manoharan) 등의 제US2013/130378호에 기재된 펩타이드 핵산[peptide nucleic acid, 'PNA'], 비환식 뷰틸 핵산(예를 들어, 문헌[Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865] 참조), 및 뉴클레오사이드 및

올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다. 변형 뉴클레오타이드에 사용될 수 있는 많은 다른 이환식 및 삼환식 당 및 당 대체물 고리계가 당업계에 알려져 있다.

[0274] 특정 양태에서, 본 개시는 적어도 하나의 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물에 관한 것이되, 이러한 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드는 정의된 패턴 또는 '당 모티프'로 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 영역을 따라 배열된 하나 이상의 유형의 변형 당 및/또는 비변형 당을 포함한다. 특정 경우에, 이러한 당 모티프는 본원에 기재된 당 변형 패턴 중 임의의 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0275] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 갭머(gapmer) 당 모티프를 포함한다. 갭머 올리고뉴클레오타이드는 두 개의 외부 '날개' 영역과 중앙 또는 내부 '갭' 영역을 갖는 영역을 포함하거나 이로 이루어진다. 갭 및 날개 영역은 인접 뉴클레오타이드의 서열을 형성하되, 각 날개의 뉴클레오타이드 당의 대부분은 갭의 뉴클레오타이드 당의 대부분과 상이하다. 특정 구현예에서, 날개 영역은 대부분의 변형 당을 포함하고 갭은 대부분의 비변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 갭의 뉴클레오타이드는 디옥시뉴클레오타이드이다. 갭머 당 모티프를 갖는 화합물은 예를 들어, 미국 특허 제8,790,919호에 기재되고, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0276] 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다는 삼중 당 모티프를 포함한다. 삼중 당 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 세 개의 연속 뉴클레오타이드에 세 개의 동일한 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 삼중체는 올리고뉴클레오타이드의 절단 부위 또는 그 근처에 존재한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 하나 초과와 삼중 당 모티프를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 삼중 당 모티프의 동일한 당 변형은 2'-F 변형이다. 삼중 당 모티프를 갖는 화합물은 예를 들어, 미국 특허 제10,668,170호에 개시되고, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0277] 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다는 사중 당 모티프를 포함한다. 사중 당 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 네 개의 연속 뉴클레오타이드에 네 개의 동일한 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 사중체는 절단 부위 또는 그 근처에 존재한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 하나 초과와 사중 당 모티프를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 사중 당 모티프의 동일한 당 변형은 2'-F 변형이다. 길이가 19개 내지 23개의 뉴클레오타이드인 이중 영역을 갖는 이중 가닥 화합물의 경우, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 절단 부위는 일반적으로 5' 말단에서 약 10, 11, 및 12 위치이다. 특정 구현예에서, 사중 당 모티프는 센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단의 제1 뉴클레오타이드부터 계산하거나, 센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서 이중 영역 내의 제1 쌍을 이루는 뉴클레오타이드부터 계산을 시작하여 센스 올리고뉴클레오타이드의 8, 9, 10, 11 위치, 9, 10, 11, 12 위치, 10, 11, 12, 13 위치, 11, 12, 13, 14 위치, 또는 12, 13, 14, 15 위치에 있다. 특정 구현예에서, 사중 당 모티프는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단의 제1 뉴클레오타이드부터 계산하거나, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서 이중 영역 내의 제1 쌍을 이루는 뉴클레오타이드부터 계산을 시작하여 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 8, 9, 10, 11 위치, 9, 10, 11, 12 위치, 10, 11, 12, 13 위치, 11, 12, 13, 14 위치, 또는 12, 13, 14, 15 위치에 있다. 절단 부위는 이중 가닥 화합물의 이중 영역의 길이에 따라 변할 수 있고 그에 따라 사중체의 위치도 변할 수 있다.

[0278] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 교대 당 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다는 교대 당 모티프를 포함한다. 교대 당 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 적어도 두 개의 상이한 당 변형을 포함하되, 제1 당 변형을 포함하는 하나 이상의 연속 뉴클레오타이드는 제2 당 변형을 포함하는 하나 이상의 연속 뉴클레오타이드 및 제3 당 변형 등을 포함하는 하나 이상의 연속 뉴클레오타이드와 번갈아 나타난다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오타이드에 대한 한 가지 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 'ABABABABAB...', 'AABBAABBAABB...', 'AABAABAABAAB', 'AAABAABAAB...', 'AAABBBAAABBB...', 또는 'ABCABCABCABC...' 등일 수 있다. 특정 구현예에서, 교대 당 모티프는 올리고뉴클레오타이드를 따라 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 인접 핵염기에 대해 반복된다. 특정 구현예에서, 교대 당 모티프는 두 개의 상이한 당 변형으로 구성된다. 특정 구현예에서, 교대 당 모티프는 2'-OMe 및 2'-F 당 변형을 포함한다.

[0279] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 각 뉴클레오타이드는 본원에 제공된 하나 이상의 당 변형으로 독립적으로 변형된다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 각 올리고뉴클레오타이드는 본원에 제공된 하나 이상의 당 모티프를 독립적으로 갖는다. 특정 구현예에서, 당 모티프를 함유하는 올리고뉴클레오타이드는 당 모티프를 포함하는 뉴클레오타이드 이외의 각 뉴클레오타이드가 당 변형을 포함한다는 점에서 완전히 변형된다.

[0280] 핵염기 변형 및 모티프

- [0281] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 핵염기를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 무염기 뉴클레오사이드라고 불리는 핵염기를 포함하지 않는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다.
- [0282] 특정 구현예에서, 변형 핵염기는 다음에서 선택된다. 5-치환 피리미딘, 6-아자피리미딘, 알킬 또는 알킬일 치환 피리미딘, 알킬 치환 퓨린, 및 N-2, N-6 및 O-6 치환 퓨린. 특정 구현예에서, 변형 핵염기는 다음에서 선택된다. 2-아미노프로필아데닌, 5-하이드록시메틸 사이토신, 5-메틸사이토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-N-메틸구아닌, 6-N-메틸아데닌, 2-프로필아데닌, 2-싸이오유라실, 2-싸이오타이민 및 2-싸이오사이토신, 5-프로필(C≡C-CH₃) 유라실, 5-프로필사이토신, 6-아조유라실, 6-아조사이토신, 6-아조타이민, 5-리보실유라실(슈도유라실), 4-싸이오유라실, 8-할로, 8-아미노, 8-싸이올, 8-싸이오알킬, 8-하이드록실, 8-아자 및 기타 8-치환 퓨린, 5-할로, 특히, 5-브로모, 5-트라이플루오로메틸, 5-할로유라실, 및 5-할로사이토신, 7-메틸구아닌, 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노아데닌, 7-테아자구아닌, 7-테아자아데닌, 3-테아자구아닌, 3-테아자아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 2-N-아이소뷰티릴구아닌, 4-N-벤조일사이토신, 4-N-벤조일유라실, 5-메틸 4-N-벤조일사이토신, 5-메틸 4-N-벤조일유라실, 범용 염기, 소수성 염기, 불규칙한 염기, 크기 연장 염기, 및 불소화 염기. 추가적인 변형 핵염기는 삼환식 피리미딘, 예컨대 1,3-디아자페녹사진-2-온, 1,3-디아자페노티아진-2-온, 및 9-(2-아미노에톡시)-1,3-디아자페녹사진-2-온(G-클램프)을 포함한다. 변형 핵염기는 또한 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 헤테로사이클, 예를 들어 7-테아자-아데닌, 7-테아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈으로 대체된 것들을 포함할 수 있다.
- [0283] 추가 핵염기는 이들 각각이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제3,687,808호, 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008], 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859], 문헌[Kroschwitz, J.L., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859], 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613], 문헌[Sanghvi, Y.S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302], 문헌[Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288], 문헌[Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443 (Chapters 6 and 15)]에 개시된 것을 포함한다.
- [0284] 앞서 언급된 특정 변형 핵염기 및 기타 변형 핵염기의 제조를 교시하는 간행물은, 이의 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 제2003/0158403호 및 제2003/0175906호, 미국 특허 제4,845,205호, 제5,130,302호, 제5,134,066호, 제5,175,273호, 제5,367,066호, 제5,432,272호, 제5,434,257호, 제5,457,187호, 제5,459,255호, 제5,484,908호, 제5,502,177호, 제5,525,711호, 제5,552,540호, 제5,587,469호, 제5,594,121호, 제5,596,091호, 제5,614,617호, 제5,645,985호, 제5,681,941호, 제5,811,534호, 제5,750,692호, 제5,948,903호, 제5,587,470호, 제5,457,191호, 제5,763,588호, 제5,830,653호, 제5,808,027호, 제6,005,096호, 제6,015,886호, 제6,147,200호, 제6,166,197호, 제6,166,199호, 제6,222,025호, 제6,235,887호, 제6,380,368호, 제6,528,640호, 제6,639,062호, 제6,617,438호, 제7,045,610호, 제7,427,672호, 및 제7,495,088호를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0285] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 영역을 따라 정의된 패턴 또는 모티프로 배열된 변형 및/또는 비변형 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 각 핵염기는 변형된다. 특정 구현예에서, 핵염기 중 어느 것도 변형되지 않는다. 특정 구현예에서, 각 퓨린 또는 각 피리미딘은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 아데닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 구아닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 타이민은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 유라실은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 사이토신은 변형된다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 사이토신 핵염기 중 일부 또는 전부는 5-메틸사이토신이다.
- [0286] 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 핵염기의 블록을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단의 세 개의 뉴클레오사이드 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단의 세 개의 뉴클레오사이드 내에 존재한다.
- [0287] 뉴클레오사이드 간 연결 변형 및 모티프

- [0288] 3'에서 5' 포스포다이에스터 연결은 자연적으로 발생하는 RNA 및 DNA의 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 변형된, 즉 비자연 발생 뉴클레오사이드 간 연결을 갖는다. 특정 비자연 발생 뉴클레오사이드 간 연결은 예컨대, 예를 들어, 향상된 세포 흡수, 표적 핵산에 대한 향상된 친화도, 및 핵산분해효소 존재 시 증가된 안정성과 같은 바람직한 특성을 부여할 수 있다. 대표적인 인 함유 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포트라이에스터, 알킬포스포네이트(예를 들어, 메틸포스포네이트), 포스포라미데이트, 및 포스포로싸이오에이트('P=S'), 및 포스포로다이싸이오에이트('HS-P=S')를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대표적인 비인 함유 뉴클레오사이드 간 연결기는 메틸렌메틸이미노($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$), 싸이오다이에스터, 싸이오노카바메이트($-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{NH})-\text{S}-$), 실록세인($-\text{O}-\text{SiH}_2-\text{O}-$), 및 N,N'-다이메틸하이드라진($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 인 함유 및 비인 함유 뉴클레오사이드 간 연결의 제조 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 중성 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포트라이에스터, 메틸포스포네이트, MMI(3'- $\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-5'$), 아마이드-3(3'- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-5'$), 아마이드-4(3'- $\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-5'$), 폼아세탈(3'- $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-5'$), 메톡시프로필, 및 싸이오폼아세탈(3'- $\text{S}-\text{CH}_2-\text{O}-5'$)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가의 중성 뉴클레오사이드 간 연결은 실록세인(다이알킬실록세인), 카복실레이트 에스터, 카복사마이드, 황화물, 설포네이트 에스터 및 아마이드를 포함하는 비이온성 결합을 포함한다(예를 들어, 문헌[Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65] 참조). 추가적인 중성 뉴클레오사이드 간 연결은 혼합된 N, O, S 및 CH_2 성분 부분을 포함하는 비이온성 연결을 포함한다.
- [0289] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 적어도 하나의 변형 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 올리고뉴클레오타이드의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 이중 가닥 화합물의 경우, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 이중 가닥 화합물의 센스 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 또는 두 올리고뉴클레오타이드 모두 내에 위치할 수 있다.
- [0290] 특정 구현예에서, 뉴클레오사이드 간 연결 변형은 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오사이드에서 발생할 수 있다. 특정 구현예에서, 뉴클레오사이드 간 연결 변형은 올리고뉴클레오타이드를 따라 교대 패턴으로 발생할 수 있다. 특정 구현예에서, 본질적으로 각각의 뉴클레오사이드 간 연결기는 포스페이트 뉴클레오사이드 간 연결($\text{P}=\text{O}$)이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드 간 연결기는 포스포로싸이오에이트($\text{P}=\text{S}$)이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드 간 연결기는 포스포로싸이오에이트 및 포스페이트 뉴클레오사이드 간 연결에서 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 각 올리고뉴클레오타이드상의 뉴클레오사이드 간 연결 변형의 패턴은 동일하다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 각 올리고뉴클레오타이드상의 뉴클레오사이드 간 연결 변형의 패턴은 상이하다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 6 내지 8개의 변형 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 6 내지 8개의 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 센스 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단과 3'-말단 중 하나 또는 둘 모두에 적어도 두 개의 변형 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단과 3'-말단 중 하나 또는 둘 모두에 적어도 두 개의 변형 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다.
- [0291] 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 돌출부 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 돌출부 영역에 포스포로싸이오에이트 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 돌출부 뉴클레오타이드를 돌출부 뉴클레오타이드 옆에 있는 쌍을 이루는 뉴클레오타이드와 연결하는 포스포로싸이오에이트 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오타이드 사이의 연결을 포함한다. 예를 들어, 말단 세 개의 뉴클레오사이드 사이에는 적어도 두 개의 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결이 있을 수 있고, 세 개의 뉴클레오사이드 중 두 개는 돌출부 뉴클레오사이드이며, 세 번째는 돌출부 뉴클레오사이드 옆에 쌍을 이루는 뉴클레오사이드이다. 이들 말단 세 개의 뉴클레오사이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단, 센스 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단, 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 있을 수 있다.
- [0292] 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 카이랄 중심을 갖는 하나 이상의 뉴클레오사이드 간 연결을 포

함한다. 대표적인 카이랄 뉴클레오사이드 간 연결은 알킬포스포네이트 및 포스포로싸이오에이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 카이랄 중심을 갖는 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드는 입체 무작위 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단으로서, 또는 특정 입체화학적 배열의 포스포로싸이오에이트 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단으로서 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드 집단은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하되, 모든 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결은 입체 무작위이다. 이러한 변형 올리고뉴클레오타이드는 각각의 포스포로싸이오에이트 연결의 입체화학적 배열을 무작위로 선택하는 합성 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 당업자가 잘 이해하는 바와 같이, 각각의 개별 올리고뉴클레오타이드 분자의 각각의 개별 포스포로싸이오에이트는 정의된 입체배열을 갖는다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단은 특정하고 독립적으로 선택되는 입체화학적 배열로 하나 이상의 특정 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 65%에 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 70%에 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 80%에 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 90%에 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 99%에 존재한다. 이러한 변형 올리고뉴클레오타이드의 풍부한 집단은 당업계에 알려진 합성 방법, 예를 들어, 문헌[Oka et al., JACS 125, 8307 (2003), Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014)], 및 제 W02017/015555호에 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단은 (Sp) 배열에서 적어도 하나의 포스포로싸이오에이트를 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단은 (Rp) 배열에서 적어도 하나의 포스포로싸이오에이트를 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다.

[0293] **접합기**

[0294] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 및 임의로 하나 이상의 접합기를 포함하거나 이로 이루어진다. 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 한쪽 또는 양쪽 끝 및/또는 임의의 내부 위치에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 접합기에 공유적으로 부착된다.

[0295] 특정 구현예에서, 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 한쪽 또는 양쪽 말단에 부착된 말단기이다. 이러한 특정 구현예에서, 말단기는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 부착된다. 이러한 특정 구현예에서, 말단기는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 말단기는 캡핑기, 포스페이트 모이어티, 보호기, 변형 또는 비변형 뉴클레오사이드, 및 돌출부와 같이 독립적으로 변형되거나 변형되지 않은 두 개 이상의 뉴클레오사이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0296] 특정 구현예에서, 접합기는 약동학, 약력학, 안정성, 활성, 반감기, 결합, 흡수, 조직 분포, 세포 분포, 세포 흡수, 전하 및 제거를 포함하지만 이에 제한되지 않는 부착된 올리고뉴클레오타이드의 하나 이상의 성질을 변형시킨다. 일부 구현예에서, 접합기는 예를 들어, 이러한 접합기가 없는 화합물과 비교하여, 선택되는 표적, 예를 들어, 분자, 세포 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관, 또는 신체의 영역에 대한 화합물의 친화도를 향상시킨다. 특정 구현예에서, 접합기는 부착된 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드의 검출을 가능하게 하는 형광단 또는 리포터기에 새로운 특성을 부여한다.

[0297] 특정 구현예에서, 접합기는 인터칼레이터, 리포터 분자, 폴리아민, 폴리아마이드, 펩타이드, 탄수화물, 비타민 모이어티, 폴리에틸렌 글리콜, 싸이오에터, 폴리에터, 콜레스테롤, 싸이오콜레스테롤, 콜산 모이어티, 폴레이트, 지질, 인지질, 비오틴, 페나진, 페난트리딘, 안트라퀴논, 아다만탄, 아크리딘, 플루오레신, 로다민, 쿠마린, 형광단, 및 염료를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0298] 특정 구현예에서, 접합기는 원료의약품, 예를 들어, 아스피린, 와파린, 페닐뷰타존, 이부프로펜, 수프로펜, 펜부펜, 케토프로펜, (S)-(+)-프라노프로펜, 카프로펜, 단실사코신, 2,3,5-트라이아이오도벤조산, 핑골리모드, 플루페남산, 폴린산, 벤조싸이아디아자이드, 클로로싸이아자이드, 디아제핀, 인도-메티신, 바비투레이트, 세팔로스포린, 설파제, 항당뇨병제, 항균제, 또는 항생제를 포함한다.

[0299] 특정 구현예에서, 접합기는 표적화 모이어티이다. 특정 구현예에서, 표적화 모이어티는 렉틴, 당단백질, 지질, 단백질, 펩타이드, 펩타이드 모방체, 수용체 리간드, 항체, 갑상선 자극 호르몬, 멜라노트로핀, 계면활성제 단

백질 A, 탄수화물, 탄수화물 유도체, 변형 탄수화물, 탄수화물 클러스터, 다당류, 변형 다당류, 또는 다당류 유도체, 뮤신 탄수화물, 다가 유당, 다가 갈락토스, N-아세틸갈락토사민(GalNAc), N-아세틸글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 글리코실화된 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루탐산, 폴리아스파테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 염산, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴, 또는 RGD 펩타이드 또는 RGD 펩타이드 모방체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0300] 특정 구현예에서, 접합기는 다음 참조에 기재된 접합기 예컨대 콜레스테롤(예를 들어, 문헌[Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556]), 콜산(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053-1060]), 싸이오에터, 예를 들어, 헥실-S-트라이틸싸이올(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Ann. NY. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3:2765-2770]), 싸이오콜레스테롤(예를 들어, 문헌[Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538]), 지방족 사슬, 예를 들어, 도-데칸-다이올 또는 운데실 잔기(예를 들어, 문헌[Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10:1111-1118], 문헌[Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327-330], 문헌[Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49-54]), 인지질, 예를 들어, 다이헥사데실-라세미-글리세롤 또는 트라이에틸-암모늄 1,2-다이-O-헥사데실-라세미-글리세로-3-H-포스포네이트(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654], 문헌[Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973]), 아다만탄 아세트산(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654]), 팔미틸(예를 들어, 문헌[Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237]), 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카보닐옥시콜 스테롤 모이어티(예를 들어, 문헌[Crooke et al. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937]), 토포페롤(예를 들어, 문헌[Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220] 및 문헌[Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16:734-740]), GalNAc 및 다른 탄수화물(예를 들어, 문헌[Maier et al., Bioconjugate Chemistry, 2003, 14, 18-29], 문헌[Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808], 제W02009/073809호 및 미국 특허 제8,106,022호, 제8,450,467호 및 제8,828,957호, 및 제W02014/179445호, 제W02014/179620호 및 미국 특허 제9,127,276호, 제9,181,549호, 및 제10,844,379호)를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않고, 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0301] 접합기는 접합 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 사슬 구조, 예컨대 하이드로카빌 사슬, 또는 반복 단위의 올리고머 또는 이러한 반복 단위의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 알킬, 아미노, 옥소, 아마이드, 이황화물, 폴리에틸렌 글리콜, 에터, 싸이오에터, 및 하이드록실아미노에서 선택되는 하나 이상의 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 적어도 하나의 인 기 [phosphorus group]를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 적어도 하나의 포스페이트 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 적어도 하나의 중성 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 피롤리딘, 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산[8-amino-3,6-dioxaoctanoic acid, ADO], 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥세인-1-카복실레이트[succinimidyl 4-(N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate, SMCC] 및 6-아미노헥세인 산(AHEX 또는 AHA)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 접합 링커는 치환 또는 비치환 C₁-C₁₀ 알킬, 치환 또는 비치환 C₂-C₁₀ 알켄일, 또는 치환 또는 비치환 C₂-C₁₀ 알킨일을 포함하지만 이에 제한되지 않되, 바람직한 치환기의 비제한적 목록은 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 나이트로, 싸이올, 싸이오알콕시, 할로젠, 알킬, 아릴, 알켄일, 및 알킨일을 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 1개 내지 10개의 링커-뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 이러한 링커-뉴클레오사이드는 변형 또는 비변형 뉴클레오사이드일 수 있다. 링커-뉴클레오사이드가 표적 조직에 도달한 후 화합물에서 절단되는 것이 일반적으로 바람직하다. 따라서, 본원의 링커-뉴클레오사이드는 절단성 결합을 통해 서로 연결될 수 있고 화합물의 나머지에도 연결될 수 있다. 본원에서, 링커-뉴클레오사이드는 올리고뉴클레오타이드의 일부로 간주되지 않는다. 따라서, 화합물이 지정된 수 또는 범위의 연결된 뉴클레오사이드 및/또는 기준 핵산에 대해 지정된 상보성 백분율로 구성된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고 화합물이 또한 링커-뉴클레오사이드를 포함하는 접합 링커를 포함하는 접합기를 포함하는 구현예에서, 이러한 링커-뉴클레오사이드는 올리고뉴클레오타이드의 길이로 계산되지 않고 기준 핵산에 대한 올리고뉴클레오타이드의 상보성 백분율을 결정하는 데 사용되지 않는다.

[0302] 특정 구현예에서, 접합기 및 접합 링커뿐만 아니라 다른 변형은 다음 참조에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 미국 특허 제5,994,517호, 미국 특허 제6,300,319호, 미국 특허 제6,660,720호, 미국 특허 제6,906,182호, 미국 특허 제7,262,177호, 미국 특허 제7,491,805호, 미국 특허 제8,106,022호, 미국 특허 제7,723,509호, 미국 특허 제9,127,276호, 미국 특허 제2006/0148740호, 미국 특허 제2011/0123520호, 제

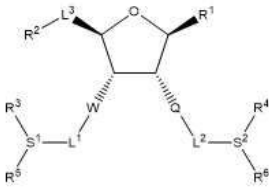
WO2013/033230호, 제WO2012/037254호, 문헌[Biessen et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852], 문헌[Lee et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, 19, 2494-2500], 문헌[Rensen et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584], 문헌[Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808], 문헌[Slidregt et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618], 문헌[Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770], 문헌[Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514], 문헌[Connolly et al., J Biol Chem, 1982, 257, 939-945], 문헌[Pavia et al., Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548], 문헌[Lee et al., Biochem, 1984, 23, 4255-4261], 문헌[Lee et al., Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328], 문헌[Toyokuni et al., Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676], 문헌[Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546], 문헌[Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770], 문헌[Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490], 문헌[Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765], 문헌[Kato et al., Glycohiol, 2001, 11, 821-829], 문헌[Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584], 문헌[Lee et al., Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43], 문헌[Westerlind et al., Glycoconj J, 2004, 21, 227-241], 문헌[Lee et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135], 문헌[Maierhofer et al., Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676], 문헌[Khorev et al., Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231], 문헌[Lee et al., Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500], 문헌[Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46], 문헌[Pujol et al., Angew Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448], 문헌[Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852], 문헌[Slidregt et al., J Med Chem, 1999, 42, 609-618], 문헌[Rensen et al., J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808], 문헌[Rensen et al., Arterioscler Thromb Vase Biol, 2006, 26, 169-175], 문헌[van Rossenberg et al., Gene Ther, 2004, 11, 457-464], 문헌[Sato et al., JAm Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022], 문헌[Lee et al., J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571], 문헌[Biessen et al., FASEB J, 2000, 14, 1784-1792], 문헌[Rajur et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940], 문헌[Duff et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321], 문헌[Maier et al., Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29], 문헌[Jayaprakash et al., Org Lett, 2010, 12, 5410-5413], 문헌[Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128], 문헌[Merwin et al., Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620], 문헌[Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281], 국제 출원 제 WO1998/013381호, 제WO2011/038356호, 제WO1997/046098호, 제WO2008/098788호, 제WO2004/101619호, 제WO2012/037254호, 제WO2011/120053호, 제WO2011/100131호, 제WO2011/163121호, 제WO2012/177947호, 제WO2013/033230호, 제WO2013/075035호, 제WO2012/083185호, 제WO2012/083046호, 제WO2009/082607호, 제WO2009/134487호, 제WO2010/144740호, 제WO2010/148013호, 제WO1997/020563호, 제WO2010/088537호, 제WO2002/043771호, 제WO2010/129709호, 제WO2012/068187호, 제WO2009/126933호, 제WO2004/024757호, 제WO2010/054406호, 제WO2012/089352호, 제WO2012/089602호, 제WO2013/166121호, 제WO2013/165816호, 미국 특허 제4,751,219호, 제7,582,744호, 제8,552,163호, 제8,137,695호, 제6,908,903호, 제6,383,812호, 제7,262,177호, 제6,525,031호, 제5,994,517호, 제6,660,720호, 제6,300,319호, 제7,723,509호, 제8,106,022호, 제7,491,805호, 제7,491,805호, 제8,541,548호, 제8,344,125호, 제8,313,772호, 제8,349,308호, 제8,450,467호, 제8,501,930호, 제8,158,601호, 제7,262,177호, 제6,906,182호, 제6,620,916호, 제8,435,491호, 제8,404,862호, 제7,851,615호, 공개된 미국 특허 출원 공개 제US2011/0097264호, 제US2011/0097265호, 제US2013/0004427호, 제US2003/0119724호, 제US2011/0207799호, 제US2012/0035115호, 제US2012/0230938호, 제US2005/0164235호, 제US2006/0183886호, 제US2012/0136042호, 제US2012/0095075호, 제US2013/0109817호, 제US2006/0148740호, 제US2008/0206869호, 제US2012/0165393호, 제US2012/0101148호, 제US2013/0121954호, 제US2011/0123520호, 제US2003/0077829호, 제US2008/0108801호, 및 제US2009/0203132호. 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0303] 특정 표적화 모이어티

[0304] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합기는 표적화 모이어티이다. 특정 구현예에서, 표적화 모이어티는 하나 이상의 GalNAc를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 푸라노스 고리의 하나 이상의 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 푸라노스 고리의 2' 또는 3' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드의 하위 단위이다. 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드 당이다. 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 섀스 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드 당이다. 특정 구현예에서, 화합물, 올리고뉴클레오타이드, 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 다음의 화학식을 갖는 하나 이상의 하위 단위, 또는

이의 염, 용매화물, 또는 수화물을 포함한다.

[화학식 IX]



화학식 IX에서

R^1 은 H, 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 유라실, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 핵염기 등배 전자체이고,

R^2 는 올리고뉴클레오타이드 서열, 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 화합물이고,

L^1 은 알킬, 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고,

L^2 는 알킬, 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고,

L^3 은 결합, 포스포다이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아마이드, 역아마이드, 카바메이트, 카보네이트, 요소, O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, 치환된 N기, 알킬, 알켄일, 디엔일, 알킨일, 헤테로 알킬, 또는 포스페이트이고,

R^3 은 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고,

R^4 는 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_k-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고,

R^5 는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고,

R^6 은 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고,

W 및 Q는 각각 독립적으로 O, NH, CH₂, 또는 CH₂O이고,

S^1 및 S^2 는 각각 독립적으로 C(R^7) 또는 N이되, R^7 의 각 경우는 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로젠이고,

j는 1부터 10까지의 정수이고,

k는 1부터 10까지의 정수이고,

m은 1부터 10까지의 정수이고,

n은 1부터 10까지의 정수이다.

특정 구현예에서, R^3 , R^4 , R^5 , 및 R^6 은 동일하다. 특정 구현예에서, R^3 , R^5 , 및 R^6 은 동일하다. 특정 구현예에서, R^3 또는 R^4 는 H이다.

특정 구현예에서, L^1 및 L^2 는 동일하다.

특정 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 알킬이고, R^3 은 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R^4 는 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_k-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알

킬-O-GalNAc이고, R^5 는 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^6 은 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이다.

[0326] 특정 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 알킬- $C(=O)-NH-알킬$ 이고, R^3 은 H, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^4 는 H, $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_k-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^5 는 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^6 은 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이다.

[0327] 특정 구현예에서, R^4 는 H이다.

[0328] 특정 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 알킬이고, R^3 은 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^4 는 H이고, R^5 는 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^6 은 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이다.

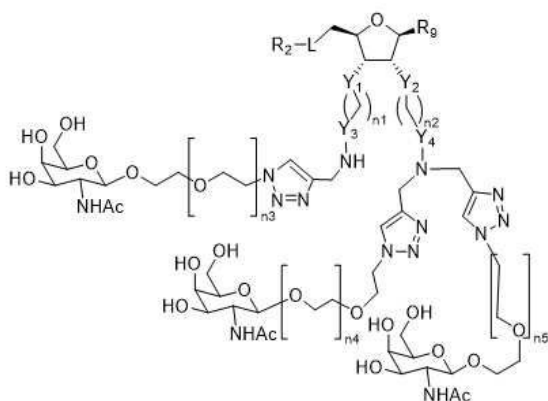
[0329] 특정 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 알킬- $C(=O)-NH-알킬$ 이고, R^3 은 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^4 는 H이고, R^5 는 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^6 은 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$, 또는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이다.

[0330] 특정 구현예에서, R^3 은 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$ 이고, R^4 는 H이고, R^5 는 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$ 이고, R^6 은 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$ 이다.

[0331] 특정 구현예에서, R^3 은 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^4 는 H이고, R^5 는 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이고, R^6 은 $-C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc$ 이다.

[0332] 특정 구현예에서, 화합물, 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 올리고뉴클레오타이드는 다음의 화학식을 갖는 하나 이상의 하위 단위, 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물을 포함한다.

[0333] [화학식 X]



[0334] ...

[0335] 화학식 X에서

[0336] R^9 는 H, 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 또는 유라실, 또는 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 또는 유라실이고, 각각은 보호기[Protecting Group, PG], 변형 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로

치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 또는 핵염기 등배 전자체를 포함하고,

[0337] L은 결합, 포스포다이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아마이드, 역아마이드, 카바메이트, 카보네이트, 요소, 알킬, 또는 헤테로알킬이고,

[0338] R^2 는 올리고뉴클레오타이드 서열, 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 화합물이고,

[0339] Y_1 은 O, CH_2 , CH_2O , 또는 임의로 치환된 NH이고,

[0340] Y_2 는 O, CH_2 , CH_2O , 또는 임의로 치환된 NH이고,

[0341] Y_3 은 CO, SO_2 , $P(O)O$, $CH_2-O-C(O)$, $CH_2-NH-C(O)$, $CH_2-NH-SO_2$, 또는 CH_2 이고,

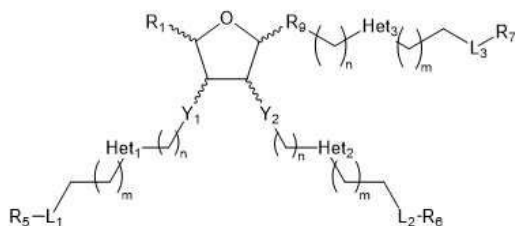
[0342] Y_4 는 CO, SO_2 , $P(O)O$, $CH_2-O-C(O)$, $CH_2-NH-C(O)$, $CH_2-NH-SO_2$, 또는 CH_2 이고,

[0343] n_2 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

[0344] 각각의 n_1 , n_3 , n_4 및 n_5 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0345] 특정 구현예에서, 화합물, 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 올리고뉴클레오타이드는 다음의 화학식을 갖는 하나 이상의 하위 단위, 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물을 포함한다.

[0346] [화학식 XI]



[0347]

[0348] 화학식 XI에서

[0349] 각각의 n 은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

[0350] 각각의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

[0351] 각각의 o 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

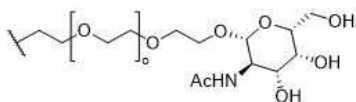
[0352] 각각의 L_1 , L_2 , 및 L_3 은 독립적으로 부재하거나, $C(=O)$, 또는 $C(=O)NH$ 이고,

[0353] 각각의 Y_1 은 독립적으로 O, $CH(R^a)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NH, 치환된 N기, $NHC(=O)$, $C(=O)NH$, $P(=O)_2-O-$, $P(=O)(=S)-O$, $P(=S)_2-O$, $-O-P(=O)_2-O-$, $-O-P(=O)(=S)-O-$, $-O-P(=S)_2-O-$, $-O-P(=O)_2-$, $-O-P(=O)(=S)-$, $-O-P(=S)_2-$ 이고,

[0354] 각각의 Y_2 는 독립적으로 O, $CH(R^b)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NH, 치환된 N기, $NHC(=O)$, $C(=O)NH$, $P(=O)_2-O-$, $P(=O)(=S)-O$, $P(=S)_2-O$, $-O-P(=O)_2-O-$, $-O-P(=O)(=S)-O-$, $-O-P(=S)_2-O-$, $-O-P(=O)_2-$, $-O-P(=O)(=S)-$, $-O-P(=S)_2-$ 이고,

[0355] 각각의 Het₁, Het₂, 및 Het₃은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고,

[0356] R^1 은 결합, 포스포다이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아마이드, 역아마이드, 카바메이트, 카보네이트, 요소, 알킬, 또는 헤테로알킬에 의해 연결된 올리고뉴클레오타이드 서열, 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 화합물이고,



[0357] 각각의 R_5 , R_6 , 및 R_7 은 독립적으로 이고,

[0358] R_9 는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고,

[0359] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c , 또는 SR^c 이고,

[0360] 각각의 R^b 는 독립적으로 H, 알킬, 할로, OR^c , 또는 SR^c 이고,

[0361] 각각의 R^c 는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0362] 특정 구현예에서, R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R' 는 SH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 XII이고 R' 는 OH이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 XII이고 R' 는 SH이다.

[0363] 특정 구현예에서, 하위 단위는 화학식 I 내지 VIII 및 XII 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물에서 선택되며, R 은 5' 뉴클레오사이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R' 는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R' 는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R' 는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R' 는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R' 는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R' 는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R' 는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R' 는 S이다. 특정 구현예에서, 하위 단위는 화학식 XII 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물이 되, R 은 5' 뉴클레오사이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 XII이고 R' 는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 XII이고 R' 는 S이다.

[0364] 표적 핵산 및 표적 영역

[0365] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 표적 핵산에 상보적인 영역을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 포함

하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 내인성 RNA 분자이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 단백질을 암호화한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 비코딩이다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산은 mRNA 및 인트론, 엑손 및 비번역 영역을 포함하는 전-mRNA에서 선택된다. 특정 구현예에서, 표적 RNA는 mRNA이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 전-mRNA이다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 영역은 완전히 엑손 내에 있다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 영역은 완전히 인트론 내에 있다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론/엑손 접합에 걸쳐 있다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론 내에 적어도 50% 존재한다.

[0366] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 CFB 핵산과 혼성화된다. 혼성화의 가장 일반적인 기전은 핵산 분자의 상보적인 핵염기 사이의 수소 결합을 포함한다. 혼성화는 다양한 조건에서 발생할 수 있다. 혼성화 조건은 서열 의존적이고 혼성화될 핵산 분자의 성질과 구성에 의해 결정된다. 서열이 표적 핵산에 특이적으로 혼성화되는지 여부를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 CFB 핵산과 특이적으로 혼성화된다.

[0367] CFB를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유전자은행 수탁 번호 NM_001710.6(본원에 서열 번호 1로 포함됨), 유전자은행 수탁 번호 NC_000006.12의 뉴클레오타이드 31946095 내지 31952084(본원에 서열 번호 2로 포함됨), 유전자은행 수탁 번호 NM_001710.6(본원에 서열 번호 3으로 포함됨), 및 유전자은행 수탁 번호 NT_113891.3의 뉴클레오타이드 3423522 내지 3429511(본원에 서열 번호 4로 포함됨).

[0368] 상보성

[0369] 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 특정 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 부분에 대해 정의된 상보성 백분율을 가질 수 있다. 비상보적 핵염기는 올리고뉴클레오타이드가 핵산, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 부분에 특이적으로 혼성화할 수 있는 상태로 유지될 경우 허용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분에 적어도 또는 최대 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상보적이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분에 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95%, 95% 내지 100%, 또는 이들 범위 사이의 임의의 수로 상보적이다. 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분과 올리고뉴클레오타이드의 상보성 백분율은 통상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드의 20개의 핵염기 중 18개가 표적 영역에 상보적이므로 특이적으로 혼성화하는 올리고뉴클레오타이드는 90% 상보성을 나타낼 것이다. 이 예에서, 나머지 비상보적 핵염기는 상보적 핵염기와 클러스터링되거나 산재될 수 있으며 서로에 또는 상보적 핵염기에 인접할 필요는 없다. 따라서, 표적 핵산과 완전한 상보성을 갖는 두 개의 영역이 측면에 있는 네 개의 비상보적 핵염기를 갖는 길이가 18개의 핵염기인 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산과 77.8%의 전체 상보성을 가질 것이다. 표적 핵산의 영역, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분과 올리고뉴클레오타이드의 상보성 백분율은 당업계에 알려진 BLAST 프로그램(기본적인 국소 정렬 검색 도구)을 사용하여 일상적으로 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분에 완전히 상보적(즉, 100% 상보적)이다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 특정 부분에 완전히 상보적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, '완전히 상보적인'은 올리고뉴클레오타이드의 각 핵염기가 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 특정 부분의 상응하는 핵염기와 상보적임을 의미한다. 예를 들어, 20개의 핵염기 올리고뉴클레오타이드는, 화합물에 완전히 상보적인 표적 핵산의 상응하는 20개의 핵염기 부분이 존재하는 한, 400개의 핵염기 길이인 표적 서열에 완전히 상보적이다. '완전히 상보적인'은 또한 제1 및/또는 제2 핵산의 특정 부분과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 30개의 핵염기 올리고뉴클레오타이드의 20개의 핵염기 부분은 400개의 핵염기 길이인 표적 서열의 20개의 핵염기 영역에 '완전히 상보적'일 수 있다. 30개의 핵염기 화합물의 20개의 핵염기 부분은, 표적 서열이 상응하는 20개의 핵염기 부분을 갖는 경우, 표적 서열에 완전히 상보적이되, 각 핵염기는 화합물의 20개의 핵염기 부분에 상보적이다. 동시에, 전체 30개의 핵염기 화합물은, 화합물의 나머지 10개의 핵염기도 표적 서열에 상보적인지 여부에 따라, 표적 서열에 완전히 상보적일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

[0370] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분에 비해 하나 이상의 불일치 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 길이가 최대 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 핵염기이거나 그 길이인 본원에 기재된 올리고뉴클레오타이드는 표적

핵산 또는 이의 특정 부분에 대해 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 비상보적 핵염기(들)를 포함한다. 특정 구현예에서, 길이가 최대 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 핵염기이거나 그 길이인 본원에 기재된 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 특정 부분에 비해 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 비상보적 핵염기(들)를 포함한다. 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14에 존재한다. 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에서 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12, 13 또는 14에 존재한다. 특정 구현예에서, 불일치는 표적 핵산상의 상응하는 핵염기와 위블 염기쌍[wobble base pair]을 형성한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 불일치는 하이포잔틴(이노신의 핵염기) 및 유라실(I:U 염기쌍), 구아닌 및 유라실(G:U 염기쌍), 하이포잔틴 및 아데닌(I:A 염기쌍), 및 하이포잔틴 및 사이토신(I:C 염기쌍)에서 선택되는 위블 염기쌍을 형성한다. 따라서, 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드상의 불일치 핵염기는 하이포잔틴, 구아닌, 또는 유라실을 포함한다.

[0371] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 부분에 상보적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, '부분'은 핵산 영역 내의 정의된 수의 인접 핵염기를 지칭한다. '부분'은 또한 올리고뉴클레오타이드의 인접 핵염기의 정의된 수를 지칭할 수 있다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 8개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 9개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 10개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 11개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 12개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 13개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 14개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 15개의 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 16개의 핵염기 부분에 상보적이다. 또한, 핵산의 적어도 9, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23개 이상의 핵염기 부분, 또는 이들 값 중 임의의 두 개에 의해 정의된 범위에 상보적인 올리고뉴클레오타이드가 고려된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 센스 올리고뉴클레오타이드의 부분은 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 센스 올리고뉴클레오타이드의 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기 부분은 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 동일한 길이의 부분과 비교된다.

[0372] 동일성

[0373] 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 또한 특정 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 특정 부분에 대해 정의된 동일성 백분율을 가질 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 만약 올리고뉴클레오타이드가 동일한 핵염기 쌍 형성 능력을 가질 경우, 이는 본원에 개시된 서열과 동일하다. 예를 들어, 개시된 RNA 서열에서 유라실 대신 타이미딘을 함유하는 DNA는 유라실과 타이미딘 둘 다 아데닌과 쌍을 이루기 때문에 RNA 서열과 동일한 것으로 간주된다. 본원에 기재된 화합물뿐만 아니라 본원에 제공된 화합물에 비해 비동일성인 염기들을 갖는 화합물의 단축형 및 연장형 형태들 또한 고려된다. 비동일성 염기들은 서로 인접하거나 화합물 전체에 걸쳐 분산될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드의 동일성 백분율은 비교되는 서열에 대해 동일한 염기 쌍 형성을 갖는 염기들의 수에 따라 계산된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 부분은 본원에 개시된 하나 이상의 핵산, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 부분과 동일하거나 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 올리고뉴클레오타이드는 특정 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 부분과 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하거나, 이러한 값 사이의 임의의 백분율이다.

[0374] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 불일치 핵염기를 가질 수 있다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에서 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12, 13 또는 14에 존재한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19,

20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 센스 올리고뉴클레오타이드의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다.

[0375] **약학적 조성물 및 제형**

[0376] 본원에 기재된 화합물은 약학적 조성물 또는 제형의 제조를 위해 약학적으로 허용되는 활성 또는 불활성 물질과 혼합될 수 있다. 조성물 및 약학적 조성물의 제형화 방법은 수많은 기준에 따라 달라지고, 이 기준은, 투여 경로, 질환 정도, 또는 투여될 용량을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예는 하나 이상의 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용되는 적합한 희석제 또는 담체를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균 생리식염수를 포함한다. 특정 구현예에서, 이러한 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균 생리식염수로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 염수는 약학적 등급의 염수이다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균수를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나의 화합물 및 멸균수로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균수는 약학적 등급의 물이다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 인산 완충 생리식염수[phosphate-buffered saline, PBS]를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나의 화합물 및 멸균 PBS로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 PBS는 약학적 등급의 PBS이다.

[0377] CFB를 표적으로 하는 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용되는 적합한 희석제 또는 담체와 화합물을 조합함으로써 약학적 조성물에 활용될 수 있다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 희석제는 물, 예컨대, 적합한 주사용 멸균수이다. 따라서, 일 구현예에서, CFB에 표적화된 화합물 및 약학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 기재된 방법에 이용된다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 희석제는 물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 제공된 하나 이상의 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0378] 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스터, 또는 이와 같은 에스터의 염, 또는 인간을 포함하는 동물에게 투여 시, (직접적으로 또는 간접적으로) 생물학적 활성 대사물 또는 염의 잔류물을 제공할 수 있는 임의의 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 따라서, 예를 들어, 본 개시는 또한 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 이러한 전구약물의 약학적으로 허용되는 염, 및 기타 생물학적 균등물에 관한 것이다. 약학적으로 허용되는 적합한 염은 소듐 및 포타슘 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 전구약물은 활성 화합물을 형성하기 위해 신체 내의 내인성 핵산분해효소에 의해 절단된 화합물의 하나 또는 둘 모두의 말단에서 추가 뉴클레오사이드의 혼입을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 더 포함한다.

[0379] 본원에 기재된 실시예 및 구현예가 단지 설명을 목적으로 하는 것이고 이의 관점에서 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제안될 것이며 본 출원의 사상 및 이해의 범위 및 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0380] **추가적인 구현예**

[0381] 특정 구현예는 다음의 구현예 1 내지 구현예 97을 포함한다.

[0382] 구현예 1. 서열 번호 11-44 또는 96-102의 핵염기 서열 중 어느 하나의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 또는 적어도 20개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

[0383] 구현예 2. 서열 번호 11-44 또는 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

- [0384] 구현예 3. 서열 번호 11-44 및 96-102 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.
- [0385] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 서열 번호 1 또는 3의 핵염기 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 상보적인, 화합물.
- [0386] 구현예 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함하는, 화합물.
- [0387] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 이중 가닥인 화합물.
- [0388] 구현예 7. 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 임의의 것의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 또는 적어도 20개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.
- [0389] 구현예 8. 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.
- [0390] 구현예 9. 서열 번호 11-110 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.
- [0391] 구현예 10. 구현예 7 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 그 길이에 걸쳐 서열 번호 1 또는 3의 핵염기 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 상보성 또는 동일성을 갖는, 화합물.
- [0392] 구현예 11. 구현예 7 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 길이가 동일한 서열 번호 1 또는 3의 핵염기 서열의 영역에 대해 적어도 한 개, 적어도 두 개, 또는 적어도 세 개의 불일치를 갖는, 화합물.
- [0393] 구현예 12. 구현예 7 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 사이의 상보성 영역은 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인, 화합물.
- [0394] 구현예 13. 구현예 7 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 사이의 상보성 영역은 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인, 화합물.
- [0395] 구현예 14. 구현예 7 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 사이의 상보성 영역은 길이가 21개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인, 화합물.
- [0396] 구현예 15. 구현예 7 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인, 화합물.
- [0397] 구현예 16. 구현예 7 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함하는, 화합물.
- [0398] 구현예 17. 구현예 7 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당, 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함하는, 화합물.
- [0399] 구현예 18. 구현예 5, 16 또는 17 중 어느 하나에 있어서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결인, 화합물.
- [0400] 구현예 19. 구현예 18에 있어서, 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결은 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 있거나 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있는, 화합물.
- [0401] 구현예 20. 구현예 5, 16 또는 17 중 어느 하나에 있어서, 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당에서 선택

되는 변형을 포함하는, 화합물.

[0402] 구현예 21. 구현예 20에 있어서, 변형 당은 2'-F 변형을 포함하는, 화합물.

[0403] 구현예 22. 구현예 20에 있어서, 변형 당은 2'-OMe 변형을 포함하는, 화합물.

[0404] 구현예 23. 구현예 7 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드는 변형 당을 포함하는, 화합물.

[0405] 구현예 24. 구현예 7 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드는 변형 당을 포함하는, 화합물.

[0406] 구현예 25. 구현예 23 또는 24에 있어서, 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당 또는 이들의 조합에서 선택되는 변형을 포함하는, 화합물.

[0407] 구현예 26. 구현예 25에 있어서, 변형 당은 LNA, cEt, 2'-MOE, 2'-F, 2'-OMe, 및 2'-디옥시, 또는 이들의 조합에서 선택되는 변형을 포함하는, 화합물.

[0408] 구현예 27. 구현예 23에 있어서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 열 개 이하의 2'-F 당 변형을 포함하는, 화합물.

[0409] 구현예 28. 구현예 24에 있어서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 다섯 개 이하의 2'-F 당 변형을 포함하는, 화합물.

[0410] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 접합기를 포함하는 화합물.

[0411] 구현예 30. 구현예 29에 있어서, 접합기는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착되는, 화합물.

[0412] 구현예 31. 구현예 29 또는 30에 있어서, 접합기는 표적화 모이어티를 포함하는, 화합물.

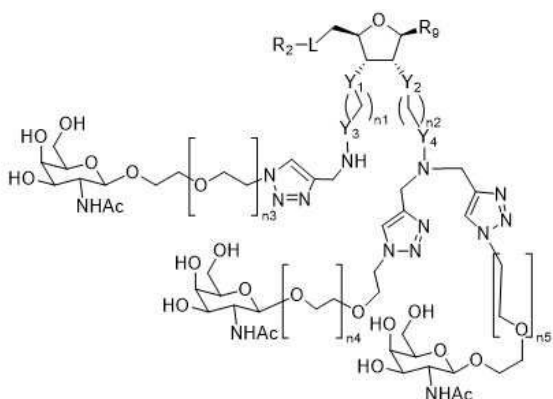
[0413] 구현예 32. 구현예 31에 있어서, 표적화 모이어티는 하나 이상의 GalNAc를 포함하는, 화합물.

[0414] 구현예 33. 구현예 32에 있어서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드인, 화합물.

[0415] 구현예 34. 구현예 32 또는 33에 있어서, 하나 이상의 GalNAc는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드의 리보실 고리의 2' 또는 3' 위치에 부착되는, 화합물.

[0416] 구현예 35. 구현예 34에 있어서, 5' 뉴클레오사이드는 다음의 화학식을 갖고,

[0417] [화학식 X]



[0418]

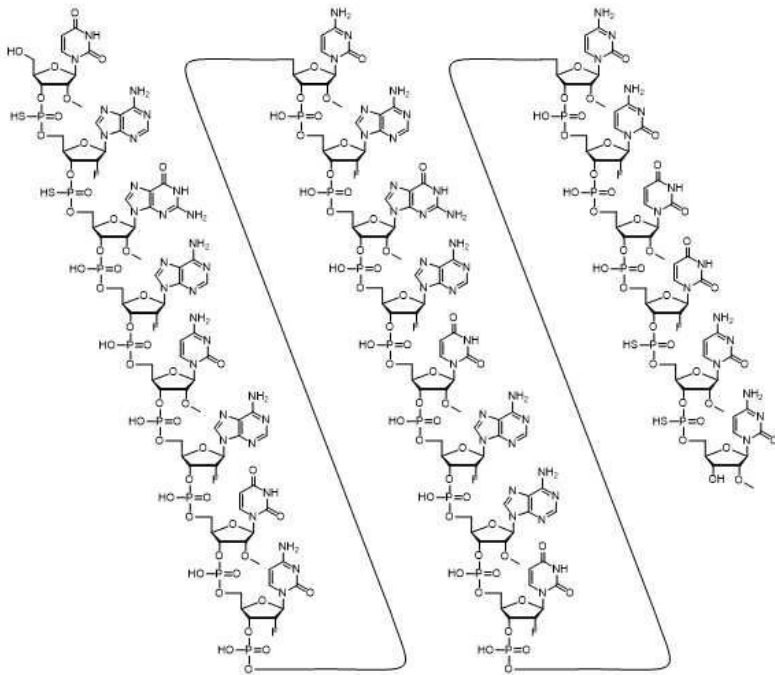
[0419] 화학식 X에서

[0420] R^9 는 H, 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 또는 유라실, 또는 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 또는 유라실이고, 각각은 보호기[PG], 변형 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 또는 핵염기 등배 전자체를 포함하고,

[0421] L은 결합, 포스포다이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아마이드, 역아마이드, 카바메이트, 카보네이트, 요소, 알킬, 또는 헤테로알킬이고,

- [0422] R^2 는 올리고뉴클레오타이드 서열 또는 변형 올리고뉴클레오타이드이고,
- [0423] Y_1 은 O, CH_2 , CH_2O , 또는 임의로 치환된 NH이고,
- [0424] Y_2 는 O, CH_2 , CH_2O , 또는 임의로 치환된 NH이고,
- [0425] Y_3 은 CO, SO_2 , $P(O)O$, $CH_2-O-C(O)$, $CH_2-NH-C(O)$, $CH_2-NH-SO_2$, 또는 CH_2 이고,
- [0426] Y_4 는 CO, SO_2 , $P(O)O$, $CH_2-O-C(O)$, $CH_2-NH-C(O)$, $CH_2-NH-SO_2$, 또는 CH_2 이고,
- [0427] n_2 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,
- [0428] 각각의 n_1 , n_3 , n_4 및 n_5 는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10인, 화합물.
- [0429] 구현예 36. 구현예 34에 있어서, 5' 뉴클레오타이드는 화학식 I-VIII 및 XII 중 어느 하나에서 선택되고, 식들에서, R' 는 S 또는 SH이고 R 은 5' 뉴클레오타이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드의 부분인, 화합물.
- [0430] 구현예 37. 구현예 34에 있어서, 5' 뉴클레오타이드는 화학식 I-VIII 및 XII 중 어느 하나에서 선택되고, 식들에서, R' 는 O 또는 OH이고 R 은 5' 뉴클레오타이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드의 부분인, 화합물.
- [0431] 구현예 38. 서열 번호 11-110의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.
- [0432] 구현예 39. 참조 번호 IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012, 및 IA1015-1018의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.
- [0433] 구현예 40. 참조 번호 IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012, 및 IA1015-1018의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249, 및 IS1251-1254의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.
- [0434] 구현예 41. 참조 번호 IA0840, IA0842, IA0888, IA1010-1012, 및 IA1016의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS0972, IS0974, IS1109, IS1236, IS1239, IS1242 및 IS1252의 핵염기 서열 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.
- [0435] 구현예 42. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태인 화합물.
- [0436] 구현예 43. 구현예 42에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염인, 화합물.
- [0437] 구현예 44. 구현예 42에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 포타슘 염인, 화합물.

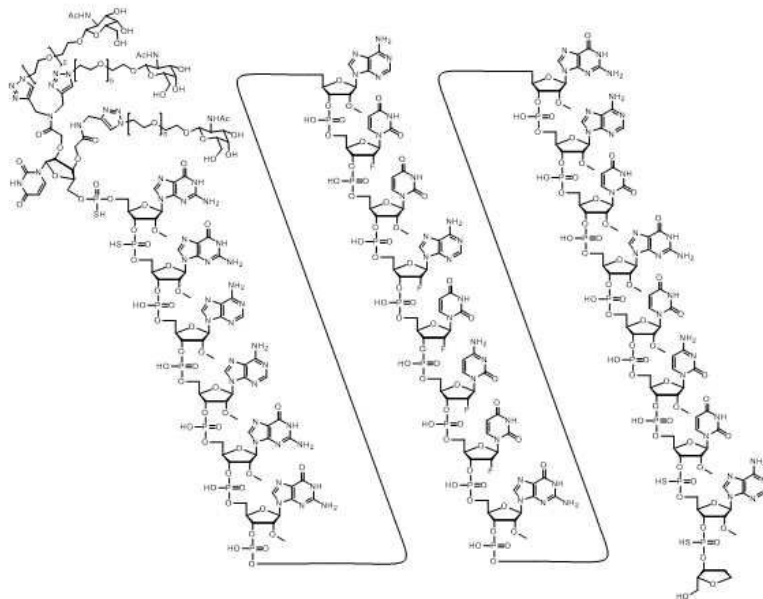
[0438] 구현예 45. 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0439]

[0440] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

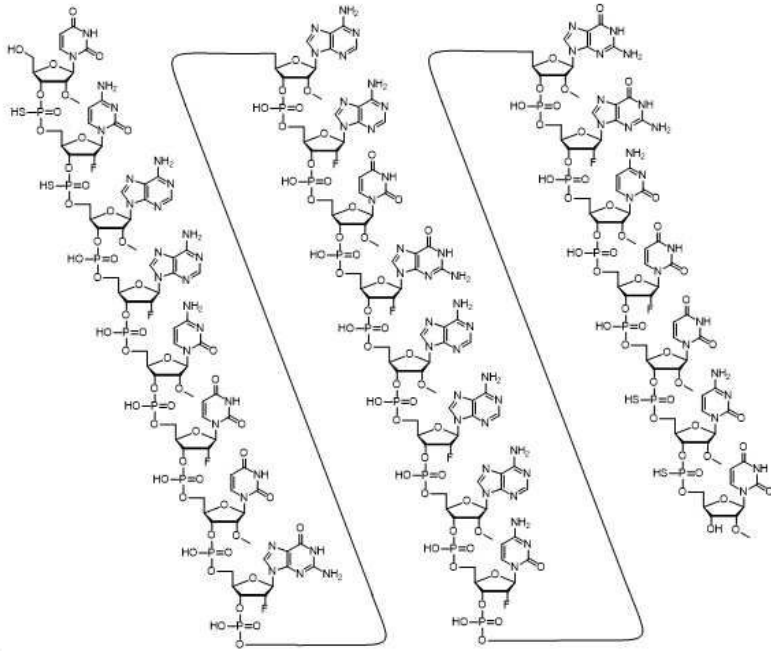
[0441] 구현예 46. 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0442]

[0443] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

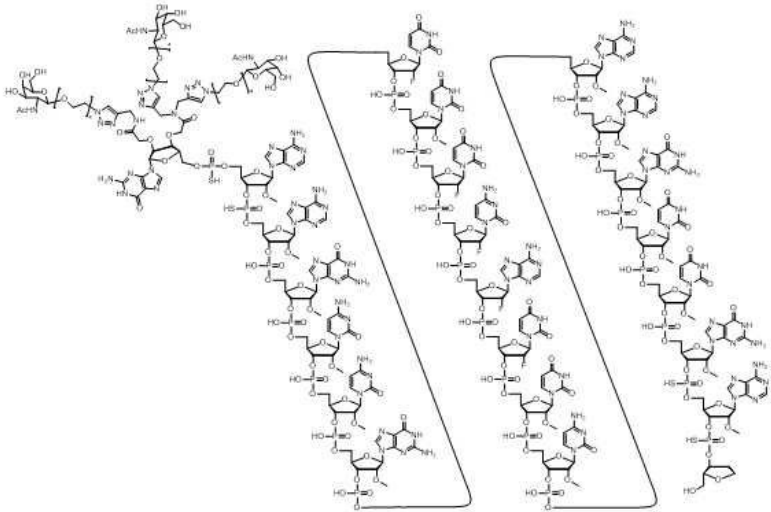
[0444] 구현예 47. 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0445]

[0446] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

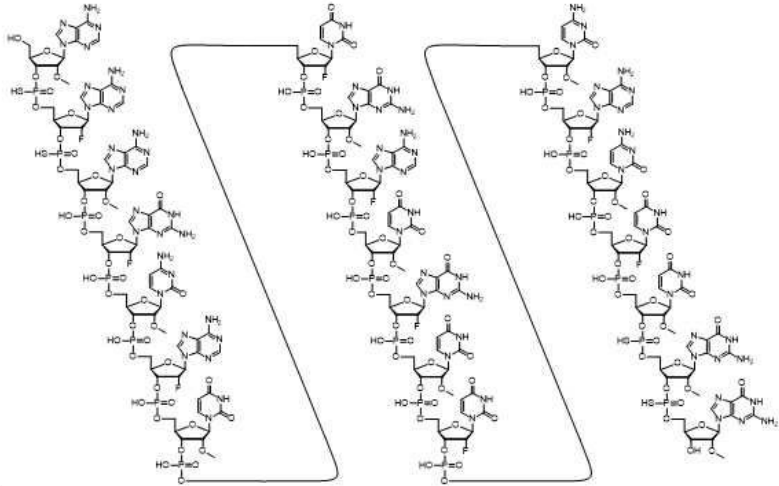
[0447] 구현예 48. 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0448]

[0449] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

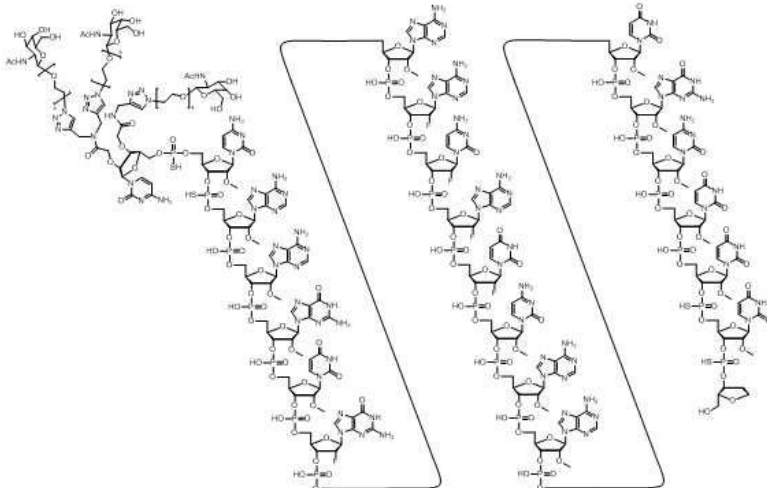
[0450] 구현예 49. 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0451]

[0452] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

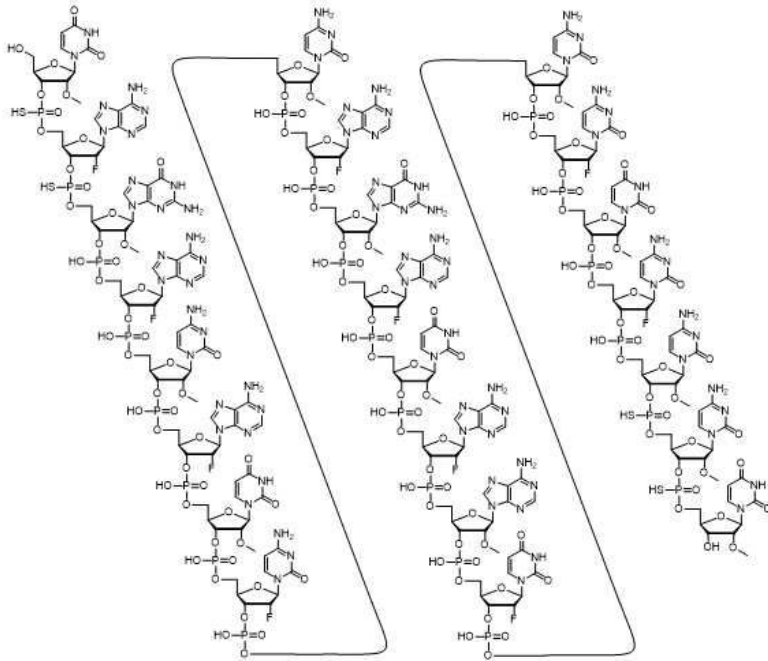
[0453] 구현예 50. 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0454]

[0455] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

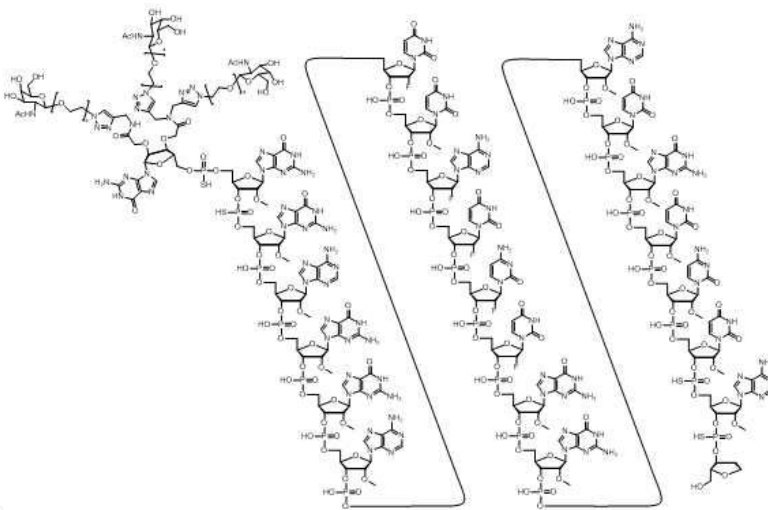
[0456] 구현예 51. 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0457]

[0458] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

[0459] 구현예 52. 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,

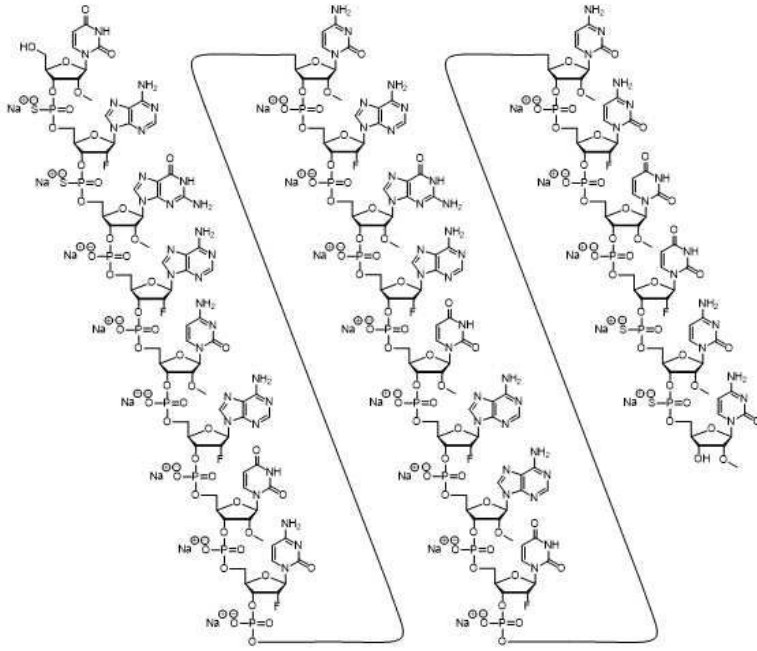


[0460]

[0461] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

[0462] 구현예 53. 구현예 45 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 변형 올리고뉴클레오타이드.

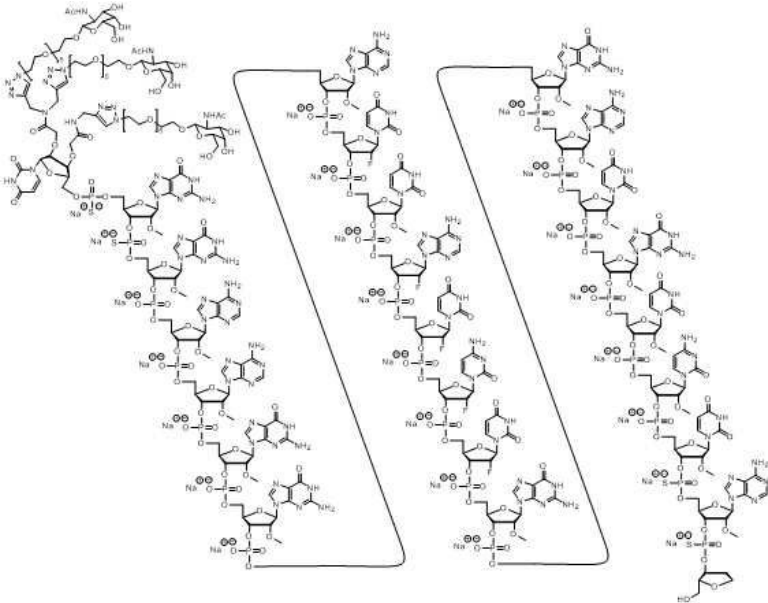
[0463] 구현예 54. 구현예 53에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0464]

[0465] 또는 이의 입체 이성질체.

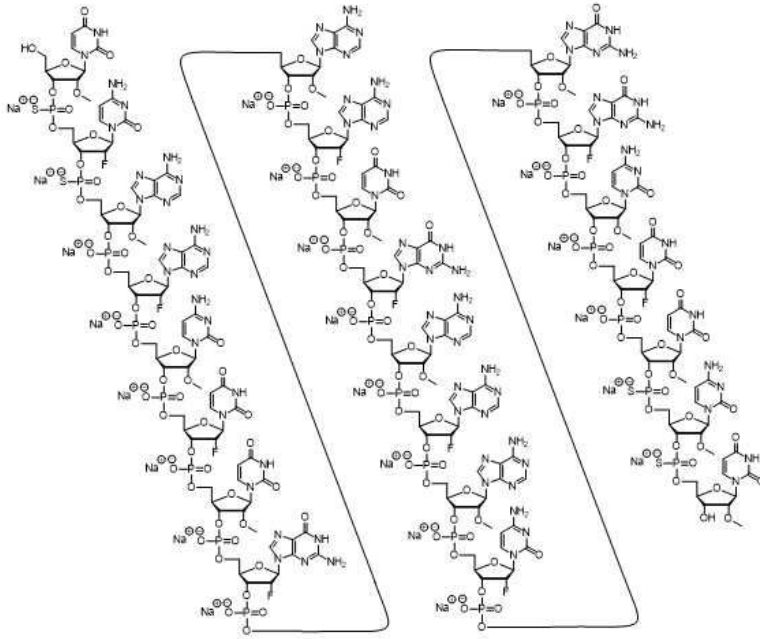
[0466] 구현예 55. 구현예 53에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0467]

[0468] 또는 이의 입체 이성질체.

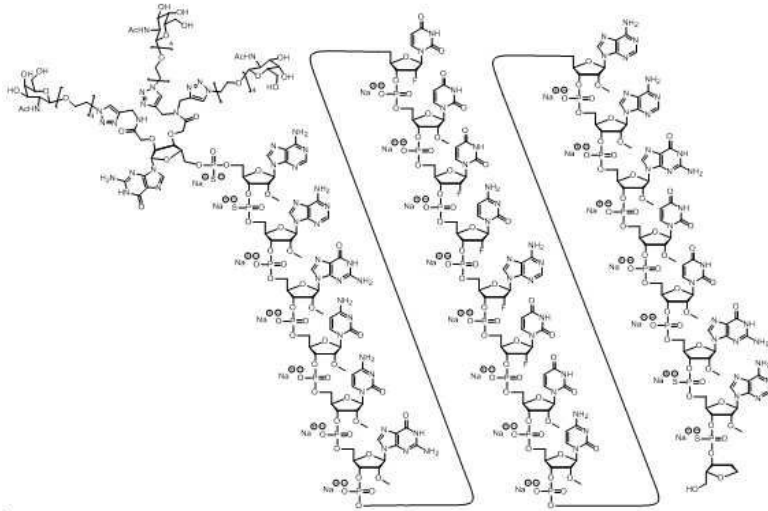
[0469] 구현예 56. 구현예 53에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0470]

[0471] 또는 이의 입체 이성질체.

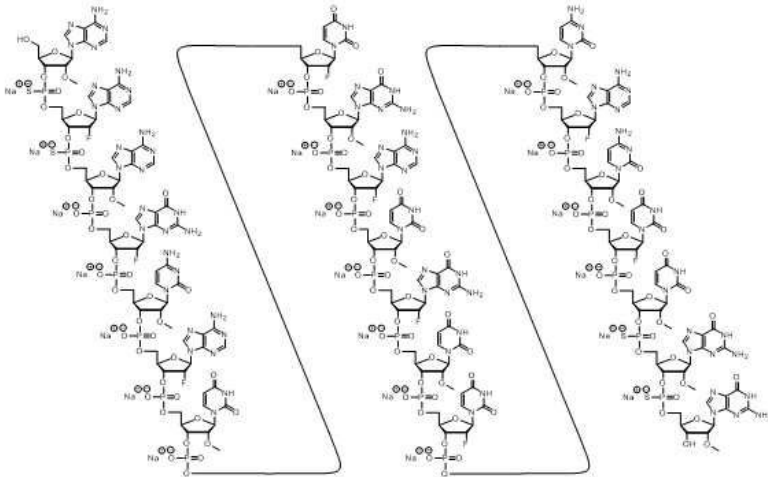
[0472] 구현예 57. 구현예 53에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0473]

[0474] 또는 이의 입체 이성질체.

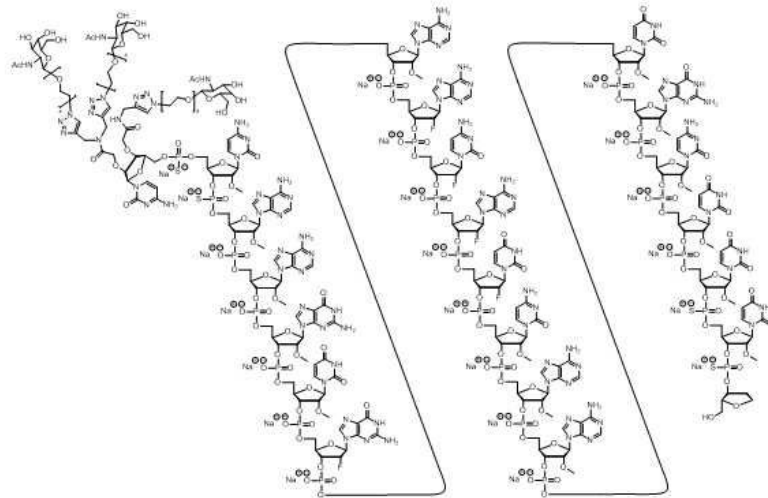
[0475] 구현예 58. 구현예 53에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0476]

[0477] 또는 이의 입체 이성질체.

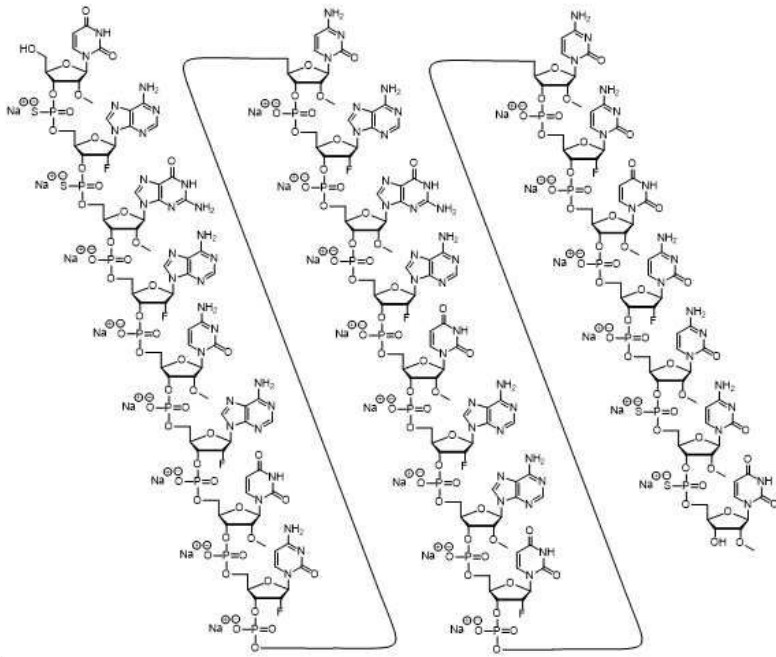
[0478] 구현예 59. 구현예 53에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0479]

[0480] 또는 이의 입체 이성질체.

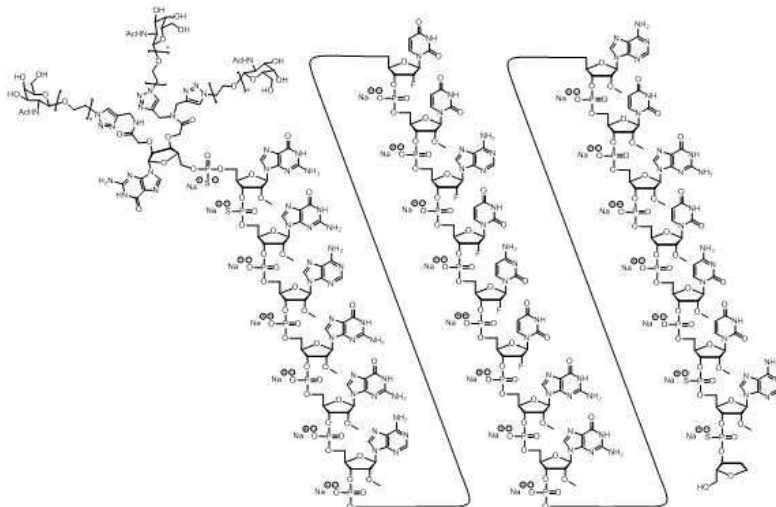
[0481] 구현예 60. 구현예 53에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0482]

[0483] 또는 이의 입체 이성질체.

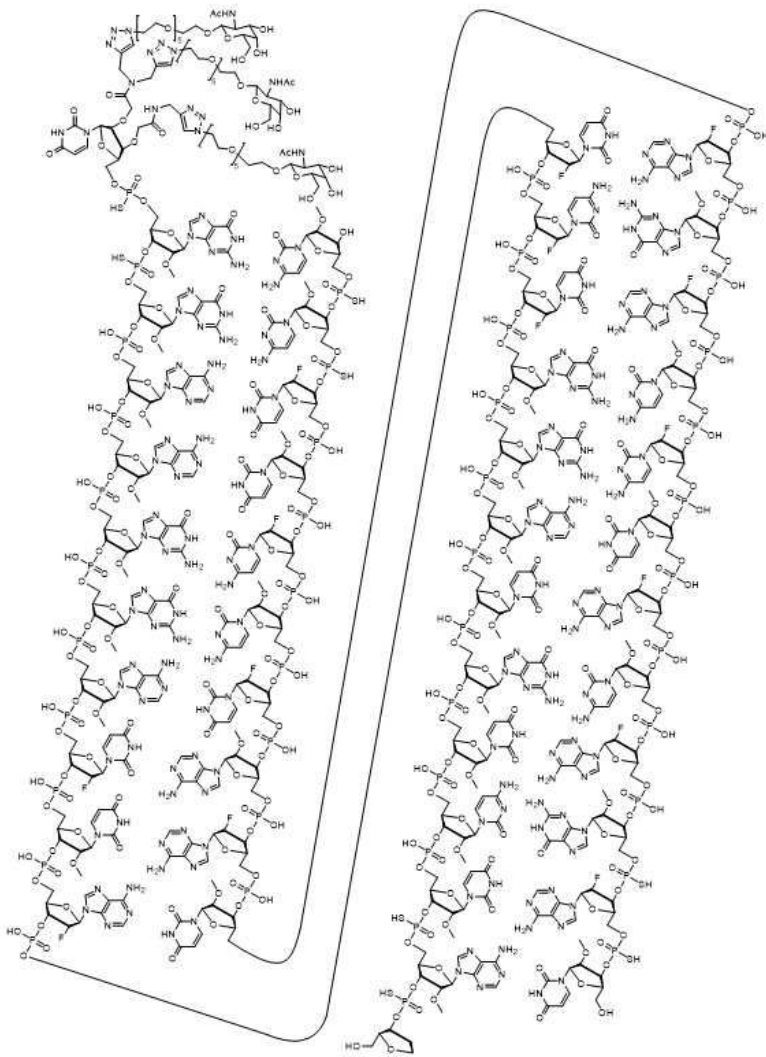
[0484] 구현예 61. 구현예 53에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0485]

[0486] 또는 이의 입체 이성질체.

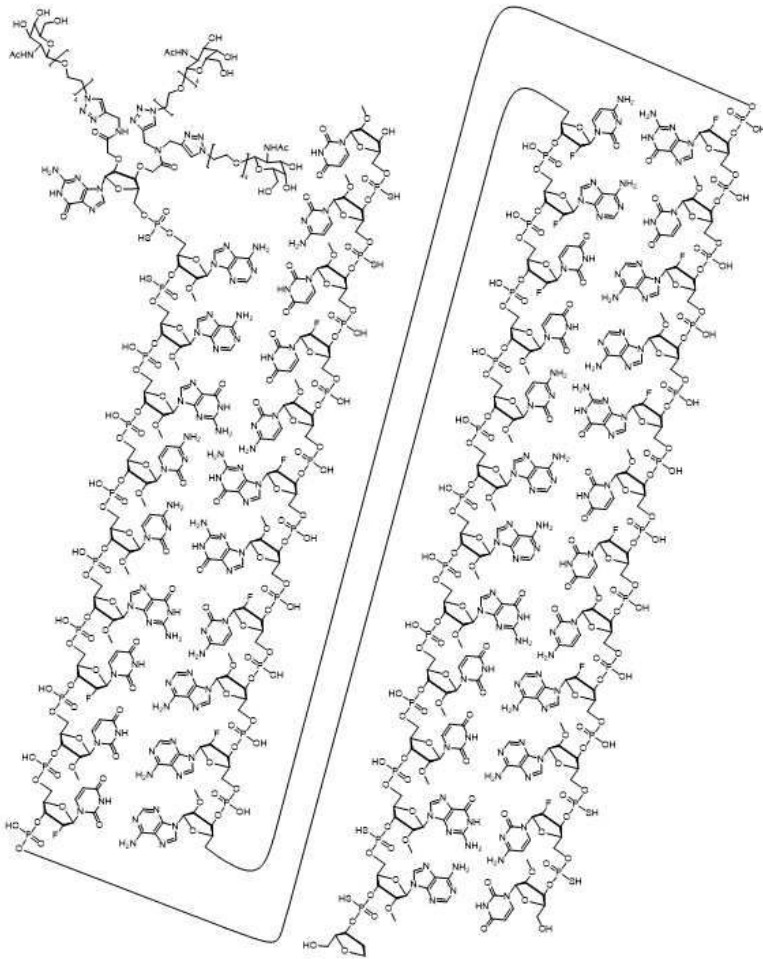
[0487] 구현예 62. 다음의 화학 구조에 따른 화합물,



[0488]

[0489] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

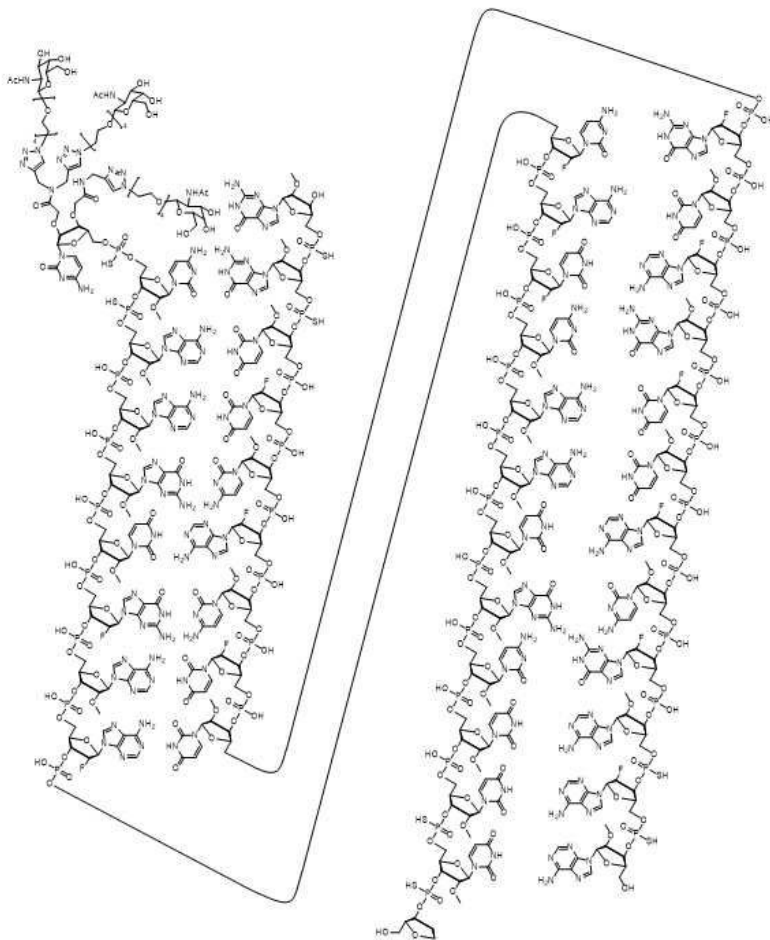
[0490] 구현예 63. 다음의 화학 구조에 따른 화합물,



[0491]

[0492] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

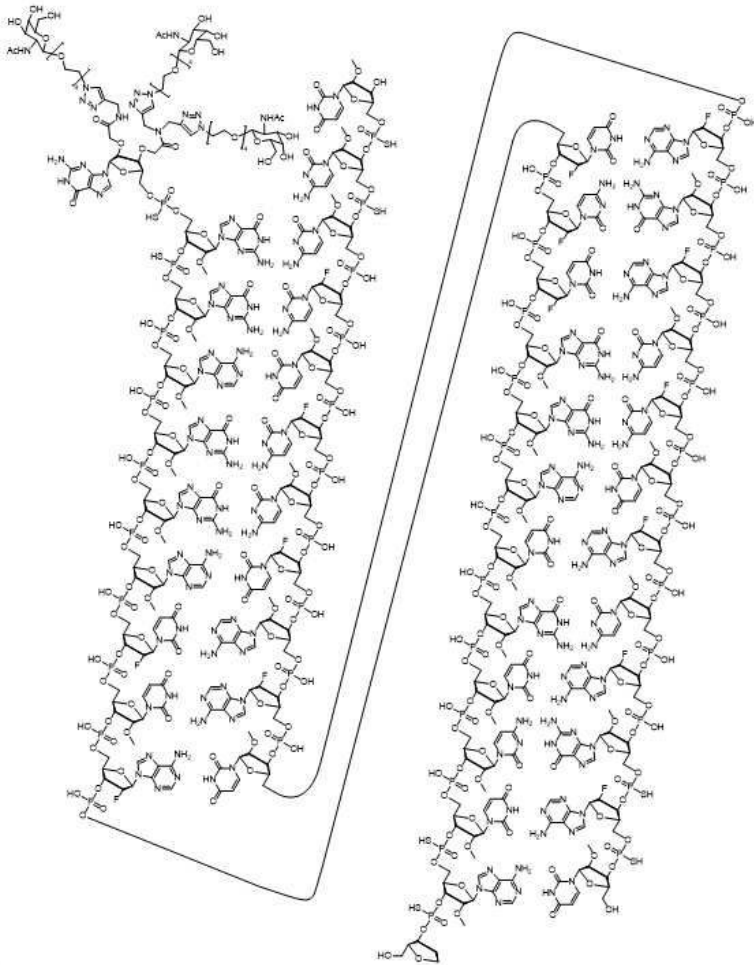
[0493] 구현예 64. 다음의 화학 구조에 따른 화합물,



[0494]

[0495] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

[0496] 구현예 65. 다음의 화학 구조에 따른 화합물,

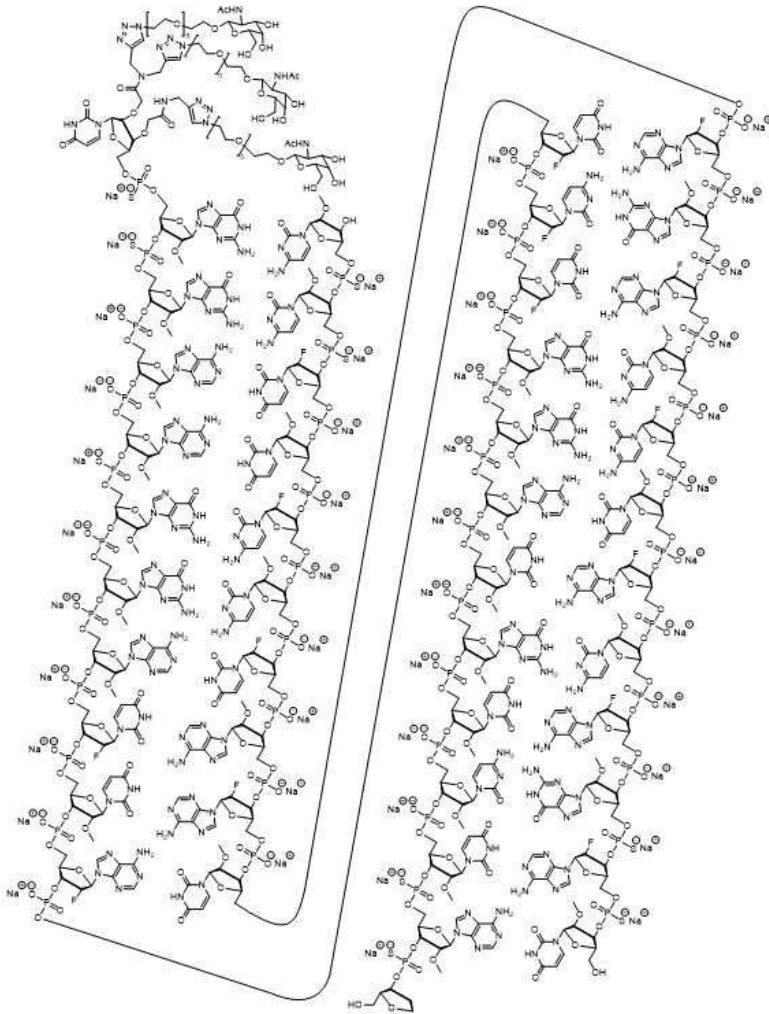


[0497]

[0498] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

[0499] 구현예 66. 구현예 62 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 화합물.

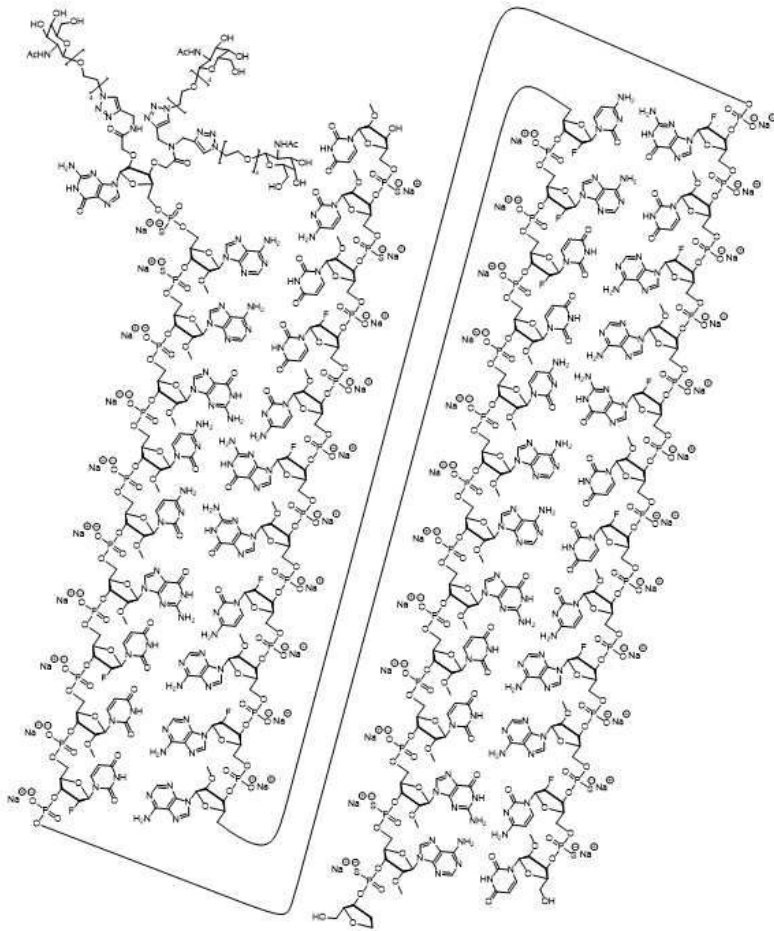
[0500] 구현예 67. 구현예 66에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



[0501]

[0502] 또는 이의 입체 이성질체.

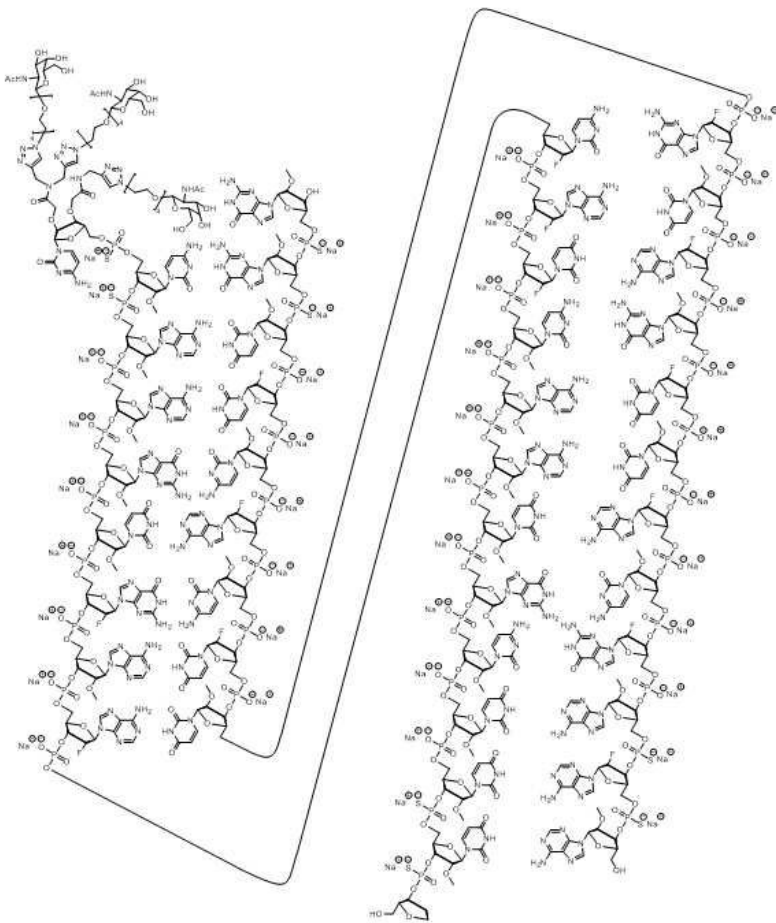
[0503] 구현예 68. 구현예 66에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



[0504]

[0505] 또는 이의 입체 이성질체.

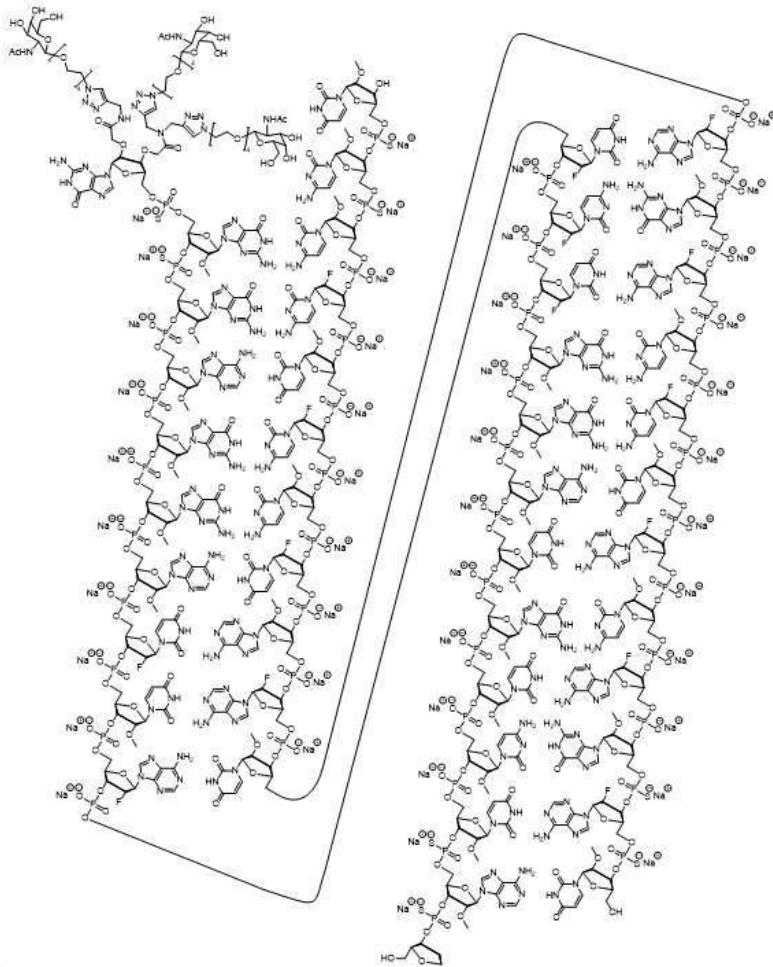
[0506] 구현예 69. 구현예 66에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



[0507]

[0508] 또는 이의 입체 이성질체.

[0509] 구현예 70. 구현예 66에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



[0510]

[0511] 또는 이의 입체 이성질체.

[0512] 구현예 71. 구현예 1 내지 70 중 어느 하나의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

[0513] 구현예 72. 치료 요법에 사용하기 위한, 구현예 1 내지 71 중 어느 하나의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

[0514] 구현예 73. 구현예 1 내지 70 중 어느 하나의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 구현예 71 또는 72의 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 방법.

[0515] 구현예 74. 보체 인자 B[CFB]와 연관된 질환, 장애, 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 CFB를 표적으로 하는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드를 투여하여 질환, 장애, 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함하는 방법.

[0516] 구현예 75. 구현예 74에 있어서, 질환, 장애, 또는 병태는 보체 경로 질환인, 방법.

[0517] 구현예 76. 구현예 73 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 화합물을 투여하는 단계는 이의 질환, 장애, 병태 또는 증상을 억제, 감소, 및/또는 개선하는, 방법.

[0518] 구현예 77. 세포에서 CFB의 발현을 억제하는 방법으로서, CFB를 표적으로 하는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드와 세포를 접촉시켜 세포에서 CFB의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

[0519] 구현예 78. 구현예 77에 있어서, 세포는 개체의 간 내에 있는, 방법.

[0520] 구현예 79. 구현예 78에 있어서, 대상은 보체 경로 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상을 앓거나 앓게 될 위험이 있는, 방법.

- [0521] 구현예 80. 보체 경로 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상을 감소 또는 억제하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 CFB를 표적으로 하는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0522] 구현예 81. 구현예 80에 있어서, 대상은 보체 경로 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상을 앓거나 앓게 될 위험이 있는, 방법.
- [0523] 구현예 82. 구현예 74 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]인, 방법.
- [0524] 구현예 83. 구현예 74 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 루푸스 신장염인, 방법.
- [0525] 구현예 84. 구현예 74 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물인, 방법.
- [0526] 구현예 85. 구현예 74 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 구현예 1 내지 70 중 어느 하나의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 구현예 71 또는 72의 조성물인, 방법.
- [0527] 구현예 86. 구현예 85에 있어서, 화합물, 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 조성물은 비경구로 투여되는, 방법.
- [0528] 구현예 87. CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 CFB를 표적으로 하는 화합물의 용도로서, 이를 필요로 하는 대상에게 CFB를 표적으로 하는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드를 투여하는 단계를 포함하는 용도.
- [0529] 구현예 88. 구현예 87에 있어서, 질환은 보체 경로 질환, 장애, 병태 또는 이의 증상인, 용도.
- [0530] 구현예 89. 구현예 87 또는 88에 있어서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물인, 용도.
- [0531] 구현예 90. 구현예 87 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 구현예 1 내지 70 중 어느 하나의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 구현예 71 또는 72의 조성물인, 용도.
- [0532] 구현예 91. CFB와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 의약의 제조에 있어서 CFB를 표적으로 하는 화합물의 용도.
- [0533] 구현예 92. 구현예 87 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 질환은 비정형 용혈 요독 증후군[aHUS], 발작성 야간 혈색소뇨증[PNH], C3 신사구체증[C3G], IgA 신장병증[IgAN], 전신 홍반 루푸스[SLE], 당뇨병성 신장병증, 막성 신장병증, 다낭성 신장 질환, 연령 관련 황반 변성, 혈전성 미세혈관병증, 중증 근무력증, 허혈, 재관류 손상, 또는 류마티스 관절염[RA]인, 용도.
- [0534] 구현예 93. 구현예 87 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 질환, 장애 또는 병태는 루푸스 신장염인, 용도.
- [0535] 구현예 94. 구현예 87 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 CFB를 표적으로 하는 화합물인, 용도.
- [0536] 구현예 95. 구현예 87 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 구현예 1 내지 70 중 어느 하나의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 구현예 71 또는 72의 조성물인, 용도.
- [0537] 구현예 96. 구현예 73 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 조성물은 대상에게 약 3개월마다 1회 내지 약 매년 1회 투여되는, 방법 또는 용도.
- [0538] 구현예 97. 구현예 73 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 화합물 또는 조성물은 대상에게 약 3개월마다 1회, 약 6개월마다 1회, 또는 약 매년 1회 투여되는, 방법 또는 용도.
- [0539] **실시예**
- [0540] 다음의 실시예는 CFB를 표적으로 하는 선도 물질을 식별하기 위한 공정을 기재한다. 특정 화합물은 높은 효력과 내약성을 갖는 것으로 구별한다.
- [0541] 다음의 실시예는 단지 본원에 기재된 화합물을 예시하는 역할을 하고 이를 제한하려는 의도는 아니다. 이러한 제출을 수반하는 다음의 실시예 및 관련 서열 목록에서는 서열을 'RNA' 또는 'DNA'로 확인할 수 있지만, 본원에 개시된 바와 같이, 이들 서열은 화학적 변형의 임의의 조합으로 변형될 수 있다. 당업자는 서열을 'RNA' 또는 'DNA'로 지정하는 것이 어떤 경우에는 임의적이라는 것을 쉽게 인식할 것이다. 예를 들어, 2'-OH 당 모이어티 및 타이민 염기를 포함하는 뉴클레오사이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 변형 당(DNA의 천연 2'-H에 대

한 2'-OH)을 갖는 DNA로서 또는 변형 염기(RNA의 천연 유라실에 대한 메틸화된 유라실)를 갖는 RNA로서 기재할 수 있다. 따라서, 서열 목록에 있는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 핵산 서열은 변형 핵염기를 갖는 그와 같은 핵산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 천연 또는 변형 RNA 및/또는 DNA의 임의의 조합을 함유하는 핵산을 포함하는 것으로 의도된다.

[0542] 본 출원에서 인용한 문헌들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

표 1

[0543] 화학 명명법

약어	구조
'm'	2'-O-메틸 당 변형(예를 들어, mA, mG, mC, mU)
'f'	2'-F 당 변형(예를 들어, fA, fG, fC, fU)
'*'	포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결
'.'	포스페이트 뉴클레오사이드 간 연결
'dQ'	역 무염기 디옥시라이보스
'H1'	화학식 I
'H2'	화학식 II
'H4'	화학식 III
'H6'	화학식 IV
'H7'	화학식 V
'H9'	화학식 VI
'Hd'	화학식 VII
'HL'	화학식 VIII
'Hi'	화학식 XII

[0544] 아래 표 2 및 3에서 새롭게 설계된 이중 가닥 화합물은 비변형 화합물(표 2)과 변형 화합물(표 3)로 설계하였다. 표 3에서 사용한 화학적 변형에 대한 약어는 위 표 1에 제공한다. 참조 번호의 IA 및 IS는 각각 화합물의 안티센스 가닥 또는 센스 가닥을 식별한다. 본원에 포함된 각각의 서열 번호에 제시된 서열은 변형 화합물의 맥락에서 도시되더라도 당 모이어티, 뉴클레오사이드 간 연결, 또는 핵염기에 대한 임의의 변형과 무관하다는 것을 이해하여야 한다. 화합물 번호 또는 참조 번호로 참조되는 올리고머 화합물은 핵염기 서열 및 화학적 변형의 조합을 나타낸다. '개시 부위'는, 화합물이 인간 유전자 서열 내에서 표적화되는 5'-대부분의 뉴클레오타이드(안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3'-대부분의 뉴클레오사이드의 반대)를 나타낸다. '정지 부위'는, 화합물이 인간 유전자 서열 내에서 표적화되는 3'-대부분의 뉴클레오타이드(안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-대부분의 뉴클레오사이드의 반대)를 나타낸다. 표 2 및 3에 나열된 각 화합물은 본원에서 서열 번호 1(유전자는 행 수탁 번호 NM_001710.6)로 지정된 인간 CFB mRNA를 표적으로 한다.

표 2

[0545] CFB를 표적으로 하는 이중 가닥 화합물의 변형되지 않은 안티센스 및 센스 서열

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 정지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호
RD1705	940	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAG	11	UCUACCUGAUGCUAGAUGGAUA	45
RD1706	943	963	UCUGAUCCAUCUAICACCAGG	12	UCCUGGUGUUAGAUGGAUCAGA	46
RD1707	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAGAUGAGAAUUUGGDUUUUCU	47
RD1708	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCC	14	UGGAUGAGAAUUUGGDUUUUCU	48
RD1709	2281	2301	UAGACAUCCACUAUCCCCAG	15	UCUGGGGAAUAGUGGAUGUCUA	49
RD1710	2281	2301	UAGACAUCCACUAUCCCCAU	16	UAUGGGGAAUAGUGGAUGUCUA	50
RD1711	2284	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCC	17	UGGGAGUAAUGGAUGUCUGCAA	51
RD1712	2284	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCC	17	UGGGAGUAAUGGAUGUCUACAA	52
RD1713	2284	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCU	18	UAGGAGUAAUGGAUGUCUACAA	53
RD1714	241	261	UUGAUCUCUACCCUCUCCAGA	19	UUCUGGAGAGGGUAGAGAUCAA	54
RD1715	1759	1779	UCUAUCUCCAGGUUCCGCUUC	20	UGAAGCGGAACCGGAGAUAGA	55
RD1716	2050	2070	UUGAUGUAGACCUUCUCCGA	21	UUCGGAAGAAGGUCUACAUCAA	56

RD1725	947	967	UCUGUCUGAUCCAUCUAGCAC	22	UGUGCUAGAUGGAUCAGACAGA	57
RD1726	947	967	UCUGUCUGAUCCAUCUAGCAC	22	UGUGCUAGAUGGAUCAGAUAGA	58
RD1727	947	967	UCUGUCUGAUCCAUCUAGCAC	22	UGUGCUAGAUGGAUCAGAAAGA	59
RD1728	1988	2008	AUCCUGUGCAGGGAGCAGCUC	23	GAGCUGCUCCUGCACAGGAU	60
RD1729	1988	2008	AUCCUGUGCAGGGAGCAGCUC	23	GAGCUGCUCCUGCACAGAAU	61
RD1730	1988	2008	AUCCUGUGCAGGGAGCAGCUC	23	GAGCUGCUCCUGCACAAGAU	62
RD2262	2050	2070	UUGAUGUAGACCUUCUCCGA	21	UUCGGAAGAAGGUCUACAUCAA	56
RD2273	493	515	UGAAAGAGAUUCUACACUCACA	24	UGUGAGUGAUGAGAUUCUUUCA	63
RD2275	1383	1404	UAGACAUCCAGAUAAUCCUCCC	25	UGGGAGGAUUUUCUGGAUGUCUA	64
RD2276	1452	1473	UCAUUGUCUUUCUUGGAAGCCA	26	UGGCUUCCAAGAAAGACAAUGA	65
RD2277	1759	1779	UCUAUCUCCAGGUCCGCUUC	27	UGAAGCGGGACCUGGAGAUAGA	66
RD2278	2056	2076	UCAUUCUUGAUGUAGACCUCC	28	UGGAGGUCAUCAAGAAUGA	67
RD2279	923	944	UGUAGAUGUUAUGGAGCCUGA	29	UCAGGCUCCAUGAACAUCAACA	68
RD2380	2284	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCC	17	UGGGAGUAAUGGAUGUCUGCAA	51
RD2381	2282	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCCCA	30	UGGGGAGUAAUGGAUGUCUGCAA	69
RD2382	2282	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCCCA	30	UGGGAGUAAUGGAUGUCUGCAA	51
RD2383	2283	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCCC	31	UGGGAGUAAUGGAUGUCUGCAAU	70
RD2384	2282	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCCCA	30	UGGGGAGUAAUGGAUGUCUGCAAU	71
RD2385	2282	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCCCA	30	UGGGGAGUAAUGGAUGUCUGCAAU	70
RD2386	2281	2301	UAGACAUCCACAUUCCCCAG	15	UCUGGGGAUAGUGGAUGUCUA	49
RD2388	2279	2301	UAGACAUCCACAUUCCCCAGCU	32	CUGGGGAUAGUGGAUGUCUA	72
RD2390	2279	2301	UAGACAUCCACAUUCCCCAGCU	32	CUGGGGAUAGUGGAUGUCUAU	73
RD2391	2280	2301	UAGACAUCCACAUUCCCCAGC	33	UGCUGGGGAUAGUGGAUGUCUA	74
RD2392	2396	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCUUG	34	CAAGAUGAGAAUUGGGUUUUCU	75
RD2393	2396	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCUGG	35	CCAGAUGAGAAUUGGGUUUUCU	76
RD2394	2397	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCUG	36	UCAGAUGAGAAUUGGGUUUUCU	77
RD2395	2397	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCUG	36	CAGAUGAGAAUUGGGUUUUCU	78
RD2396	2397	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCCG	37	CGGAUGAGAAUUGGGUUUUCU	79
RD2401	940	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAG	11	UCUACCUGAUGCUAGAUGGAUA	45
RD2402	938	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAGAU	38	UCUACCUGAUGCUAGAUGGAUA	45
RD2403	939	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAGA	39	UUCUACCUGAUGCUAGAUGGAUA	80
RD2404	939	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAGG	40	UCCUACCUGAUGCUAGAUGGAUA	81
RD2405	939	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAGA	39	UCUACCUGAUGCUAGAUGGAUA	45
RD2406	938	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAGAU	38	UCUACCUGAUGCUAGAUGGAUUA	82
RD2407	940	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAG	11	UCUACCUGAUGCUAGAUGGAUUA	82
RD2408	939	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAGA	39	UCUACCUGAUGCUAGAUGGAUUA	82
RD2409	939	960	UAUCCAUCUAGCAUCAGGUAGG	40	UCCUACCUGAUGCUAGAUGGAUUA	83
RD2501	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2502	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2503	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2504	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2505	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2506	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2507	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2508	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2509	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUUCU	84
RD2512	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	UUUGGGUUUUCU	85
RD2513	2279	2301	UAGACAUCCACAUUCCCCAGCU	32	AGCUGGGGAUAGUGGAUGUCUAU	86
RD2518	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	AAUUUGGGUUUUCU	87
RD2519	2398	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCU	13	AUUUGGGUUUUCU	88
RD2520	2279	2301	UAGACAUCCACAUUCCCCAGCU	32	AGCUGGGGAUAGUGGAUGUCUA	89
RD2533	2396	2418	AGAAAACCCAAAUCUCAUCUUG	34	AAGAUGAGAAUUGGGUUUUCU	90
RD2534	2282	2304	UUGCAGACAUCCAUUACUCCCCA	30	UGGGAGUAAUGGAUGUUUGCAA	91
RD2557	1316	1338	UCAUCAUGACAGUAAUUGGGUC	41	CCCAAUACUGUCAUUGAUGA	92
RD2558	1430	1452	AAAGCAUUGAUGUACAUUGGUU	42	CCAAGUGAACAUCAUUGCUUU	93
RD2559	1667	1689	ACAAAGUACUCAGACACCACAG	43	UGUGGUGUCUGAGUACUUGU	94
RD2560	2249	2271	UCAACUUGAUGAAACGACUUCU	44	AAGUCGUUUCAUUCAAGUUGA	95

표 3

[0546]

CFB를 표적으로 하는 이중 가닥 화합물의 변형된 안티센스 및 센스 서열

화합물	변형 가닥(5'-3')	참조 번호	서열 번호
RD1705	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU*fA*mG	IA0478	11
	H2.mC*mU*mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS0570	45
RD1706	mU*fC*mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fI.mC.fA.mC.fC.mA*fG*mG	IA0479	12
	H2.mC*mC*mU.mG.mG.mU.fG.mU.fU.fA.fG.fA.mU.mG.mG.mA.mU.mC.mA.mG*mA*dQ	IS0571	46
RD1707	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU*fC*mU	IA0480	13
	H2.mA*mG*mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS0572	47
RD1708	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU*fC*mC	IA0481	14
	H2.mG*mG*mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS0573	48
RD1709	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC*fA*mG	IA0482	15
	H2.mC*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0574	49
RD1710	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC*fA*mU	IA0483	16
	H2.mA*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0575	50
RD1711	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC*fC*mC	IA0484	17
	H2.mG*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS0576	51
RD1712	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC*fC*mC	IA0484	17
	H2.mG*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mA.mC.mA*mA*dQ	IS0577	52
RD1713	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC*fC*mU	IA0485	18
	H2.mA*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mA.mC.mA*mA*dQ	IS0578	53
RD1714	mU*fU*mG.fA.mU.fC.mU.fC.mU.fA.mC.fC.mC.fU.mC.fU.mC.fC.mA*fG*mA	IA0486	19
	H2.mU*mC*mU.mG.mG.mA.fG.mA.fG.fG.fG.fU.mA.mG.mA.mG.mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0579	54
RD1715	mU*fC*mU.fA.mU.fC.mU.fC.mC.fA.mG.fG.mU.fU.mC.fC.mG.fC.mU*fU*mC	IA0487	20
	H2.mG*mA*mA.mG.mC.mG.fG.mA.fA.fC.fC.fU.mG.mG.mA.mG.mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0580	55
RD1716	mU*fU*mG.fA.mU.fG.mU.fA.mG.fA.mC.fC.mU.fU.mC.fU.mU.fC.mC*fG*mA	IA0488	21
	H2.mU*mC*mG.mG.mA.mA.fG.mA.fA.fG.fG.fU.mC.mU.mA.mC.mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0581	56
RD1725	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fG.mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mC.mA.mG.mA.mC.mA.mG*mA*dQ	IS0582	57
RD1726	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fG.mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mC.mA.mG.mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0583	58
RD1727	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fG.mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mC.mA.mG.mA.mA.mA.mG*mA*dQ	IS0584	59
RD1728	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.mG.fC.mA.fG.mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC.mA.mC.mA.mG.mG.mA*mU*dQ	IS0585	60
RD1729	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.mG.fC.mA.fG.mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC.mA.mC.mA.mG.mA.mA*mU*dQ	IS0586	61
RD1730	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.mG.fC.mA.fG.mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC.mA.mC.mA.mA.mG.mA*mU*dQ	IS0587	62
RD2262	mU*fU*mG.fA.mU.fG.mU.fA.mG.fA.mC.fC.mU.fU.mC.fU.mU.fC.mC*fG*mA	IA0488	21
	H4.mU*mC*mG.mG.mA.mA.fG.mA.fA.fG.fG.fU.mC.mU.mA.mC.mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0969	56
RD2273	mU*fG*mA.fA.mA.fG.mA.fG.mA.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mA.fC.mU.fC.mA*fC*mA	IA0840	24
	H4.mG*mU*mG.mA.mG.mU.mG.fA.mU.fG.fA.fG.fA.mU.mC.mU.mC.mU.mU.mU.mC*mA*dQ	IS0972	63
RD2275	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU.fC*mC*mC	IA0842	25
	H4.mG*mG*mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0974	64
RD2276	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fC.mU.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fG.mA.fA.mG.fC*mC*mA	IA0843	26
	H4.mG*mG*mC.mU.mU.mC.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mA.mG.mA.mC.mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS0975	65
RD2277	mU*fC*mU.fA.mU.fC.mU.fC.mC.fA.mG.fG.mU.fC.mC.fC.mG.fC.mU*fU*mC	IA0844	27
	H4.mG*mA*mA.mG.mC.mG.fG.mG.fA.fC.fC.fU.mG.mG.mA.mG.mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0976	66
RD2278	mU*fC*mA.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fA.mG.fA.mC.fC.mU*fC*mC	IA0845	28
	H4.mG*mG*mA.mG.mG.mU.fC.mU.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mG.mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS0977	67
RD2279	mU*fG*mU.fA.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mU.fG.mG.fA.mG.fC.mC.fU*mG*mA	IA0846	29
	H4.mC*mA*mG.mG.mC.mU.fC.mC.fA.fU.fG.fA.mA.mC.mA.mU.mC.mU.mA.mC*mA*dQ	IS0973	68
RD2380	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC*fC*mC	IA0484	17

RD2381	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1023	51
	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1024	69
RD2382	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1023	51
RD2383	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC.fC*mC*mC	IA0853	31
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1025	70
RD2384	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4.mG*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1026	71
RD2385	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1025	70
RD2386	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC*fA*mG	IA0482	15
	H4*mC*mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1027	49
RD2388	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	H9*mU*mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1029	72
RD2390	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	H9*mU*mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU.mA*mU*dQ	IS1031	73
RD2391	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC.fA*mG*mC	IA0855	33
	H4*mG*mC.mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1032	74
RD2392	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mU*mU*mG	IA0856	34
	H9*mA*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1033	75
RD2393	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mU*mG*mG	IA0857	35
	H9*mC*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1034	76
RD2394	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mU*mG	IA0858	36
	H4*mC*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1035	77
RD2395	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mU*mG	IA0858	36
	H9*mA*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1036	78
RD2396	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC*mC*mG	IA0859	37
	H9*mG*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1037	79
RD2401	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU*fA*mG	IA0478	11
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2402	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA.mG*mA*mU	IA0860	38
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2403	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mU*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1043	80
RD2404	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mG	IA0862	40
	H4*mC*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1044	81
RD2405	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2406	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA.mG*mA*mU	IA0860	38
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1045	82
RD2407	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU*fA*mG	IA0478	11
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1045	82
RD2408	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1045	82
RD2409	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mG	IA0862	40
	H4*mC*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1046	83

RD2501	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU*fC*mU	IA0480	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2502	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA*mU*fC*mU	IA0872	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2503	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC*fA*mU*fC*mU	IA0873	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2504	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0874	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2505	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC*fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0875	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2506	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU*mC*fU*mC*fA.mU*fC*mU	IA0876	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2507	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU*mC.fU*mC.fA*mU*fC*mU	IA0877	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2508	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC*fU.mC*fA.mU*fC*mU	IA0878	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2509	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC*fA*mU $\ddot{a}$ mC*mU	IA0879	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2512	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA*fA*mU*fU*mC*fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0882	13
	H2*fU*fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1085	85
RD2513	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	Hd*mG*mC.mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU.mA*mU*dQ	IS1086	86
RD2518	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU*fU*mC*fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0880	13
	Hd*fA*fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1091	87
RD2519	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA*mU*fU*mC*fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0881	13
	Hd*fU*fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1092	88
RD2520	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	Hd*mG*mC.mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1093	89
RD2533	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mU*mU*mG	IA0856	34
	Hd*mA*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1094	90
RD2534	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H2*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mU.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1095	91
RD2557	mU*fC*mA.fU.mC.fA.mA.fU.mG.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mU.fU.mG.fG.mG*mU*mC	IA0887	41
	H7*mC*mC.mA.mA.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mC.mA.mU.mU.mG.mA.mU.mG*mA*dQ	IS1108	92
RD2558	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU.fG.mG*mU*mU	IA0888	42
	H7*mC*mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1109	93
RD2559	mA*fC*mA.fA.mA.fG.mU.fA.mC.fU.mC.fA.mG.fA.mC.fA.mC.fC.mA.fC.mA*mC*mG	IA0889	43
	H2*mG*mU.mG.mG.mU.fG.mU.fC.fU.fG.fA.mG.mU.mA.mC.mU.mU.mU.mG*mU*dQ	IS1110	94
RD2560	mU*fC*mA.fA.mC.fU.mU.fG.mA.fA.mU.fG.mA.fA.mA.fC.mG.fA.mC.fU.mU*mC*mU	IA0890	44
	Hd*mA*mG.mU.mC.mG.fU.mU.fU.fC.fA.fU.mU.mC.mA.mA.mG.mU.mU.mG*mA*dQ	IS1111	95

[0547] 실시예 1: HepG2 세포에서 CFB의 억제

[0548] HepG2 세포(ATCC 카탈로그 번호 HB-8065) 또는 Hepa 1-6 세포(ATCC CRL-1830)를 96 웰 판에 10,000개 세포/웰로 항생제가 없는 배지에 접종하였다. 다음 날, 시험 CFB 화합물을 1.0 μ M(원액은 10 μ M)로 희석하였다. 형질감염 혼합물을 Dharmafect 4 형질감염 시약(Dharmacon 카탈로그 번호 T-2004-0)에 대한 지침에 따라 제조하였다. 준비된 형질감염 혼합물을 실온에서 20분 동안 배양하였다. 이 배양 동안, 96 웰 판의 배지를 항생제가 없는 배지 80 μ l로 교체하였다. 그런 다음 20 μ l의 형질감염 혼합물을 각 웰에 첨가하여 최종 농도가 10 nM과 1 nM 사이가 되도록 하였다(3회 반복 시험). CFB siRNA 스마트풀(SMARTpool)(Dharmacon 카탈로그 번호 L-005792-00-0005, 042586-00-0005) 또는 사일런서 써모 피셔(Silencer Thermo Fisher)(ID1966 또는 s533333)를 양성 대조군으로 사용하였다. 그런 다음 세포를 5% CO₂, 37 °C에서 24시간 동안 배양하였다.

[0549] Cells-to-CT 1단계 TaqMan 키트 지침에 따라 세포 용해를 수행하였다. 세포 용해 후, 96 웰 판을 얼음 위에 놓고 qRT-PCR 반응을 준비하였다. MicroAmp 광학 96 웰 판(0.2 mL)에 담긴 5 μ l의 TaqMan 1단계 qRT-PCR Mix, 1

μl의 CFB(FAM) TaqMan 유전자 발현 검정(Hs00156060_m1 또는 Mm00433909_m1), 1 μl의 GAPDH(VIC) TaqMan 유전자 발현 검정(Hs02786624_g1 또는 Mm99999915_g1) 및 11 μl의 RT-PCR 등급 핵산분해효소가 없는 물을 함유하는 반응 혼합물에 2 μl의 세포 용해물을 첨가하였다. QuantStudio3 qPCR 장비를 사용하여 qPCR을 다음 주기로 수행하였다. 50 °C에서 1분, 95 °C에서 20초 및 95 °C에서 15초 및 60 °C에서 1분으로 40주기. 결과는 비처리 대조군 세포와 비교한 CFB의 억제율로서 아래 표에 제시한다(표 4).

표 4

[0550]

서열 번호 1을 표적으로 하는 이중 가닥 화합물에 의한 CFB mRNA의 억제

화합물 번호	% 억제
RD1709	77
RD1710	83
RD1711	86
RD1712	87
RD1713	85
RD1714	65
RD1715	84
RD1716	80
RD1725	74
RD1726	61
RD1727	80
RD1728	62
RD1729	61
RD1730	51

[0551]

실시예 2: 마우스에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0552]

표 3에서 변형 화합물 RD1706, RD1707, RD1727, RD1708, RD1705, 및 RD1726을 C57Bl/6 마우스에서 평가하였다. 시험에 앞서, 마우스를 동물실험윤리위원회[Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC] 승인 하우징하에 사육장에 보관하였다. 시험 0일 차에 마우스에 단일 5 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 마우스의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 0 및 8, 15, 22, 29, 및 35일 차에 동물을 채혈하였다.

[0553]

면역블로팅법을 사용하여 마우스(C57Bl/6)의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 혈청 수집 후, 혈청을 1 X PBS 완충액에 희석하였고 SDS-PAGE 호환 로딩 완충액 및 환원 시약과 혼합하였다. 샘플을 10분 동안 70 °C로 가열하였고 SDS-PAGE로 분석하였다. PAGE에 의한 샘플 이동 후, 단백질을 나이트로셀룰로스 또는 기타 호환 가능한 막으로 옮겼다. 막을 Revert 700으로 염색하였고 Odyssey CLx 검출 시스템을 사용하여 각 샘플의 총 단백질을 정량화하였다.

[0554]

막을 Intercept® 차단 완충액(P/N: 927-60001)으로 차단한 다음 CFB(Invitrogen # 27924)에 특이적인 1차 항체로 탐침하였다. 항체를 Intercept® 항체 희석제(P/N: 927-75001)로 희석하였다. 막을 1차 항체와 함께 배양한 후, 막을 세척한 후 2차 항체(IgG P/N: 926-32211)로 탐침하였다. 항체를 Intercept® 항체 희석제(P/N: 927-75001)로 희석하였다. 그런 다음 막을 Odyssey CLx 검출 시스템에서 분석하여 각 샘플의 CFB 수준을 결정하였다. 각 샘플의 데이터를 각 레인에 로드된 총 단백질에 대해 정규화하였고 Image Studio Lite를 사용하여 CFB 수준을 정량화하였다. 표 5의 CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다.

표 5

[0555]

평균 CFB 억제

	일				
화합물	8	15	22	29	35
RD1706	76	67	54	25	27
RD1707	68	59	46	31	30
RD1727	50	46	32	32	46

RD1708	83	81	78	62	39
RD1705	74	68	58	44	41
RD1726	70	64	54	39	37

[0556] 실시예 3: 마우스에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0557] 표 3에서 변형 화합물 RD2401, RD2402, RD2403, RD2404, RD2405, RD2406, RD2407, RD2408, 및 RD2409를 C57B1/6 마우스에서 평가하였다. 시험에 앞서, 마우스를 IACUC 승인 하우징하에 사육장에 보관하였다. 시험 0일 차에 마우스에 단일 5 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 마우스의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 0, 8, 15, 22, 29 및 36일 차에 동물을 채혈하였다. 면역블로팅법을 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 마우스(C57B1/6)의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 표 6의 CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다.

표 6

평균 CFB 억제

	일				
화합물	8	15	22	29	36
RD2401	75	73	91	70	67
RD2402	73	70	87	59	51
RD2403	78	66	86	60	57
RD2404	70	61	69	51	52
RD2405	71	62	84	50	49
RD2406	73	64	84	56	51
RD2407	73	70	88	52	51
RD2408	73	71	86	57	55
RD2409	68	54	60	49	46

[0559] 실시예 4: 마우스에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0560] 표 3에서 변형 화합물 RD2392, RD2393, RD2394, RD2395, 및 RD2396을 C57B1/6 마우스에서 평가하였다. 시험에 앞서, 마우스를 IACUC 승인 하우징하에 사육장에 보관하였다. 시험 0일 차에 마우스에 단일 5 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 마우스의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 0 및 7, 14, 21, 28, 및 35일 차에 동물을 채혈하였다. 면역블로팅법을 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 마우스(C57B1/6)의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 표 7의 CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다.

표 7

평균 CFB 억제

	일				
화합물	7	14	21	28	35
RD2392	70	81	64	52	19
RD2393	78	84	72	68	53
RD2394	77	81	53	58	37
RD2395	71	82	45	58	33
RD2396	71	75	63	60	29

[0562] 실시예 5: 마우스에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0563] 표 3에서 변형 화합물 RD1701, RD2501, RD2502, RD2503, RD2504, RD2505, RD2506, RD2507, RD2508, RD2509, RD2512, RD2518, 및 RD2519를 C57B1/6 마우스에서 평가하였다. 시험에 앞서, 마우스를 IACUC 승인 하우징하에 사육장에 보관하였다. 시험 0일 차에 마우스에 단일 5 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 마우스의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 0, 7, 15, 22, 28 및 35일 차에 동물을

채혈하였다. 7, 15 및 22일 차 데이터는 아래와 같다. 면역블로팅법을 사용하여 실시예 2에 기재된 바와 같이 마우스(C57B1/6)의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 표 8의 CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다.

표 8

평균 CFB 억제

	일		
화합물	7	15	22
RD1701	30	37	36
RD2501	2	3	10
RD2502	23	0	16
RD2503	32	14	6
RD2504	28	6	26
RD2505	38	18	24
RD2506	28	10	17
RD2507	55	25	28
RD2508	47	20	3
RD2509	14	0	0
RD2512	3	3	0
RD2518	29	15	5
RD2519	18	17	11

실시예 6. 래트에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

표 3에서 변형 화합물 RD1709, RD1710, RD1711, RD1712, 및 RD1713을 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 또는 루이스 래트에서 평가하였다. 시험에 앞서, 래트를 IACUC 승인 하우징하에 사육장에 보관하였다. 시험 0일 차에 래트에 단일 5 mg/kg 이하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 래트의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 0 및 8, 15, 22, 29, 및 36일 차에 동물을 채혈하였다. 8, 15 및 22일 차 데이터는 아래와 같다.

면역블로팅법을 사용하여 래트(스프라그-돌리 및 루이스)의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 혈청 수집 후, 혈청을 1 X PBS 완충액에 희석하였고 SDS-PAGE 호환 로딩 완충액 및 환원 시약과 혼합하였다. 샘플을 10분 동안 70 °C로 가열하였고 SDS-PAGE로 분석하였다. PAGE에 의한 샘플 이동 후, 단백질을 나이트로셀룰로스 또는 기타 호환 가능한 막으로 옮겼다. 막을 Revert 700으로 염색하였고 Odyssey CLx 검출 시스템을 사용하여 각 샘플의 총 단백질을 정량화하였다.

막을 Intercept® 차단 완충액(P/N: 927-60001)으로 차단한 다음 CFB(Invitrogen # 27924)에 특이적인 1차 항체로 탐침하였다. 항체를 Intercept® 항체 희석제(P/N: 927-75001)로 희석하였다. 막을 1차 항체와 함께 배양한 후, 막을 세척한 후 2차 항체(IgG P/N: 926-32211)로 탐침하였다. 항체를 Intercept® 항체 희석제(P/N: 927-75001)로 희석하였다. 그런 다음 막을 Odyssey CLx 검출 시스템에서 분석하여 각 샘플의 CFB 수준을 결정하였다. 각 샘플의 데이터를 각 레인에 로드된 총 단백질에 대해 정규화하였고 Image Studio Lite를 사용하여 CFB 수준을 정량화하였다. 표 9의 CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다.

표 9

평균 CFB 억제

	일		
화합물	8	15	22
RD1709	75	71	51
RD1710	79	75	55
RD1711	64	65	58
RD1712	71	72	58
RD1713	67	62	51

[0570] 실시예 7. 래트에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0571] 표 3에서 변형 화합물 RD1709, RD1710, RD1711, 및 RD1712를 스프라그-돌리 또는 루이스 래트에서 평가하였다. 시험에 앞서, 래트를 IACUC 승인 하우징하에 사육장에 보관하였다. 시험 0일 차에 래트에 단일 5 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 래트의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 0 및 12일 차에 동물을 채혈하였다. 12일 차 데이터는 아래와 같다. 면역블로팅법을 사용하여 실시예 6에 기재된 바와 같이 래트(스프라그-돌리 및 루이스)의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 표 10의 CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다.

표 10

[0572] 평균 CFB 억제

	일
화합물	12
RD1709	71
RD1710	62
RD1711	55
RD1712	60

[0573] 실시예 8. 래트에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0574] 표 3에서 변형 화합물 RD2380, RD2381, RD2382, RD2383, RD2384, 및 RD2385를 스프라그-돌리 또는 루이스 래트에서 평가하였다. 시험에 앞서, 래트를 IACUC 승인 하우징하에 사육장에 보관하였다. 시험 0일 차에 래트에 단일 5 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 래트의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 다른 군에서는 0, 4, 8, 15, 22, 29 및 36일 차에 동물을 채혈하였다. 면역블로팅법을 사용하여 실시예 6에 기재된 바와 같이 래트(스프라그-돌리 및 루이스)의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 표 11의 CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다.

표 11

[0575] 평균 CFB 억제

	일					
화합물	4	8	15	22	29	36
RD2380	29	50	48	45	0	0
RD2381	19	37	28	15	4	1
RD2382	38	51	38	36	4	1
RD2383	28	42	36	32	0	0
RD2384	18	27	32	19	10	6
RD2385	28	41	42	32	0	0

[0576] 실시예 9. 래트에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0577] 표 3에서 변형 화합물 RD1709, RD1711, RD2386, RD2388, RD2390, RD2391, RD2513, 및 RD2520을 스프라그-돌리 또는 루이스 래트에서 평가하였다. 시험에 앞서, 래트를 IACUC 승인 하우징하에 사육장에 보관하였다. 시험 0일 차에 래트에 단일 5 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 래트의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 0, 4, 8, 15, 22, 29 및 36일 차에 동물을 채혈하였다. 면역블로팅법을 사용하여 실시예 6에 기재된 바와 같이 래트(스프라그-돌리 및 루이스)의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 표 12의 CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다.

표 12

[0578] 평균 CFB 억제

	일					
화합물	4	8	15	22	29	36

RD1709	62	74	71	41	30	24
RD1711	46	62	65	44	31	26
RD2386	61	72	75	39	22	12
RD2388	66	82	84	55	32	31
RD2390	64	75	74	45	20	15
RD2391	53	73	71	33	13	11
RD2513	54	66	64	32	17	14
RD2520	49	65	64	35	22	15

[0579] 실시예 10: 사이노물구스 원숭이에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0580] 표 3에서 변형 화합물 RD2273, RD2275, RD2276, RD2277, RD2278, RD2279, RD2533, 및 RD2534를 사이노물구스 원숭이에서 평가하였다. 시험에 앞서, 원숭이를 격리하는 동안 일반적인 건강 상태를 매일 관찰하였다. 시험 1일 차에 사이노물구스 원숭이 두 마리로 구성된 여덟 개 군 각각에 단일 6 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 원숭이의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. -6일 차 및 1(투여 전), 8, 및 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 및 64일 차에 동물을 채혈하였다.

[0581] 사이노물구스 원숭이의 혈청 내 CFB 수준은 Abcam(ab137973) ELISA 키트를 사용하여 결정하였다. Abcam 항체는 원숭이 CFB와 교차 반응성이 5% 미만이다. 사용한 프로토콜은 제조업체가 설명한 것이었다. 모든 시약, 표준 물질 및 샘플은 설명서의 지시에 따라 준비하였다. 표준 물질 또는 샘플을 웰에 첨가하였고 실온에서 배양하였다. 웰을 세척하고, 비오틴 항체를 각 웰에 첨가하고 실온에서 배양하였다. 배양 후, 웰을 세척하고, 스트렙타비딘-퍼옥시다제 접합체를 웰에 첨가하고 실온에서 샘플과 함께 배양하였다. 염색체 기질을 각 웰에 첨가하고 실온에서 샘플과 함께 배양하였다. 정지 용액을 각 웰에 첨가하고 Biotek® 판 판독기를 사용하여 판을 즉시 판독하였다. CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다. 8, 15, 22, 29, 36 및 43일 차에 대한 데이터는 아래 표 13에 제공한다.

표 13

[0582] 평균 CFB 억제(ELISA)

	일					
화합물	8	15	22	29	36	43
RD2273	32	49	63	65	45	44
RD2275	35	48	65	66	58	57
RD2276	25	36	54	51	52	49
RD2277	15	20	27			
RD2278	8	18	25			
RD2279	13	7	19			
RD2533	27	44	56	46	54	40
RD2534	14	21	27			

[0583] 또한 면역블로팅법을 사용하여 사이노물구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 혈청 수집 후, 혈청을 1 X PBS 완충액에 희석하였고 SDS-PAGE 호환 로딩 완충액 및 환원 시약과 혼합하였다. 샘플을 10분 동안 70 °C로 가열하였고 SDS-PAGE로 분석하였다. PAGE에 의한 샘플 이동 후, 단백질을 나이트로셀룰로스 또는 기타 호환 가능한 막으로 옮겼다. 막을 Revert 700으로 염색하였고 Odyssey CLx 검출 시스템을 사용하여 각 샘플의 총 단백질을 정량화하였다.

[0584] 막을 Intercept® 차단 완충액(P/N: 927-60001)으로 차단한 다음 CFB에 특이적인 1차 항체(ProteinTech, 카탈로그 번호 10170-1-AP)로 탐침하였다. 항체를 Intercept® 항체 희석제(P/N: 927-75001)로 희석하였다. 막을 1차 항체와 함께 배양한 후, 막을 세척한 후 2차 항체(IgG P/N: 926-32211)로 탐침하였다. 항체를 Intercept® 항체 희석제(P/N: 927-75001)로 희석하였다. 그런 다음 막을 Odyssey CLx 검출 시스템에서 분석하여 각 샘플의 CFB 수준을 결정하였다. 각 샘플의 데이터를 각 레인에 로드된 총 단백질에 대해 정규화하였고 Image Studio Lite를 사용하여 CFB 수준을 정량화하였다. CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다. 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 및 64일 차에 대한 데이터는 아래 표 14에 제공한다. 제2 세트의 실험에서, 혈청 수집 및 분석을 위해 -6일 차 및 1(투여 전), 8, 및 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 및 92일 차에 특

정 동물을 채혈하였고 데이터는 아래 표 15에 제공한다.

표 14

[0585] 평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일
RD2273		85	91	89	87	77	65	60	49
RD2275		86	91	92	91	90	86	77	71
RD2276	45	70	79	81	77	80	80	82	80
RD2533	47	72	80	75	79	75	71	73	68
RD2277	12	36	44	34					
RD2278	44	47	59	53					
RD2279	18	22	25	21					
RD2534	46	58	60	60					

표 15

[0586] 평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일	78일	85일	92일
RD2273	64	84	89	89	84	73	60	50	43	17	9	2	0
RD2275	60	79	87	90	91	83	80	71	64	62	52	40	13
RD2276	44	67	80	83	80	79	78	74	67				
RD2533	50	75	77	72	77	74	66	61	58				

[0587] 실시예 11: 사이노물구스 원숭이에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0588] 표 3에서 변형 화합물 RD2557, RD2558, RD2559, 및 RD2560을 사이노물구스 원숭이에서 평가하였다. 시험에 앞서, 원숭이를 격리하는 동안 일반적인 건강 상태를 매일 관찰하였다. 시험 1일 차에 사이노물구스 원숭이 두 마리로 구성된 군 각각에 단일 6 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 원숭이의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. -6일 차 및 1(투여 전), 4, 8, 및 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 및 64일 차에 동물을 채혈하였다.

[0589] ELISA를 사용하여 실시예 10에 기재한 바와 같이 사이노물구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다. 8, 15, 22 및 29일 차에 대한 데이터는 아래 표 16에 제공한다.

표 16

[0590] 평균 CFB 억제(ELISA)

화합물	일			
	8	15	22	29
RD2557	3	27	29	48
RD2558	46	63	63	57
RD2559	11	0	18	3
RD2560	28	44	57	44

[0591] 또한 면역블로팅법을 사용하여 실시예 10에 기재한 바와 같이 사이노물구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다. 8, 15, 22, 29, 36, 및 43일 차에 대한 데이터는 아래 표 17에 제공한다. 제2 세트의 실험에서, 혈청 수집 및 분석을 위해 -6일 차 및 1(투여 전), 4, 8, 및 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 및 92일 차에 특정 동물을 채혈하였고 데이터는 아래 표 18에 제공한다.

표 17

[0592]

평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	8일	15일	22일	29일	36일	43일
RD2557	51	68	72	80	80	61
RD2558	83	92	89	88	87	81
RD2559	0	5	22	18	13	0
RD2560	55	84	89	85	84	76

표 18

[0593]

평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	4일	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일	78일	85일	92일
RD2557	22	43	61	71	82	69	57	52	54	37	8	7	1	3
RD2558	32	75	90	88	84	77	67	44	29	20	11	0	0	0
RD2559	6	-2	11	29	34	32	18							
RD2560	13	51	82	87	82	82	75	80	69	67	65	72	53	67

[0594]

실시예 12: 사이노물구스 원숭이에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0595]

표 3에서 변형 화합물 RD1714, RD1715, 및 RD2262를 사이노물구스 원숭이에서 평가하였다. 시험에 앞서, 원숭이를 격리하는 동안 일반적인 건강 상태를 매일 관찰하였다. 시험 1일 차에 사이노물구스 원숭이 두 마리로 구성된 군 각각에 단일 3 mg/kg 또는 6 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 원숭이의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. -6일 차 및 1(투여 전), 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 및 64일 차에 동물을 채혈하였다. ELISA를 사용하여 실시예 10에 기재한 바와 같이 사이노물구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다. 또한 면역블로팅법을 사용하여 실시예 10에 기재한 바와 같이 사이노물구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 8, 15, 22, 29 및 36일 차에 대한 ELISA 데이터는 아래 표 19에 제공한다.

표 19

[0596]

평균 CFB 억제(ELISA)

6 mg/kg	일				
화합물	8	15	22	29	36
RD2262	18	28	33	40	40

[0597]

실시예 13: 보체 경로 검정에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0598]

대체 보체 경로 활성 및 고전적 보체 경로 활성을 평가하기 위한 활성 C5b-9 형성 수준은 제조업체의 지침에 따라 Wieslab 보체 대체 경로 검정(COMPL AP330 RUO, SVAR) 및 Wieslab 보체 고전적 경로 검정(COMPL CL310 RUO, SVAR)을 사용하여 결정하였다. 실시예 10의 RD2273, RD2275, 및 RD2276을 투여한 원숭이의 혈청을 시험하였고 Wieslab 보체 대체 경로 검정의 데이터를 아래 표 20에 제시한다. Wieslab 보체 고전적 경로 검정은 예상한 대로 효과를 나타내지 않았다. 실시예 11의 RD2558 및 RD2560을 투여한 원숭이의 혈청을 또한 시험하였고 Wieslab 보체 대체 경로 검정의 데이터를 아래 표 21에 제시한다. Wieslab 보체 고전적 경로 검정은 예상한 대로 효과를 나타내지 않았다. 별도의 시험에서, 실시예 11의 RD2558 및 RD2560을 투여한 원숭이의 혈청을 시험하였고 Wieslab 보체 대체 경로 검정의 데이터를 아래 표 22에 제시한다. Wieslab 보체 고전적 경로 검정은 예상한 대로 효과를 나타내지 않았다. 실시예 11의 RD2558 및 RD2560을 투여한 원숭이의 혈청을 또한 대체 용혈 활성을 결정하기 위해 용혈 검정에서 시험하였고 데이터를 표 23에 제시한다.

[0599]

대체 용혈 활성을 다음과 같이 결정하였다. NHP 혈청(5.6%)을 GVB[®] [Complement Technology, 타일러(Tyler), 텍사스(Texas)] 및 25% 토끼 적혈구가 포함된 5 mM EGTA(Er, Complement Technology, 타일러, 텍사스)에 첨가하였다. 샘플을 1시간 동안 간헐적으로 흔들면서 37 °C에서 배양하였다. GVBE(Complement Technology, 타일러, 텍사스)를 샘플에 1:1 비율로 첨가하여 용혈을 중단하였다. 그런 다음 샘플을 원심분리하고, 상층액을 새로운

96 웰 판으로 옮겼다. 흡광도를 412 nm에서 측정하였다. 대체 용혈 활성은 음성 대조군 샘플(완충액 및 Er만)에서 OD 값을 빼고 각 샘플을 양성 대조군 샘플(물 및 Er만)로 정규화하여 측정하였다. 그런 다음 개별 시점 샘플을 평균 두어 전 샘플로 정규화하였다.

표 20

대체 경로의 억제 %

화합물	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일
RD2273	88	91	88	66	49	9	3
RD2275	86	89	82	84	74	48	48
RD2276	44	53	59	55	49	46	

표 21

대체 경로의 억제 %

화합물	8일	15일	22일	36일	43일
RD2558	80	96	93	88	32
RD2560	30	72	80	64	26

표 22

대체 경로의 억제 %

화합물	4일	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일
RD2558	14	74	94	81	88	75	22	21	19	21
RD2560	14	35	54	73	63	64	53	66	61	40

표 23

대체 경로 용혈의 억제 %

화합물	4일	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일
RD2558	28	75	94	85	76	65	74	62	53	51
RD2560	14	35	54	73	63	64	53	66	61	40

실시예 14: 사이노몰구스 원숭이에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

모 화합물 RD2558은 아래 표 24 및 25에 제공한 바와 같이 화합물 RD2794, RD2795, 및 RD2796을 설계하기 위한 출발점으로 사용하였다. 표 25에 제공한 변형 화합물은 사이노몰구스 원숭이에서 평가하고 있다. 원숭이의 투여는 시험 1일 차에 올리고뉴클레오타이드의 4 mg/kg 피하 용량으로 실시예 10의 프로토콜에 따라 수행할 것이다. ELISA를 사용하여 실시예 10에 기재한 바와 같이 사이노몰구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 또한 면역블로팅법을 사용하여 실시예 10에 기재한 바와 같이 사이노몰구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다. 4, 8, 15, 22, 29, 및 36일 차에 대한 데이터는 아래 표 26에 제공한다. 제2 세트의 실험에서, CFB 억제 데이터는 아래 표 27에 제공한 바와 같이 RD2795 및 RD2796에 대해 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 및 64일 차에 수집하였고 추가로 RD2794에 대해 71, 78, 85 및 96일 차에 수집하였다. 대체 보체 경로 활성의 억제는 전술한 바와 같이 제조업체가 권장하는 프로토콜에 따라 WIESLAB 검정(COMPL AP330)을 사용하여 평가하였다. 데이터는 아래 표 28에 제공한다. 대체 용혈의 억제는 전술한 바와 같이 5.6% 혈청, 25% Er(Complement Technologies, Inc.) 및 완충액 GVB[®] + MgEDTA를 사용하여 평가하였다. 데이터는 아래 표 29에 제공한다. 고전적 경로에 대한 검정은 예상한 대로 효과를 나타내지 않았다(미도시).

표 24

[0606]

CFB를 표적으로 하는 이중 가닥 화합물의 변형되지 않은 안티센스 및 센스 서열

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 정지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호
RD2794	1430	1452	AAAGCAUUGAUGUUCACUUGGUU	42	ACCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	103
RD2795	1432	1452	AAAGCAUUGAUGUUCACUUGG	96	CCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	93
RD2796	1432	1452	AAAGCAUUGAUGUUCACUUGG	96	UCCAAGUGAACAUCAAUGCUUU	104

표 25

[0607]

CFB를 표적으로 하는 이중 가닥 화합물의 변형된 안티센스 및 센스 서열

화합물	변형 가닥(5'-3')	참조 번호	서열 번호
RD2794	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU.fG.mG*mU*mU	IA0888	42
	Hd*mC*mC.mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1236	103
RD2795	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU*mG*mG	IA1010	96
	H7*mC*mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1109	93
RD2796	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU*mG*mG	IA1010	96
	H2*mC*mC.mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1237	104

표 26

[0608]

평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	4일	8일	15일	22일	29일	36일
RD2794	31	67	87	89	89	81
RD2795	36	72	89	91	93	88
RD2796	31	70	82	82	79	65

표 27

[0609]

평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	4일	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일	78일	85일	96일
RD2794	36	69	85	87	86	76	79	76	70	61	62	62	52	47
RD2795	36	72	89	91	93	88	86	84	76	79				
RD2796	31	70	82	82	79	65	81	55	42	44				

표 28

[0610]

평균 대체 경로 억제(WIESLAB COMPL AP330)

화합물	4일	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일	78일	85일	96일
RD2794	3	15	33	32	39	17	47	29	22	7	12	6	2	0
RD2795	15	19	33	37	48	44	44	15						

표 29

[0611]

평균 대체 용혈 억제

화합물	4일	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일	78일	85일	96일
RD2794	10	29	46	54	48	40	42	36	34	26	27	22	12	17
RD2795	4	43	60	63	63	60	59	32	30					
RD2796	14	28	28	31	20	0	0							

[0612] 실시예 15: 사이노몰구스 원숭이에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0613] 모 화합물 RD2273, RD2275, RD2558, RD2560 및 RD2276은 아래 표 30 및 31에 제공한 바와 같이 화합물 RD2797, RD2829, RD2798, RD2801, RD2830, RD2821, RD2831, 및 RD2832를 설계하기 위한 출발점으로 사용하였다. 표 31에 제공한 변형 화합물은 사이노몰구스 원숭이에서 평가하고 있다. 원숭이의 투여는 시험 1일 차에 올리고뉴클레오타이드의 4 mg/kg 이하 용량으로 실시예 10의 프로토콜에 따라 수행할 것이다. ELISA를 사용하여 실시예 10에 기재한 바와 같이 사이노몰구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. 또한 면역블로팅법을 사용하여 실시예 10에 기재한 바와 같이 사이노몰구스 원숭이의 혈청 내 보체 인자 B[CFB] 수준을 평가하였다. CFB 억제 데이터는 투여 전 수준에서의 변화율로 표현한다. 8, 15, 22, 및 29일 차에 대한 데이터는 RD2798, RD2801, RD2821, RD2830, 및 RD2832에 대해 아래 표 32에 제공한다. 제2 세트의 실험에서, CFB 억제 데이터는 아래 표 33에 제공한 바와 같이 RD2821 및 RD2832에 대해 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 및 64일 차에 수집하였고 추가로 RD2798 및 RD2801에 대해 71, 78, 및 85일 차에 수집하였고 추가로 RD2830에 대해 96일 차에 수집하였다. 제3 세트의 실험에서, CFB 억제 데이터는 아래 표 34에 제공한 바와 같이 RD2797, RD2829 및 RD2831에 대해 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 및 71일 차에 수집하였다. 대체 보체 경로 활성의 억제는 전술한 바와 같이 제조업체가 권장하는 프로토콜에 따라 WIESLAB 검정(COMPL AP330)을 사용하여 평가하였다. 데이터는 아래 표 35에 제공한다. 대체 용혈의 억제는 위에 제공한 바와 같이 5.6% 혈청, 25% Er(Complement Technologies, Inc.) 및 완충액 GVB[®] + MgEDTA를 사용하여 평가하였다. 데이터는 아래 표 36에 제공한다.

표 30

[0614] CFB를 표적으로 하는 이중 가닥 화합물의 변형되지 않은 안티센스 및 센스 서열

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 정지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호
RD2797	493	515	UGAAAGAGAUUCUACACUCACA	24	GUGAGUGAUGAGAUUCUUUCA	105
RD2829	1383	1404	UAGACAUCCAGAUAAUCCUCCC	25	UGGGAGGAUUAUCUGGAUGUCUA	64
RD2798	1382	1404	UAGACAUCCAGAUAAUCCUCCU	97	GGGAGGAUUAUCUGGAUGUCUA	106
RD2801	1384	1404	UAGACAUCCAGAUAAUCCUCC	98	UGGAGGAUUAUCUGGAUGUCUA	107
RD2821	1430	1452	AAAGCAUUGAUUUCGCUUGGUU	99	ACCAAGCGAACAUAUGCUUU	108
RD2830	1383	1404	UAGACAUCCAGAUAAUCCUCC	100	UGGAAGGAUUAUCUGGAUGUCUA	109
RD2831	2249	2271	UCAACUUGAAUGAACGGCUUCU	101	GAAGCCGUUCAUAAGUUGA	110
RD2832	1451	1473	UCAUUGUCUUCUUGGAAGCCAA	102	UGGCUUCCAAGAAAGACAAUGA	65

표 31

[0615] CFB를 표적으로 하는 이중 가닥 화합물의 변형된 안티센스 및 센스 서열

화합물	변형 가닥(5'-3')	참조 번호	서열 번호
RD2797	mU*fG*mA.fA.mA.fG.mA.fG.mA.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mA.fC.mU.fC.mA*fC*mA	IA0840	24
	HL*mU*mG.mA.mG.mU.mG.fA.mU.fG.fA.fG.fA.mU.mC.mU.mC.mU.mU.mU.mC*mA*dQ	IS1238	105
RD2829	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU.fC*mC*mC	IA0842	25
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1251	64
RD2798	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU.fC.mC*mC*mU	IA1011	97
	HL*mG*mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1239	106
RD2801	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU*fC*mC	IA1012	98
	H4*mG*mG.mA.mG*mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1242	107

RD2821	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fG.mC.fU.mU.fG.mG*mU*mU	IA1015	99
	Hd*mC*mC.mA.mA.mG.mC.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1249	108
RD2830	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC.mU.fU*mC*mC	IA1016	100
	H4*mG*mG.mA.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1252	109
RD2831	mU*fC*mA.fA.mC.fU.mU.fG.mA.fA.mU.fG.mA.fA.mA.fC.mG.fG.mC.fU.mU*mC*mU	IA1017	101
	HL*mA*mA.mG.mC.mC.mG.fU.mU.fU.fC.fA.fU.mU.mC.mA.mA.mG.mU.mU.mG*mA*dQ	IS1253	110
RD2832	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fC.mU.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fG.mA.fA.mG.fC.mC*mA*mA	IA1018	102
	H4*mG*mG.mC.mU.mU.mC.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mA.mG.mA.mC.mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS1254	65

표 32

평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	8일	15일	22일	29일
RD2798	72	82	92	81
RD2801	73	82	89	86
RD2821	68	64	62	47
RD2830	64	81	89	85
RD2832	40	48	71	60

표 33

평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일	78일	85일	96일
RD2798	72	82	92	81	84	83	81	82	77	75	74	59	
RD2801	73	82	89	86	87	83	77	78	76	64	55	49	
RD2821	68	64	62	47	39	17	1	2	0				
RD2830	70	84	90	92	92	89	90	87	83	77	78	75	76
RD2832	60	66	71	60	61	56	40	31	35				

표 34

평균 CFB 억제(웨스턴)

화합물	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일
RD2797	53	73	86	90	83	84	84	76	70	65
RD2829	36	63	88	90	86	82	84	76	77	59
RD2831	52	76	70	84	82	84	85	77	82	79

표 35

평균 대체 경로 억제(WIESLAB COMPL AP330)

화합물	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일	78일	85일	96일
RD2798	55	71	85	75	59	69							
RD2801	72	81	87	85	78	84							
RD2830	60	87	95	95	98	97	94	93	89	83	75	75	74

표 36

[0620] 평균 대체 용혈 억제

화합물	8일	15일	22일	29일	36일	43일	50일	57일	64일	71일	78일	85일	96일
RD2798	42	55	57	54	48	48	53	47					
RD2801	37	31	45	52	61	34	39	39					
RD2821	44	0	13	0	0	0							
RD2830	39	55	70	68	78	67	65	70	62	44	47	37	52
RD2832	23	18	27	21	11	18							
RD2797	41	33	57	64	58	46	67						
RD2829	23	25	34	41	34	29	34						
RD2831	2	18	30	29	28	42	40						

[0621] 실시예 16. 스프라그 돌리 래트에서 인간 CFB를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0622] 스프라그 돌리 래트[3마리/성별/군 주(군 1-5), 1마리/성별/군 독성 동태(군 6-9), 8-9주령]에게 1일 및 21일 차에 비히클 대조군(군 1) 또는 30, 60, 150, 또는 300 mg/kg/용량 RD2830(각각 군 2 및 6, 3 및 7, 4 및 8, 또는 5 및 9)을 SC 주사를 통해 5 mL/kg의 투여 용량으로 투여하였다.

[0623] 관찰에는 케이지 측면 관찰(대변 및 소변의 질을 포함한 독성의 일반적인 징후), 신체 검사(투여 전), 체중[1, 5, 8, 12, 15, 19, 21일 차(독성 동태) 및 26일 차(주)] 및 정량적 식품 소비(매주)가 포함되었다. 26일 차에 임상 화학, 혈액학 및 응고를 위해 혈액 샘플을 수집하였다. 종료일은 26일 차였다. 부검에는 외부 이상, 복부, 흉부, 및 두개강 이상에 대한 육안 검사가 포함되었다. 장기 중량(심장, 신장, 간, 비장 및 흉선)을 기록하였다. 조직학 및 현미경 병리학(심장, 신장, 병변, 간, 폐, 림프절, 주사 부위, 피부, 비장 및 흉선)을 수행하였다.

[0624] 1일 차와 21일 차에 30, 60, 150 및 300mg/kg/용량으로 단일 SC 용량으로 투여된 RD2830은 수컷 및 암컷 래트에게 일반적으로 내성이 있는 것으로 간주되었다.

[0625] 서열 번호 1

[0626] 1 gggaaggga tgtgaccagg tctaggtctg gagtttcagc ttggacactg agccaagcag
 [0627] 61 acaagcaaag caagccagga cacaccatcc tgccccaggg ccagcttctc tctgccttc
 [0628] 121 caacgccatg gggagcaatc tcagccccc actctgcctg atgcccttta tcttgggcct
 [0629] 181 cttgtctgga ggtgtgacca ccaactccatg gtctttggcc cggccccagg gatcctgtc
 [0630] 241 tctggagggg gtagagatca aaggcggctc ctccgactt ctccaaggagg gccaggcact
 [0631] 301 ggagtacgtg tgtccttctg gcttctaccc gtaccctgtg cagacacgta cctgcagatc
 [0632] 361 tacggggtcc tggagcacc tgaagactca agacaaaag actgtcagga aggcagagtg
 [0633] 421 cagagcaatc cactgtccaa gaccacagca cttcgagaac ggggaatact ggccccggtc
 [0634] 481 tcctactac aatgtgagt atgagatctc ttccactgc tatgacggtt acactctccg
 [0635] 541 gggctctgcc aatcgacct gccaagtga tggccgatgg agtgggcaga cagcgtctg
 [0636] 601 tgacaacgga gcgggggtact gctccaaccc ggcatcccc attggcaca ggaaggtggg
 [0637] 661 cagccagtac cgccttgaag acagcgtcac ctaccactgc agccgggggc ttaccctgcg
 [0638] 721 tggtctccag cggcgaacgt gtcaggaagg tggtcttgg agcgggacgg agccttctg
 [0639] 781 ccaagactcc ttcatgtacg acaccctca agaggtggcc gaagctttcc tgtcttcct
 [0640] 841 gacagagacc atagaaggag tcgatgtga ggatgggcac ggcccagggg aacaacagaa
 [0641] 901 gcggaagatc gtctggacc ctacaggtc catgaacatc tacctggtgc tagatggatc

[0642] 961 agacagcatt ggggccagca acttcacagg agccaaaaag tgtctagtca acttaattga

[0643] 1021 gaaggtggca agttatgggtg tgaagccaag atatggtcta gtgacatatg ccacataccc

[0644] 1081 caaaatttgg gtcaaagtgt ctgaagcaga cagcagtaat gcagactggg tcacgaagca

[0645] 1141 gctcaatgaa atcaattatg aagaccacaa gttgaagtca gggactaaca ccaagaaggc

[0646] 1201 cctccaggca gtgtacagca tgatgagctg gccagatgac gtcctctctg aaggctggaa

[0647] 1261 ccgcacccgc catgtcatca tectcatgac tgatggattg cacaacatgg gcggggaccc

[0648] 1321 aattactgtc attgatgaga tccgggactt gctatacatt ggcaaggatc gcaaaaaccc

[0649] 1381 aagggaggat tatctggatg tctatgtgtt tggggtcggg cctttggtga accaagtga

[0650] 1441 catcaatgct ttggcttcca agaaagacaa tgagcaacat gtgttcaaag tcaaggatat

[0651] 1501 ggaaaacctg gaagatgttt tctaccaa atcgatgaa agccagtctc tgagtctctg

[0652] 1561 tggcatggtt tgggaacaca ggaagggtac cgattaccac aagcaaccat ggcaggccaa

[0653] 1621 gatctcagtc attcgccctt caaagggaca cgagagctgt atgggggctg tgggtgtctga

[0654] 1681 gtactttgtg ctgacagcag cacattgttt cactgtggat gacaaggaa actcaatcaa

[0655] 1741 ggtcagcgtg ggaggggaga agcggggacct ggagatagaa gtagtcctat ttcaccccaa

[0656] 1801 ctacaacatt aatgggaaaa aagaagcagg aattcctgaa ttttatgact atgacgttgc

[0657] 1861 cctgatcaag ctcaagaata agctgaaata tggccagact atcaggccca tttgtctccc

[0658] 1921 ctgcaccgag ggaacaactc gagctttgag gcttctctca actaccactt gccagcaaca

[0659] 1981 aaaggaagag ctgctccctg cacaggatat caaagctctg tttgtgtctg aggaggagaa

[0660] 2041 aaagctgact cggaaggagg tctacatcaa gaatggggat aagaaaggca gctgtgagag

[0661] 2101 agatgctcaa tatgccccag gctatgacaa agtcaaggac atctcagagg tggtcacccc

[0662] 2161 tcggttccct tgtactggag gagtgagtcc ctatgtgac cccaatactt gcagaggatga

[0663] 2221 ttctggcggc cccttgatag ttcacaagag aagtcgtttc attcaagttg gtgtaatcag

[0664] 2281 ctggggagta gtgatgtct gcaaaaacca gaagcggcaa aagcaggtag ctgctcacgc

[0665] 2341 ccgagacttt cacatcaacc tctttcaagt gctgccctgg ctgaaggaga aactccaaga

[0666] 2401 tgaggatttg ggttttctat aaggggtttc ctgctggaca ggggcgtggg attgaattaa

[0667] 2461 aacagctgcg acaaca

[0668] 본 개시 내용은 위의 실시예를 참조하여 기재하였지만, 수정 및 변경은 본 개시 내용의 사상과 범위 내에서 그
리고 다음의 청구범위에 포함된다는 것이 이해될 것이다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.