(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0006359
(43) 공개일자 2025년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 15/18 (2006.01) *A61K 31/713* (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *C07H 21/02* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07H 15/18 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7034072
(22) 출원일자(국제) 2023년03월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064384
(87) 국제공개번호 WO 2023/178144
국제공개일자 2023년09월21일
(30) 우선권주장
63/320,431 2022년03월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
엠피리코 인크.
미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 스위트 100 라 졸라 빌리지 드라이브 4660
(72) 발명자
웨이크필드 대런 에이치
미국 92122 캘리포니아 샌디에고 스위트 100 라 졸라 빌리지 드라이브 4660
로제마 데이비드
미국 92122 캘리포니아 샌디에고 스위트 100 라 졸라 빌리지 드라이브 4660
고테스만 옴리
미국 92122 캘리포니아 샌디에고 스위트 100 라 졸라 빌리지 드라이브 4660
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 120 항

(54) 발명의 명칭 **SIRNA 생체 이용률을 개선하기 위한 GALNAC 조성물**

(57) 요 약

본원에서 올리고뉴클레오티드에 접합될 수 있는 GalNAc 모이어티를 포함하는 조성물이 제공된다. 올리고뉴클레오티드는 소형 간섭 RNA 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 또한, 본원에서 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/549 (2017.08)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 3/00 (2018.01)
C07H 21/02 (2013.01)
C12N 15/113 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/343 (2013.01)
C12N 2310/344 (2013.01)

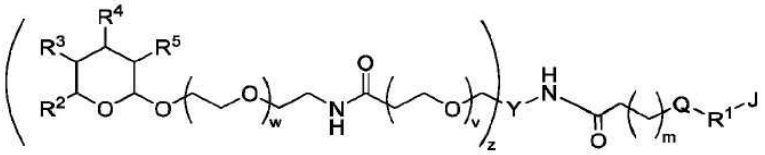
(30) 우선권주장
63/354,359 2022년06월22일 미국(US)
63/430,542 2022년12월06일 미국(US)

명 세 서

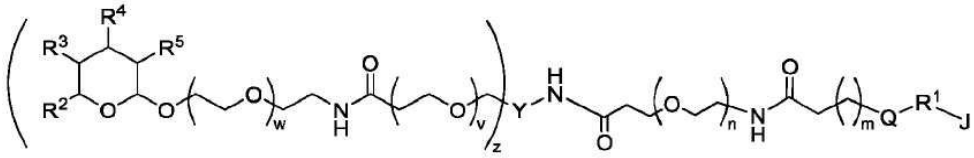
청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 염:



(I), 또는



(II);

여기서,

J는 올리고뉴클레오티드이고;

각 w는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

각 v는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

n은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

m은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

z는 1 내지 3의 임의의 값에서 선택되고, 여기서

z가 3이면 Y는 C이고,

z가 2이면 Y는 CR^6이고, 또는

z가 1이면 Y는 $C(R^6)_2$이고;

Q는 다음에서 선택되고:

할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-10} 탄소환, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨;

R^1은 다음에서 선택된 링커이고:

-O-, -S-, $-N(R^7)-$, -C(O)-, $-C(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)_2-$, $-OP(O)(OR^7)O-$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-SP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, $-OP(O)(O^-)S-$, $-OP(O)(OR^7)NR^7-$, $-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$, $-OP(OR^7)O-$, $-OP(N(R^7)_2)O-$, $-OP(OR^7)N(R^7)-$, 및 $-OPN(R^7)_2NR^7-$;

각 R^2는 다음에서 독립적으로 선택되고:

할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

R^3 및 R^4는 각각 다음에서 독립적으로 선택되고:

$-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$;

각 R^5는 다음에서 독립적으로 선택되고:

$-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, 및 $-C(O)N(R^7)_2$;

각 R^6은 다음에서 독립적으로 선택되고:

수소;

할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$; 및

할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다:

수소;

C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨; 및

C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환, 이들 각각은 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨.

청구항 2

제1항에 있어서, 각 w는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 각 w는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 각 w는 1인 화합물 또는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 각 v는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 각 v는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 각 v는 1인 화합물 또는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, n은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, n은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, n은 2인 화합물 또는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, m은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, m은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, m은 1 및 2에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, z는 3이고 Y는 C인 화합물 또는 염.

청구항 15

제1항에 있어서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 16

제1항에 있어서, Q는 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 17

제1항에 있어서, Q는 페닐 및 시클로헥실에서 선택되며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 것인 화합물 또는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, Q는 페닐에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 19

제1항에 있어서, Q는 시클로헥실에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 20

제1항에 있어서, R^1은 -OP(O)(OR^7)O-, -SP(O)(OR^7)O-, -OP(S)(OR^7)O-, -OP(O)(SR^7)O-, -OP(O)(OR^7)S-, -OP(O)(O$^-$)O-, -SP(O)(O$^-$)O-, -OP(S)(O$^-$)O-, -OP(O)(S$^-$)O-, -OP(O)(O$^-$)S-, -OP(O)(OR^7)NR^7-, -OP(O)(N(R^7)$_2$)NR^7-, -OP(OR^7)O-, -OP(N(R^7)$_2$)O-, -OP(OR^7)N(R^7)-, 및 -OPN(R^7)$_2$NR^{7}에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 21

제1항에 있어서, R^1은 -OP(O)(OR^7)O-, -SP(O)(OR^7)O-, -OP(S)(OR^7)O-, -OP(O)(SR^7)O-, -OP(O)(OR^7)S-, -OP(O)(O$^-$)O-, -SP(O)(O$^-$)O-, -OP(S)(O$^-$)O-, -OP(O)(S$^-$)O-, -OP(O)(O$^-$)S-, 및 -OP(OR^7)O-에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 22

제1항에 있어서, R^1은 -OP(O)(OR^7)O-, -OP(S)(OR^7)O-, -OP(O)(O$^-$)O-, -OP(S)(O$^-$)O-, -OP(O)(S$^-$)O-, 및 -OP(OR^7)O-에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 23

제1항에 있어서, R^1은 -OP(O)(OR^7)O- 및 -OP(OR^7)O-에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 24

제1항에 있어서, R^2는 할로겐, -OR^7, -OC(O)R^7, -SR^7, -N(R^7)$_2$, -C(O)R^7, 및 -S(O)R^{7}에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 25

제1항에 있어서, R^2는 -OR^7, -OC(O)R^7, -SR^7, 및 -N(R^7)$_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 26

제1항에 있어서, R^2는 -OR^7 및 -OC(O)R^{7}에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 27

제1항에 있어서, R^3은 할로겐, -OR^7, -SR^7, -N(R^7)$_2$, -C(O)R^7, -OC(O)R^7, 및 -S(O)R^{7}에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 28

제1항에 있어서, R^3은 -OR^7, -SR^7, -OC(O)R^7, 및 -N(R^7)$_2$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 29

제1항에 있어서, R^3은 -OR^7- 및 -OC(O)R^{7}에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 30

제1항에 있어서, R^4는 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 31

제1항에 있어서, R^4는 $-OR^7$, $-SR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 32

제1항에 있어서, R^4는 $-OR^7$- 및 $-OC(O)R^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 33

제1항에 있어서, R^5는 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 및 $-N(R^7)C(O)OR^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 34

제1항에 있어서, R^5는 $-OC(O)R^7$ 및 $-N(R^7)C(O)R^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 35

제1항에 있어서, 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염:

수소; 및

할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, C_{3-10} 탄소환, 또는 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬.

청구항 36

제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 및 $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, 및 -SH에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 38

제1항에 있어서,

w는 1이고;

v는 1이고;

n은 2이고;

m은 1 또는 2이고;

z는 3이고 Y는 C이고;

Q는 페닐 또는 시클로헥실이며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, 및 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환되고;

R^1은 -OP(O)(OR^7)O-, -OP(S)(OR^7)O-, -OP(O)(O^-)O-, -OP(S)(O^-)O-, -OP(O)(S^-)O-, 및 -OP(OR^7)O-에서 선택되고;

R^2는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$으로 치환된 C_1 알킬이고;

R^3은 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고;

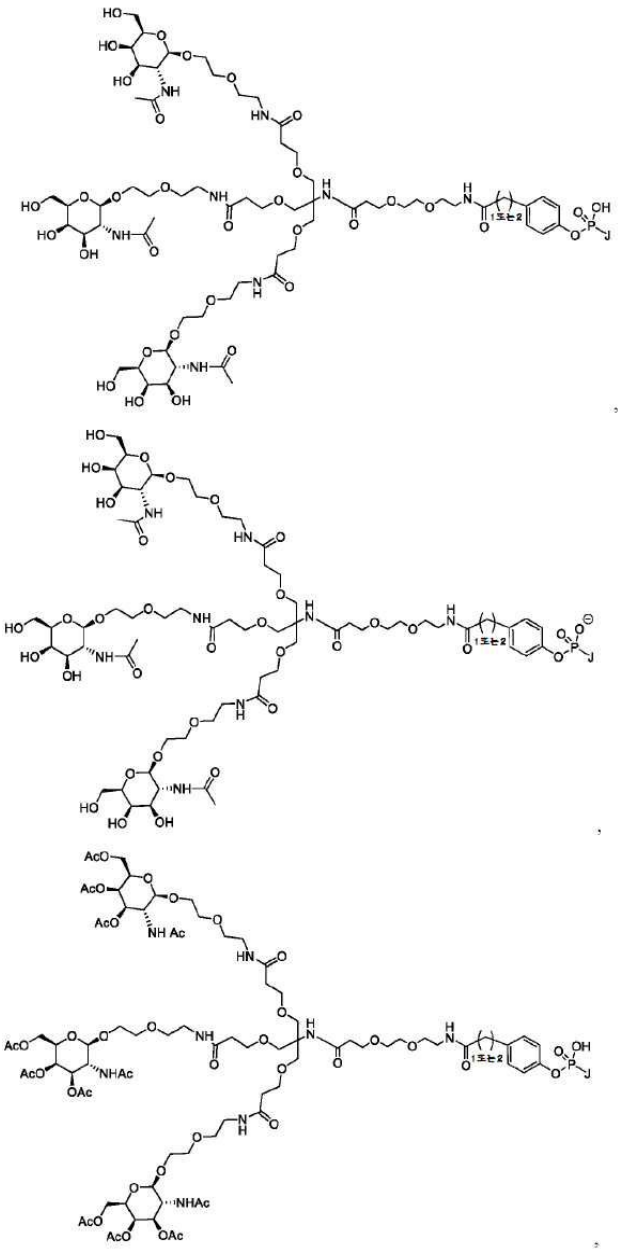
R^4는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고;

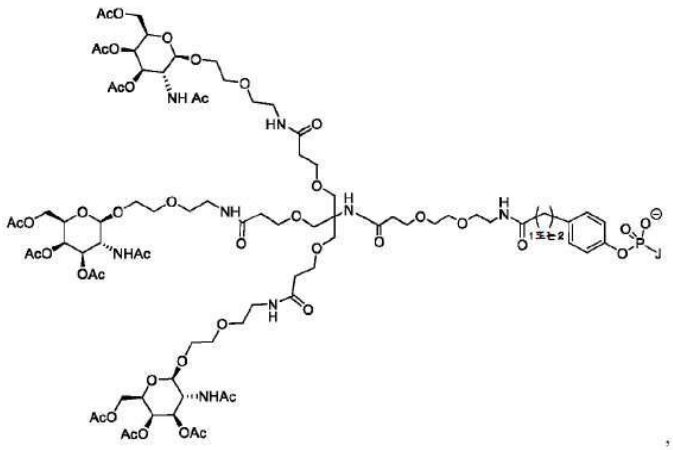
R^5는 $-NH(O)CH_3$인

화합물 또는 염.

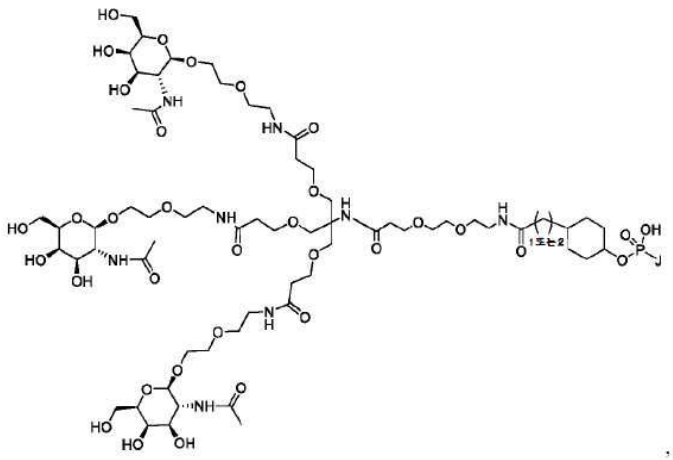
청구항 39

제1항에 있어서, 다음을 포함하는 화합물:

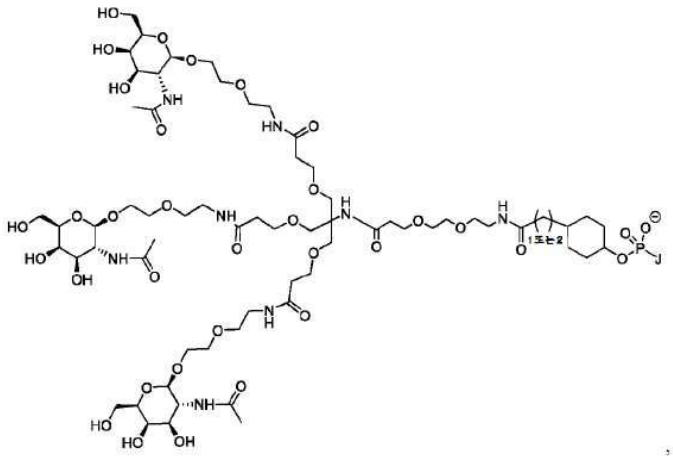




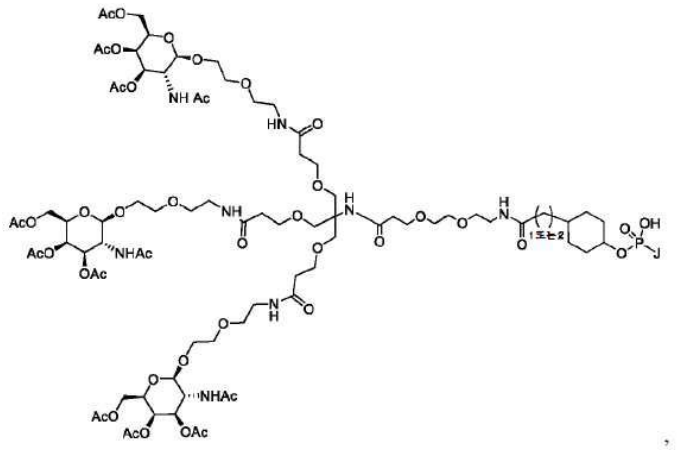
,



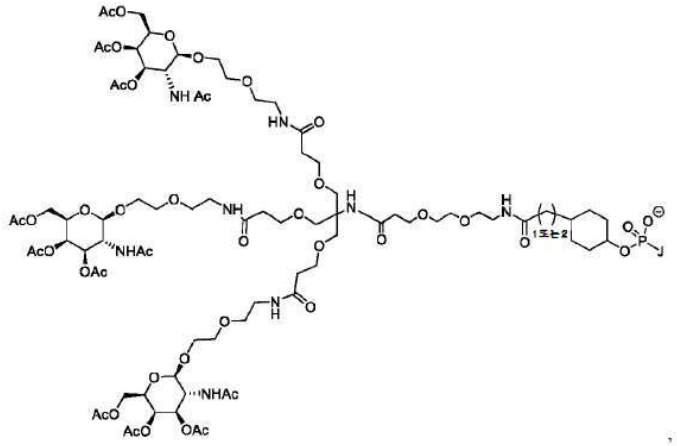
,



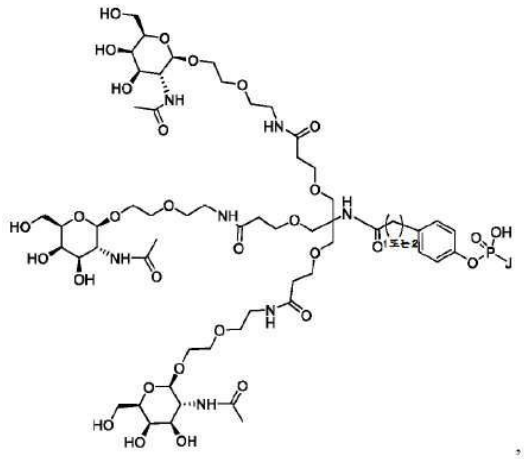
,



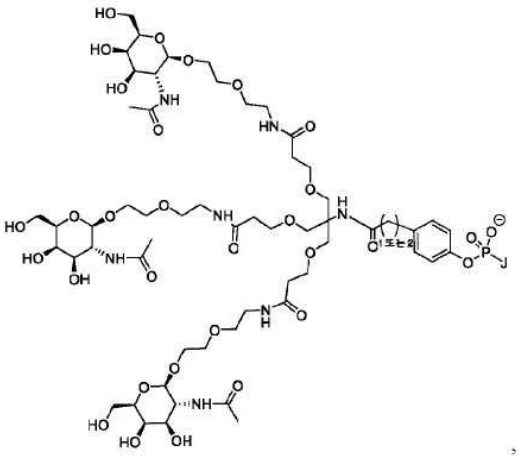
,

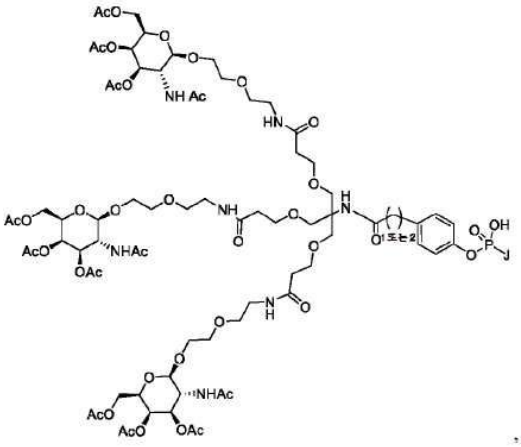


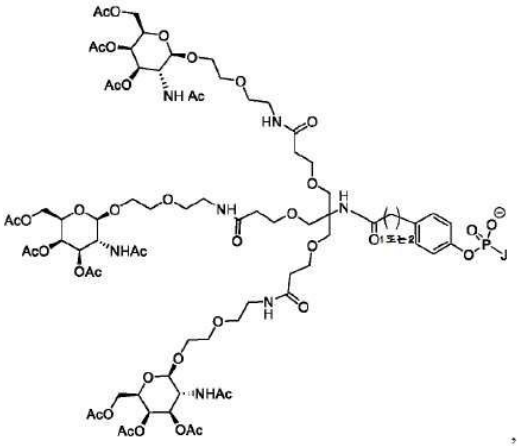
,

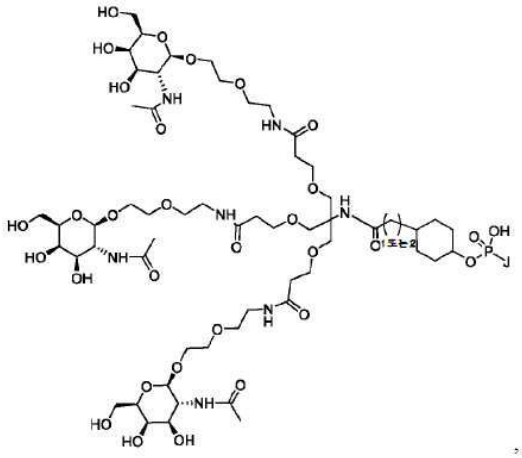


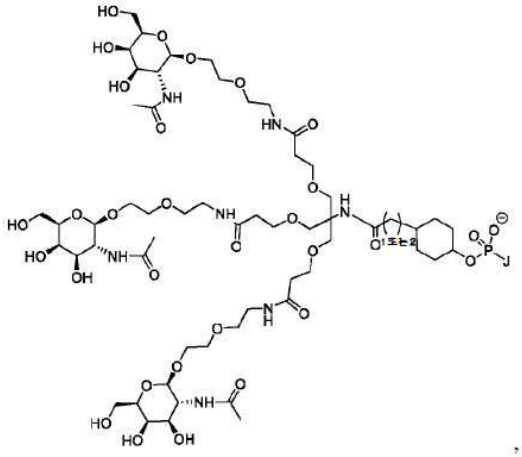
,

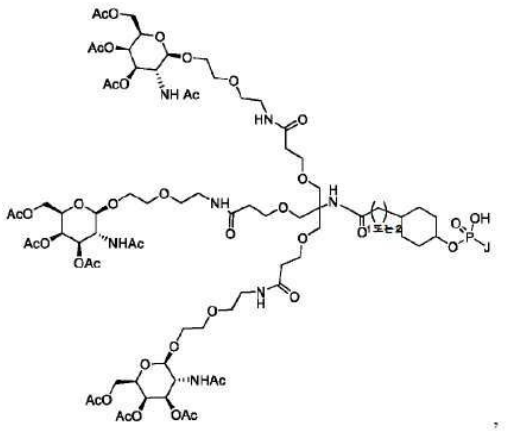


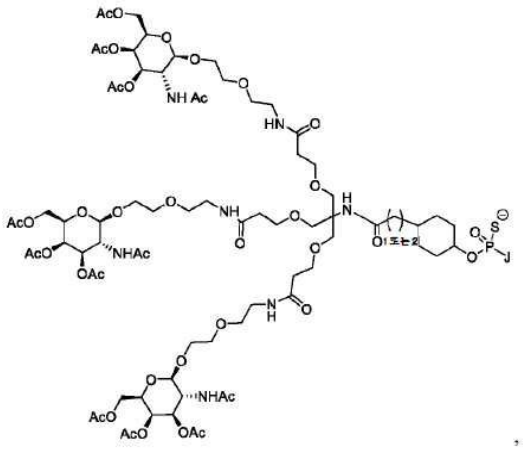


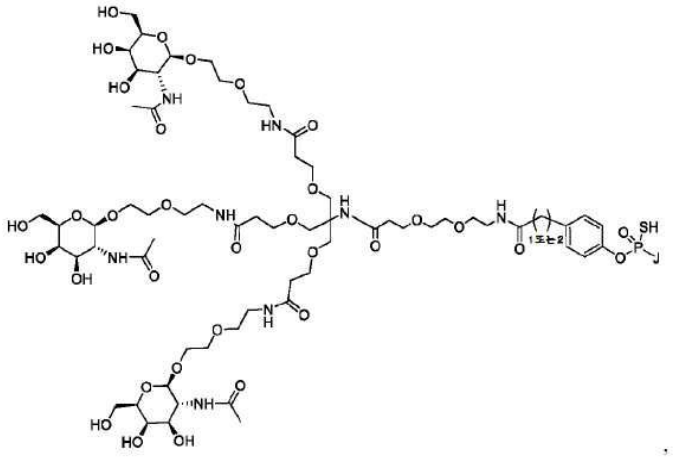


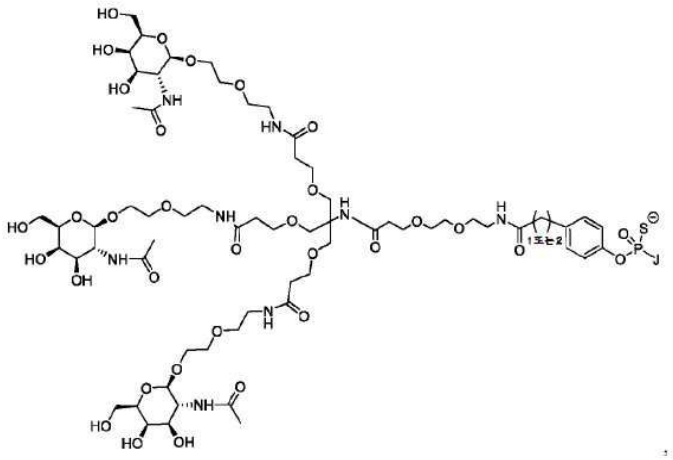


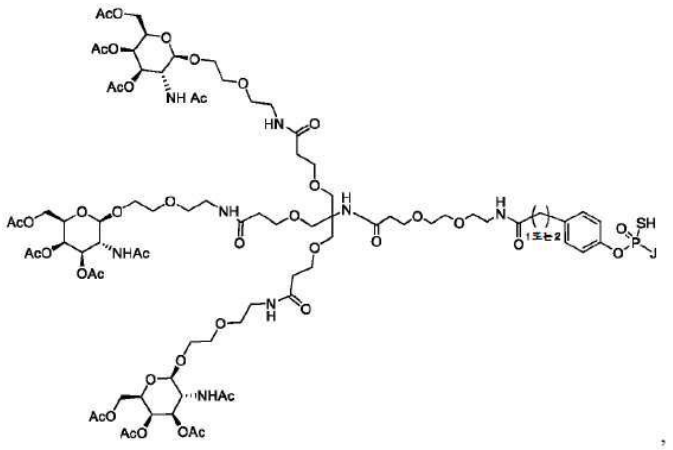


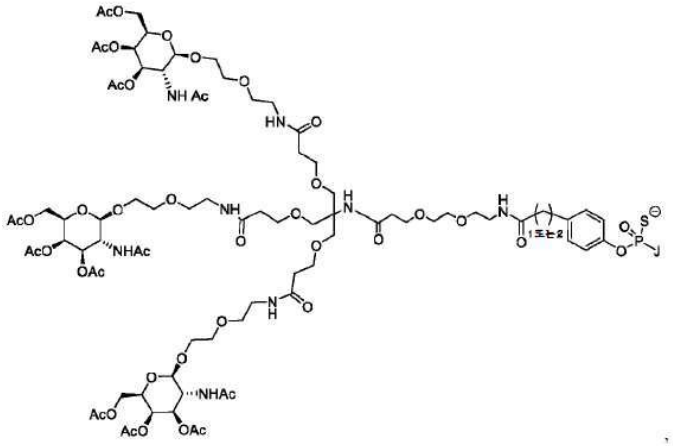


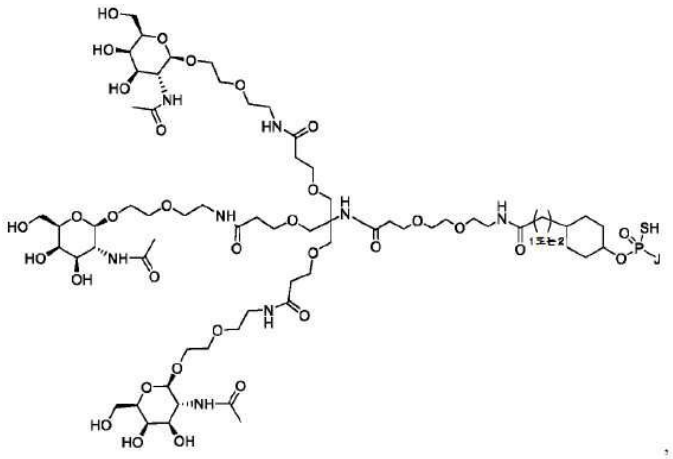


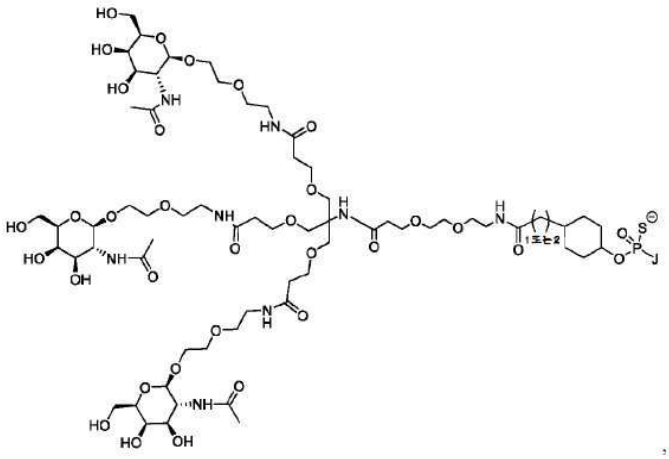




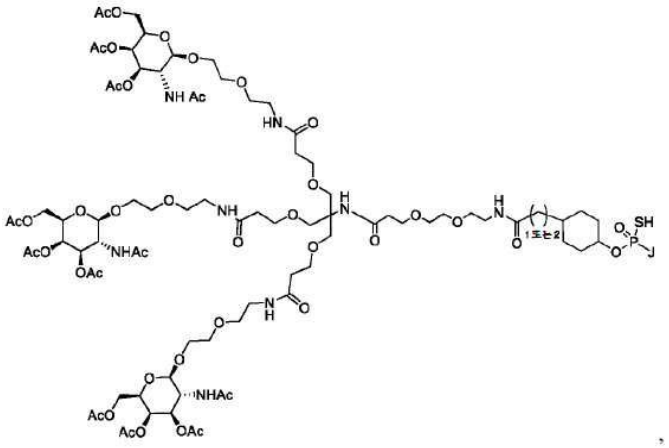




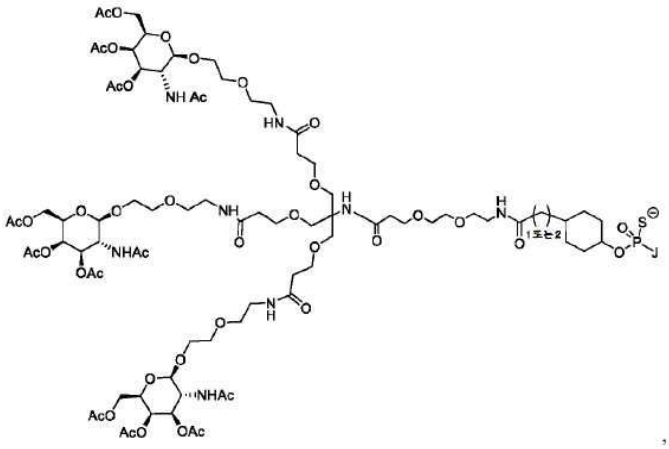




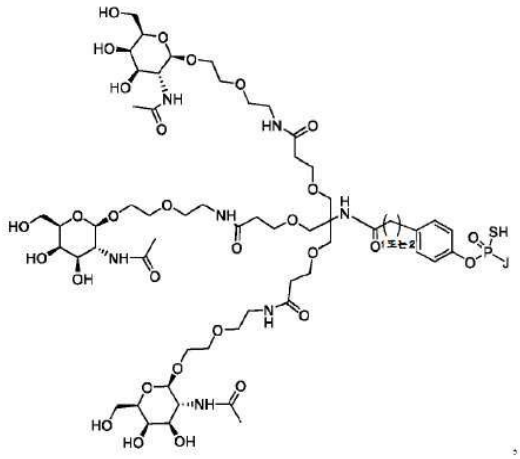
,

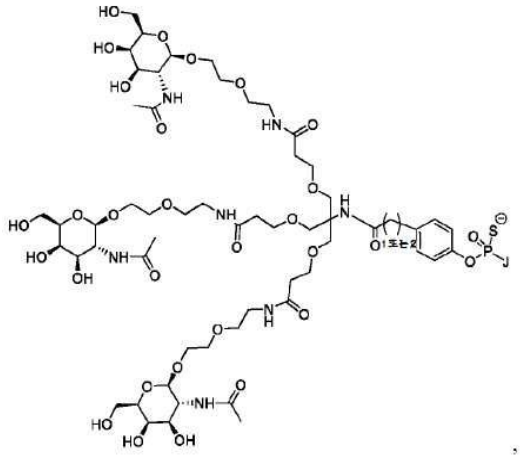


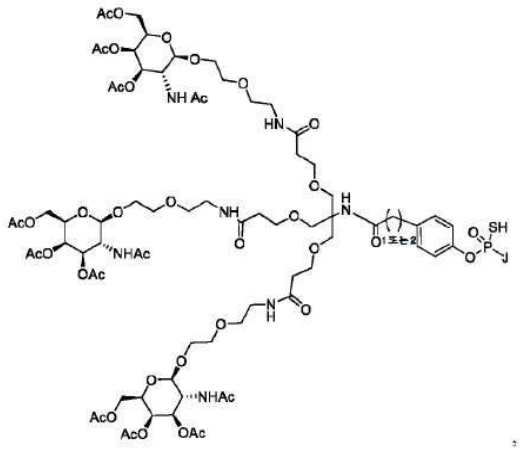
,

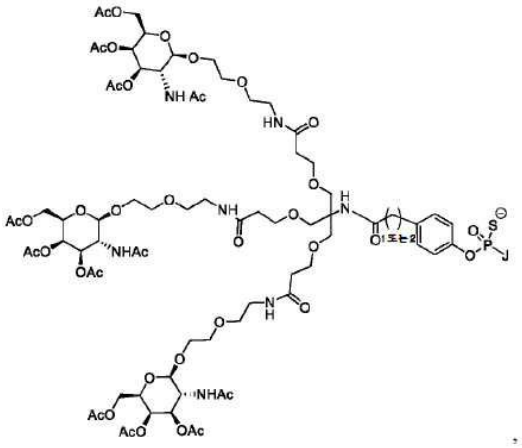


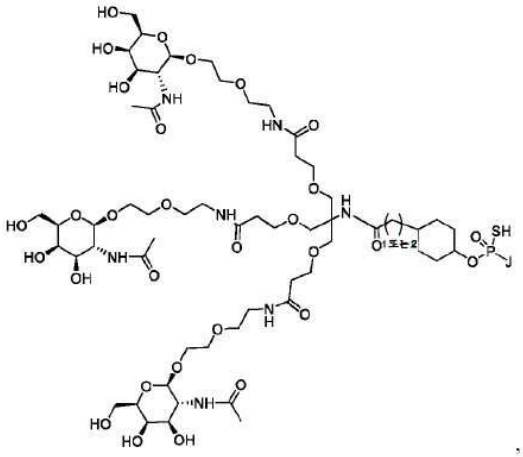
,

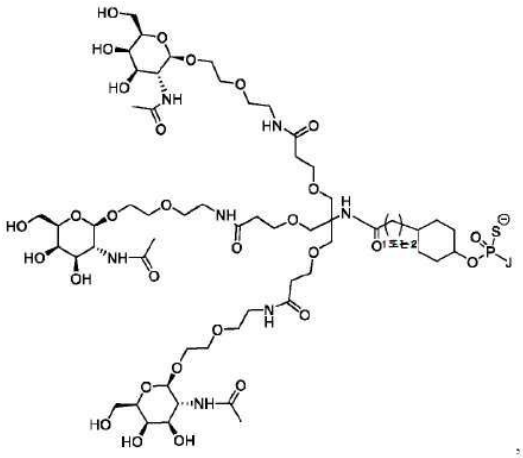


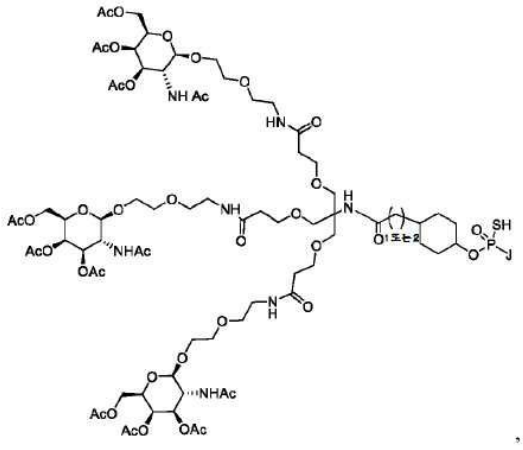




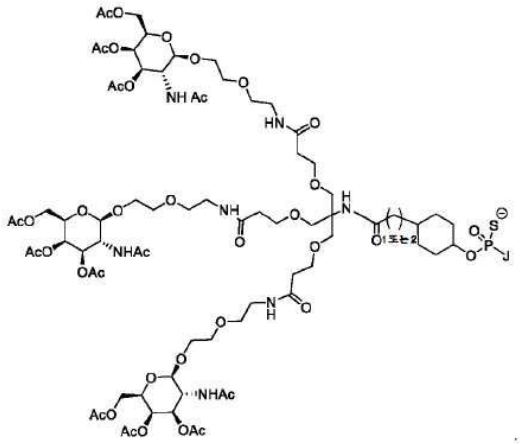








, 또는



.

청구항 40

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드(J)는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단 또는 3' 말단에 부착된 것인 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 DNA를 포함하는 것인 화합물.

청구항 42

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 RNA를 포함하는 것인 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함하는 것인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합은 알킬포스포네이트, 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트, 포스포로디티오에이트, 알킬포스포노티오에이트, 포스포라미데이트, 카바메이트, 카보네이트, 포스페이트 트리에스테르, 아세트아미데이트, 또는 카복시메틸 에스테르, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 화합물.

청구항 45

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함하는 것인 화합물.

청구항 46

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 것인 화합물.

청구항 47

제46항에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드는 잠금 핵산(LNA), 헥시톨 핵산(HLA), 시클로헥센 핵산(CeNA), 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-O-알릴, 2'-플루오로, 또는 2'-데옥시, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 화합물.

청구항 48

제46항에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드는 2',4' 제한된 에틸 뉴클레오시드, 2'-O-메틸 뉴클레오시드, 2'-데옥시플루오로 뉴클레오시드, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 뉴클레오시드, 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸(2'-O-DMAEOE) 뉴클레오시드, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 뉴클레오시드, 2'-아라-F, 2'플루오로, 또는 2' O-알킬, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 화합물.

청구항 49

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함하는 것인 화합물.

청구항 50

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드의 3' 또는 5' 말단에 부착된 지질을 포함하는 것인 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, 지질은 콜레스테롤, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 리토콜로일, 도코사노일, 도코사헥사에노일, 미리스틸, 팔미틸 스테아릴, 또는 α-토코페롤, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 화합물.

청구항 52

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드의 3' 또는 5' 말단에 부착된 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD) 펩티드를 포함하는 것인 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, RGD 펩티드는 시클로(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys), 시클로(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys), 시클로(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-아지도), 아미노 벤조산 유도 RGD, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 화합물.

청구항 54

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 소형 간섭 RNA(siRNA)를 포함하는 것인 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, 센스 가닥은 길이가 12-30개의 뉴클레오시드인 화합물.

청구항 56

제54항에 있어서, 안티센스 가닥은 길이가 12-30개의 뉴클레오시드인 화합물.

청구항 57

제54항에 있어서, 센스 가닥과 안티센스 가닥은 이중 가닥 RNA 이중체를 형성하는 것인 화합물.

청구항 58

제57항에 있어서, 이중 가닥 RNA 이중체의 첫 번째 염기 쌍은 AU 염기 쌍인 화합물.

청구항 59

제54항에 있어서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 3' 돌출부를 포함하는 것인 화합물.

청구항 60

제59항에 있어서, 3' 돌출부는 1, 2개 이상의 뉴클레오시드를 포함하는 것인 화합물.

청구항 61

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 포함하는 것인 화합물.

청구항 62

제61항에 있어서, ASO는 길이가 12-30개의 뉴클레오시드인 화합물.

청구항 63

제1항에 있어서, 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 화합물.

청구항 64

제1항에 있어서, 간세포를 표적화하는 화합물.

청구항 65

제1항의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 멸균된 약학 조성물.

청구항 67

제65항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 완충액, 또는 생리 식염수를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 69

제65항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 표적 mRNA를 표적화하고, 대상체에게 유효량으로 투여되면 표적 mRNA 또는 표적 단백질을 적어도 10% 감소시키는 것인 약학 조성물.

청구항 70

표적 mRNA 또는 표적 단백질의 감소를 필요로 하는 대상체에서 표적 mRNA 또는 표적 단백질을 감소시키는 방법으로서, 제65항의 약학 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 유효량은 대상체에서 표적 mRNA 또는 표적 단백질의 측정치를 기준선 표적 mRNA 또는 표적 단백질 측정치에 비해 감소시키는 것인 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 유효량은 대상체에서 장애를 치료하는 것인 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 유효량은 대상체에서 장애와 관련된 증상 또는 매개변수의 측정치를 기준선 증상 또는 매개변수 측정치에 비해 감소시키는 것인 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, 대상체에서 장애와 관련된 증상 또는 매개변수의 측정치는 적어도 10일 동안 감소하는 것인 방법.

청구항 75

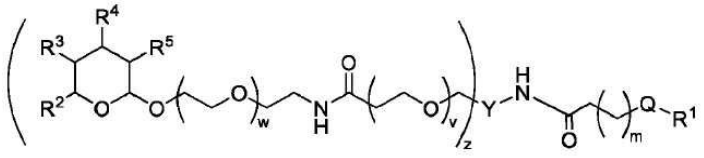
제72항에 있어서, 장애는 대사 장애를 포함하는 것인 방법.

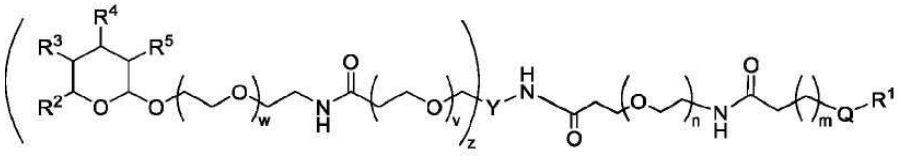
청구항 76

제72항에 있어서, 장애는 간 장애를 포함하는 것인 방법.

청구항 77

하기 화학식 (A) 또는 (B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염:


(A), 또는


(B);

여기서,

각 w는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

각 v는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

n은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

m은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

z는 1 내지 3의 임의의 값에서 선택되고, 여기서

z가 3이면 Y는 C이고,

z가 2이면 Y는 CR^6이고, 또는

z가 1이면 Y는 $C(R^6)_2$이고;

Q는 다음에서 선택되고:

할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-10} 탄소환, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨;

R^1은 다음에서 선택되고:

$-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-OS(O)_2R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)(OR^7)$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)N(R^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)N(R^7)_2$,

$-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(S)(N(R^7)_2)_2$, $-SP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $-SP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)(SR^7)$, $-OP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(SR^7)N(R^7)_2$, $-SP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(N(R^7)_2)_2$, 및 $-SP(N(R^7)_2)_2$;

각 R^2는 다음에서 독립적으로 선택되고:

할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

R^3 및 R^4는 각각 다음에서 독립적으로 선택되고:

$-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$;

각 R^5는 다음에서 독립적으로 선택되고:

$-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, 및 $-C(O)N(R^7)_2$;

각 R^6은 다음에서 독립적으로 선택되고:

수소;

할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$; 및

할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다:

수소;

C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨; 및

C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환, 이들 각각은 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨.

청구항 78

제77항에 있어서, 각 w는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 79

제77항에 있어서, 각 w는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 80

제77항에 있어서, 각 w는 1인 화합물 또는 염.

청구항 81

제77항에 있어서, 각 v는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 82

제77항에 있어서, 각 v는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 83

제77항에 있어서, 각 v는 1인 화합물 또는 염.

청구항 84

제77항에 있어서, n은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 85

제77항에 있어서, n은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 86

제77항에 있어서, n은 2인 화합물 또는 염.

청구항 87

제77항에 있어서, m은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 88

제77항에 있어서, m은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 89

제77항에 있어서, m은 1 및 2에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 90

제77항에 있어서, z는 3이고 Y는 C인 화합물 또는 염.

청구항 91

제77항에 있어서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 92

제77항에 있어서, Q는 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 93

제77항에 있어서, Q는 페닐 및 시클로헥실에서 선택되며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 것인 화합물 또는 염.

청구항 94

제77항에 있어서, Q는 페닐에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 95

제77항에 있어서, Q는 시클로헥실에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 96

제77항에 있어서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)N(R^7)_2$, 및 $-OP((NR^7)_2)$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 97

제77항에 있어서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$ 및 $-OP(OR^7)N(R^7)_2$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 98

제77항에 있어서, R^1은 $-OP(O)(OCH_2CH_3)OH$ 및 $-OP(OCH_2CH_2CN)N(CH(CH_3)_2)_2$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 99

제77항에 있어서, R^1은 $-OP(OCH_2CH_2CN)N(CH(CH_3)_2)_2$인 화합물 또는 염.

청구항 100

제77항에 있어서, R^2는 할로겐, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 101

제77항에 있어서, R^2는 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 102

제77항에 있어서, R^2는 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 103

제77항에 있어서, R^3은 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 104

제77항에 있어서, R^3은 $-OR^7$, $-SR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 105

제77항에 있어서, R^3은 $-OR^7$- 및 $-OC(O)R^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 106

제77항에 있어서, R^4는 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 107

제77항에 있어서, R^4는 $-OR^7$, $-SR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 108

제77항에 있어서, R^4는 $-OR^7$- 및 $-OC(O)R^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 109

제77항에 있어서, R^5는 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 및 $-N(R^7)C(O)OR^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 110

제77항에 있어서, R^5는 $-OC(O)R^7$ 및 $-N(R^7)C(O)R^7$에서 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 111

제77항에 있어서, 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염:

수소; 및

할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 또는 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬.

청구항 112

제77항에 있어서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 및 $-NH(C_{1-6}$ 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 113

제77항에 있어서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, 및 -SH에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 것인 화합물 또는 염.

청구항 114

제113항에 있어서,

w는 1이고;

v는 1이고;

n은 2이고;

m은 1 또는 2이고;

z는 3이고 Y는 C이고;

Q는 페닐 또는 시클로헥실이며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, 및 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환되고;

R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$ 및 $-OP(OR^7)N(R^7)_2$에서 선택되고;

R^2는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$으로 치환된 C_1 알킬이고;

R^3은 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고;

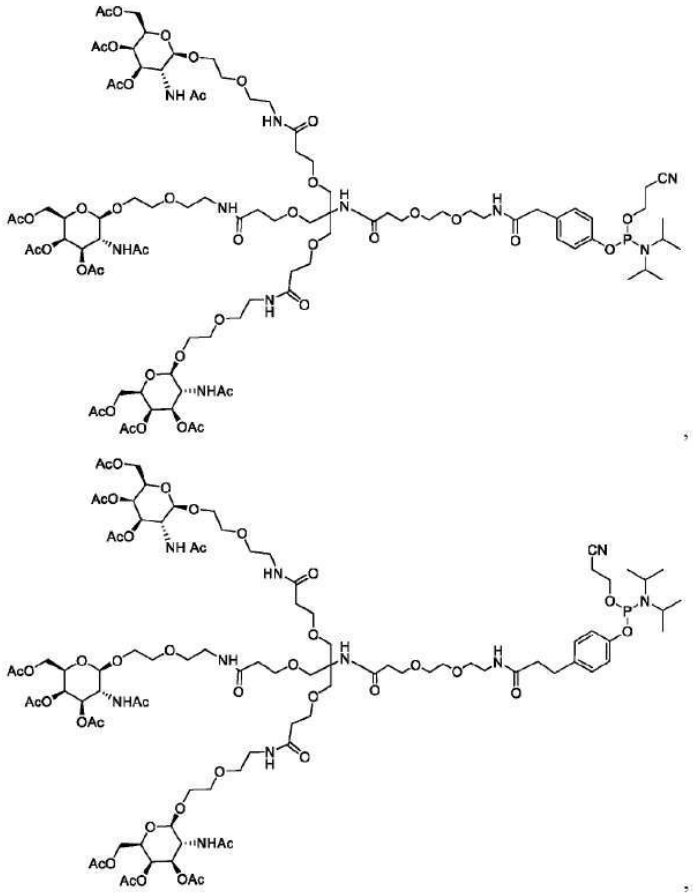
R^4는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고;

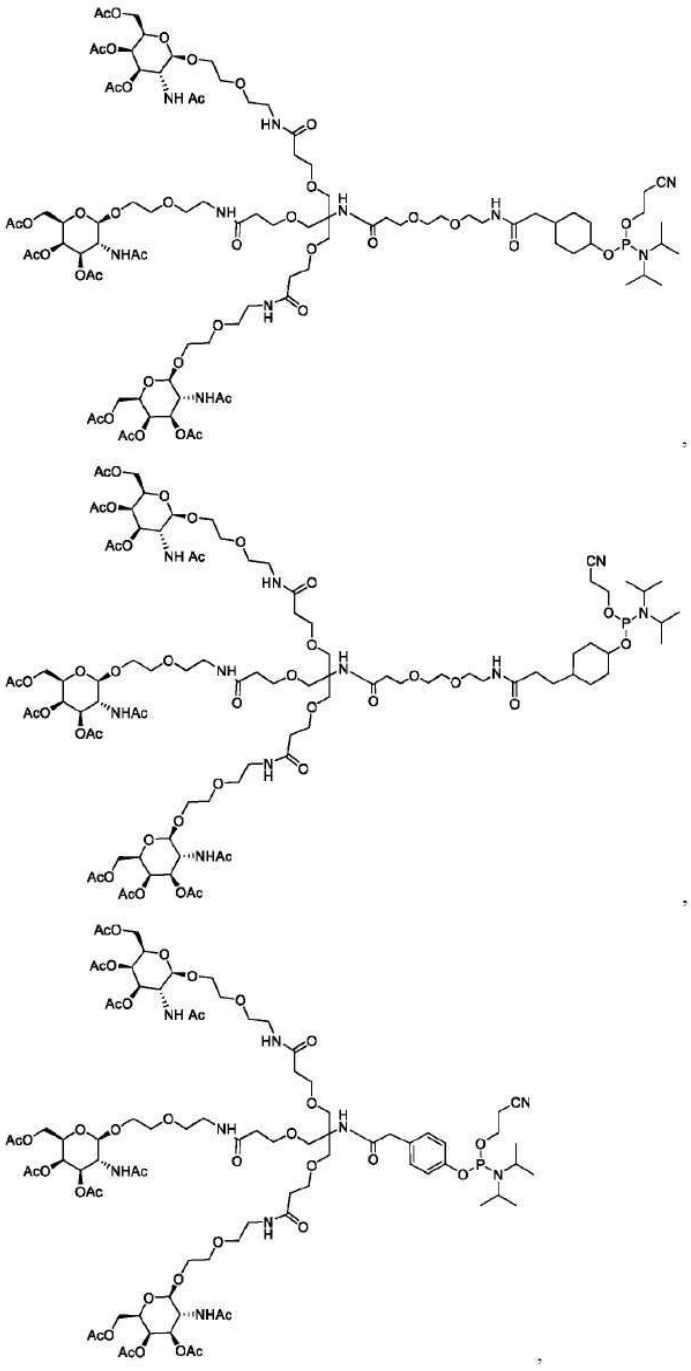
R^5는 $-NH(O)CH_3$인

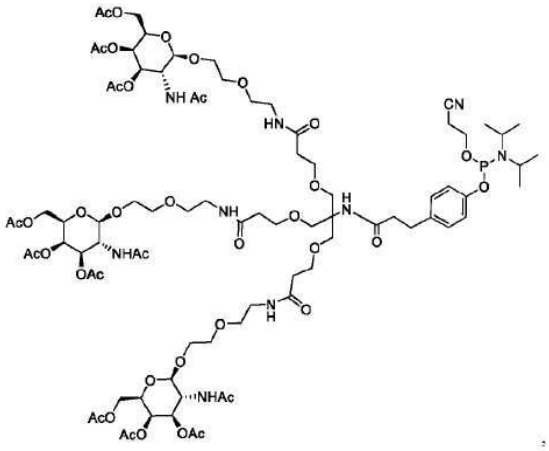
화합물 또는 염.

청구항 115

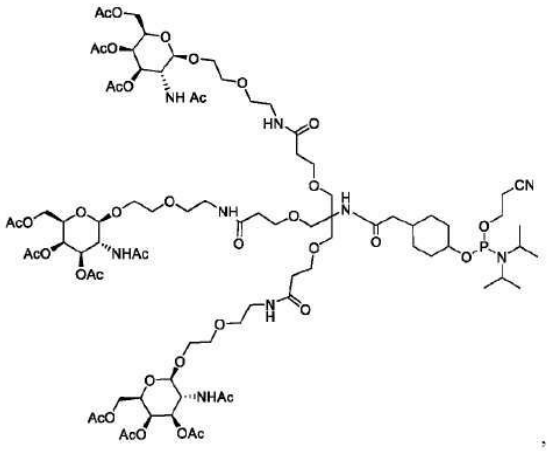
제77항에 있어서, 다음을 포함하는 화합물:



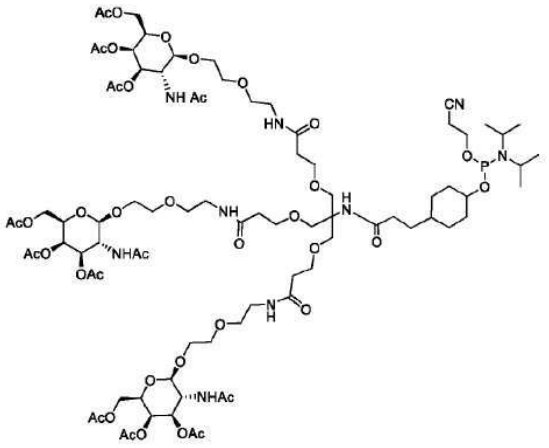


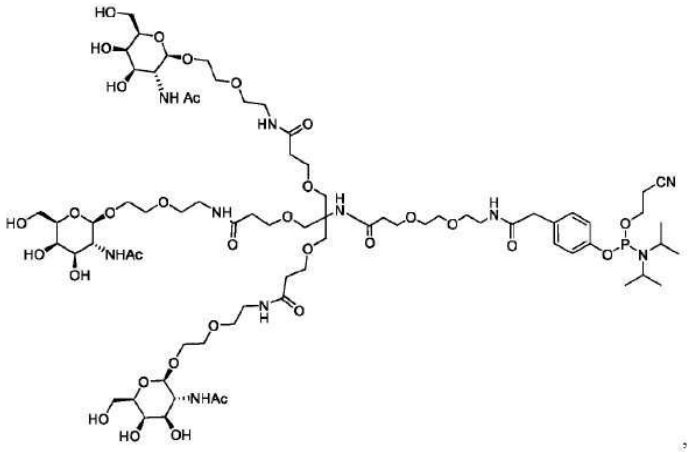


,

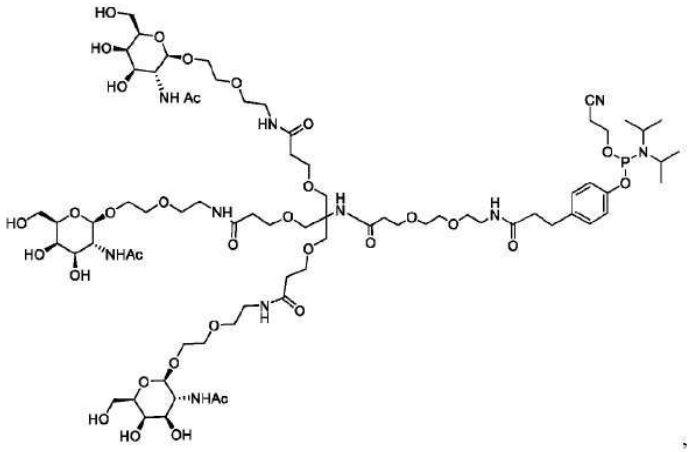


,

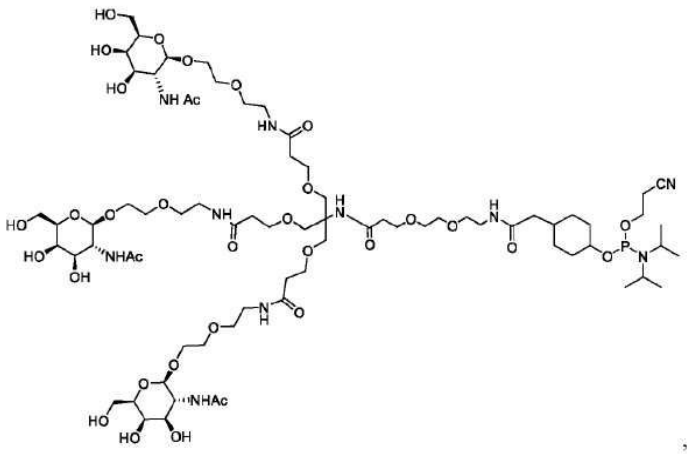




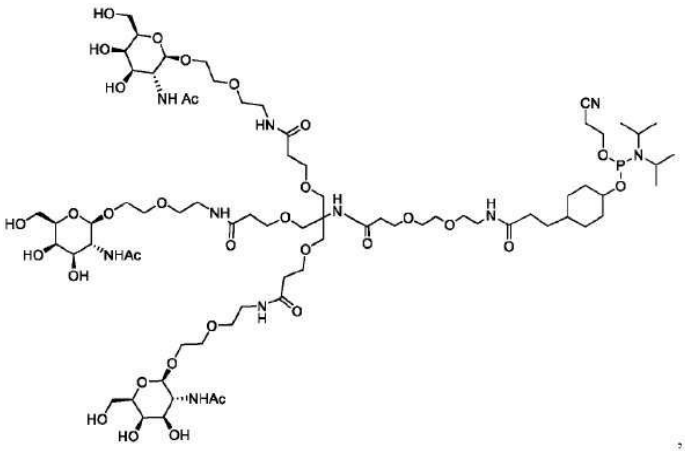
,

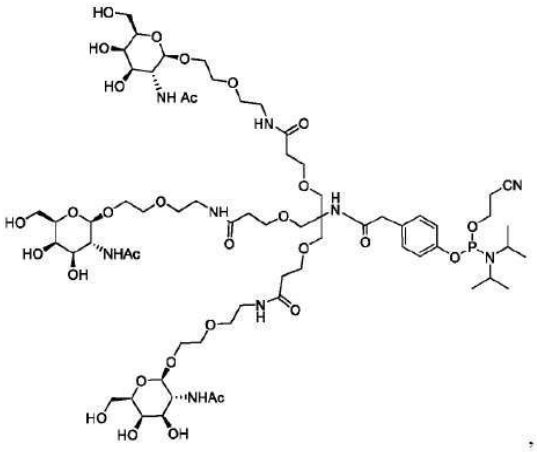


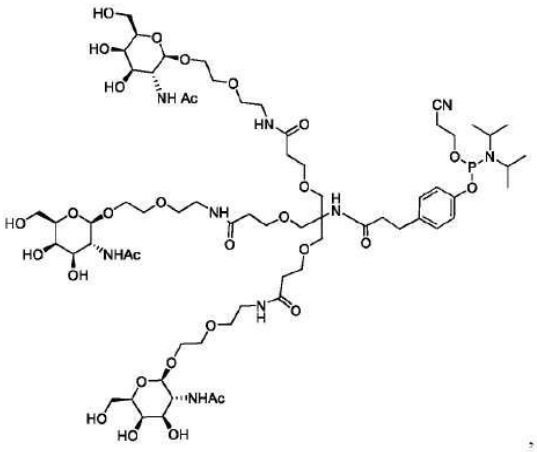
,

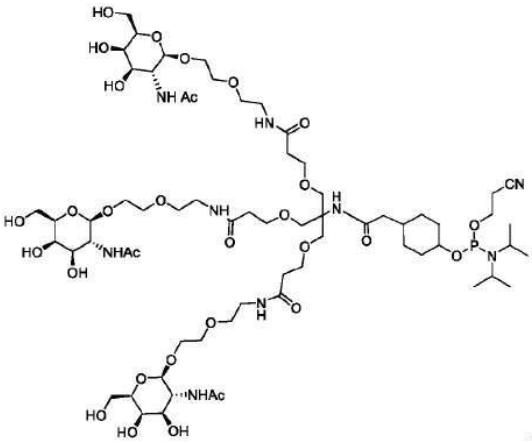


,

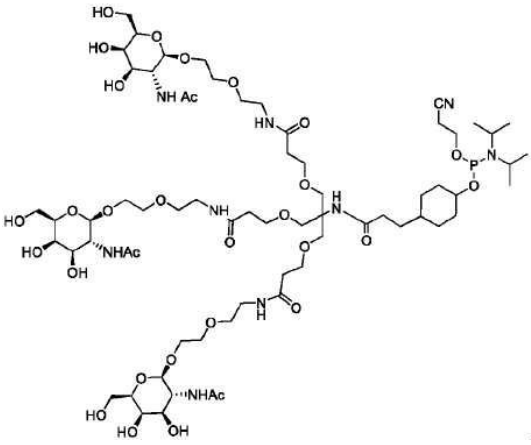








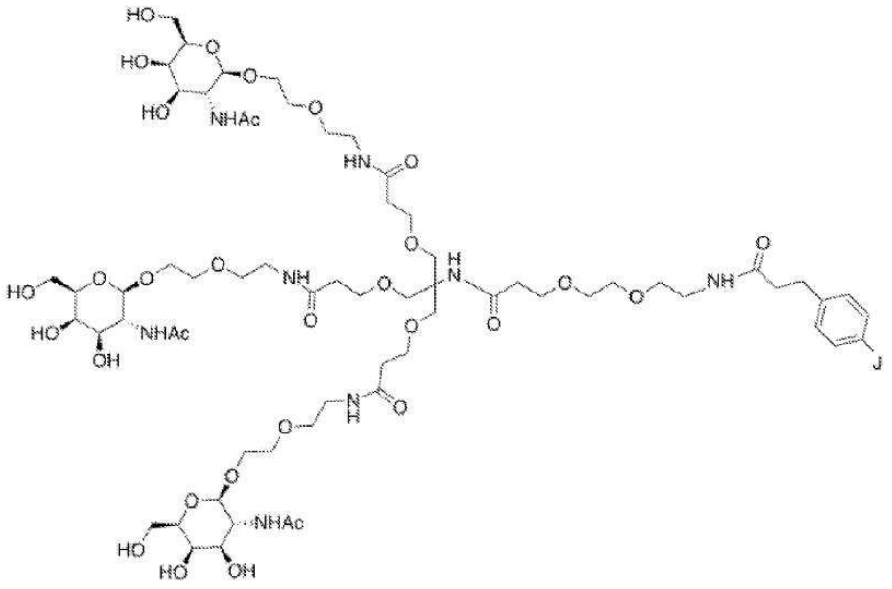
, 또는



.

청구항 116

다음을 포함하는 화합물:



.

여기서 J는 올리고뉴클레오티드를 포함하거나, 올리고뉴클레오티드와의 연결을 포함한다.

청구항 117

제116항에 있어서, J는 구조를 올리고뉴클레오티드에 연결하는 하나 이상의 포스페이트 기를 추가로 포함하는 것인 화합물.

청구항 118

제116항에 있어서, J는 구조를 올리고뉴클레오티드에 연결하는 하나 이상의 포스포로티오에이트 기를 추가로 포함하는 것인 화합물.

청구항 119

제116항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단을 포함하고, J는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단과의 연결을 포함하는 것인 화합물.

청구항 120

제116항에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 siRNA를 포함하는 것인 화합물.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 16일에 출원된 미국 가출원 제63/320,431호, 2022년 6월 22일에 출원된 미국 가출원 제63/354,359호, 2022년 12월 6일에 출원된 미국 가출원 제63/430,542호의 이익을 주장하며, 이들 출원은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **서열 목록의 참고에 의한 포함**

[0004] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 제출된다. 서열 목록은 2023년 3월 13일에 생성된 54462-735601_PCT.xml이라는 명칭의 파일로 제공되며, 크기는 922,453바이트이다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 전체적으로 참고로 포함된다.

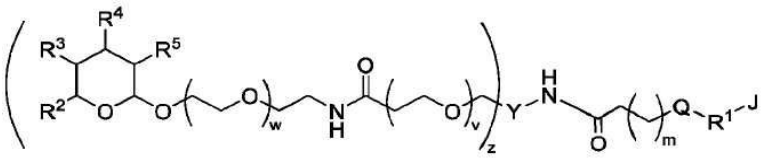
[0005] **배경**

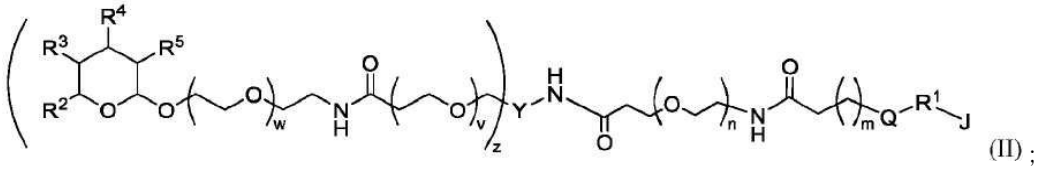
[0006] 심혈관, 대사, 및 간 관련 장애는 광범위하며 매우 다양한 사람에게 영향을 미칠 수 있다. 이러한 장애를 치료하기 위해서는 개선된 치료법이 필요하다.

발명의 내용

[0007] **요약**

[0008] 본원에서 화학식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 개시된다:

[0009]  (I), 또는

[0010]  (II);

[0011] 여기서,

[0012] J는 올리고뉴클레오티드이고;

[0013] 각 w는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

[0014] 각 v는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

[0015] n은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

[0016] m은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

[0017] z는 1 내지 3의 임의의 값에서 선택되고, 여기서

[0018] z가 3이면 Y는 C이고,

[0019] z가 2이면 Y는 CR^6이고, 또는

[0020] z가 1이면 Y는 $C(R^6)_2$이고;

[0021] Q는 다음에서 선택되고:

[0022] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-10} 탄소환, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨;

[0023] R^1은 다음에서 선택된 링커이고:

[0024] -O-, -S-, $-N(R^7)-$, -C(O)-, $-C(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)_2-$, $-OP(O)(OR^7)O-$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-SP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, $-OP(O)(O^-)S-$, $-OP(O)(OR^7)NR^7-$, $-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$, $-OP(OR^7)O-$, $-OP(N(R^7)_2)O-$, $-OP(OR^7)N(R^7)-$, 및 $-OPN(R^7)_2NR^7-$;

[0025] 각 R^2는 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0026] 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0027] R^3 및 R^4는 각각 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0028] $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$;

[0029] 각 R^5는 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0030] $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, 및 $-C(O)N(R^7)_2$;

[0031] 각 R^6은 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0032] 수소;

[0033] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$; 및

[0034] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경

우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0035] 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다:

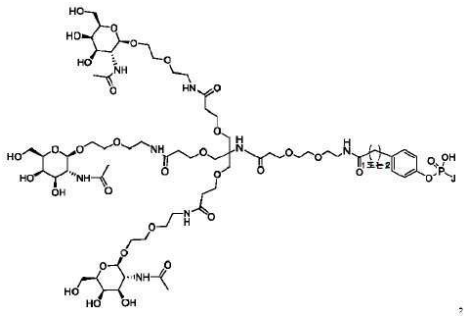
[0036] 수소;

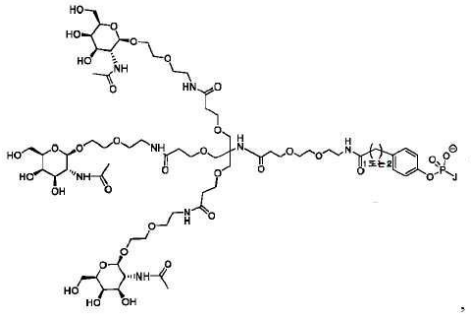
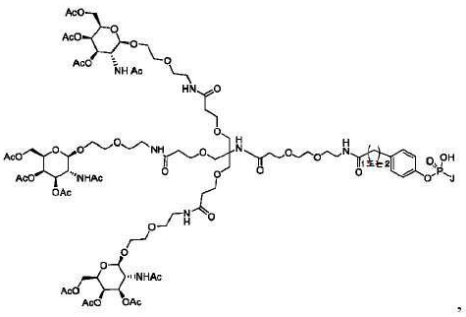
[0037] C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨; 및

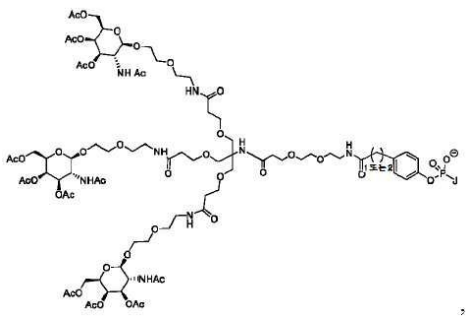
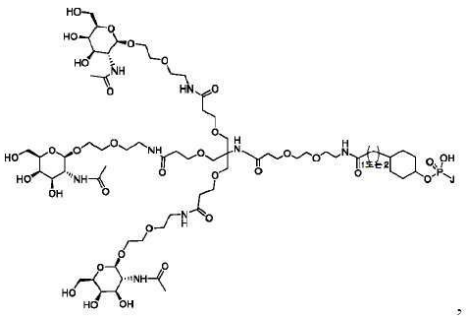
[0038] C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨.

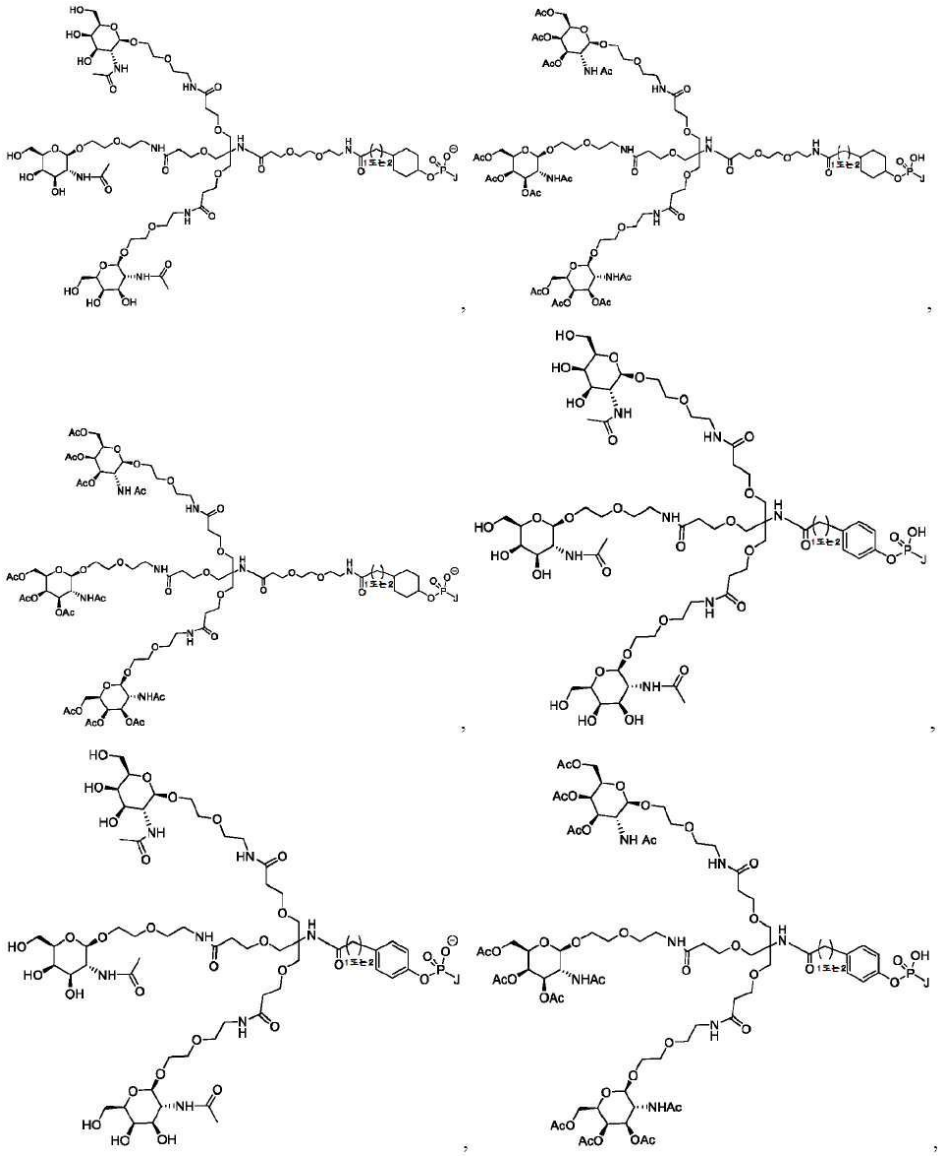
[0039] 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1이다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1이다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 2이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 및 2에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, z는 3이고 Y는 C이다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐 및 시클로헥실에서 선택되며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 시클로헥실에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-SP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, $-OP(O)(O^-)S-$, $-OP(O)(OR^7)NR^7-$, $-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$, $-OP(OR^7)O-$, $-OP(N(R^7)_2)O-$, $-OP(OR^7)N(R^7)-$, 및 $-OPN(R^7)_2-NR^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-SP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, $-OP(O)(O^-)S-$, 및 $-OP(OR^7)O-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, 및 $-OP(OR^7)O-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$ 및 $-OP(OR^7)O-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^2는 할로겐, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^2는 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^2는 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^3은 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^3은 $-OR^7$, $-SR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^3은 $-OR^7-$ 및 $-OC(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^4는 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^4는 $-OR^7$, $-SR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^4는 $-OR^7-$ 및 $-OC(O)R^7$에서 선택

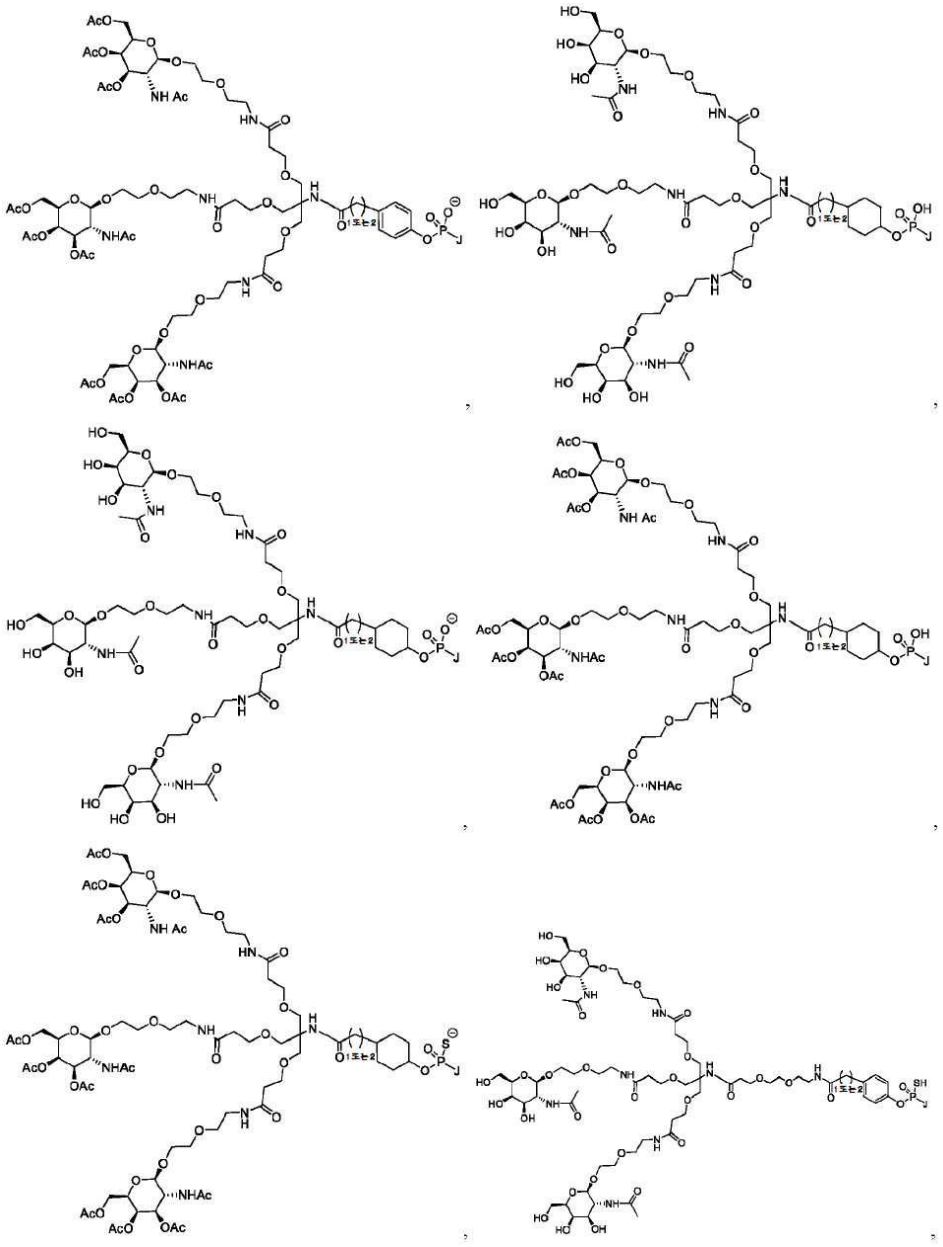
된다. 일부 실시 양태에서, R^5는 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 및 $-N(R^7)C(O)OR^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^5는 $-OC(O)R^7$ 및 $-N(R^7)C(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다: 수소; 및 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 또는 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 및 $-NH(C_{1-6}$ 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, 및 -SH에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, w는 1이고; v는 1이고; n은 2이고; m은 1 또는 2이고; z는 3이고 Y는 C이고; Q는 페닐 또는 시클로헥실이며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, 및 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환되고; R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, 및 $-OP(OR^7)O-$에서 선택되고; R^2는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$으로 치환된 C_1 알킬이고; R^3은 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^4는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^5는 $-NH(O)CH_3$이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 다음을 포함한다:

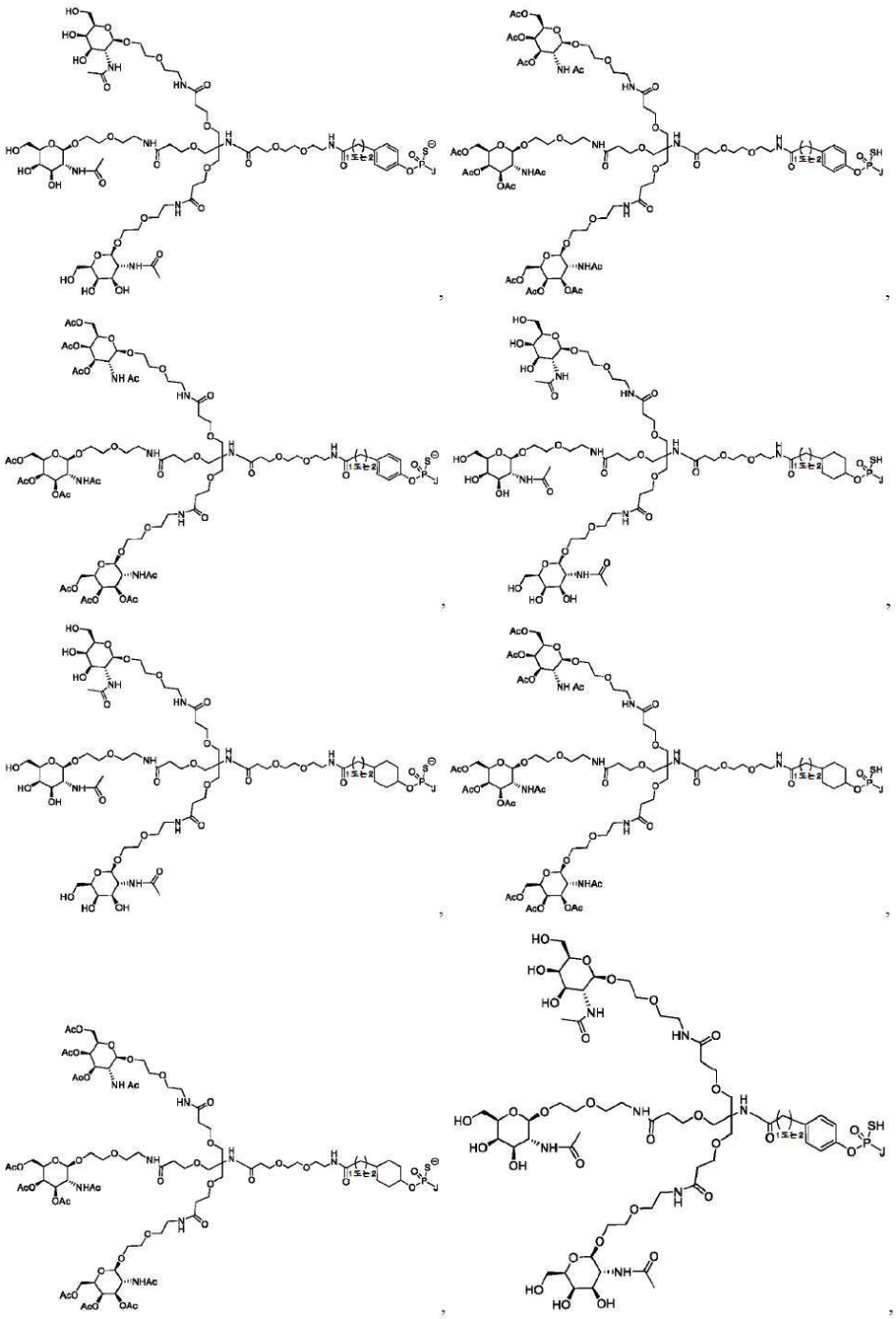
[0040] ,

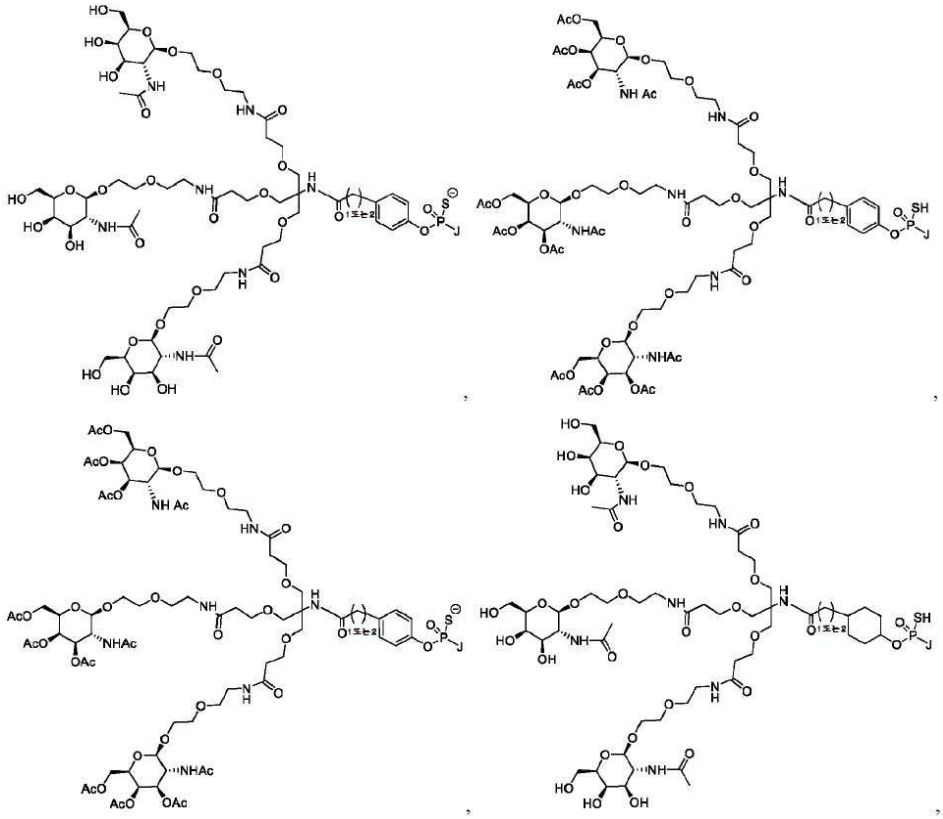
, ,

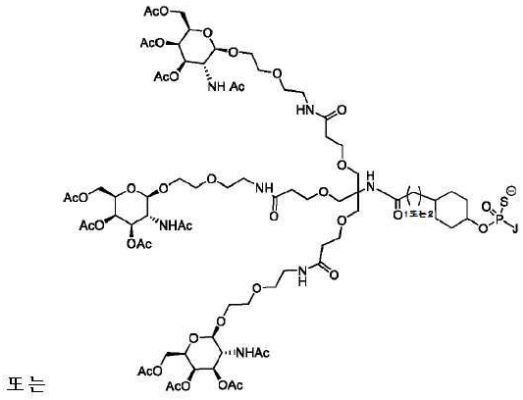
[0041] , ,

[0042] 

[0043] 

[0044] 

[0045] 

[0046] 또는 .

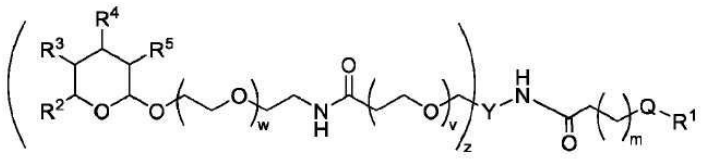
[0047] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드(J)는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단 또는 3' 말단에 부착된다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 DNA를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 RNA를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합은 알킬포스포네이트, 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트, 포스포로디티오에이트, 알킬포스포노티오에이트, 포스포라미데이트, 카바메이트, 카보네이트, 포스페이트 트리에스테르, 아세트아미데이트, 또는 카복시메틸 에스테르, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양

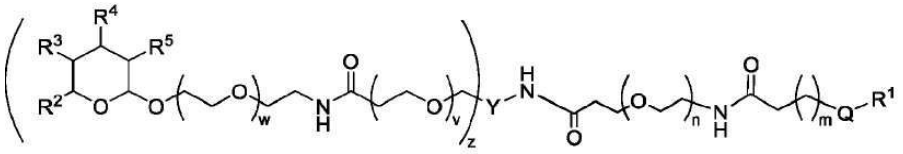
태에서, 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드는 잠금 핵산(LNA), 헥시톨 핵산(HLA), 시클로헥센 핵산(CeNA), 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-O-알릴, 2'-플루오로, 또는 2'-데옥시, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드는 2',4' 제한된 에틸 뉴클레오시드, 2'-O-메틸 뉴클레오시드, 2'-데옥시플루오로 뉴클레오시드, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 뉴클레오시드, 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸(2'-O-DMAEOE) 뉴클레오시드, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 뉴클레오시드, 2'-아라-F, 2'플루오로, 또는 2' O-알킬 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드의 3' 또는 5' 말단에 부착된 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 지질은 콜레스테롤, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 리토콜로일, 도코사노일, 도코사헥사에노일, 미리스틸, 팔미틸 스테아릴, 또는 α-토코페롤, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드의 3' 또는 5' 말단에 부착된 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD) 펩티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, RGD 펩티드는 시클로(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys), 시클로(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys), 시클로(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-아지도), 아미노 벤조산 유도 RGD, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 소형 간섭 RNA(siRNA)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 12-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 12-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥은 이중 가닥 RNA 이중체를 형성한다. 일부 실시 양태에서, 이중 가닥 RNA 이중체의 첫 번째 염기 쌍은 AU 염기 쌍이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 3' 돌출부를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 3' 돌출부는 1, 2개 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S 내지 6S, 또는 1S#2 내지 6S#2 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS 내지 9AS 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 12-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 변형 패턴 ASO1을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 아시알로당단백질 수용체에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 간세포를 표적화한다.

[0048] 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나의 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시 양태에서, 약학 조성물은 멸균된다. 일부 실시 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 완충액, 또는 생리 식염수를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 mRNA를 표적화하고, 대상체에게 유효량으로 투여되면 표적 mRNA 또는 표적 단백질을 적어도 10% 감소시킨다.

[0049] 표적 mRNA 또는 표적 단백질의 감소를 필요로 하는 대상체에서 표적 mRNA 또는 표적 단백질을 감소시키는 방법으로서, 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나의 약학 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시 양태에서, 유효량은 대상체에서 표적 mRNA 또는 표적 단백질의 측정치를 기준선 표적 mRNA 또는 표적 단백질 측정치에 비해 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 유효량은 대상체에서 장애를 치료한다. 일부 실시 양태에서, 유효량은 대상체에서 장애와 관련된 증상 또는 매개변수의 측정치를 기준선 증상 또는 매개변수 측정치에 비해 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 대상체에서 장애와 관련된 증상 또는 매개변수의 측정치는 적어도 10일 동안 감소한다. 일부 실시 양태에서, 대상체에서 장애와 관련된 증상 또는 매개변수의 측정치는 적어도 100일 동안 감소한다. 일부 실시 양태에서, 장애는 대사 장애를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 장애는 간 장애를 포함한다.

[0050] 본원에서 화학식 (A) 또는 (B)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 개시된다:

[0051]  (A), 또는

[0052]  (B);

[0053] 여기서,

[0054] 각 w는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

[0055] 각 v는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

[0056] n은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

[0057] m은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

[0058] z는 1 내지 3의 임의의 값에서 선택되고, 여기서

[0059] z가 3이면 Y는 C이고,

[0060] z가 2이면 Y는 CR^6이고, 또는

[0061] z가 1이면 Y는 $C(R^6)_2$이고;

[0062] Q는 다음에서 선택되고:

[0063] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-10} 탄소환, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨;

[0064] R^1은 다음에서 선택되고:

[0065] $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-OS(O)_2R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)(OR^7)$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)N(R^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(S)(N(R^7)_2)_2$, $-SP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $-SP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)(SR^7)$, $-OP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(SR^7)N(R^7)_2$, $-SP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(N(R^7)_2)_2$, 및 $-SP(N(R^7)_2)_2$;

[0066] 각 R^2는 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0067] 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0068] R^3 및 R^4는 각각 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0069] $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$;

[0070] 각 R^5는 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0071] $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, 및 $-C(O)N(R^7)_2$;

[0072] 각 R^6은 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0073] 수소;

[0074] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$; 및

[0075] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0076] 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다:

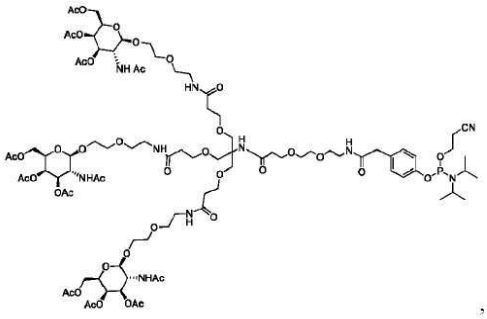
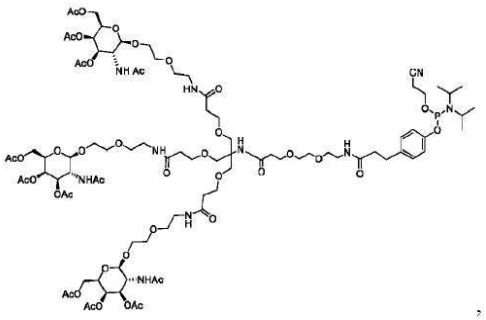
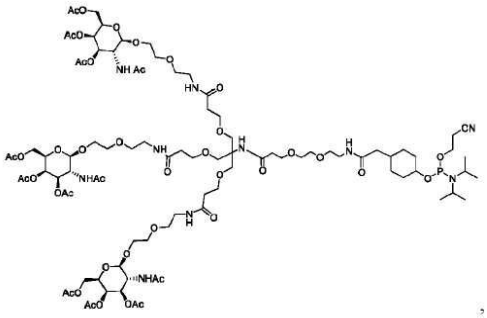
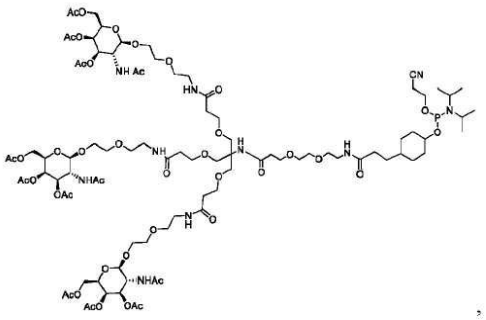
[0077] 수소;

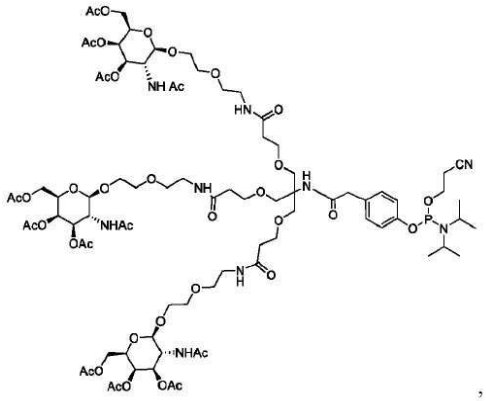
[0078] C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨; 및

[0079] C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨.

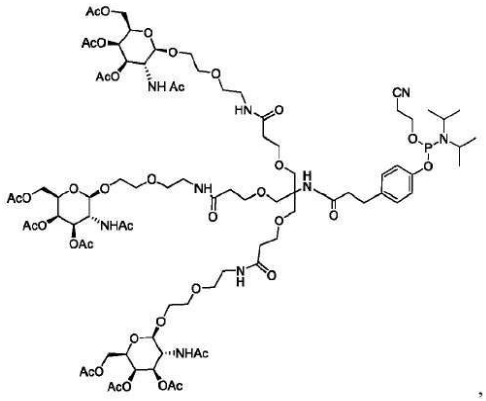
[0080] 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1이다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1이다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 2이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 및 2에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, z는 3이고 Y는 C이다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐 및 시클로헥실에서 선택되며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 시클로헥실에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)N(R^7)_2$, 및 $-OP((NR^7)_2)$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$ 및 $-OP(OR^7)N(R^7)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OCH_2CH_3)OH$ 및 $-OP(OCH_2CH_2CN)N(CH(CH_3)_2)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(OCH_2CH_2CN)N(CH(CH_3)_2)_2$이다. 일부 실시 양태에서, R^2는 할로겐, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상

의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^2는 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^2는 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^3은 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^3은 $-OR^7$, $-SR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^3은 $-OR^7$- 및 $-OC(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^4는 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^4는 $-OR^7$, $-SR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^4는 $-OR^7$- 및 $-OC(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^5는 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 및 $-N(R^7)C(O)OR^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^5는 $-OC(O)R^7$ 및 $-N(R^7)C(O)R^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다: 수소; 및 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 또는 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 및 $-NH(C_{1-6}$ 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, 및 -SH에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, w는 1이고; v는 1이고; n은 2이고; m은 1 또는 2이고; z는 3이고 Y는 C이고; Q는 페닐 또는 시클로헥실이며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, 및 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환되고; R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$ 및 $-OP(OR^7)N(R^7)_2$에서 선택되고; R^2는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$으로 치환된 C_1 알킬이다. R^3은 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^4는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$ 이고; R^5는 $-NH(O)CH_3$이다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 다음을 포함한다:

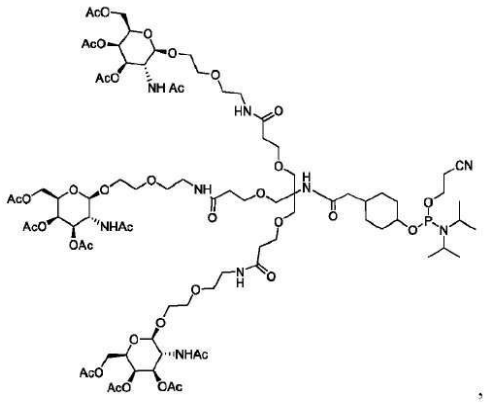
[0081] ,
,
,
,



,

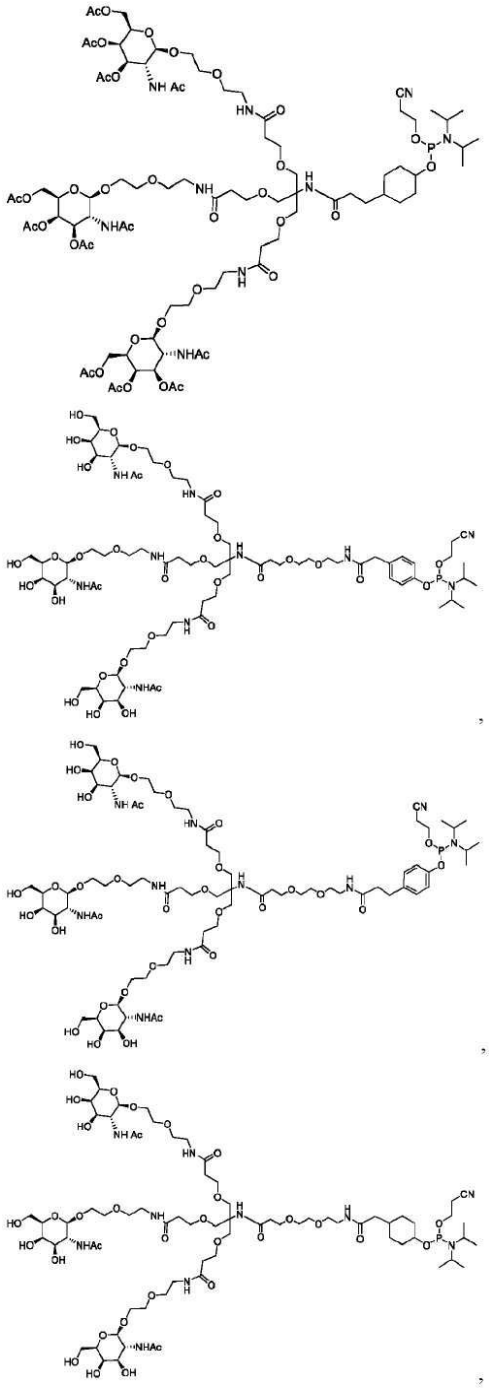


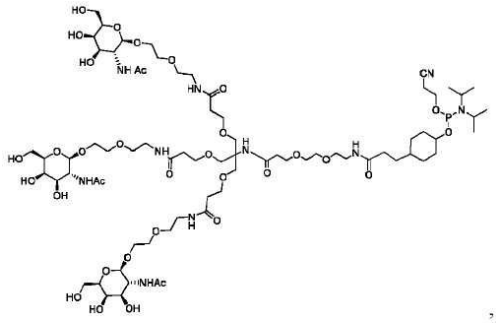
,

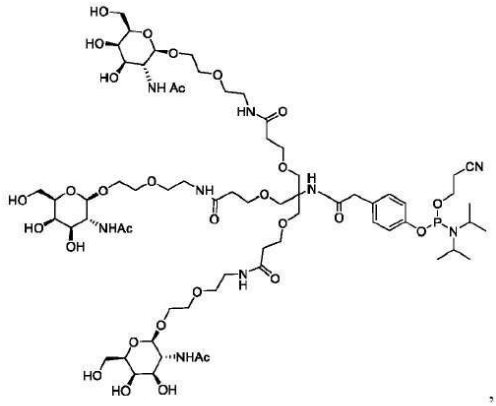


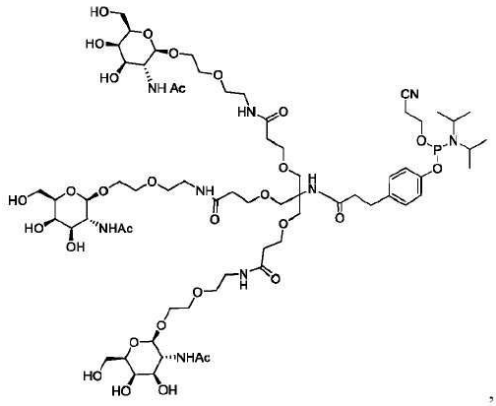
,

[0082]

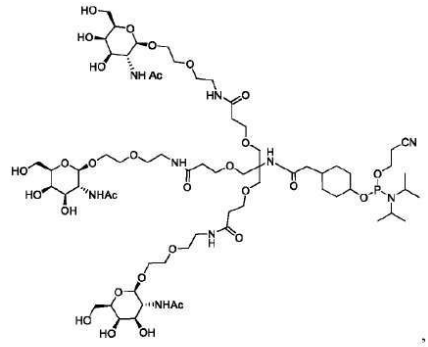
[0083] 

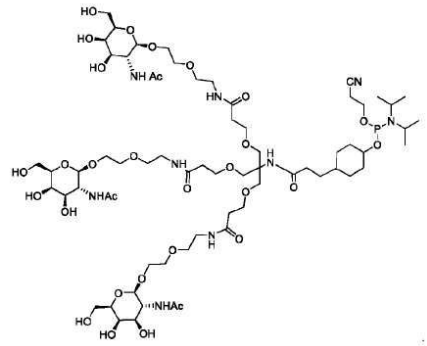

,


,


,

[0084]


, 또는


.

[0085]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0086] N-아세틸갈락토사민(GalNAc)은 갈락토스의 아미노 당 유도체이다. GalNAc 및 GalNAc 함유 모이어티는 아시알로당단백질 수용체와 같은 렉틴에 결합할 수 있다. 이러한 수용체는 간세포에 포함될 수 있다. 따라서, GalNAc는 올리고뉴클레오티드를 간세포 또는 간으로 표적화할 수 있다.

[0087] 본원에서 GalNAc 모이어티가 제공된다. 이러한 GalNAc 모이어티는 소형 간섭 RNA(siRNA) 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)와 같은 올리고뉴클레오티드에 접합될 수 있다. GalNAc 모이어티에 접합된 올리고뉴클레오티드는 대상체에게 투여되거나, 간 또는 간세포를 표적화되거나, 대상체의 간 관련 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0088] **I. 조성물**

[0089] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드와 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 표적 유전자 또는 올리고뉴클레오티드를 억제할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 표적 올리고뉴클레오티드에 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 본원에 기재된 방법에 사용된다.

[0090] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 및 GalNAc 모이어티를 포함하는 화합물이 본원에 제공된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 표적 올리고뉴클레오티드에 결합할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 본원에 기재된 방법에 사용된다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 본원에 기재된 조성물에 포함된다.

[0091] 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 올리고뉴클레오티드는 소형 간섭 RNA(siRNA) 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 포함할 수 있다.

[0092] 일부 실시 양태는 GalNAc 모이어티, 및 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서 대상체에게 유효량으로 투여될 때 대상체의 세포, 체액 또는 조직에서 표적 mRNA 또는 단백질 수준을 감소시키는 조성물을 포함한다. 일부 실시 양태는 GalNAc 모이어티, 및 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서 대상체에게 유효량으로 투여될 때 간 조직 또는 간세포에서 표적 mRNA 또는 단백질 수준을 감소시키는 조성물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 GalNAc 모이어티, 및 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서 대상체에게 유효량으로 투여될 때 세포 또는 조직에서 표적, 예를 들어 mRNA의 수준을 감소시키는 조성물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 세포는 간세포이다. 일부 실시 양태에서, 조직은 간 조직이다. 일부 실시 양태는 GalNAc 모이어티, 및 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서 대상체에게 유효량으로 투여될 때 간 조직에서 표적 mRNA 수준을 감소시키는 조성물을 포함한다. 일부 실시 양태는 GalNAc 모이어티, 및 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물로서 대상체에게 유효량으로 투여될 때 간세포에서 표적 mRNA 수준을 감소시키는 조성물을 포함한다.

[0093] 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준의 감소는 다른 세포 유형에 비해 간세포에 특이적이다. 일부 실시 양태에서, 표적 RNA 수준의 감소는 다른 세포 유형에 비해 간세포에 특이적이다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준의 감소는 다른 세포 유형에 비해 간세포에 특이적이다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준의 감소는 다른 세포 유형에 비해 간세포에 특이적이다. 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준의 감소는 다른 조직 유형에 비해 간 조직에 특이적이다. 일부 실시 양태에서, 표적 RNA 수준의 감소는 다른 조직 유형에 비해 간에 특이적이다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준의 감소는 다른 조직 유형에 비해 간에 특이적이다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준의 감소는 다른 조직 유형과 관련하여 간에 특이적이다.

[0094] 일부 실시 양태에서, 조성물은 GalNAc 모이어티, 및 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하는데, 이는 대상체에게 유효량으로 투여될 때 세포 또는 조직에서 표적 올리고뉴클레오티드 수준을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준은 투여 전과 비교하여 약 10% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준은 투여 전과 비교하여 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 100% 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준은 투여 전과 비교하여 약 10% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준은 투여 전과 비교하여 약 20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 올리고뉴클레오티드 수준은 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%,

35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 감소하거나, 상기 언급된 임의의 두 백분율로 정의되는 범위만큼 감소한다.

[0095] 일부 실시 양태에서, 조성물은 GalNAc 모이어티, 및 표적 mRNA에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하는데, 이는 대상체에게 유효량으로 투여될 때 세포 또는 조직에서 표적 mRNA 수준을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 투여 전과 비교하여 약 10% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 투여 전과 비교하여 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 100% 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 투여 전과 비교하여 약 10% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 투여 전과 비교하여 약 20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 감소하거나, 상기 언급된 임의의 두 백분율로 정의된 범위만큼 감소한다.

[0096] 일부 실시 양태에서, 조성물은 GalNAc 모이어티, 및 표적 단백질을 코딩하는 올리고뉴클레오티드를 포함하는데, 이는 조성물이 대상체에게 유효량으로 투여될 때 세포 또는 조직에서 표적 단백질 수준이 감소한다. 일부 실시 양태에서, 세포는 간세포이다. 일부 실시 양태에서, 조직은 간 조직이다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 투여 전과 비교하여 약 10% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 투여 전과 비교하여 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 100% 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 투여 전과 비교하여 약 10% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 투여 전과 비교하여 약 20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 감소하거나, 상기 언급된 임의의 두 백분율로 정의된 범위만큼 감소한다.

[0097] 일부 실시 양태에서, 조성물은 GalNAc 모이어티, 및 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하고 대상체에게 유효량으로 투여될 때 불리한 표현형(예를 들어, 표적 올리고뉴클레오티드와 관련된 장애의 증상)을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 불리한 표현형은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 불리한 표현형은 투여 전과 비교하여 약 10% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 불리한 표현형은 투여 전과 비교하여 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 100% 감소한다. 일부 실시 양태에서, 불리한 표현형은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 불리한 표현형은 투여 전과 비교하여 약 10% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 불리한 표현형은 투여 전과 비교하여 약 20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 불리한 표현형은 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 감소하거나, 상기 언급된 임의의 두 백분율로 정의된 범위만큼 감소한다.

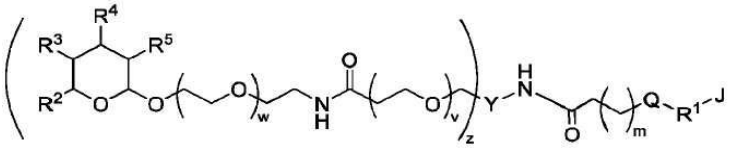
[0098] 일부 실시 양태에서, 조성물은 GalNAc 모이어티, 및 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하고 대상체에게 유효량으로 투여될 때 방어적(예를 들어, 장애에 대한 방어적) 표현형을 증가시킨다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 투여 전과 비교하여 약 10% 이상 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 투여 전과 비교하여 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 100% 이상 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 투여 전과 비교하여 약 200% 이상, 약 300% 이상, 약 400% 이상, 약 500% 이상, 약 600% 이상, 약 700% 이상, 약 800% 이상, 약 900% 이상, 또는 약 1000% 이상 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 투여 전과 비교하여 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 투여 전과 비교하여 약 10% 이하 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 투여 전과 비교하여 약

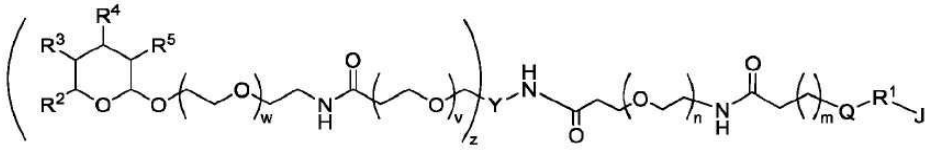
20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 이하 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 투여 전과 비교하여 약 200% 이하, 약 300% 이하, 약 400% 이하, 약 500% 이하, 약 600% 이하, 약 700% 이하, 약 800% 이하, 약 900% 이하, 또는 약 1000% 이하 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형은 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 또는 1000% 증가하거나, 상기 언급된 임의의 두 백분율로 정의된 범위만큼 증가한다.

[0099] **A. GalNAc 모이어티 및 화합물**

[0100] 본원에서, 일부 실시 양태에서, GalNAc 모이어티를 포함하는 조성물이 제공된다. 본원에서, 일부 실시 양태에서, GalNAc 모이어티 및 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시 양태에서, GalNAc 모이어티 및 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물로 기재된다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식(II)의 올리고뉴클레오티드는 J이다. 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 GalNAc 모이어티는 J에 결합된 분자 모이어티이다. 올리고뉴클레오티드는 소형 간섭 RNA(siRNA) 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 포함할 수 있다.

[0101] 본원에서, 일부 실시 양태에서, 화학식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 제공된다:

[0102]  (I), 또는

[0103]  (II);

[0104] 여기서,

[0105] J는 올리고뉴클레오티드이고;

[0106] 각 w는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

[0107] 각 v는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

[0108] n은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

[0109] m은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

[0110] z는 1 내지 3의 임의의 값에서 선택되고, 여기서

[0111] z가 3이면 Y는 C이고,

[0112] z가 2이면 Y는 CR^6이고, 또는

[0113] z가 1이면 Y는 $C(R^6)_2$이고;

[0114] Q는 다음에서 선택되고:

[0115] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-10} 탄소환, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨;

[0116] R^1은 다음에서 선택된 링커이고:

[0117] -O-, -S-, -N(R^7)-, -C(O)-, -C(O)N(R^7)-, -N(R^7)C(O)-, -N(R^7)C(O)N(R^7)-, -OC(O)N(R^7)-, -N(R^7)C(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$OS(O)_2$-, -OP(O)(OR^7)O-, -SP(O)(OR^7)O-, -OP(S)(OR^7)O-, -OP(O)(SR^7)O-, -OP(O)(OR^7)S-, -OP(O)(O^-)O-, -SP(O)(O^-)O-, -OP(S)(O^-)O-, -OP(O)(S^-)O-, -OP(O)(O^-)S-, -OP(O)(OR^7)NR^7-, -OP(O)($N(R^7)_2$)NR^7-, -OP(OR^7)O-, -OP($N(R^7)_2$)O-, -OP(OR^7)N(R^7)-, 및 -OPN(R^7)$_2$$NR^7$-;

[0118] 각 R^2는 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0119] 할로겐, -OR^7, -SR^7, -N(R^7)$_2$, -C(O)R^7, -C(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)R^7, -N(R^7)C(O)N(R^7)$_2$, -OC(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)OR^7, -C(O)OR^7, -OC(O)R^7, 및 -S(O)R^7에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0120] R^3 및 R^4는 각각 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0121] -OR^7, -SR^7, -N(R^7)$_2$, -C(O)R^7, -C(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)R^7, -N(R^7)C(O)N(R^7)$_2$, -OC(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)OR^7, -C(O)OR^7, -OC(O)R^7, 및 -S(O)R^7;

[0122] 각 R^5는 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0123] -OC(O)R^7, -OC(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)R^7, -N(R^7)C(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)OR^7, -C(O)R^7, -C(O)OR^7, 및 -C(O)N(R^7)$_2$;

[0124] 각 R^6은 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0125] 수소;

[0126] 할로겐, -CN, -NO_2, -OR^7, -SR^7, -N(R^7)$_2$, -C(O)R^7, -C(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)R^7, -N(R^7)C(O)N(R^7)$_2$, -OC(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)OR^7, -C(O)OR^7, -OC(O)R^7, 및 -S(O)R^7; 및

[0127] 할로겐, -CN, -NO_2, -OR^7, -SR^7, -N(R^7)$_2$, -C(O)R^7, -C(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)R^7, -N(R^7)C(O)N(R^7)$_2$, -OC(O)N(R^7)$_2$, -N(R^7)C(O)OR^7, -C(O)OR^7, -OC(O)R^7, 및 -S(O)R^7에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0128] 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다:

[0129] 수소;

[0130] C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, -NO_2, -NH_2, =O, =S, -O-C_{1-6} 알킬, -S-C_{1-6} 알킬, -N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -NH(C_{1-6} 알킬), C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨; 및

[0131] C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, -NO_2, -NH_2, =O, =S, -O-C_{1-6} 알킬, -S-C_{1-6} 알킬, -N(C_{1-6} 알킬)$_2$, -NH(C_{1-6} 알킬), C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨.

[0132] 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 15의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에

서, 각 w는 1 내지 4의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 3의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 2의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 독립적으로 1이다. 일부 실시 양태에서, w는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0133] 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 15의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 4의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 3의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 2의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 독립적으로 1이다. 일부 실시 양태에서, v는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0134] 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 15의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 9의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 8의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 7의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 4의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 2 내지 4의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 3의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 2 또는 3이다. 일부 실시 양태에서, n은 3이다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 2의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 2이다. 일부 실시 양태에서, n은 1이다. 일부 실시 양태에서, n은 1, 2, 3, 4이다. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0135] 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 15의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 9의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 8의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 7의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 3 내지 7의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 2 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 3 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 4 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 6이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 3 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 5이다. 일부 실시 양태에서, m은 4 또는 5이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 4의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 4이다. 일부 실시 양태에서, m은 3 또는 4이다. 일부 실시 양태에서, m은 2 내지 4의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 3의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 3이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 2의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 2이다. 일부 실시 양태에서, m은 1이다. 일부 실시 양태에서, m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0136] 일부 실시 양태에서, z는 1 내지 3의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, z는 3이고 Y는 C이다. 일부 실시 양태에서, z는 2이고 Y는 CR^6이다. 일부 실시 양태에서, z는 1이고 Y는 $C(R^6)_2$이다.

[0137] 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-10} 탄소환에서 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-6} 탄소환에서 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및

$-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_6 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_5 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐, 시클로헥실, 시클로펜타디엔, 및 시클로펜틸에서 선택되며, 이들 각각은 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐 및 시클로헥실에서 선택되며, 이들 각각은 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐 및 시클로헥실에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐이다. 일부 실시 양태에서, Q는 시클로헥실이다.

[0138] 일부 실시 양태에서, R^1은 $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)_2-$, $-OP(O)(OR^7)O-$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$, $-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$, $-OP(OR^7)O-$, $-OP(N(R^7)_2)O-$, $-OP(OR^7)N(R^7)-$, 및 $-OPN(R^7)_2NR^7-$에서 선택된 링커이다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-O-$, $-S-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)-$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$, $-OC(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)_2-$, $-OP(O)(OR^7)O-$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-SP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, $-OP(O)(O^-)S-$, $-OP(O)(OR^7)NR^7-$, $-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$, $-OP(OR^7)O-$, $-OP(N(R^7)_2)O-$, $-OP(OR^7)N(R^7)-$, 및 $-OPN(R^7)_2NR^7-$에서 선택된 링커이다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-SP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, $-OP(O)(O^-)S-$, $-OP(O)(OR^7)NR^7-$, $-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$, $-OP(OR^7)O-$, $-OP(N(R^7)_2)O-$, $-OP(OR^7)N(R^7)-$, 및 $-OPN(R^7)_2NR^7-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-SP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, $-OP(O)(O^-)S-$, 및 $-OP(OR^7)O-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, 및 $-OP(OR^7)O-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$ 및 $-OP(OR^7)O-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OH)O-$, $-SP(O)(OH)O-$, $-OP(S)(OH)O-$, $-OP(O)(SH)O-$, $-OP(O)(OH)S-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-SP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, 및 $-OP(O)(O^-)S-$에서 선택된 링커이다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)NR^7-$, $-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$, $-OP(OR^7)O-$, $-OP(N(R^7)_2)O-$, $-OP(OR^7)N(R^7)-$, 및 $-OPN(R^7)_2NR^7-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)_2$, $-SP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(SR^7)O-$, $-OP(O)(OR^7)S-$,

-SP(O)(O^-)O-, -OP(S)(O^-)O-, -OP(O)(S^-)O-, 및 -OP(O)(O^-)S-에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-OS(O)_2$, -SP(O)(OR^7)O-, -OP(S)(OR^7)O-, -OP(O)(SR^7)O-, 및 -OP(O)(OR^7)S-에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -OP(S)(OR^7)O-, -OP(O)(SR^7)O-, 및 -OP(O)(OR^7)S-에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -OP(S)(OR^7)O-, -OP(O)(SR^7)O-, -OP(S)(O^-)O-, 및 -OP(O)(S^-)O-에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -OP(S)(OR^7)O- 및 -OP(O)(SR^7)O-에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -OP(O)(OR^7)O-, -OP(OR^7)N(R^7)-, 및 $-OPN(R^7)_2O-$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -OP(O)(OH)O-, $-OP(O)(OCH_2CH_3)O-$, $-OP(OCH_2CH_2CN)N(CH(CH_3)_2)-$, 또는 $-OPN(CH(CH_3)_2)_2O-$이다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -OP(O)(OH)O- 및 OP(O)(O^-)O-에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -O- 또는 -S-를 포함한다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -O-를 포함한다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -S-를 포함한다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -O- 또는 -S-에서 선택된 링커이다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -O-이다. 일부 실시 양태에서, R^1은 -S-이다.

[0139] 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 할로겐, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 $-CH_2OH$ 및 $-CH_2OC(O)CH_3$에서 독립적으로 선택된다.

[0140] 일부 실시 양태에서, 각 R^3은 $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^3은 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^3은 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^3은 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^3은 -OH 및 $-OC(O)CH_3$에서 독립적으로 선택된다.

[0141] 일부 실시 양태에서, 각 R^4는 $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^4는 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^4는 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^4는 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^4는 -OH 및 $-OC(O)CH_3$에서 독립적으로 선택된다.

[0142] 일부 실시 양태에서, 각 R^5는 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, 및 $-C(O)N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^5는 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 및 $-N(R^7)C(O)OR^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^5는 $-OC(O)R^7$ 및

$-N(R^7)C(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^5는 $-N(H)C(O)CH_3$에서 독립적으로 선택된다.

[0143] 일부 실시 양태에서, 각 R^6은 수소, 할로겐, -CN, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$; 및 할로겐, -CN, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^6은 수소, 할로겐, -CN $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, 및 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^6은 수소, 할로겐, -CN, -OH, -SH, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된다.

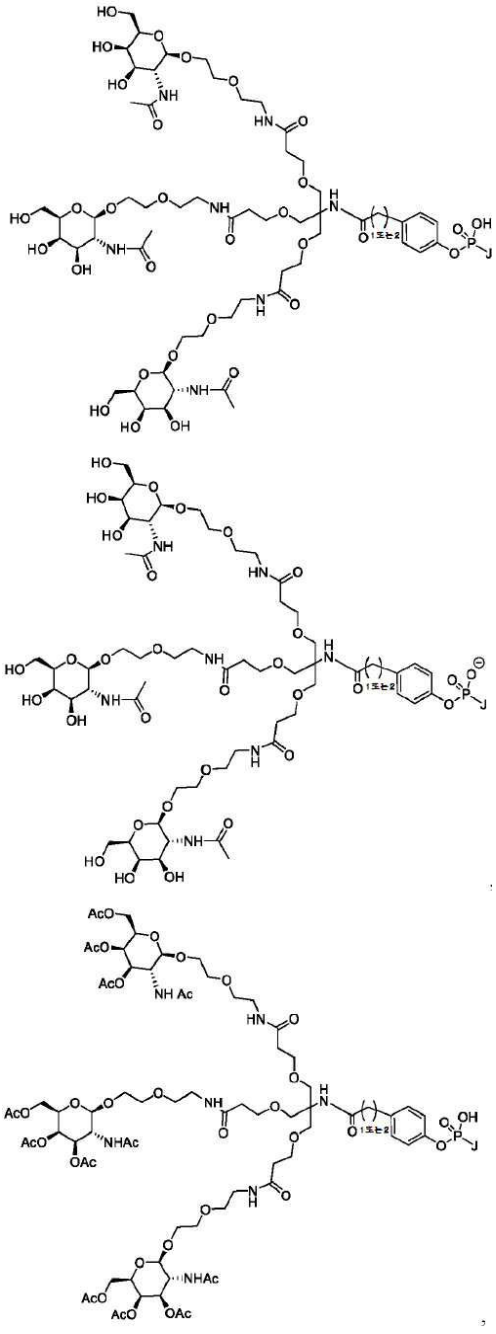
[0144] 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다: 수소; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨; 및 C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다: 수소; 및 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 및 $-NH(C_{1-6}$ 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^7은 할로겐, -CN, -OH, 및 -SH에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 수소에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 및 $-NH(C_{1-6}$ 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된다.

[0145] 일부 실시 양태에서, w는 1이고; v는 1이고; n은 2이고; m은 1 또는 2이고; z는 3이고 Y는 C이고; Q는 페닐 또는 시클로헥실이며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, 및 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환되고; R^1은 $-OP(O)(OR^7)O-$, $-OP(S)(OR^7)O-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, 및 $-OP(OR^7)O-$에서 선택되고; R^2는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$ 로 치환된 C_1 알킬이고; R^3은 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^4는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^5는 $-NH(O)CH_3$이다.

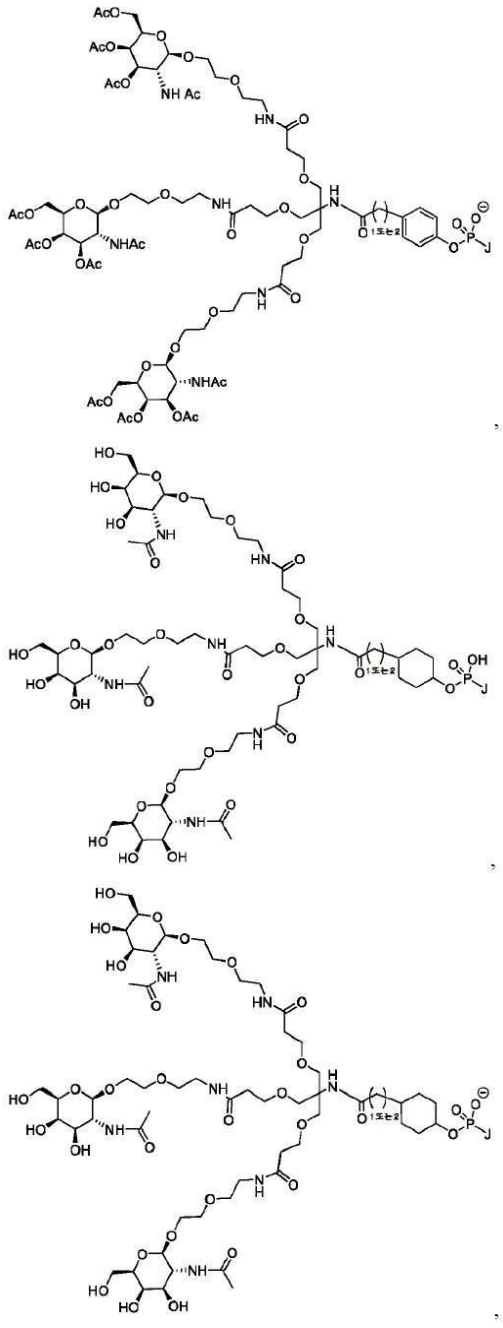
[0146] 일부 실시 양태에서, w는 1이고; v는 1이고; n은 2이고; m은 1 또는 2이고; z는 3이고 Y는 C이고; Q는 페닐 또는 시클로헥실이며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, 및 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환되고; R^1은 $-OP(O)(OH)O-$, $-OP(S)(OH)O-$, $-OP(O)(O^-)O-$, $-OP(S)(O^-)O-$, $-OP(O)(S^-)O-$, 및 $-OP(OH)O-$에서 선택되고; R^2는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$ 로 치환된 C_1 알킬이고; R^3은 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^4는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^5는 $-NH(O)CH_3$이다. 일부 실시 양태에서, w는 1이고; v는 1이고; n은 2이고; m은 1 또는 2이고; z는 3이고 Y는 C이고; Q는 페닐 또는 시클로헥실이며, 이들 각각은 할로겐, -CN,

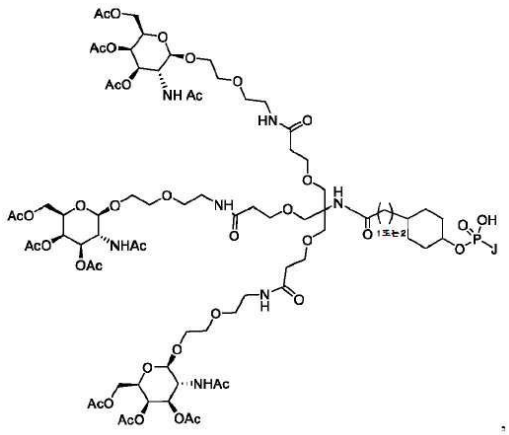
-OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, 및 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환되고; R^1은 -OP(O)(OH)O-, -OP(S)(OH)O-, 및 -OP(OH)O-에서 선택되고; R^2는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$로 치환된 C_1 알킬이고; R^3은 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^4는 -OH 또는 $-OC(O)CH_3$이고; R^5는 $-NH(O)CH_3$이다.

[0147] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 다음에서 선택된다:

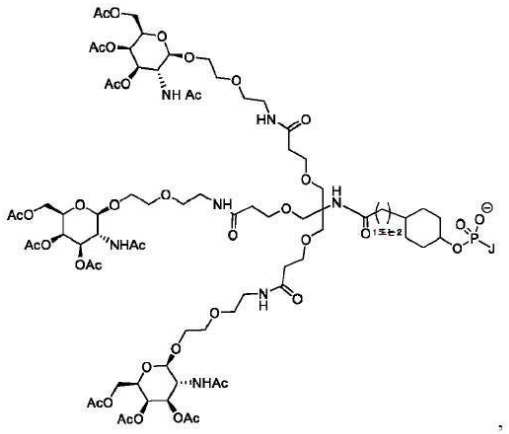


[0148]

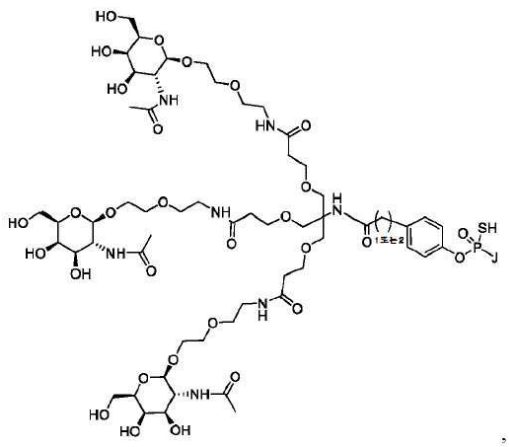
[0149] 



,

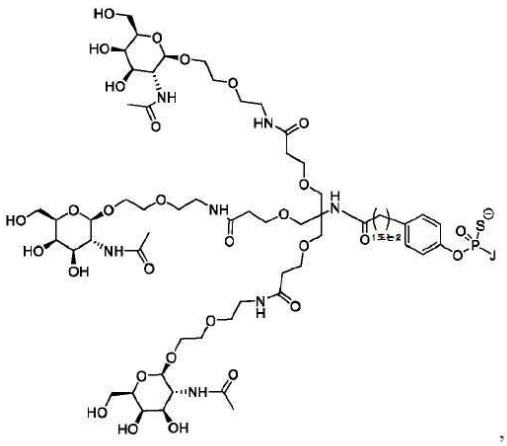


,

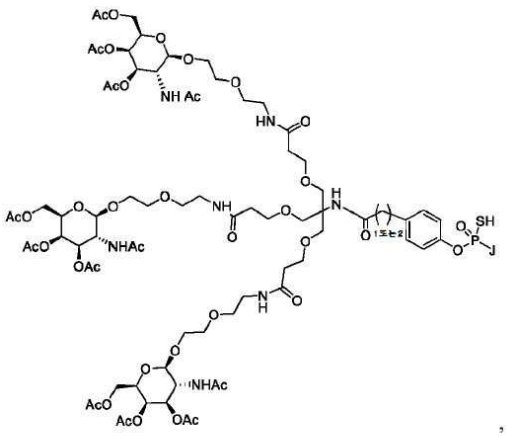


,

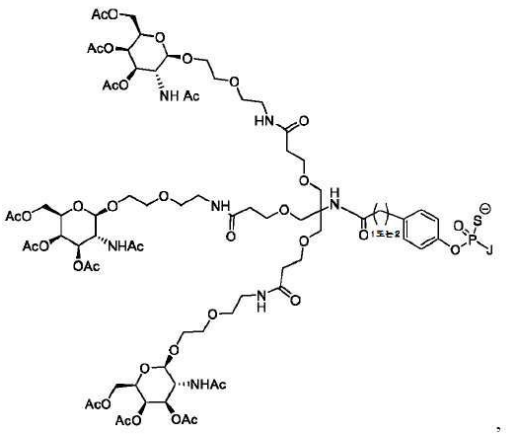
[0150]



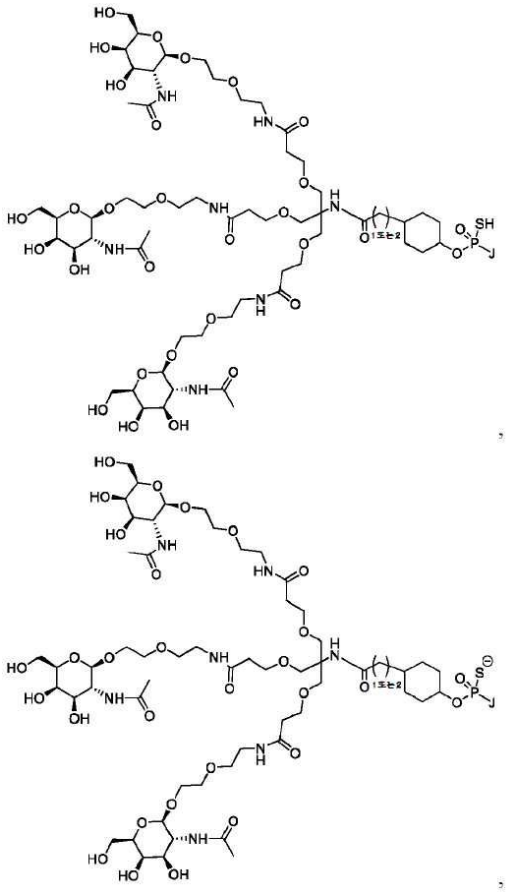
,

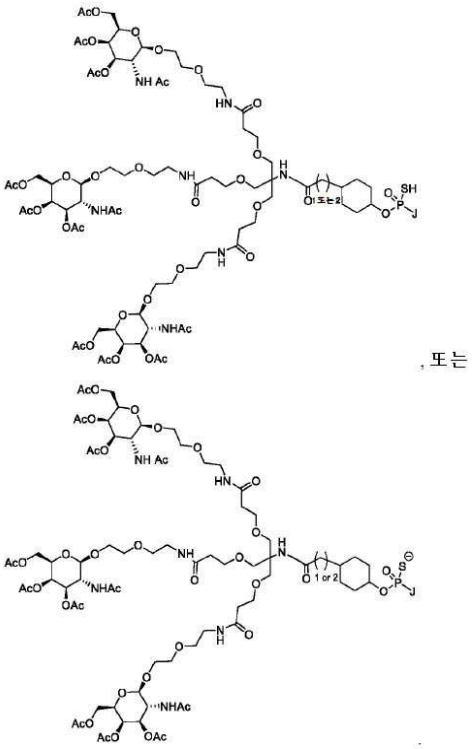


,

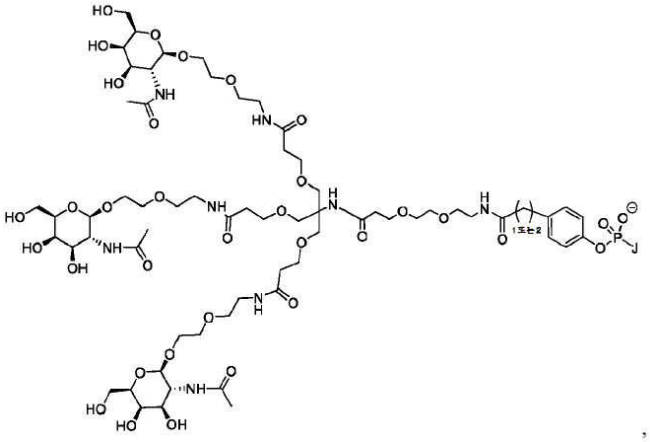


[0151] ,

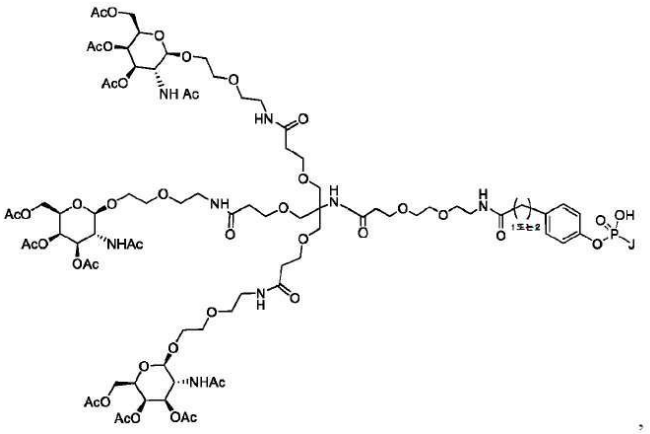
[0152] 

[0153] 

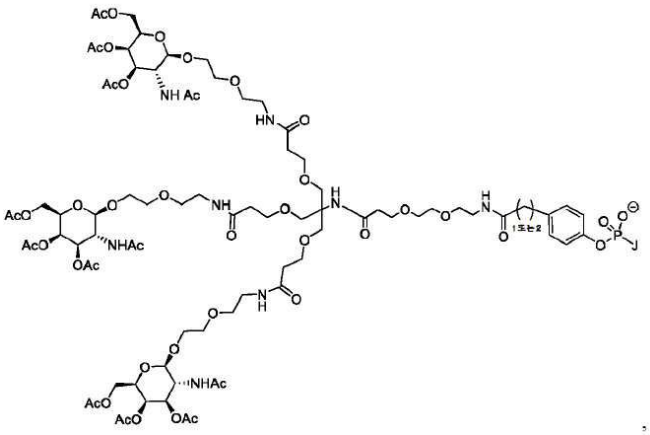
[0154] 일부 실시 양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 다음에서 선택된다:



,

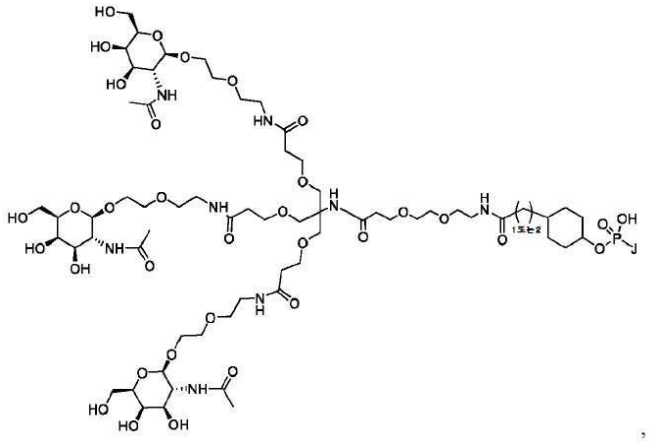


,

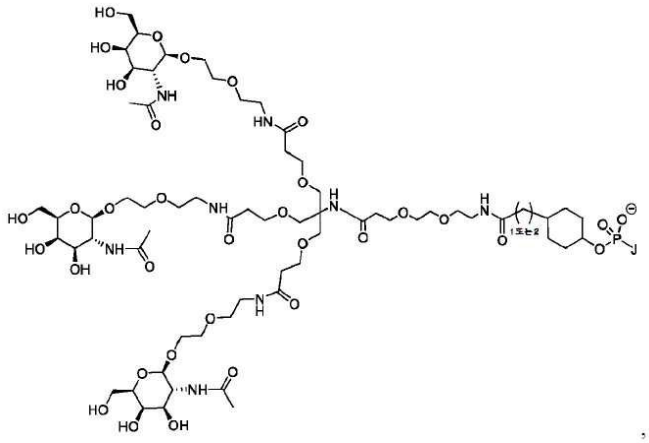


[0155] ,

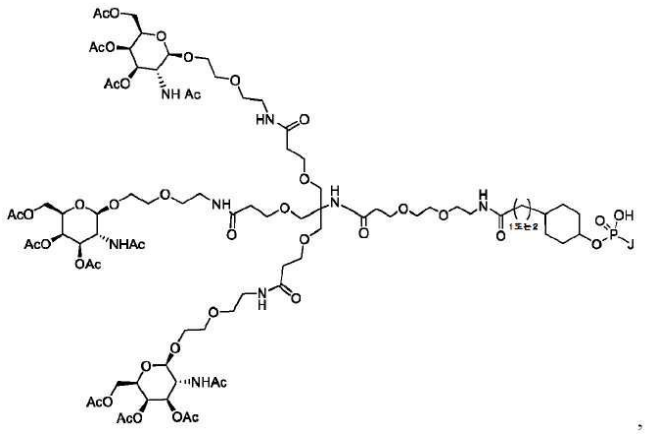
[0156]



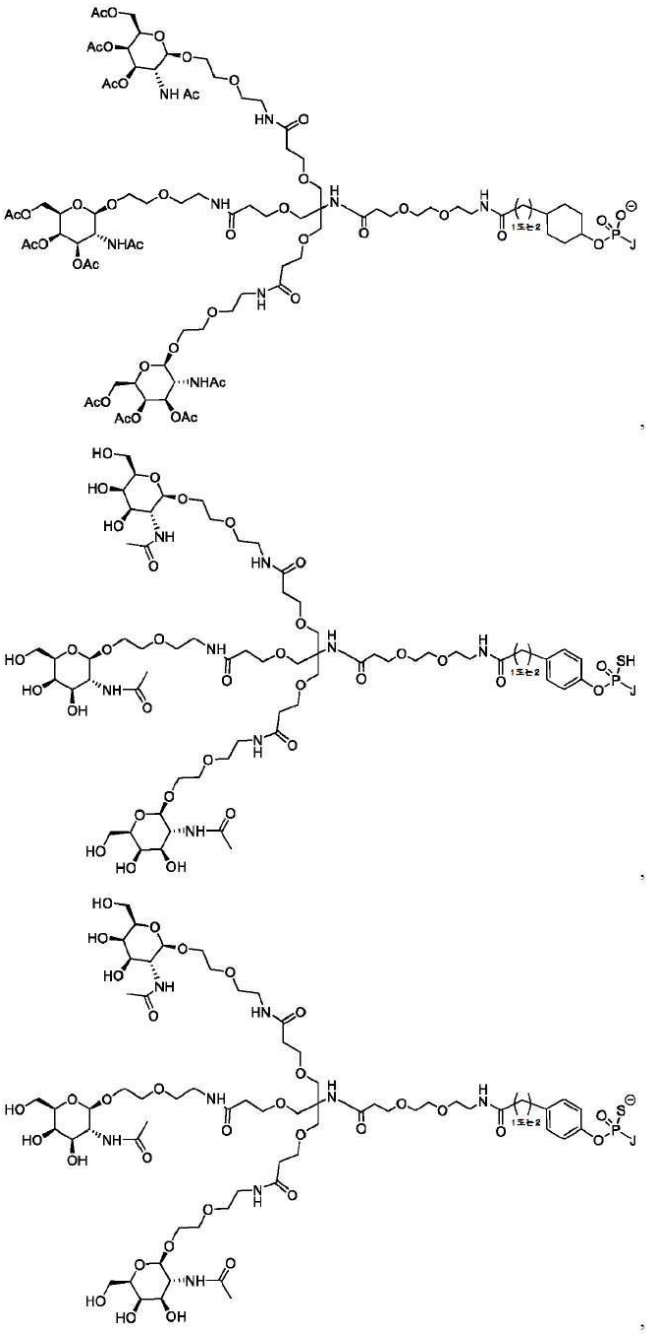
,

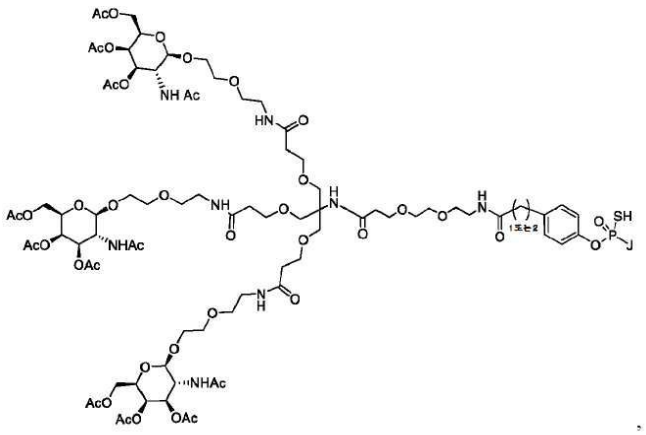


,

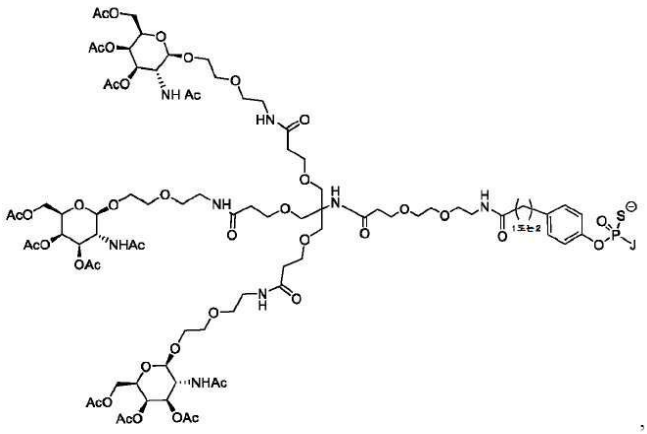


,

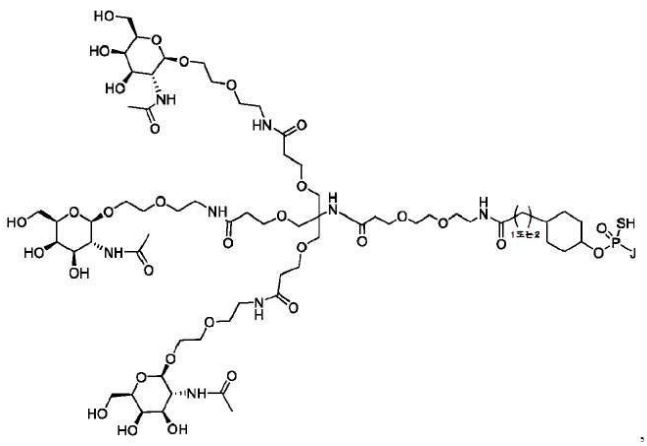
[0157] 



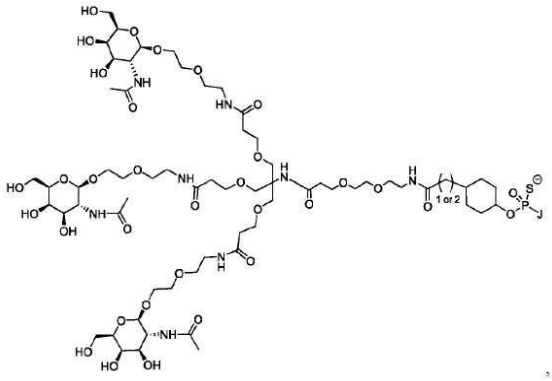
,



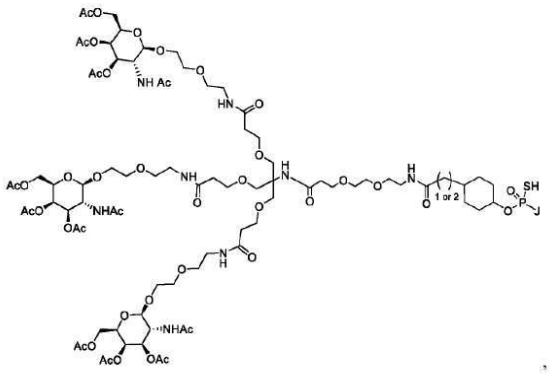
,



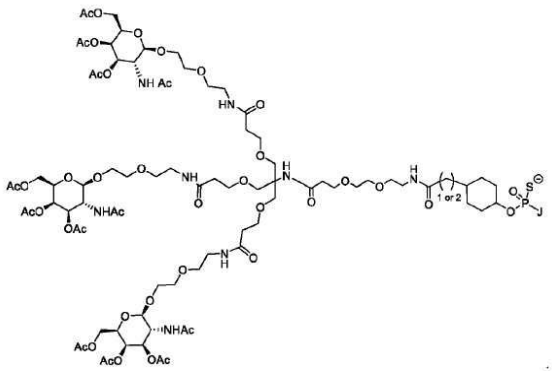
[0158] ,



,



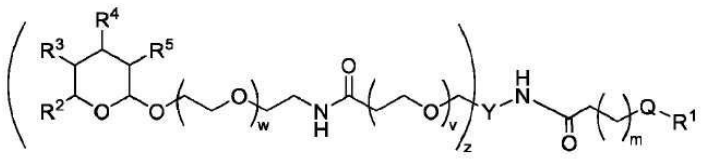
, 또는

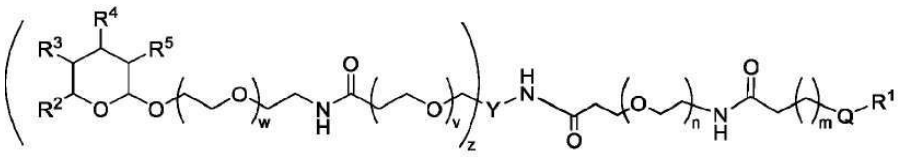


[0159]

[0160] 일부 실시 양태에서, 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물은 렉틴에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 아시알로당단백질 수용체에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 간 세포 수용체에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 간세포 수용체에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 화합물은 간세포를 표적화한다.

[0161] 본원에서 제공되는 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 조성물은 GalNAc 화합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, GalNAc 화합물은 화학식 (A) 또는 화학식 (B)의 화합물 또는 이의 염을 기재한다:

[0162]  (A), 또는

[0163]  (B);

[0164] 여기서,

[0165] 각 w는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

[0166] 각 v는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택되고;

[0167] n은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

[0168] m은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택되고;

[0169] z는 1 내지 3의 임의의 값에서 선택되고, 여기서

[0170] z가 3이면 Y는 C이고

[0171] z가 2이면 Y는 CR^6이고

[0172] z가 1이면 Y는 $C(R^6)_2$이고;

[0173] Q는 다음에서 선택되고:

[0174] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-10} 탄소환, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨;

[0175] R^1은 다음에서 선택되고:

[0176] $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-OS(O)_2R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)(OR^7)$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)N(R^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(S)(N(R^7)_2)_2$, $-SP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $-SP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)(SR^7)$, $-OP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(SR^7)N(R^7)_2$, $-SP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(N(R^7)_2)_2$, 및 $-SP(N(R^7)_2)_2$;

[0177] 각 R^2는 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0178] 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0179] R^3 및 R^4는 각각 다음에서 독립적으로 선택되고

[0180] $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$;

[0181] 각 R^5는 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0182] $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, 및 $-C(O)N(R^7)_2$;

[0183] 각 R^6은 다음에서 독립적으로 선택되고:

[0184] 수소;

[0185] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$,

$-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$; 및

[0186] 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0187] 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다:

[0188] 수소;

[0189] C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨; 및

[0190] C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨.

[0191] 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 15의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 4의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 3의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 w는 1 내지 2의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, W는 1이다. 일부 실시 양태에서, w는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0192] 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 20의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 15의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 10의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 5의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 4의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 3의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 1 내지 2의 임의의 값에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 v는 독립적으로 1이다. 일부 실시 양태에서, v는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0193] 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 15의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 9의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 8의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 7의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 4의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 2 내지 4의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 3의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 2 또는 3이다. 일부 실시 양태에서, n은 3이다. 일부 실시 양태에서, n은 1 내지 2의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, n은 2이다. 일부 실시 양태에서, n은 1이다. 일부 실시 양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0194] 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 20의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 15의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 10의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 9의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 8의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 7의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 3 내지 7의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 2 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 3 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 4 내지 6의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 6이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 5의

임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 3 내지 5의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 5이다. 일부 실시 양태에서, m은 4 또는 5이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 4의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 4이다. 일부 실시 양태에서, m은 3 또는 4이다. 일부 실시 양태에서, m은 2 내지 4의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 3의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 3이다. 일부 실시 양태에서, m은 1 내지 2의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, m은 2이다. 일부 실시 양태에서, m은 1이다. 일부 실시 양태에서, m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0195] 일부 실시 양태에서, z는 1 내지 3의 임의의 값에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, z는 3이고 Y는 C이다. 일부 실시 양태에서, z는 2이고 Y는 CR^6이다. 일부 실시 양태에서, z는 1이고 Y는 $C(R^6)_2$이다.

[0196] 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-10} 탄소환에서 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, 및 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{3-6} 탄소환에서 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_6 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_5 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{5-6} 탄소환에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐, 시클로헥실, 시클로펜타디엔, 및 시클로펜틸에서 선택되며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐 및 시클로헥실에서 선택되며, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐 및 시클로헥실에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, Q는 페닐이다. 일부 실시 양태에서, Q는 시클로헥실이다.

[0197] 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-OS(O)_2R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)(OR^7)$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)N(R^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(S)(N(R^7)_2)_2$, $-SP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $-SP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)(SR^7)$,$-OP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(SR^7)N(R^7)_2$, $-SP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(N(R^7)_2)_2$, 및 $-SP(N(R^7)_2)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OR^7$,

$-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $OP(OR^7)N(R^7)_2$, 및 $-OP(N(R^7)_2)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-SR^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-OS(O)_2R^7$, $-OP(S)(OR^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)(OR^7)$, $-OP(S)(OR^7)N(R^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)N(R^7)_2$, $-OP(S)(N(R^7)_2)_2$, $-SP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-SP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)(SR^7)$, $-OP(SR^7)N(R^7)_2$, $-SP(OR^7)N(R^7)_2$, 및 $-SP(N(R^7)_2)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)(OR^7)$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(S)(OR^7)N(R^7)_2$, $-SP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(SR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(S)(N(R^7)_2)_2$, $-SP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $-SP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)(SR^7)$,$-OP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(SR^7)N(R^7)_2$, $-SP(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(N(R^7)_2)_2$, 및 $-SP(N(R^7)_2)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$, $-OP(O)(OR^7)N(R^7)_2$, $-OP(O)(N(R^7)_2)_2$, $-OP(OR^7)_2$, $-OP(OR^7)N(R^7)_2$, 및 $-OP((NR^7)_2)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OR^7)_2$ 및 $-OP(OR^7)N(R^7)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(O)(OCH_2CH_3)OH$ 및 $-OP(OCH_2CH_2CN)N(CH(CH_3)_2)_2$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^1은 $-OP(OCH_2CH_2CN)N(CH(CH_3)_2)_2$이다.

[0198] 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 할로겐, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 C_1 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^2는 $-CH_2OH$ 및 $-CH_2OC(O)CH_3$에서 독립적으로 선택된다.

[0199] 일부 실시 양태에서, 각 R^3은 $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^3은 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^3은 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^3은 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^3은 $-OH$ 및 $-OC(O)CH_3$에서 독립적으로 선택된다.

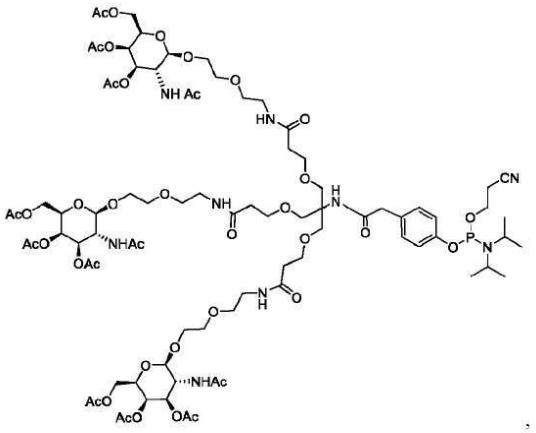
[0200] 일부 실시 양태에서, 각 R^4는 $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^4는 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^4는 $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^4는 $-OR^7$ 및 $-OC(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, R^4는 $-OH$ 및 $-OC(O)CH_3$에서 독립적으로 선택된다.

[0201] 일부 실시 양태에서, 각 R^5는 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, 및 $-C(O)N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^5는 $-OC(O)R^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, 및 $-N(R^7)C(O)OR^7$에서 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^5는 $-OC(O)R^7$ 및 $-N(R^7)C(O)R^7$에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^5는 $-N(H)C(O)CH_3$에서 독립적으로 선택된다.

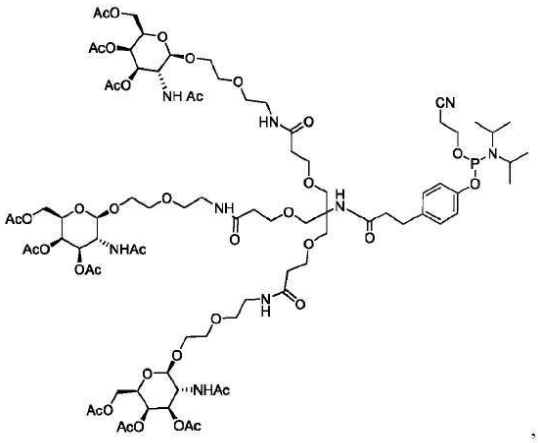
[0202] 일부 실시 양태에서, 각 R^6은 수소, 할로겐, -CN, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$; 및 할로겐, -CN, $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, 및 $-S(O)R^7$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^6은 수소, 할로겐, -CN $-OR^7$, $-SR^7$, $-N(R^7)_2$, 및 할로겐, $-OR^7$, $-SR^7$, 및 $-N(R^7)_2$에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^6은 수소, 할로겐, -CN, -OH, -SH, 및 $-NH_2$에서 독립적으로 선택된다.

[0203] 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 다음에서 독립적으로 선택된다: 수소; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨; 및 C_{3-10} 탄소환, 및 3원 내지 10원 복소환, 이들 각각은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환, 및 C_{1-6} 할로알킬에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환됨. 일부 실시 양태에서, 각 R^7는 다음에서 독립적으로 선택된다: 수소; 및 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), C_{3-10} 탄소환, 3원 내지 10원 복소환에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, =O, =S, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 및 $-NH(C_{1-6}$ 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 수소에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, -SH, $-NO_2$, $-NH_2$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-S-C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, 및 $-NH(C_{1-6}$ 알킬)에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-3} 알킬에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시 양태에서, 각 R^7은 할로겐, -CN, -OH, 및 -SH에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 경우에 따라 치환된 C_{1-6} 알킬에서 독립적으로 선택된다.

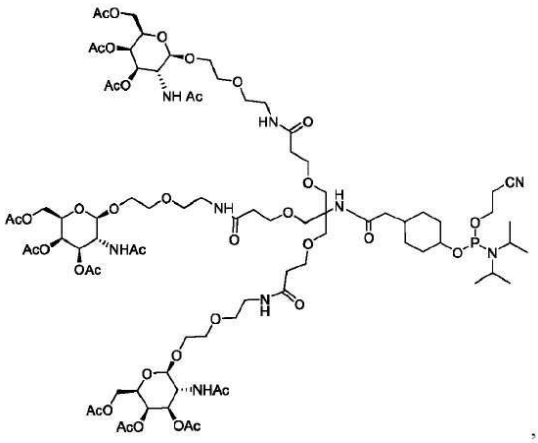
[0204] 일부 실시 양태에서, 화학식 (A)의 화합물은 다음에서 선택된다:



,

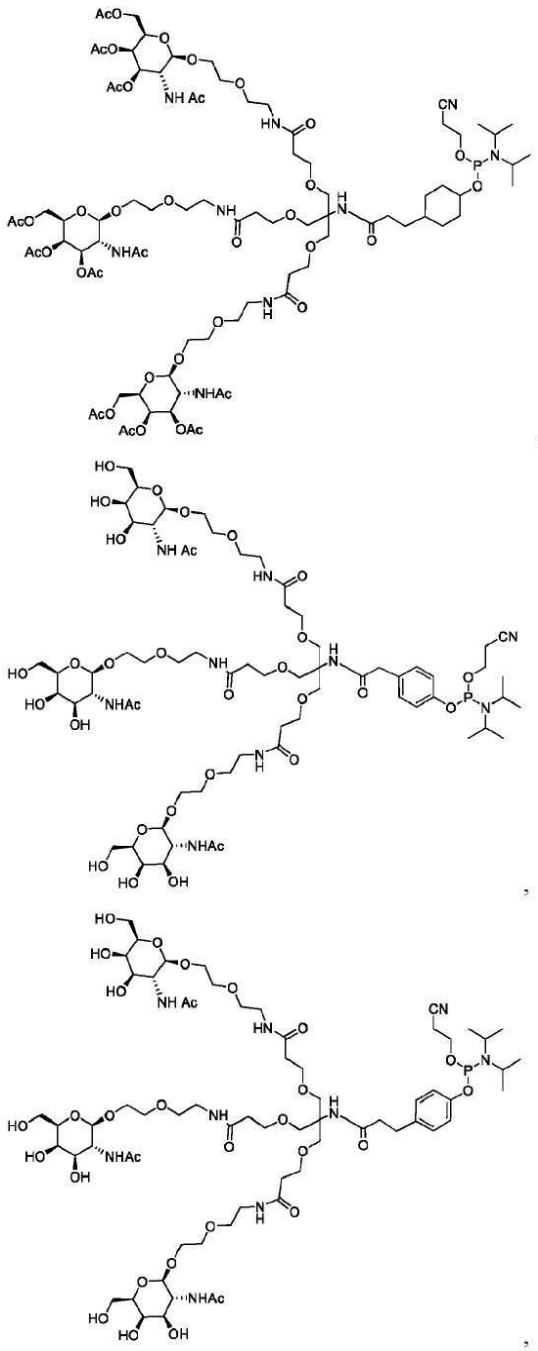


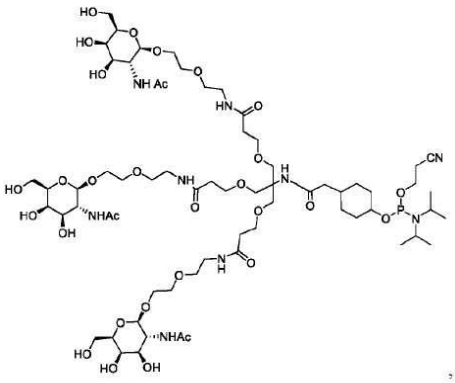
,



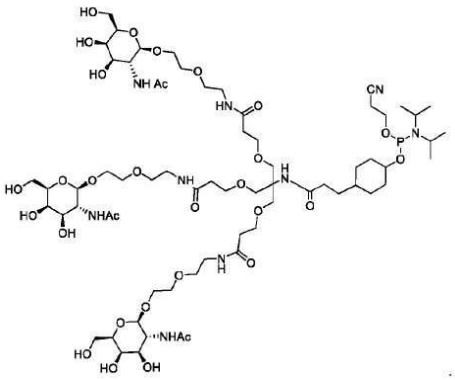
,

[0205]

[0206] 

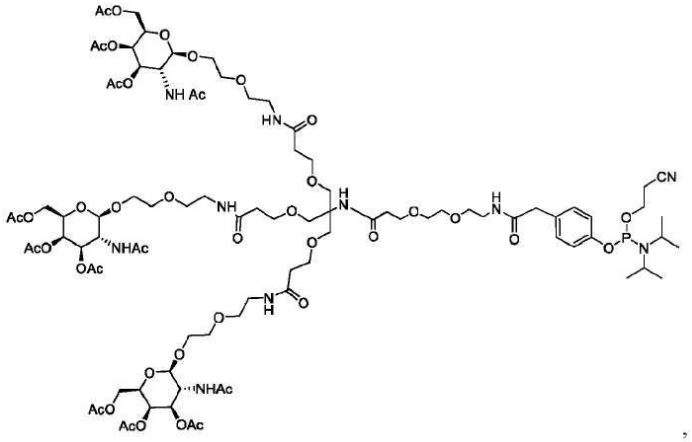


, 또는

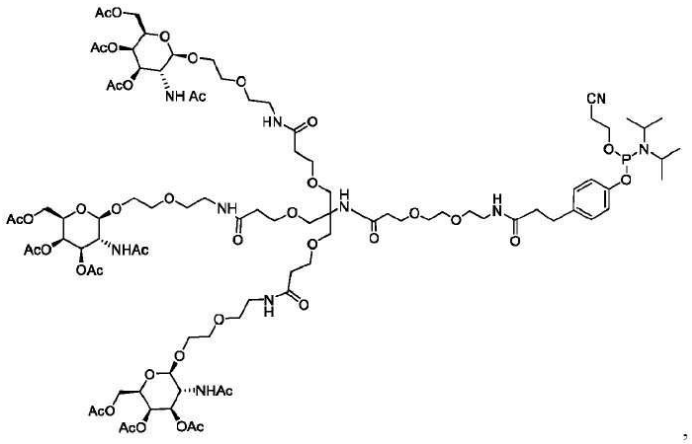


[0207] .

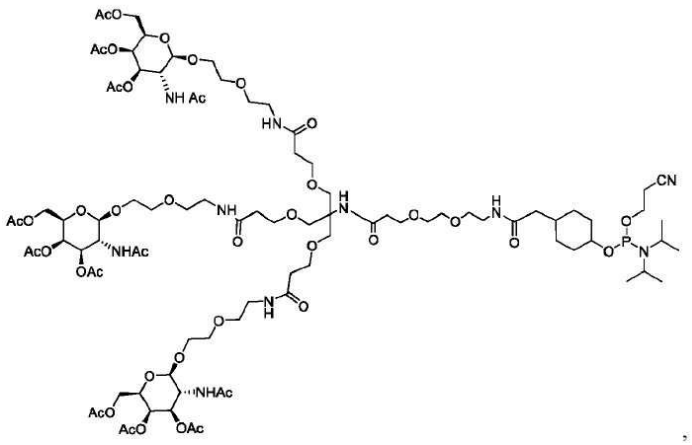
[0208] 본원에서, 일부 실시 양태에서, 화학식 (B)로 표시된 화합물이 제공된다:



,

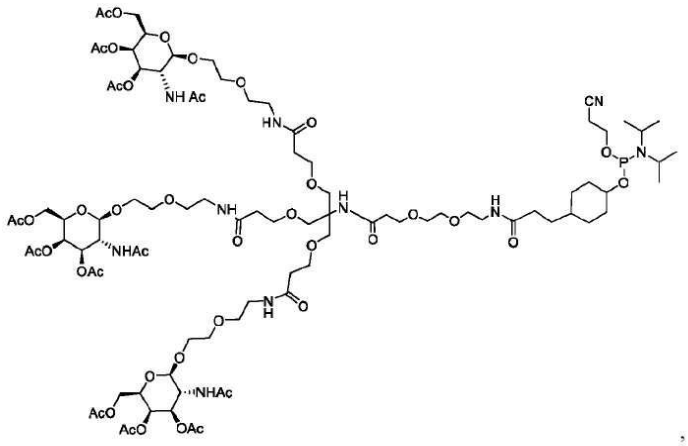


,

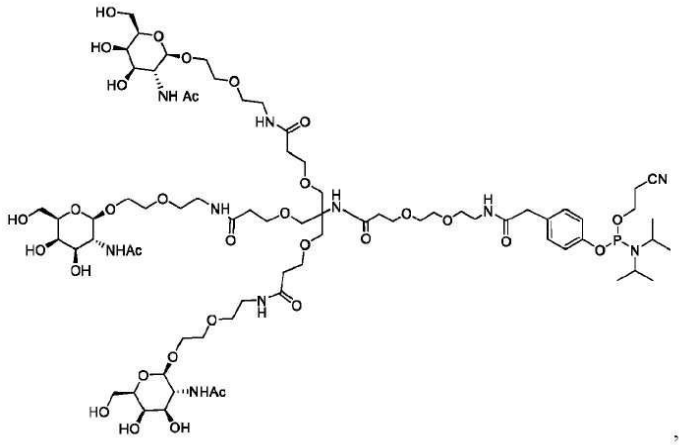


,

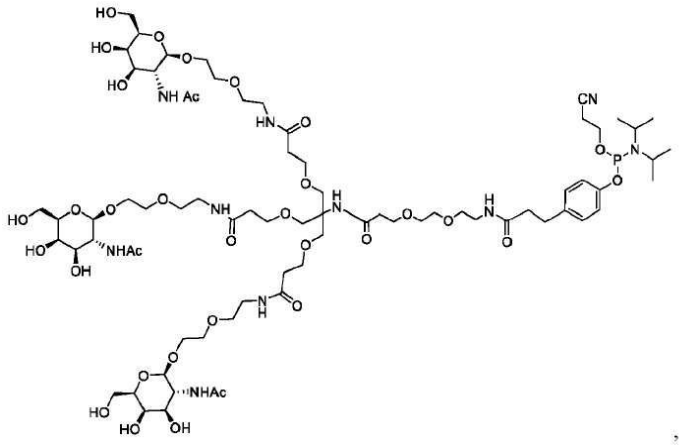
[0209]



,

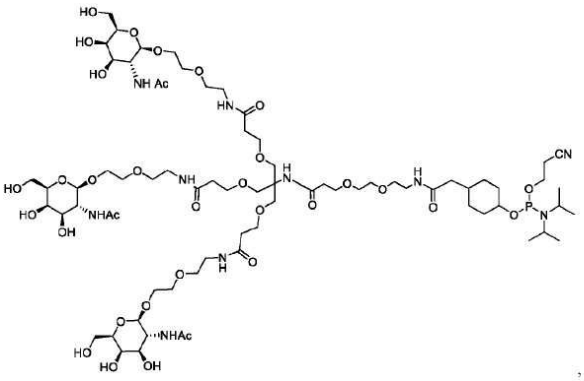


,

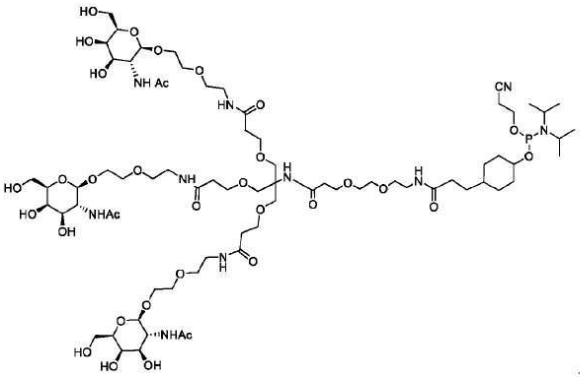


,

[0210]



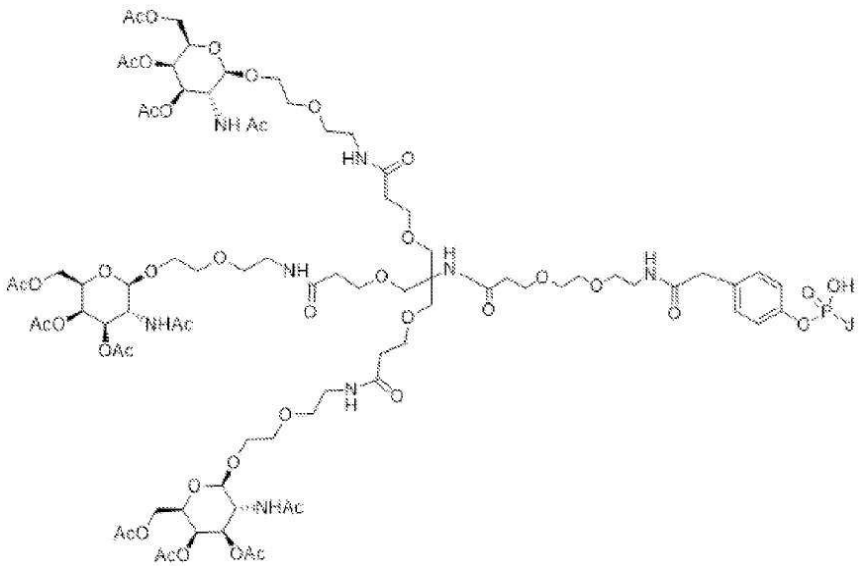
, 또는



[0211] .

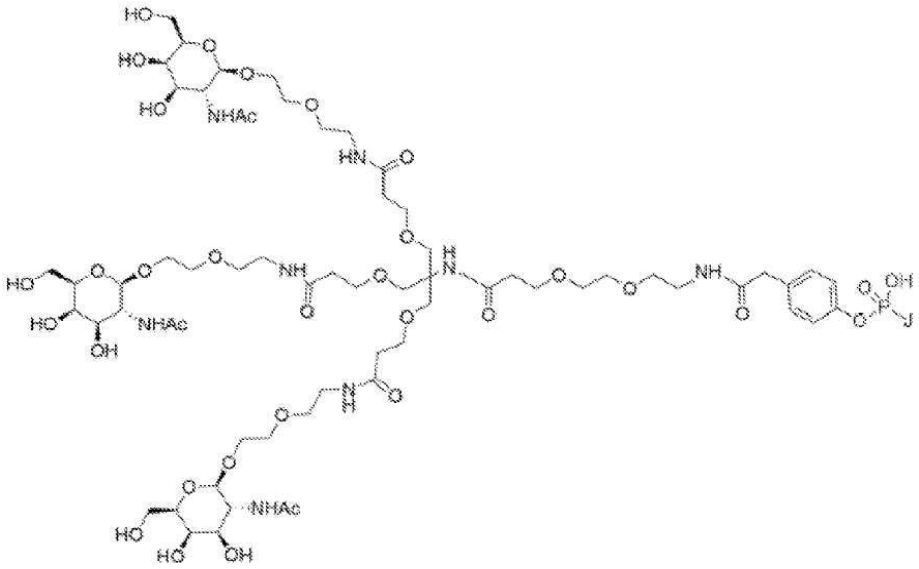
[0212] 일부 실시 양태에서, 포스페이트는 탈양성자화되어 화학식 (I), (II), (A) 또는 (B)의 염을 형성한다. 일부 실시 양태에서, 양이온은 금속 양이온과 같은 금속 이온이다. 금속 양이온의 비제한적 예로는 Na^+, K^+, Mg^{2+}, 및 Ca^{2+}가 포함된다. 일부 실시 양태에서, 금속 양이온은 Na^+를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 금속 양이온은 K^+를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 금속 양이온은 Mg^{2+}를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 금속 양이온은 Ca^{2+}를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 양이온은 유기 또는 무기 소분자이다. 화합물이 화학식 (I) 또는 (II)의 탈양성자화된 형태인 일부 실시 양태에서, 양이온은 올리고뉴클레오티드에 존재하는 양전하 핵산이다.

[0213] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:

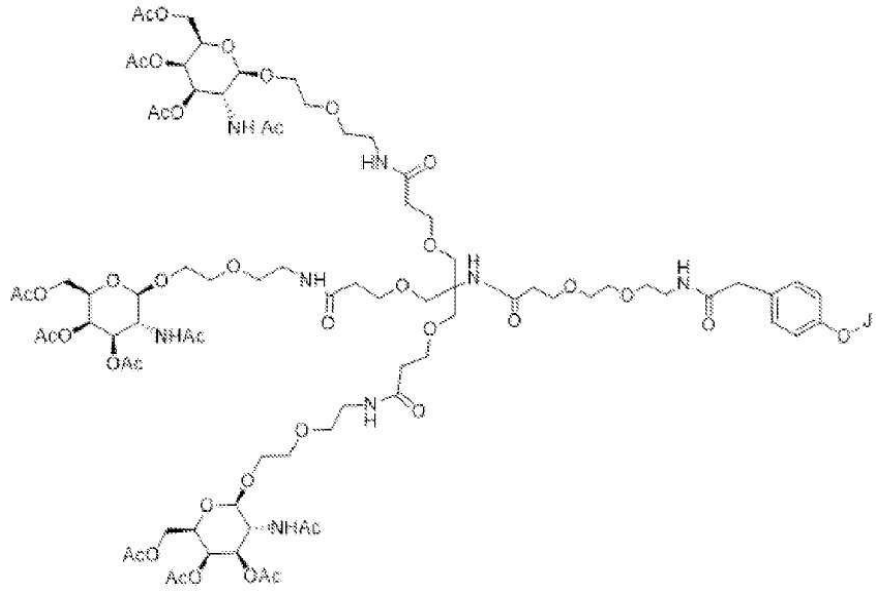


[0214] . J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 추가 포스페이트, 또는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 추가 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다.

[0215] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:

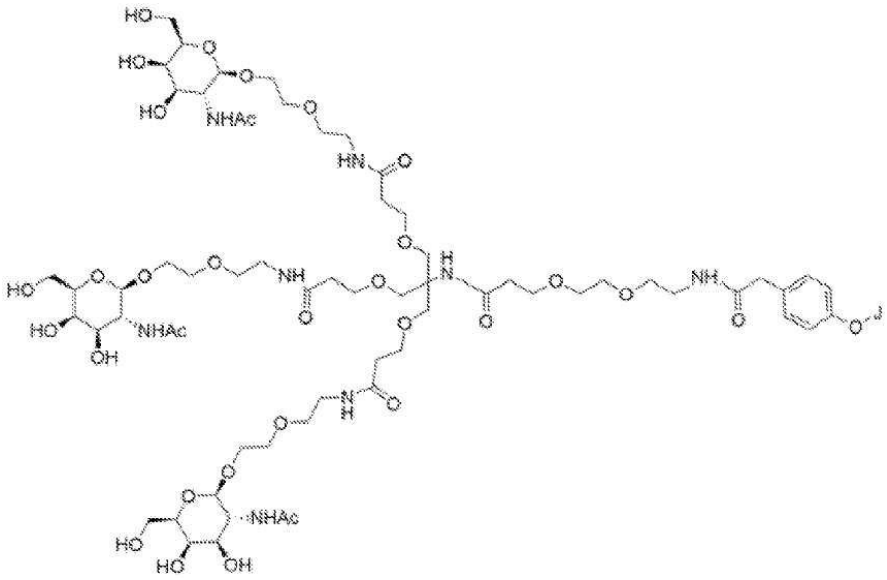
[0216] 
. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 추가 포스페이트, 또는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 추가 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다.

[0217] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:

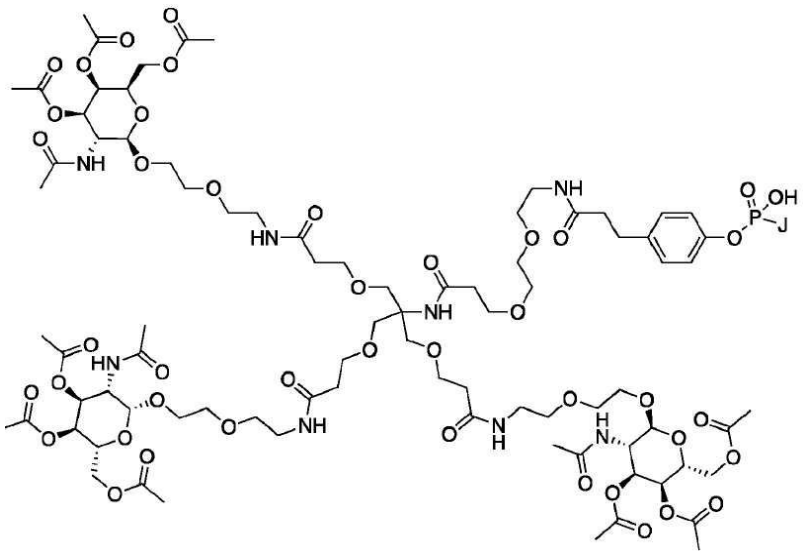


[0218] . J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스페이트 또는 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결된 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다.

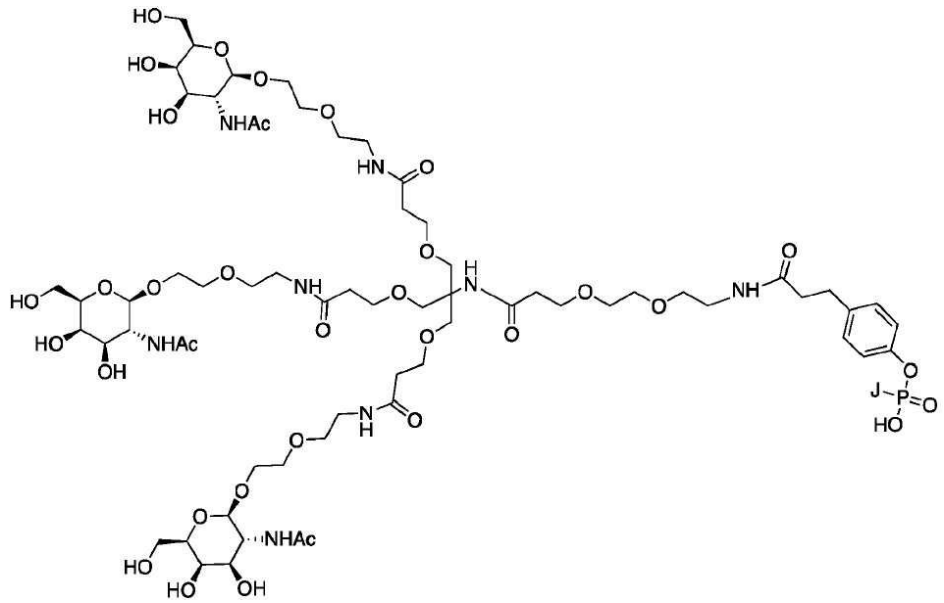
[0219] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:

[0220] 
. 올리고뉴클레오티드(J)에 부착된 이 화합물에서 구조는 GalNAc 모이어티의 예이다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스페이트 또는 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다.

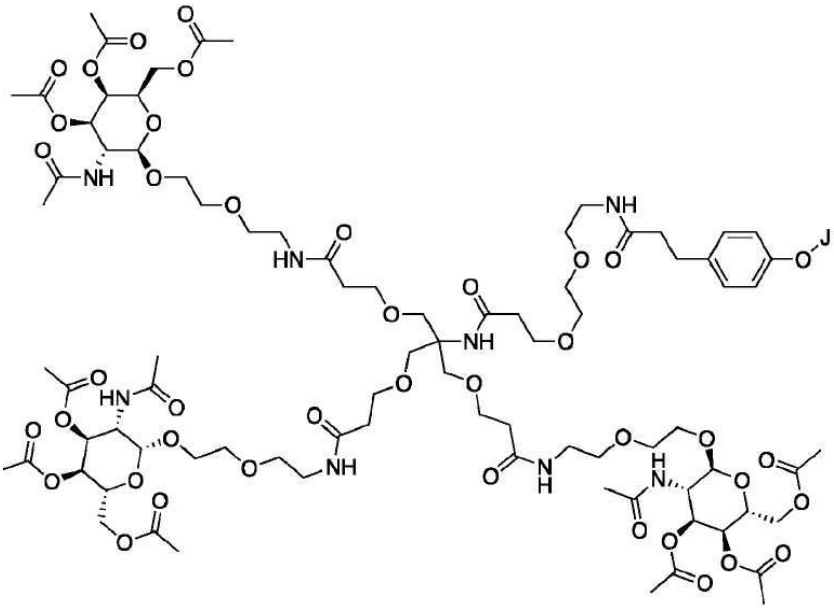
[0221] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:

[0222] 
. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 추가 포스페이트, 또는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 추가 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다.

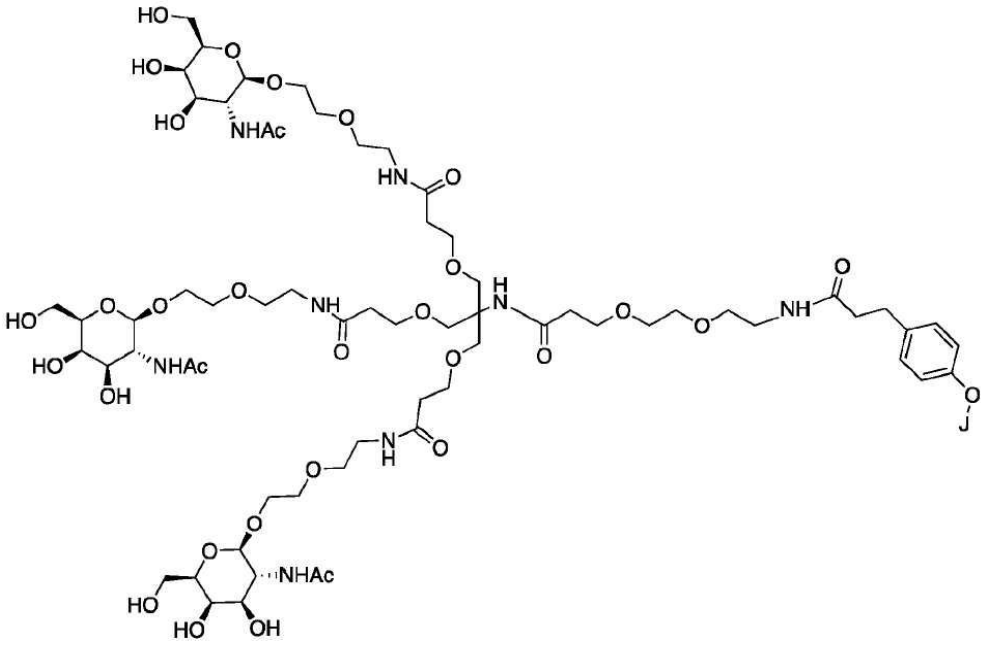
[0223] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:

[0224]  . J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 추가 포스페이트, 또는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 추가 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다.

[0225] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:

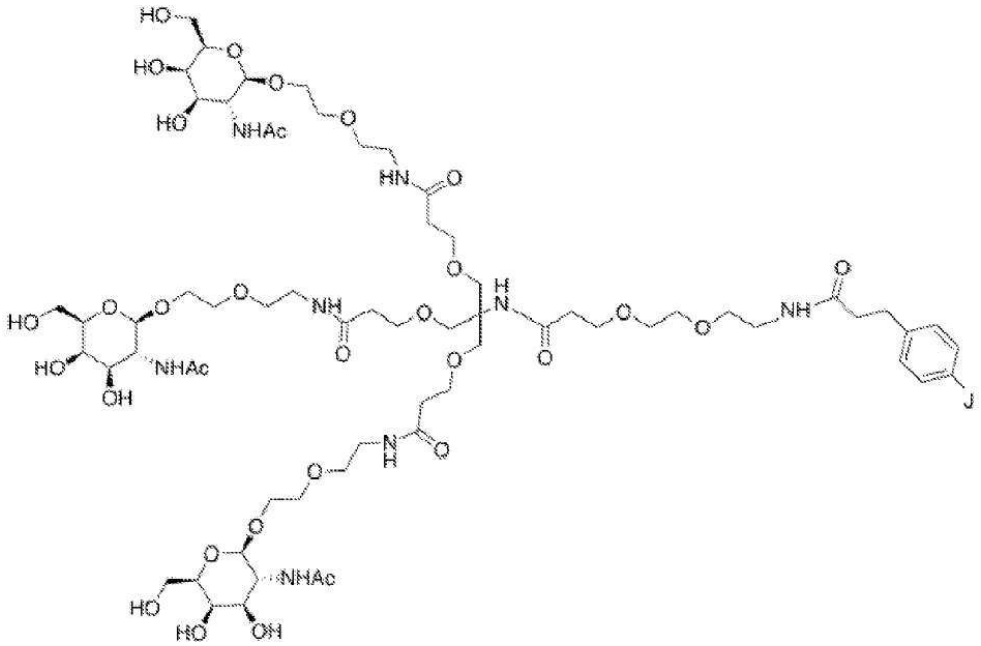
[0226]  . J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스페이트 또는 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다.

[0227] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:



[0228] . 올리고뉴클레오티드(J)에 부착된 이 화합물에서 구조는 "ETL17"로 지칭될 수 있으며, GalNAc 모이어티의 예이다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스페이트 또는 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결되는 하나의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다.

[0229] 일부 실시 양태는 다음을 포함하며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드이다:



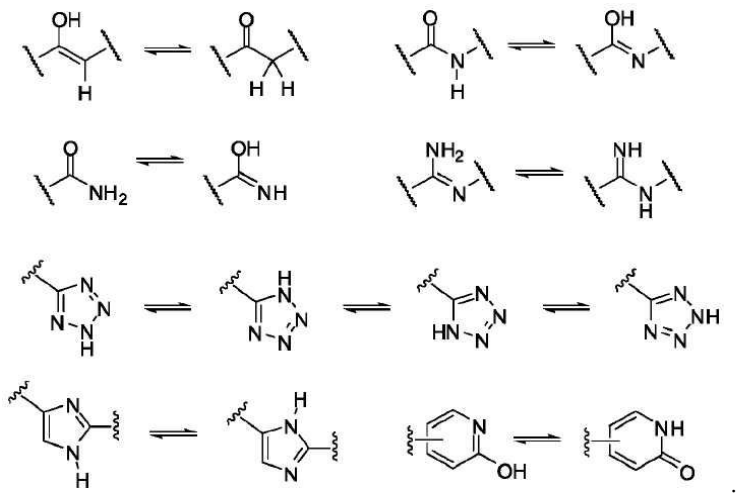
[0230] . 올리고뉴클레오티드(J)에 부착된 이 화합물에서 구조는 GalNAc 모이어티의 예이다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결된 하나 이상의 포스페이트 또는 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결된 하나 이상의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결된 하나의 포스페이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결된 하나 이상의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. J는 올리고뉴클레오티드에 연결된 하나의 포스포로티오에이트를 포함할 수 있다. 임의의 실시 양태에서, J는 추가 링커를 포함할 수 있다.

[0231] *1. 유사체*

[0232] 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 이중 결합을 갖는 화학적 실체는 *Z*- 또는 *E*- 형태(또는 *시스*- 또는 *트랜스*- 형태)로 존재할 수 있다. 더욱이, 일부 화학적 실체는 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 달리 명

시되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 모든 *Z*-, *E*- 및 호변이성질체 형태도 포함하는 것으로 의도된다.

[0233] "호변이성질체"는 분자의 한 원자에서 동일한 분자의 또 다른 원자로 양성자 이동이 가능한 분자 또는 모이어티를 말한다. 특정 실시 양태에서, 본원에 제시된 화합물은 호변이성질체로 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 상황에서는 호변이성질체의 화학적 평형이 존재한다. 호변이성질체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매, 및 pH를 포함한 여러 요인에 따라 달라진다. 호변이성질체 평형의 몇 가지 예로는 다음이 포함된다:



[0234] .

[0235] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 모이어티는 다양한 농축 동위 원소 형태, 예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C 및/또는 ^{14}C의 함유물이 농축된 형태로 사용된다. 한 특정 실시 양태에서, 화합물은 적어도 한 위치에서 중수소화된다. 이러한 중수소화된 형태는 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기술된 절차에 의해 만들어질 수 있다. 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기술된 바와 같이, 중수소화는 대사 안정성 및/또는 효능을 개선하여 약물의 작용 기간을 증가시킬 수 있다.

[0236] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물 및 모이어티는 하나 이상의 동위 원소가 농축된 원자의 존재만이 다른 화합물 및 모이어티를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나 탄소를 ^{13}C 또는 ^{14}C가 농축된 탄소로 대체하는 것을 제외한 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시 내용의 범위 내에 있다.

[0237] 본 개시 내용의 화합물 및 모이어티는 경우에 따라 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위 원소를 함유한다. 예를 들어, 화합물은 중수소(^{2}H), 삼중수소(^{3}H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소 14(^{14}C)와 같은 동위 원소로 표지될 수 있다. ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, 및 ^{125}I로의 동위 원소 치환이 모두 고려된다. 본 발명의 화합물 및 모이어티의 모든 동위 원소 변형은 방사성이 있든 없든 본 발명의 범위에 포함된다.

[0238] 특정 실시 양태에서, 본원에 개시된 화합물 및 모이어티는 일부 또는 모든 ^{1}H 원자가 ^{2}H 원자로 대체된다. 중수소 함유 화합물의 합성 방법은 당해 기술 분야에 알려져 있으며, 비제한적인 예로서 다음의 합성 방법을 포함한다.

[0239] 중수소 치환 화합물은 문헌[Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; 및 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32]에 기술된 것과 같은 다양한 방법을 사용하여 합성된다.

[0240] 중수소화된 출발 물질은 쉽게 구할 수 있으며, 본원에 기재된 합성 방법을 거쳐 중수소 함유 화합물의 합성을 제공한다. 많은 중수소 함유 시약과 빌딩 블록은 Aldrich Chemical Co.와 같은 화학 공급업체에서 구입할 수 있다.

[0241] 본 개시 내용에는 본원에 기재된 화합물의 염, 특히 약학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 충분히 산성이거나 충분히 염기성이거나 두 가지 작용기를 모두 가진 본 개시 내용의 화합물은 여러 무기 염기, 무기 및 유기 산 중 임의의 것과 반응하여 염을 형성할 수 있다. 또는, 4차 질소를 가진 화합물과 같이 본질적으로 하전된 화합물은 적절한 반대이온, 예를 들어 브롬화물, 염화물 또는 불화물과 같은 할로겐화물, 특히 브롬화물과 염을 형성할 수 있다.

[0242] 본원에 기재된 화합물은 일부 경우에 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 기타 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물에는 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 및 에피머 형태뿐 아니라 이들의 적절한 혼합물이 포함된다. 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 수행되거나 부분입체이성질체를 형성하고 재결정화 또는 크로마토그래피 또는 이들의 임의의 조합에 의해 분리될 수 있다. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 본 개시 내용을 위한 참고로 본원에 포함됨). 입체이성질체는 또한 입체선택적 합성에 의해 얻을 수 있다.

[0243] 본원에 기재된 방법 및 조성물에는 비결정질 형태와 결정질 형태(다형체라고도 함)의 사용이 포함된다. 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 또한, 일부 실시 양태에서, 동일한 유형의 활성을 갖는 이러한 화합물의 활성 대사산물은 본 개시 내용의 범위에 포함된다. 또한, 본원에서 기재된 화합물은 용매화되지 않거나 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 제시된 화합물의 용매화된 형태도 본원에서 개시된 것으로 간주된다.

[0244] **B. 올리고뉴클레오티드**

[0245] 본원에서, 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물 또는 화합물이 제공된다. 올리고뉴클레오티드는 GalNAc 모이어티에 접합될 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 GalNAc 모이어티에 연결된 링커에 직접 연결될 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다.

[0246] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 올리고뉴클레오티드에 결합한다. 표적 올리고뉴클레오티드의 예로는 표적 RNA 또는 표적 DNA가 포함된다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 DNA에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 DNA에 결합하고, 표적 DNA로부터 RNA(예를 들어, mRNA) 발현을 억제한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 RNA에 결합한다. 표적 RNA는 표적 mRNA를 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표적 mRNA에 결합한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, 표적 mRNA의 양을 줄이거나, 표적 mRNA의 분해를 일으키거나, 표적 mRNA의 번역을 감소 또는 방지함으로써, 표적 mRNA를 억제한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 표적 mRNA를 억제함으로써 표적 mRNA로부터 생성된 표적 단백질의 양을 감소시킨다. 올리고뉴클레오티드는 소형 간섭 RNA(siRNA)를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 ASO(안티센스 올리고뉴클레오티드)를 포함할 수 있다.

[0247] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하고 표적 올리고뉴클레오티드에 의해 코딩된 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 RNA에 결합하고 표적 RNA에 의해 코딩된 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 mRNA에 결합하고 표적 mRNA에 의해 코딩된 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0248] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하고 표적 올리고뉴클레오티드에 의해 코딩된 두 번째 올리고뉴클레오티드의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 DNA에 결합하고 표적 DNA에 의해 코딩된 표적 RNA의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 DNA에 결합하고 표적 DNA에 의해 코딩된 표적 mRNA의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0249] 표적 올리고뉴클레오티드는 다양한 방법으로 식별될 수 있다. 일부 경우에, 표적 올리고뉴클레오티드는 장애(예를 들어, 간 질환)의 발생과 관련된 발현 수준을 갖는 mRNA를 포함한다. 일부 경우에, 표적 올리고뉴클레오티드는 장애와 관련된 특정 유전자형을 갖는 유전자에 의해 코딩되는 mRNA를 포함한다. 대규모 인간 유전 데이터는 제약 발견 및 개발의 성공률을 개선할 수 있다. 게놈 전체 연관 연구(GWAS)는 집단 샘플에서 유전적 변이와 특성 간의 연관성을 검출할 수 있다. GWAS는 질병의 생물학을 더 잘 이해하고, 적용 가능한 치료법을 제공할 수 있다. GWAS는 유전자형 및/또는 시퀀싱 데이터를 활용할 수 있으며, 종종 게놈 전체에 비교적 고르게 분포된 수백만 개의 유전적 변이의 평가를 수반한다. 가장 일반적인 GWAS 설계는 사례 대조 연구로, 사례와 대조군의 변

이 빈도의 비교를 수반한다. 변이가 대조군에 비해 사례에서 유의하게 다른 빈도를 보이는 경우, 해당 변이는 질병과 관련이 있다고 한다. GWAS에서 사용할 수 있는 연관 통계는 통계적 유의성 척도인 p-값, 효과 크기 척도인 승산비(OR), 효과 크기 척도인 베타 계수(베타)이다. 연구자들은 종종 가산 유전 모델을 가정하고 대립유전자 승산비를 계산하는데, 이는 대립유전자의 각 추가 사본에 의해 부여되는 질병 위험의 증가(감소)이다(해당 대립유전자 사본을 전혀 가지고 있지 않은 경우와 비교하여). GWAS의 설계 및 해석에서 추가되는 개념은 연관 불평형의 개념으로, 이는 대립유전자의 비무작위 연관이다. 연관 불평형의 존재는 어떤 변이가 "인과적"인지 모호하게 만들 수 있다.

[0250] 변이의 기능적 주석 및/또는 습식 실험실 실험은 GWAS를 통해 식별된 인과적 유전 변이를 식별할 수 있으며, 많은 경우에 질병을 유발하는 유전자의 식별로 이어질 수 있다. 특히, 인과적 유전적 변이의 기능적 효과(예를 들어, 단백질 기능 손실, 단백질 기능 획득, 유전자 발현 증가, 또는 유전자 발현 감소)를 이해하면 해당 변이를 표적 유전자의 치료적 조절을 위한 대리로 사용하거나 표적을 조절하는 치료제의 잠재적인 치료적 효능과 안전성에 대한 통찰력을 얻을 수 있다.

[0251] 이러한 유전자-질병 연관성의 식별은 질병 생물학에 대한 통찰력을 제공하였으며 제약 산업을 위한 새로운 치료 표적을 식별하는 데 사용될 수 있다. 인간 유전학에서 얻은 치료적 통찰력을 번역하기 위해, 환자의 질병 생물학은 인간 유전학의 관찰을 복제하도록 외인적으로 '프로그래밍'될 수 있다. 인간 유전학을 통해 식별된 치료 표적을 새로운 의약품으로 전환하는 데 활용할 수 있는 치료 방식에 대한 몇 가지 잠재적인 옵션이 있다. 여기에는 소분자 및 단클론 항체와 같은 잘 확립된 치료 방식, 올리고뉴클레오티드와 같은 진화한 방식, 유전자 치료 및 유전자 편집과 같은 새로운 방식이 포함될 수 있다. 치료 방식의 선택은 표적의 위치(예를 들어, 세포 내, 세포 외 또는 분비), 관련 조직(예를 들어, 간) 및 관련 징후를 포함한 여러 요인에 따라 달라질 수 있다. 이러한 연구는 본원에 기재된 조성물 또는 화합물에 의한 siRNA 또는 ASO 억제를 위한 특정 간 장애 관련 표적을 식별하기 위해 수행될 수 있다.

[0252] 일부 실시 양태에는 본원에 개시된 방법을 사용하여 올리고뉴클레오티드 또는 siRNA를 제조하는 방법이 포함된다. 예를 들어, 합성 단계를 포함하는 본원의 실시예의 임의의 측면이 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에는 GalNAc 모이어티를 제조하는 단계, 또는 GalNAc 모이어티를 갖는 올리고뉴클레오티드를 제조하는 단계가 포함된다.

[0253] *1. siRNA*

[0254] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 소형 간섭 RNA(siRNA)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 RNA를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 RNA를 포함한다.

[0255] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 12-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 14-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 약 12개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 약 14개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 약 16개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 약 18개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 약 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 약 22개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 약 24개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 26개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 28개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 적어도 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 이하의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 12개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 14개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 16개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 18개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 20개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 22개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 24개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 26개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서,

센스 가닥은 길이가 28개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 길이가 30개 이하의 뉴클레오티드이다.

[0256] 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 12-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 14-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 12개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 14개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 16개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 18개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 20개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 22개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 24개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 26개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 28개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 적어도 약 30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 이하의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 12개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 14개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 16개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 18개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 20개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 22개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 24개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 26개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 28개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 길이가 30개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 센스 가닥과 동일한 길이이다.

[0257] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 센스 가닥은 길이가 12-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 길이가 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 수로로 정의된 범위인 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 길이가 12-30개의 뉴클레오시드인 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 길이가 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 수로 정의된 범위인 안티센스 가닥을 포함한다.

[0258] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 각 가닥은 독립적으로 길이가 약 14-30개의 뉴클레오시드이고, 센스 가닥과 안티센스 가닥 중 적어도 하나는 전체 길이의 인간 표적 mRNA 서열의 약 12-30개의 연속된 뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오시드 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 중 적어도 하나는 전체 길이의 인간 표적 mRNA 서열 중 하나의 적어도 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 이상의 연속된 뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오시드 서열을 포함한다.

[0259] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 센스 가닥과 안티센스 가닥은 이중 가닥 RNA 이중체를 형성한다. 일부 실시 양태에서, 이중 가닥 RNA 이중체의 첫 번째 염기 쌍은 AU 염기 쌍이다.

[0260] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 3' 돌출부를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 3' 돌출부는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 수로 정의된 범위의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 3' 돌출부는 1, 2개 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 3' 돌출부는 2개의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 5' 돌출부를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 5' 돌출부는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 수로 정의된 범위의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 5' 돌출부는 1, 2개 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 5' 돌출부는 2개의 뉴클레오시드를 포함한다.

[0261] 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 3' 돌출부를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 3' 돌출부는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 수로 정의된 범위의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 3' 돌출부는 1, 2개 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 3' 돌출부는 2개의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 5' 돌출부를 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 5' 돌출부는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 수로 정의된 범위의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 5' 돌출부는 1, 2개 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 5' 돌출부는 2개의 뉴클레오시드를 포함한다.

[0262] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 siRNA는 표적 단백질을 코딩하는 인간 표적 mRNA의 19mer와 결합한다. 일부 실시 양태에서, siRNA는 인간 표적 mRNA의 12mer, 13mer, 14mer, 15mer, 16mer, 17mer, 18mer, 19mer, 20mer, 21mer, 22mer, 23mer, 24mer, 또는 25mer와 결합한다.

[0263] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 siRNA는 표적 단백질을 코딩하는 비인간 영장류 표적 mRNA의 17mer와 결합한다. 일부 실시 양태에서, siRNA는 비인간 영장류 표적 mRNA의 12mer, 13mer, 14mer, 15mer, 16mer, 17mer, 18mer, 19mer, 20mer, 21mer, 22mer, 23mer, 24mer, 또는 25mer와 결합한다.

[0264] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 siRNA는 표적 단백질을 코딩하는 인간 표적 mRNA의 19mer와 결합하거나, 이들의 조합과 결합한다. 일부 실시 양태에서, siRNA는 인간 표적 mRNA의 12mer, 13mer, 14mer, 15mer, 16mer, 17mer, 18mer, 19mer, 20mer, 21mer, 22mer, 23mer, 24mer, 또는 25mer와 결합한다.

[0265] *2. ASO*

[0266] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA)의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 12-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 14-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오시드이거나, 상기 언급된 임의의 두 수로 정의된 범위이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 15-25개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 20개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 DNA를 포함한다.

[0267] 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 12-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 14-30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 12개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 14개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 16개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 18개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 22개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 24개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 26개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 28개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 적어도 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 이하의 뉴클레오시드이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 길이가 12개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 14개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 16개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 18개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 20개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 22개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 24개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 26개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 28개 이하의 뉴클레오티드이다. 일부 실시 양태에서 ASO는 길이가 30개 이하의 뉴클레오티드이다.

[0268] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 12-30개의 뉴클레오시드이고 표적 단백질을 코딩하는 전체 길이의 인간 프리-mRNA 표

적 서열의 약 12-30개의 연속된 뉴클레오시드에 상보적인 뉴클레오시드 서열을 포함하는 ASO를 포함하며; 여기서 (i) 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드 및/또는 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함하는 변형을 포함하고/하거나, (ii) 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0269] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 단백질의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 길이가 약 12-30개의 뉴클레오시드이고 표적 단백질을 코딩하는 전체 길이의 인간 표적 mRNA 서열의 약 12-30개의 연속된 뉴클레오시드에 상보적인 뉴클레오시드 서열을 포함하는 ASO를 포함하며; 여기서 (i) 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드 및/또는 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함하는 변형을 포함하고/하거나, (ii) 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0270] ***1. 올리고뉴클레오티드 변형 패턴***

[0271] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드 및/또는 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함하는 변형을 포함하고/하거나, (ii) 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드 및/또는 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함하는 변형을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드 간 결합은 알킬포스포네이트, 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트, 포스포로디티오에이트, 알킬포스포노티오에이트, 포스포라미데이트, 카바메이트, 카보네이트, 포스페이트 트리에스테르, 아세트아미데이트, 또는 카복시메틸 에스테르, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드 간 결합은 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함한다. 변형된 뉴클레오시드 간 결합의 이점에는 독성 감소 또는 약동학 개선이 포함될 수 있다.

[0272] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 또는 상기 언급된 임의의 두 수로 정의된 범위의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 18개 이하의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 20개 이하의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 2개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 3개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 4개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 5개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 6개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 7개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 8개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 9개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 10개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 11개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 12개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 13개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 14개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 15개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 16개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 17개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 18개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 19개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 또는 20개 이상의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함하다.

[0273] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 잠금 핵산(LNA), 헥시톨 핵산(HLA), 시클로헥센 핵산(CeNA), 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-플루오로, 또는 2'-데옥시, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 LNA를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2',4' 제약된 에틸 핵산을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 HLA를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 CeNA를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-메톡시에틸기를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-알킬기를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-알릴기를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-플루오로기를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-데옥시기를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-메틸 뉴클레오시드, 2'-데옥시플루오로 뉴클레오시드, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 뉴클레오시드, 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸(2'-O-DMAEOE) 뉴클레오시드, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 뉴클레오시드, 또는 2'-아라-F, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-메틸 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-데옥시플루오로 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-NMA 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-DMAEOE 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시

양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2'-아라-F를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 하나 이상의 2'플루오로 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 2' O-알킬 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 변형된 뉴클레오시드의 이점에는 독성 감소 또는 약동학 개선이 포함될 수 있다.

[0274] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 변형된 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 수로 정의된 범위의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 19개 이하의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 21개 이하의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 2개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 3개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 4개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 5개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 6개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 7개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 8개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 9개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 10개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 11개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 12개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 13개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 14개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 15개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 16개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 17개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 18개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 19개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 20개 이상의 변형된 뉴클레오시드, 또는 21개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0275] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드의 3' 또는 5' 말단에 부착된 지질을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 지질은 콜레스테롤, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 리토콜로일, 도코사노일, 도코사헥사에노일, 미리스틸, 팔미틸 스테아릴, 또는 α-토코페롤, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0276] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 mRNA의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 당 모이어티를 포함한다. 당 모이어티는 N-아세틸 갈락토스 모이어티(예를 들어, N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티), N-아세틸 글루코스 모이어티(예를 들어, N-아세틸글루코사민(GlcNAc) 모이어티), 푸코스 모이어티, 또는 만노스 모이어티를 포함할 수 있다. 당 모이어티는 1, 2, 3개 이상의 당 분자를 포함할 수 있다. 당 모이어티는 올리고뉴클레오티드의 3' 또는 5' 말단에 부착될 수 있다. 당 모이어티는 N-아세틸 갈락토스 모이어티를 포함할 수 있다. 당 모이어티는 N-아세틸 갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함할 수 있다. 당 모이어티는 N-아세틸 글루코스 모이어티를 포함할 수 있다. 당 모이어티는 N-아세틸 글루코사민(GlcNAc) 모이어티를 포함할 수 있다. 당 모이어티는 푸코스 모이어티를 포함할 수 있다. 당 모이어티는 만노스 모이어티를 포함할 수 있다. N-아세틸 글루코스, GlcNAc, 푸코스, 또는 만노스는 CD206과 같은 만노스 수용체를 표적화하거나 결합할 수 있으므로 대식세포를 표적화하는 데 유용할 수 있다.

[0277] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 mRNA의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함한다. GalNAc는 간세포 표적화에 유용할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 GalNAc를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 GalNAc 유도체를 포함한다. GalNAc 모이어티는 1, 2, 3개 이상의 GalNAc 분자를 포함할 수 있다. GalNAc 모이어티는 2가 또는 3가 분지형 링커를 포함할 수 있다. 올리고는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 1, 2 또는 3개의 GalNAc에 부착될 수 있다. GalNAc 모이어티는 올리고뉴클레오티드의 3' 또는 5' 말단에 부착될 수 있다.

[0278] 올리고뉴클레오티드는 퓨린을 포함할 수 있다. 퓨린의 예로는 아데닌(A) 또는 구아닌(G), 또는 이들의 변형된 버전이 포함된다. 올리고뉴클레오티드는 피리미딘을 포함할 수 있다. 피리미딘의 예로는 시토신(C), 티민(T), 또는 우라실(U), 또는 이들의 변형된 버전이 포함된다.

[0279] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 2'-O-메틸은 2' O-메틸을 포함한다.

[0280] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클

레오티드의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다.

[0281] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다.

[0282] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 올리고뉴클레오티드의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다.

[0283] ***2. siRNA 변형 패턴***

[0284] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 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, 또는 29개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 또는 상기 언급된 임의의 두 정수로 정의된 범위의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 1-11개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 2-6개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 5개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 4개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다.

[0285] 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 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, 또는 29개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합, 또는 상기 언급된 임의의 두 정수로 정의된 범위의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 1-11개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 2-6개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 5개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 4개의 변형된 뉴클레오시드 간 결합을 포함한다.

[0286] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 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, 또는 30개의 변형된 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 정수로 정의된 범위의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 12-19개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 12-21개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 19개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 21개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0287] 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 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, 또는 30개의 변형된 뉴클레오시드, 또는 상기 언급된 임의의 두 정수로 정의된 범위의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 12-19개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 12-21개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 19개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 21개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0288] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 또한 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 말단에 부착된 적어도 2개의 추가 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 말단에 부착된 적어도 2개의 추가 뉴클레오시드를 포함한다. 센스 가닥의 일부로서, 추가 뉴클레오시드는 표적 mRNA에 상보적일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 안티센스 가닥의 추가 뉴클레오시드는 우라실을 포함할 수 있다. 안티센스 가닥의 2개의 추가 뉴클레오시드는 모두 우라실을 포함할 수 있다.

[0289] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥 또는 센스 가닥은 또한 센스 가닥 또는 센스 가닥의 3' 말단에 부착된 적어도 2개의 추가 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥 또는 센스 가닥은 센스 가닥 또는 센스 가닥의 3' 말단에 부착된 2개의 추가 뉴클레오시드를 포함한다. 센스 가닥의 추가 뉴클레오시드는 우라실을 포함할 수 있다. 센스 가닥의 2개의 추가 뉴클레오시드는 모두 우라실을 포함할 수 있다.

[0290] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 센스 가닥은 변형 패턴을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S: 5'-NfsnsNfnNfnNfNfNfnNfnNfnNfnNfnNfsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S#2: 5'-NfnNfnNfnNfNfNfnNfnNfnNfnNfsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 2S: 5'-nsnsnnNfnNfNfNfnnnnnnnnnnnsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 2S#2: 5'-nnnnNfnNfNfNfnnnnnnnnnnnsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S: 5'-nsnsnnNfnNfnNfnnnnnnnnnnnsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S#2: 5'-nnnnNfnNfnNfnnnnnnnnnnnsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 4S: 5'-NfsnsNfnNfnNfNfNfnNfnNfnNfnNfnNfsnsnN-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이고, N은 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 4S#2: 5'-NfnNfnNfnNfNfNfnNfnNfnNfnNfsnsnN-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이고, N은 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 5S: 5'-nsnsnnNfnNfNfNfnnnnnnnnnnnsnsnN-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이고, N은 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 5S#2: 5'-nnnnNfnNfNfNfnnnnnnnnnnnsnsnN-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이고, N은 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S: 5'-NfsnsNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이고, N은 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S#2: 5'-NfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이고, N은 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S, 2S, 3S, 4S, 5S, 또는 6S 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S#2, 2S#2, 3S#2, 4S#2, 5S#2, 또는 6S#2 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S, 3S, 4S, 또는 6S 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S#2, 3S#2, 4S#2, 또는 6S#2 중 어느 하나를 포함한다. 변형 패턴 1S-6S 중 어느 하나는 3' 말단에 부착된 GalNAc

리간드를 포함할 수 있다. 변형 패턴 1S-6S 중 어느 하나는 5' 말단에 부착된 GalNAc 리간드를 포함할 수 있다. 변형 패턴 1S-6S#2 중 어느 하나는 3' 말단에 부착된 GalNAc 리간드를 포함할 수 있다. 변형 패턴 1S-6S#2 중 어느 하나는 5' 말단에 부착된 GalNAc 리간드를 포함할 수 있다.

[0291] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 변형 패턴을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS: 5'-nsNfsnNfnNfnNfnNfnnnNfnNfnNfnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 2AS: 5'-nsNfsnnnNfnNfNfnnnnNfnNfnnnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 3AS: 5'-nsNfsnnnNfnnnnnnnNfnNfnnnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 4AS: 5'-nsNfsnNfnNfnnnnnnnNfnNfnnnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 5AS: 5'-nsNfsnnnNfnNfnnnnnNfnNfnnnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 6AS: 5'-nsNfsnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 7AS: 5'-nsNfsnNfnNfnNfNfnnnnNfnNfnnnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 8AS: 5'-nsNfsnnnnnnnnnnnNfnnnnnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 9AS: 5'-nsNfsnnnNfnnnnnnnnNfnNfnNfnsnsn-3' 을 포함하며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 변형 패턴 1AS-9AS 중 어느 하나는 3' 말단에 부착된 GalNAc 리간드를 포함할 수 있다. 변형 패턴 1AS-9AS 중 어느 하나는 5' 말단에 부착된 GalNAc 리간드를 포함할 수 있다.

[0292] 임의의 변형 패턴 중 변형은 선택 사항일 수 있다. 예를 들어, 변형 패턴 1S-6S, 1S#2-6S#2, 또는 1AS-9AS 중 임의의 변형에서 1, 2, 3개 이상의 포스포로티오에이트 결합은 변형되지 않은 결합 또는 상이한 변형된 결합으로 대체될 수 있다. 일부 경우에는, 임의의 변형 패턴 1S-6S 또는 1AS-9AS 중 1, 2, 3개 이상의 변형된 뉴클레오시드는 변형되지 않은 뉴클레오시드 또는 상이한 변형된 뉴클레오시드로 대체될 수 있다.

[0293] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 mRNA의 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥과 안티센스 가닥을 포함하는 siRNA를 포함하며, 여기서 센스 가닥은 변형 패턴 1S를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 2S를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 4S를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 5S를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S#2를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 2S#2를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S#2를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 4S#2를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 5S#2를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S#2를 포함하고 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS,

7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 변형 패턴 ASO1을 포함한다.

[0294] 센스 및 안티센스 변형 패턴의 임의의 조합이 사용될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 2S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 2AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 2S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 3AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 4AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 5AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 6AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 7AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 8AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 4AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 5AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 6AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 7AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 8AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 1S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 2S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 2AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 2S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 3AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 4AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 5AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 6AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 7AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 3S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 8AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 1AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 4AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 5AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 6AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 7AS를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥은 변형 패턴 6S#2를 포함하고, 안티센스 가닥은 변형 패턴 8AS를 포함한다.

[0295] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다.

[0296] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다.

[0297] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 센스 가닥의 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을

포함하고, 센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 센스 가닥의 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다.

[0298] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다.

[0299] 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다.

[0300] 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로와 2'-0-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로와 2'-0-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다.

[0301] 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 안티센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 안티센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 안티센스 가닥의 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 피리미딘은 2'-0-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 안티센스 가닥의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다.

[0302] 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-0-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-0-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로

변형된 퓨린을 포함하고, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 안티센스 가닥의 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다.

[0303] 일부 경우에, 올리고뉴클레오티드는 특정 변형 패턴을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 5' 말단으로부터 세어서 위치 9는 2'F 변형을 가질 수 있다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 위치 9가 피리미딘일 경우, 올리고뉴클레오티드 가닥의 모든 퓨린은 2'OMe 변형을 갖는다. 일부 실시 양태에서, 위치 9가 센스 가닥의 위치 5와 11 사이에서 유일한 피리미딘일 경우, 위치 9는 올리고뉴클레오티드 가닥에서 2'F 변형을 갖는 유일한 위치이다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 위치 5와 11 사이에서 위치 9와 다른 염기 하나만 피리미딘일 경우, 이 두 피리미딘은 올리고뉴클레오티드 가닥에서 2'F 변형을 갖는 유일한 두 위치이다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 위치 5와 11 사이에서 위치 9와 다른 두 염기만이 피리미딘이고, 연이어 3개의 2'F 변형이 존재하지 않도록 다른 두 피리미딘이 인접한 위치에 있을 경우, 총 3개의 2'F 변형을 제공하는 2'F 변형의 임의의 조합을 만들 수 있다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 위치 5와 11 사이에서 2개 이상의 피리미딘이 있을 경우, 올리고뉴클레오티드 가닥에 연이어 3개의 2'F 변형을 갖지 않는 조건으로 총 3개 내지 5개의 2'F 변형을 갖는 2'F 변형을 갖는 피리미딘의 모든 조합이 허용된다. 일부 경우에, 임의의 siRNA의 올리고뉴클레오티드 가닥은 이 올리고뉴클레오티드 가닥 규칙의 일부 또는 전부를 따르는 변형 패턴을 포함한다.

[0304] 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 위치 9가 퓨린일 경우, 올리고뉴클레오티드 가닥의 모든 퓨린은 2'OMe 변형을 갖는다. 일부 실시 양태에서, 위치 9가 센스 가닥의 위치 5와 11 사이에서 유일한 퓨린일 경우, 위치 9는 올리고뉴클레오티드 가닥에서 2'F 변형을 갖는 유일한 위치이다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 위치 5와 11 사이에서 위치 9와 다른 염기 하나만 퓨린일 경우, 이 두 퓨린은 올리고뉴클레오티드 가닥에서 2'F 변형을 갖는 유일한 두 위치이다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 위치 5와 11 사이에서 위치 9와 다른 염기 둘만이 퓨린이고, 연이어 3개의 2'F 변형이 존재하지 않도록 다른 두 퓨린이 인접한 위치에 있을 경우, 총 3개의 2'F 변형을 제공하는 2'F 변형의 임의의 조합을 만들 수 있다. 일부 실시 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 가닥의 위치 5와 11 사이에서 2개 이상의 퓨린이 있을 경우, 올리고뉴클레오티드의 가닥이 연이어 3개의 2'F 변형을 갖지 않는 조건으로 총 3개 내지 5개의 2'F 변형을 갖는 2'F 변형을 갖는 퓨린의 모든 조합이 허용된다. 일부 경우에, 임의의 siRNA의 올리고뉴클레오티드의 가닥은 올리고뉴클레오티드 가닥 규칙의 일부 또는 전부를 따르는 변형 패턴을 포함한다.

[0305] 일부 경우에, 올리고뉴클레오티드의 가닥의 위치 9는 2'데옥시일 수 있다. 이러한 경우에, 2'F 및 2'OMe 변형은 올리고뉴클레오티드의 가닥의 다른 위치에서 발생할 수 있다. 일부 경우에, 임의의 siRNA의 올리고뉴클레오티드의 가닥은 이러한 올리고뉴클레오티드 가닥 규칙을 따르는 변형 패턴을 포함한다.

[0306] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 9는 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 위치 5와 11 사이에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하되, 단, 연이어 3개의 2' 플루오로 변형된 피리미딘이 존재하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 홀수 위치는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 9는 2'플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고; 센스 가닥의 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고; 위치 5와 11 사이에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 피리미딘은 2'플루오로 변형된 피리미딘을 포함하되, 단, 연이어 3개의 2'플루오로 변형된 피리미딘이 존재하지 않고; 안티센스 가닥의 홀수 위치는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다.

[0307] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 9는 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가

닥의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 위치 5와 11 사이에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하되, 단, 연이어 3개의 2' 플루오로 변형된 퓨린이 존재하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 홀수 위치는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 9는 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고; 센스 가닥의 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고; 위치 5와 11 사이에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하되, 단, 연이어 3개의 2' 플루오로 변형된 퓨린이 존재하지 않고; 안티센스 가닥의 홀수 위치는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 3개의 2' 플루오로 변형된 퓨린이 한 줄로 존재하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 연이어 3개의 2' 플루오로 변형된 피리미딘이 존재하지 않는다.

[0308] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 9는 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 5, 7, 및 8은 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 10 내지 21에서 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 위치 10 내지 21에서 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린 또는 2'플루오로 변형된 퓨린을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 홀수 위치는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 9는 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함하고; 센스 가닥의 위치 5, 7, 및 8은 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; 센스 가닥의 위치 10 내지 21에서 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고 위치 10 내지 21에서 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린 또는 2'플루오로 변형된 퓨린을 포함하고; 안티센스 가닥의 홀수 위치는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다.

[0309] 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 9는 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 5, 7, 및 8은 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 10 내지 21에서 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 위치 10 내지 21에서 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘 또는 2'플루오로 변형된 피리미딘을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 홀수 위치는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 센스 가닥의 위치 9는 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함하고; 센스 가닥의 위치 5, 7, 및 8은 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; 센스 가닥의 위치 10 내지 21에서 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고 위치 10 내지 21에서 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘 또는 2'플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고; 안티센스 가닥의 홀수 위치는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; 안티센스 가닥의 짝수 위치는 2'플루오로 변형된 뉴클레오티드 및 변형되지 않은 데옥시리보뉴클레오티드를 포함한다.

[0310] ***3. ASO 변형 패턴***

[0311] 일부 실시 양태에서, 조성물은 표적 올리고뉴클레오티드에 결합하는 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 포함한다. 일부 실시 양태에서, ASO는 변형 패턴 ASO1: 5' nsnsnsnsnsdNsdNsdNsdNsdNsdNsdNsdNsdNsnsnsnsnsn-3'을 포함하며, 여기서 "dN"은 임의의 데옥시뉴클레오티드이고, "n"은 2'O-메틸 또는 2'O-메톡시에틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 일부 실시 양태에서, ASO는 변형 패턴 1S, 2S, 3S, 4S, 5S, 6S, 1AS, 2AS, 3AS, 4AS, 5AS, 6AS, 7AS, 8AS, 또는 9AS를 포함한다.

[0312] 일부 실시 양태에서, ASO는 GalNAc 모이어티에 접합된다. GalNAc 모이어티는 5' 말단 또는 3' 말단에서 ASO에 접합될 수 있다. 일부 실시 양태에서, GalNAc 모이어티는 ASO의 5' 말단에 접합된다. 일부 실시 양태에서, GalNAc 모이어티는 ASO의 3' 말단에 접합된다.

[0313] **제제**

[0314] 일부 실시 양태에서, 조성물은 약학 조성물이다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 멸균된다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함한다. 제제는 GalNAc 모이어티와 같은 화합물 및 본원에 기재된 GalNAc 모이어티에 접합된 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0315] 일부 실시 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 물을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 완충액을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 생리 식염수를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 완충액, 또는 생리 식염수를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 리포좀을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 리포좀, 지질, 나노입자, 단백질, 단백질-항체 복합체, 펩티드, 셀룰로스, 나노겔, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0316] **II. 방법 및 용도**

[0317] 본원에서, 일부 실시 양태에서, 본원에 기재된 조성물을 대상체에게 투여하는 방법이 개시된다. 일부 실시 양태는 예를 들어 조성물을 대상체에게 투여하는 것과 같은 본원에 기재된 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0318] 일부 실시 양태는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 치료 방법에 있어 본원에 기재된 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 장애가 있는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 투여는 대상체의 장애를 치료한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 대상체의 장애를 치료한다.

[0319] 일부 실시 양태에서, 치료는 대상체에서 장애의 예방, 억제, 또는 역전을 포함한다. 일부 실시 양태는 장애를 예방, 억제, 또는 역전시키는 방법에 있어 본원에 기재된 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 장애의 예방, 억제, 또는 역전을 필요로 하는 대상체에서 장애를 예방, 억제, 또는 역전시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 장애가 있는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 투여는 대상체에서 장애를 예방, 억제, 또는 역전시킨다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 대상체에서 장애를 예방, 억제, 또는 역전시킨다.

[0320] 일부 실시 양태는 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에서 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 장애를 예방하는 방법에 있어 본원에 기재된 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 장애가 있는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 투여는 대상체에서 장애를 예방한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 대상체에서 장애를 예방한다.

[0321] 일부 실시 양태는 장애의 억제를 필요로 하는 대상체에서 장애를 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 장애를 억제하는 방법에 있어 본원에 기재된 조성물의 용도에 관한 것이 있다. 일부 실시 양태는 장애가 있는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 투여는 대상체의 장애를 억제한다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 대상체의 장애를 억제한다.

[0322] 일부 실시 양태는 장애의 역전을 필요로 하는 대상의 장애를 역전시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 장애를 역전시키는 방법에 있어 본원에 기재된 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 실시 양태는 장애가 있는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 투여는 대상체에서 장애를 역전시킨다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 대상체에서 장애를 역전시킨다.

[0323] **A. 장애**

[0324] 본원에 기재된 방법의 일부 실시 양태는 치료를 필요로 하는 대상체에서 장애를 치료하는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에 있어서, 장애는 간 장애이다. 간 장애의 비제한적 예는 간 염증, 간암, 간 섬유증, 담즙 정체, 담낭 질환, 담도 질환, 알코올성 간 질환, 비알코올성 지방간염, 간 감염, 또는 유전성 간 장애를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 장애는 간 염증을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 장애는 간암을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 장애는 간 섬유증을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 장애는 담즙 정체를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 장애는 담낭 질환을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 질환은 담도 질환을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 장애는 알코올성 간 질환을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 장애는 비알코올성 지방간염을 포함한다.

[0325] 일부 실시 양태에서, 간 장애는 간 감염을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 감염은 A형 간염을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 감염은 B형 간염을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 간 감염은 C형 간염을 포함한다.

[0326] 일부 실시 양태에서, 간 장애는 유전성 간 장애를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 유전성 간 장애는 혈색소증을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 유전성 간 장애는 윌슨병을 포함한다.

[0327] **B. 대상체**

[0328] 본원에 기재된 방법의 일부 실시 양태는 대상체의 치료를 포함한다. 대상체의 비제한적 예로는 척추동물, 동물, 포유류, 개, 고양이, 소, 설치류, 마우스, 래트, 영장류, 원숭이, 및 인간이 포함된다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 척추동물이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 동물이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 개이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 고양이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 소이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 마우스이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 래트이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 영장류이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 원숭이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 동물, 포유류, 개, 고양이, 소, 설치류, 마우스, 래트, 영장류, 또는 원숭이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0329] 일부 실시 양태에서, 대상체는 남성이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 여성이다.

[0330] 일부 실시 양태에서, 대상체는 체질량 지수(BMI)가 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, 50 이상, 또는 상기 언급된 임의의 두 정수로 정의된 범위이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 과체중이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 BMI가 25 이상이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 BMI가 25-29이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 비만이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 BMI가 30 이상이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 BMI가 30-39이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 BMI가 40-50이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 BMI가 25-50이다.

[0331] 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 90세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 85세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 80세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 70세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 60세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 50세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 40세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 30세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 20세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 10세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 1세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≥ 0세이다.

[0332] 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 100세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 90세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 85세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 80세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 70세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 60세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 50세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 40세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 30세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 20세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 10세이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 ≤ 1세이다.

[0333] 일부 실시 양태에서, 대상체는 0세에서 100세 사이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 20세에서 90세 사이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 30세에서 80세 사이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 40세에서 75세 사이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 50세에서 70세 사이이다. 일부 실시 양태에서, 대상체는 40세에서 85세 사이이다.

[0334] **C. 기준선 측정치**

[0335] 본원에 기재된 방법의 일부 실시 양태는 대상체로부터 기준선 측정치를 얻는 단계를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 대상체를 치료하기 전에 대상체로부터 얻는다. 기준선 측정치의 비제한적 예에는 기준선 증상(예를 들어, 간 장애 증상) 측정치, 기준선 방어적 표현형 측정치, 기준선 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA) 측정치 또는 기준선 표적 단백질 측정치가 포함된다.

[0336] 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 대상체로부터 직접 얻는다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 관찰, 예를 들어 대상체 또는 대상체의 조직의 관찰에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 영상 장치를 사용하여 비침습적으로 얻는다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 대상체의 샘플로부터 얻는다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 하나 이상의 조직학적 조직 절편에서 얻는다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 대상체로부터 얻은 샘플에 대해 면역 분석, 비색 분석 또는 형광 분석과 같은 분석을 수행함으로써 얻는다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 면역 분석, 비색 분석 또는 형광 분석에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 PCR에 의해 얻는다.

[0337] 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 기준선 증상 측정치이다. 증상은 표적 올리고뉴클레오티드와 관련된 장애의 증상일 수 있다. 장애는 간 장애일 수 있다.

[0338] 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 기준선 방어적 표현형 측정치이다. 방어적 표현형은 대상체를 표적 올리고뉴클레오티드와 관련된 장애에 걸리는 것을 방어할 수 있다. 방어적 표현형은 장애의 발생률과 반비례할 수 있다.

[0339] 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 기준선 표적 단백질 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 단백질 측정치는 기준선 표적 단백질 수준을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 단백질 수준은 샘플 중량당 표적 단백질의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 단백질 수준은 샘플 부피당 표적 단백질의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 단백질 수준은 샘플 내 총 단백질당 표적 단백질의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 단백질 측정치는 기준선 간 또는 간세포 표적 단백질 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 단백질 측정치는 기준선 순환 표적 단백질 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 단백질 측정치는 면역 분석, 비색 분석 또는 형광 분석과 같은 분석에 의해 얻는다.

[0340] 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 기준선 표적 mRNA 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 mRNA 측정치는 기준선 표적 mRNA 수준을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 mRNA 수준은 샘플 중량당 표적 mRNA의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 mRNA 수준은 샘플 부피당 표적 mRNA의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 mRNA 수준은 샘플 내 총 mRNA당 표적 mRNA의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 mRNA 수준은 샘플 내 총 핵산당 표적 mRNA의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 mRNA 수준은 샘플 내의 항존 유전자의 mRNA 수준과 같은 또 다른 mRNA 수준과 비교하여 표시된다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 mRNA 측정치는 기준선 간 또는 간세포 표적 mRNA 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 mRNA 측정치는 중합효소 연쇄 반응(PCR) 분석과 같은 분석에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, PCR은 정량적 PCR(qPCR)을 포함한다. 일부 실시 양태에서, PCR은 표적 mRNA의 역전사를 포함한다.

[0341] 본원에 기재된 방법의 일부 실시 양태는 대상체로부터 샘플을 얻는 단계를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 대상체로부터 얻은 샘플로부터 얻는다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 본원에 기재된 조성물로 대상체를 투여하거나 치료하기 전에 대상체로부터 얻는다. 일부 실시 양태에서, 기준선 측정치는 대상체에게 조성물을 투여하기 전에 대상체로부터 얻은 샘플에서 얻는다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 공복 상태의 대상체로부터 얻는다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 밤새 공복 기간 후에 대상체로부터 얻는다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 식이 섭취 상태의 대상체로부터 얻는다.

[0342] 일부 실시 양태에서, 샘플은 체액을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 체액 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 혈액을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 전혈 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 혈액은 분획되거나 원심분리된다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 혈장을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 혈장 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 혈청을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 혈청 샘플이다.

[0343] 일부 실시 양태에서, 샘플은 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 조직 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 간 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 간 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 간세포를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 간세포로 이루어진다. 예를 들어, 기준선 표적 mRNA 측정치 또는 기준선 표적 단백질 측정치는 환자의 간 또는 간세포 샘플에서 얻을 수 있다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 지방 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 지방 샘플이다. 지방 샘플은 백색 지방 조직을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 지방 샘플은 갈색 지방 조직을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 신장 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 신장 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 심실 또는 심방 조직과 같은 심장 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 심장 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 소장 조직과 같은 장 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 소장 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 장간막 림프절 조직과 같은 림프절 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 장간막 림프절 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 근육 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 샘플은 근육 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 조직 샘플은 간, 지방, 신장 또는 심장 조직을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 조직 샘플은 갈색 지방 조직, 백색 지방 조직, 신장 조직, 장 조직, 장간막 림프절 또는 근육 조직을 포함한다.

[0344] **D. 효과**

[0345] 일부 실시 양태에서, 조성물 또는 조성물의 투여는 기준선 측정치와 비교하여 증상(예를 들어, 간 장애 증상) 측정치, 방어적 표현형 측정치, 표적 올리고뉴클레오티드(예를 들어, mRNA) 측정치 또는 표적 단백질 측정치(예

를 들어, 간 조직 표적 단백질 수준)과 같은 측정치에 영향을 미친다.

[0346] 본원에 기재된 방법의 일부 실시 양태는 대상체로부터 측정치를 얻는 단계를 포함한다. 예를 들어, 측정치는 대상체를 치료한 후 대상체로부터 얻을 수 있다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 조성물이 대상체에게 투여된 후 대상체로부터 얻은 두 번째 샘플(예를 들어, 본원에 기재된 체액 또는 조직 샘플)에서 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 장애가 치료되었다는 표시이다.

[0347] 일부 실시 양태에서, 측정치는 대상체로부터 직접 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 영상 장치를 사용하여 비침습적으로 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 대상체로부터 얻은 두 번째 샘플에서 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 하나 이상의 조직학적 조직 절편에서 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 대상체로부터 얻은 두 번째 샘플에 대해 분석을 수행하여 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 본원에서 기재된 분석과 같은 분석에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, 분석은 면역 분석, 비색 분석, 형광 분석, 또는 PCR 분석이다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 면역 분석, 비색 분석, 또는 형광 분석과 같은 분석에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 PCR에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 조직학에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 관찰에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, 예를 들어 3번째 샘플, 4번째 샘플, 또는 5번째 샘플에서 추가 측정이 이루어진다.

[0348] 일부 실시 양태에서, 측정치는 조성물 투여 후 1시간 이내, 2시간 이내, 3시간 이내, 4시간 이내, 5시간 이내, 6시간 이내, 12시간 이내, 18시간 이내, 또는 24시간 이내에 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 조성물 투여 후 1일 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내, 또는 7일 이내에 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 조성물 투여 후 1주일 이내, 2주일 이내, 3주일 이내, 1개월 이내, 2개월 이내, 3개월 이내, 6개월 이내, 1년 이내, 2년 이내, 3년 이내, 4년 이내, 또는 5년 이내에 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 조성물 투여 후 1시간 후, 2시간 후, 3시간 후, 4시간 후, 5시간 후, 6시간 후, 12시간 후, 18시간 후, 또는 24시간 후에 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 조성물 투여 후 1일 후, 2일 후, 3일 후, 4일 후, 5일 후, 6일 후, 또는 7일 후에 얻는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 조성물 투여 후 1주일 후, 2주일 후, 3주일 후, 1개월 후, 2개월 후, 3개월 후, 6개월 후, 1년 후, 2년 후, 3년 후, 4년 후, 또는 5년 후에 얻는다.

[0349] 일부 실시 양태에서, 대상체의 장애와 관련된 증상 또는 매개변수의 측정치는 기준 측정치에 비해 장시간 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 투여 후 적어도 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일, 약 28일, 약 29일, 약 30일, 약 35일, 약 40일, 약 45일, 약 50일, 약 55일, 약 60일, 약 65일, 약 70일, 약 75일, 약 80일 약 85일, 약 90일, 약 95일, 약 100일, 약 105일, 약 110일, 약 115일 또는 약 120일, 또는 상기 언급된 임의의 두 일수로 정의된 범위를 포함하는 투여 후 시간 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 투여 후 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 11일, 적어도 12일, 적어도 13일, 적어도 14일, 적어도 15일, 적어도 16일, 적어도 17일, 적어도 18일, 적어도 19일, 적어도 20일, 적어도 21일, 적어도 22일, 적어도 23일, 적어도 24일, 적어도 25일, 적어도 26일, 적어도 27일, 적어도 28일, 적어도 29일, 적어도 30일, 적어도 35일, 적어도 40일, 적어도 45일, 적어도 50일, 적어도 55일, 적어도 60일, 적어도 65일, 적어도 70일, 적어도 75일, 적어도 80일, 적어도 85일, 적어도 90일, 적어도 95일, 적어도 100일, 적어도 105일, 적어도 110일, 적어도 115일, 또는 적어도 120일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 투여 후 1일 이하, 2일 이하, 3일 이하, 4일 이하, 5일 이하, 6일 이하, 7일 이하, 8일 이하, 9일 이하, 10일 이하, 11일 이하, 12일 이하, 13일 이하, 14일 이하, 15일 이하, 16일 이하, 17일 이하, 18일 이하, 19일 이하, 20일 이하, 21일 이하, 22일 이하, 23일 이하, 24일 이하, 25일 이하, 26일 이하, 27일 이하, 28일 이하, 29일 이하, 30일 이하, 35일 이하, 40일 이하, 45일 이하, 50일 이하, 55일 이하, 60일 이하, 65일 이하, 70일 이하, 75일 이하, 80일 이하, 85일 이하, 90일 이하, 95일 이하, 100일 이하, 105일 이하, 110일 이하, 115일 이하, 또는 120일 이하 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 5일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 10일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 15일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 20일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 25일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 30일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 40일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 50일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 60일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일

부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 70일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 80일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 90일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 100일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 110일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 일부 실시 양태에서, 측정치는 적어도 약 120일 동안 감소하거나 영향을 받는다. 장애와 관련된 증상 또는 매개변수의 측정치의 예로는 표적 mRNA 측정치, 표적 단백질 측정치, 바이오마커 측정치 또는 생리적 측정치가 포함될 수 있다. 측정은 조직(예를 들어, 간)이나 생체액(예를 들어, 혈액, 혈청, 또는 혈장)에서 이루어질 수 있다.

[0350] 일부 실시 양태에서, 조성물은 기준선 증상 측정치에 비해 증상 측정치를 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 감소는 조성물을 대상체에게 투여한 후 대상체로부터 얻은 두 번째 조직 샘플에서 측정된다. 일부 실시 양태에서, 감소는 조성물을 대상체에게 투여한 후 대상체에서 직접 측정된다. 일부 실시 양태에서, 증상 측정치는 기준선 증상 측정치에 비해 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 증상 측정치는 기준서 증상 측정치에 비해 약 10% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 증상 측정치는 기준선 증상 측정치에 비해 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 증상 측정치는 기준선 증상 측정치에 비해 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 증상 측정치는 기준선 증상 측정치에 비해 약 10% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 증상 측정치는 기준선 증상 측정치에 비해 약 20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 증상 측정치는 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소하거나, 상기 언급된 임의의 두 백분율로 정의된 범위만큼 감소한다.

[0351] 일부 실시 양태에서, 조성물은 기준선 방어적 표현형 측정치에 비해 방어적 표현형 측정치를 증가시킨다. 일부 실시 양태에서, 증가는 조성물을 대상체에게 투여한 후 대상체로부터 얻은 두 번째 조직 샘플에서 측정된다. 일부 실시 양태에서, 증가는 조성물을 대상체에게 투여한 후 대상체에서 직접 측정된다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 기준선 방어적 표현형 측정치에 비해 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 기준선 방어적 표현형 측정치에 비해 약 10% 이상 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 기준선 방어적 표현형 측정치에 비해 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 기준선 방어적 표현형 측정치에 비해 약 100% 이상 증가하거나, 약 250% 이상 증가하거나, 약 500% 이상 증가하거나, 약 750% 이상 하거나, 약 1000% 이상 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 기준선 방어적 표현형 측정치에 비해 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 기준선 방어적 표현형 측정치에 비해 약 10% 이하 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 기준선 방어적 표현형 측정치에 비해 약 20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 이하 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 기준 방어적 표현형 측정치에 비해 약 100% 이하 증가하거나, 약 250% 이하 증가하거나, 약 500% 이하 증가하거나, 약 750% 이하 증가하거나, 약 1000% 이하 증가한다. 일부 실시 양태에서, 방어적 표현형 측정치는 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 250%, 500%, 750% 또는 1000% 증가하거나, 상기 언급한 임의의 두 백분율로 정의된 범위만큼 증가한다.

[0352] 일부 실시 양태에서, 측정치는 표적 단백질 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 표적 단백질 수준을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 샘플 중량당 표적 단백질의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 샘플 부피당 표적 단백질의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 수준은 샘플 내의 총 단백질당 표적 단백질의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 세포(예를 들어, 간세포) 표적 단백질 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 조직(예를 들어, 간 조직) 표적 단백질 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 순환 표적 단백질 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 기준선 표적 단백질 측정치는 면역 분석, 비색 분석 또는 형광 분석과 같은 분석에 의해 얻는다.

[0353] 일부 실시 양태에서, 조성물은 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 표적 단백질 측정치를 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 조직 표적 단백질 수준(예를 들어, 간 조직 표적 단백질 수준, 그러나 이에 제한되지는 않음)을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 세포 표적 단백질 수준(예를 들어, 간세포 표적 단백질 수준, 그러나 이에 제한되지는 않음)을 감소시

킨다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 순환 표적 단백질 수준을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 감소된 표적 단백질 수준은 조성물을 대상체에게 투여한 후 대상체로부터 얻은 두 번째 샘플에서 측정된다.

[0354] 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 약 10% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 100% 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 약 10% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 기준선 표적 단백질 측정치에 비해 약 20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 2.5%, 5%, 7.5%, 19%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소하거나, 상기 언급된 임의의 두 백분율로 정의된 범위만큼 감소한다. 표적 단백질 측정치는 장시간 동안 감소할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 7일, 14일, 28일, 42일, 56일, 70일, 77일, 84일, 91일, 98일, 105일, 또는 그 사이의 범위 동안 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 약 7일, 약 14일, 약 28일, 약 42일, 약 56일, 약 70일, 약 77일, 약 84일, 약 91일, 약 98일, 약 105일, 또는 그 사이의 범위 동안 감소한다.

[0355] 일부 실시 양태에서, 측정치는 표적 mRNA 측정치이다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 표적 mRNA 수준을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 샘플 중량당 표적 mRNA의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 샘플 부피당 표적 mRNA의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 샘플 내의 총 mRNA당 표적 mRNA의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 샘플 내의 총 핵산당 표적 mRNA의 질량 또는 백분율로 표시된다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 수준은 샘플 내의 항존 유전자의 mRNA 수준과 같은 또 다른 mRNA 수준과 비교하여 표시된다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 PCR 분석과 같은 분석에 의해 얻는다. 일부 실시 양태에서, PCR은 qPCR을 포함한다. 일부 실시 양태에서, PCR은 표적 mRNA의 역전사를 포함한다.

[0356] 일부 실시 양태에서, 조성물은 기준선 표적 mRNA 측정치에 비해 표적 mRNA 측정치를 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 조성물을 대상체에게 투여한 후 대상체로부터 얻은 두 번째 샘플에서 얻는다. 일부 실시 양태에서, 조성물은 기준선 표적 mRNA 수준에 비해 표적 mRNA 수준을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 감소된 표적 mRNA 수준은 조성물을 대상체에게 투여한 후 대상체로부터 얻은 두 번째 샘플에서 측정된다. 일부 실시 양태에서, 두 번째 샘플은 두 번째 간 샘플이다. 일부 실시 양태에서, 두 번째 샘플은 두 번째 간세포 샘플이다.

[0357] 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 기준선 표적 mRNA 측정치에 비해 약 2.5% 이상, 약 5% 이상, 또는 약 7.5% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 기준선 표적 mRNA 측정치에 비해 약 10% 이상 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 기준선 표적 mRNA 측정치에 비해 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 100% 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 기준선 표적 mRNA 측정치에 비해 약 2.5% 이하, 약 5% 이하, 또는 약 7.5% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 기준선 표적 mRNA 측정치에 비해 약 10% 이하 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 기준선 표적 mRNA 측정치에 비해 약 20% 이하, 약 30% 이하, 약 40% 이하, 약 50% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 100% 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 감소하거나, 상기 언급된 임의의 두 백분율로 정의된 범위만큼 감소한다. 표적 mRNA 측정치는 장시간 동안 감소할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 표적 mRNA 측정치는 7일, 14일, 28일, 42일, 56일, 70일, 77일, 84일, 91일, 98일, 105일, 또는 그 사이의 범위 동안 감소한다. 일부 실시 양태에서, 표적 단백질 측정치는 약 7일, 약 14일, 약 28일, 약 42일, 약 56일, 약 70일, 약 77일, 약 84일, 약 91일, 약 98일, 약 105일, 또는 그 사이의 범위 동안 감소한다. 일부 실시 양태는 mRNA 측정치가 아닌 RNA 측정치를 감소시키는 것을 포함된다.

[0358] ## III. 정의

[0359] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 기술 및 과학 용어 또는 전문 용어는 청구된 주제가 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖도록 의도된

다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 가진 용어는 명확성 및/또는 쉬운 참조를 위해 본원 정의되며, 이러한 정의를 본원에 포함한다고 해서 기술 분야에서 일반적으로 이해되는 것과 상당한 차이가 있는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0360] 본 출원 전체에서 다양한 실시 양태는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 편의성과 간결성을 위한 것일 뿐이며 개시 내용의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 범위에 대한 기재는 해당 범위 내의 가능한 모든 부분 범위와 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위에 대한 기재는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 구체적으로 개시된 부분 범위와 해당 범위 내의 개별 숫자(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6)를 포함하는 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0361] 명세서 및 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명확히 달리 지시되지 않는 한 복수 지시어를 포함한다. 예를 들어, 용어 "샘플"에는 샘플의 혼합물을 포함한 복수의 샘플이 포함된다.

[0362] 일부 예는 서열과 관련이 있다. 서열 목록이 명세서의 개시 내용과 모순되는 경우 명세서가 우선한다.

[0363] 용어 "결정", "측정", "평가(evaluating, assessing)", "분석(assaying 및analyzing)"은 종종 본원에서 상호 교환하여 측정 형태를 나타낸다. 용어에는 요소가 존재하는지 여부의 결정(예를 들어, 검출)이 포함된다. 이러한 용어에는 양적, 질적 또는 양적 및 질적 결정이 포함될 수 있다. 평가는 상대적이거나 절대적일 수 있다. "존재의 검출"에는 맥락에 따라 존재하거나 부재하는지 여부의 결정 외에도 존재하는 것의 양의 결정이 포함될 수 있다.

[0364] 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호 교환하여 사용될 수 있다. "대상체"는 발현된 유전 물질을 포함하는 생물학적 개체일 수 있다. 생물학적 개체는 식물, 동물, 또는 예를 들어 박테리아, 바이러스, 진균, 및 원생동물을 포함한 미생물일 수 있다. 대상체는 포유류일 수 있다. 포유류는 인간일 수 있다. 대상체는 질병에 대한 고위험으로 진단되거나 의심될 수 있다. 일부 경우에, 대상체는 반드시 질병에 대한 고위험으로 진단되거나 의심되는 것은 아니다.

[0365] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 해당 수에서 해당 수의 10%를 더하거나 뺀 것을 말한다. 용어 "약" 범위는 해당 범위에서 가장 낮은 값의 10%를 뺀 것과 가장 큰 값의 10%를 더한 것을 말한다.

[0366] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 수혜자에게 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 약제 또는 기타 개입 요법을 언급하는 데 사용된다. 유익하거나 원하는 결과에는 치료적 이점 및/또는 예방적 이점이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 치료적 이점은 치료 중인 증상이나 기저 질환의 근절 또는 개선을 의미할 수 있다. 또한, 치료적 이점은 대상체가 여전히 기저 질환을 앓고 있을 수 있음에도 불구하고 대상체에서 개선이 관찰되도록 기저 질환과 관련된 하나 이상의 생리적 증상을 근절 또는 개선하여 달성될 수 있다. 예방적 효과에는 질병 또는 병태의 발현을 지연, 예방 또는 제거하는 것, 질병이나 병태의 증상 발현을 지연 또는 제거하는 것, 질병이나 병태의 진행을 지연, 정지, 또는 역전시키는 것, 또는 이들의 조합이 포함된다. 예방적 이익을 위해, 특정 질병이 발생할 위험이 있는 대상체, 또는 질병의 생리적 증상 중 하나 이상을 보고하는 대상체는 이 질병에 대한 진단이 내려지지 않았을 수 있더라도 치료를 받을 수 있다.

[0367] "치료" 또는 "치료하는"은 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함하지만 이에 제한되지 않는 질병, 장애, 또는 의학적 상태와 관련하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근 방식을 포함할 수 있다. 치료적 이점에는 예를 들어 치료 중인 기저 장애의 근절 또는 개선이 포함될 수 있다. 또한, 치료적 이점에는 예를 들어 대상체가 여전히 기저 질환을 앓고 있을 수 있음에도 불구하고 대상체에서 개선이 관찰되도록 하는 기저 질환과 관련된 하나 이상의 생리적 증상의 근절 또는 개선이 포함될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 예방적 이점을 위해, 특정 질병이 발생할 위험이 있는 대상체, 또는 질병의 생리적 증상 중 하나 이상을 보고하는 대상체에게 이 질병에 대한 진단이 내려지지 않았을 수 있더라도 조성물이 투여된다. 본원에 기재된 화합물의 투여를 통한 치료는 의료 전문가의 참여가 반드시 필요한 것은 아니다.

[0368] 본원에서 사용된 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0369] 알킬, 알케닐, 또는 알키닐과 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 용어 "C_{x-y}" 또는 "C_x-C_y"는 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_{1-6}알킬"은 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬기를 포함하여 치환 또는 비치환된 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 용어 "C_{x-y}" 또는 "C_x-C_y"는 화학적 모이어티가 두 번째 화학적 모이어티로 치환될 때 화학적 모이어티에 부착될 수 있는 탄소

원자의 수를 제한하려는 것이 아니다. 예를 들어, 용어 "C_{1-6} 알킬" 또는 "C_1 내지 C_6 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 알킬기(예를 들어, 선형 알킬기) 및 분지형 알킬기를 포함하는 포화, 치환 또는 비치환된 탄화수소기를 지칭하며, 게다가 C_{1-6} 알킬의 임의의 치환기에는 탄소 원자가 몇 개든 존재할 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬이 2개의 탄소 원자를 포함하는 두 번째 화학적 모이어티로 경우에 따라 치환된 경우, C_{1-6} 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함할 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0370] 용어 "C_{x-y} 알케닐" 및 " C_{x-y} 알키닐"은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 치환 또는 비치환된 불포화 지방족 기를 지칭한다.

[0371] "아미노"는 $-NH_2$ 모이어티를 지칭한다.

[0372] "시아노"는 -CN 모이어티를 지칭한다.

[0373] "니트로"는 $-NO_2$ 모이어티를 지칭한다.

[0374] "옥사"는 -O- 모이어티를 지칭한다.

[0375] "옥소"는 =O 모이어티를 지칭한다.

[0376] "티옥소"는 =S 모이어티를 지칭한다.

[0377] "이미노"는 =N-H 모이어티를 지칭한다.

[0378] "옥시모"는 =N-OH 모이어티를 지칭한다.

[0379] "히드라지노"는 $=N-NH_2$ 모이어티를 지칭한다.

[0380] "알킬"은 탄소와 수소 원자만으로 이루어지고 완전히 포화된 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 특정 실시 양태에서, "알킬"은 1 내지 15개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_{15} 알킬). 특정 실시 양태에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_{13} 알킬). 특정 실시 양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_8 알킬). 특정 실시 양태에서, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_6 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_5 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_4 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_3 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_2 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1 알킬, 예를 들어, 메틸). 다른 실시 양태에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_5-C_{15} 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_5-C_8 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_5 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_3-C_5 알킬). 다른 실시 양태에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 1 프로필(*n*-프로필), 1-메틸에틸(2-프로필, *이소*-프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 1-메틸프로필(*sec*-부틸), 2-메틸프로필(*이소*-부틸), 1,1-디메틸에틸(*tert*-부틸), 및 1-펜틸(*n*-펜틸)에서 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 모이어티에 부착된다.

[0381] "아미노알킬"은 -N(H)(알킬) 또는 N(알킬)(알킬) 형태의 질소 원자를 통해 결합된 모이어티를 지칭하며, 여기서 모이어티가 N(알킬)(알킬)인 경우 질소에 결합된 두 알킬기는 동일한 알킬기이거나 상이한 알킬기일 수 있다.

[0382] "알콕시"는 -O-알킬 형태의 산소 원자를 통해 결합된 모이어티를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같은 알킬 사슬이다.

[0383] "알케닐"은 탄소와 수소 원자로만 이루어지고, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 특정 실시 양태에서, 알케닐은 2 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 알케닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 양태에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 모이어티에 부착되며, 예를 들어 에테닐(즉, 비

닐), 프로프-1-에닐(즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이다,

[0384] "알키닐"은 탄소와 수소 원자로만 이루어지고, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하고, 탄소 원자가 2 내지 12개이며, 경우에 따라 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 추가로 포함하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 특정 실시 양태에서, 알키닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 양태에서, 알키닐은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 양태에서, 알키닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알키닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 모이어티에 부착되며, 예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이다.

[0385] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 선형(예를 들어, 직쇄) 또는 분지형, 2가 탄화수소 모이어티를 지칭한다. "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 분자의 일부를 두 번째 모이어티에 연결할 수 있다. "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 탄소와 수소 원자로만 이루어진다(수소가 아닌 원자, 예를 들어 N, O 및 S를 포함하는 하나 이상의 치환기로 알킬렌의 치환이 지정될 수 있음). "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 불포화를 포함하지 않을 수 있다(알킬렌이 분자의 나머지 모이어티에 부착되는 지점에도 불구하고). 특정 실시 양태에서, "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬", 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *n*-부틸렌 등은 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 일부에 부착될 수 있고 단일 결합을 통해 두 번째 모이어티에 부착될 수 있다. 알킬렌 사슬이 분자의 나머지 모이어티와 두 번째 모이어티에 부착되는 지점은 알킬렌 사슬의 하나의 탄소 또는 알킬렌 내의 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 알킬렌은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_8 알킬렌). 다른 실시 양태에서, 알킬렌은 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_5 알킬렌). 다른 실시 양태에서, 알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_4 알킬렌). 다른 실시 양태에서, 알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_3 알킬렌). 다른 실시 양태에서, 알킬렌은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_2 알킬렌). 다른 실시 양태에서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1 알킬렌). 다른 실시 양태에서, 알킬렌은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_5-C_8 알킬렌). 다른 실시 양태에서, 알킬렌은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_5 알킬렌). 다른 실시 양태에서, 알킬렌은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_3-C_5 알킬렌).

[0386] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 사슬"은 선형(예를 들어, 직쇄) 또는 분지형, 2가 탄화수소 모이어티를 지칭한다. "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 사슬"은 분자의 일부를 두 번째 모이어티에 연결할 수 있다. "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 사슬"은 탄소와 수소 원자로만 이루어진다(수소가 아닌 원자, 예를 들어 N, O 및 S를 포함하는 하나 이상의 치환기로 알케닐렌의 치환이 지정될 수 있음). "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 사슬"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 특정 실시 양태에서, "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 사슬"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 일부에 부착될 수 있고, 단일 결합을 통해 두 번째 모이어티에 부착될 수 있다. 알케닐렌 사슬이 분자의 나머지 모이어티와 두 번째 모이어티에 부착되는 지점은 알케닐렌 사슬의 하나의 탄소 또는 알케닐렌 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 알케닐렌은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_8 알케닐렌). 다른 실시 양태에서, 알케닐렌은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_5 알케닐렌). 다른 실시 양태에서, 알케닐렌은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_4 알케닐렌). 다른 실시 양태에서, 알케닐렌은 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_3 알케닐렌). 다른 실시 양태에서, 알케닐렌은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_5-C_8 알케닐렌). 다른 실시 양태에서, 알케닐렌은 2개에서 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_5 알케닐렌). 다른 실시 양태에서, 알케닐렌은 3개에서 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_3-C_5 알케닐렌).

[0387] "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 사슬"은 선형(예를 들어, 직쇄) 또는 분지형, 2가 탄화수소 모이어티를 지칭한다. "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 사슬"은 분자의 일부를 두 번째 모이어티에 연결할 수 있다. "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 사슬"은 탄소와 수소로만 이루어진다(수소가 아닌 원자, 예를 들어 N, O 및 S를 포함하는 하나 이상의 치환기로 알키닐렌의 치환이 지정될 수 있음). "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 사슬"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한다. 특정 실시 양태에서, "알키닐렌" 또는 "알키닐렌 사슬"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 알키닐렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 일부에 부착될 수 있고 단일 결합을 통해 두 번째 모이어티에 부착될 수 있다. 알키닐렌 사슬이 분자의 나머지 모이어티와 두 번째 모이어티에 부착되는 지점은 알키닐렌 사슬의 하나의 탄소 또는 알키닐렌 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 알키닐렌

은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_8 알키닐렌). 다른 실시 양태에서, 알키닐렌은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_5 알키닐렌). 다른 실시 양태에서, 알키닐렌은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_4알키닐렌). 다른 실시 양태에서, 알키닐렌은 2 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_3 알키닐렌). 다른 실시 양태에서, 알키닐렌은 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2 알킬닐렌). 다른 실시 양태에서, 알키닐렌은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_5-C_8알키닐렌). 다른 실시 양태에서, 알키닐렌은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_3-C_5 알키닐렌).

[0388] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "탄소환"은 고리의 각 원자가 탄소인 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 지칭한다. 탄소환에는 3원 내지 10원 단환식 고리, 5원 내지 12원 이환식 고리, 5원 내지 12원 스피로 이환, 및 5원 내지 12원 가교 고리가 포함된다. 이환식 탄소환의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리에서 선택될 수 있다. 예시적 실시 양태에서, 방향족 고리, 예를 들어 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어 시클로헥산, 시클로펜탄, 또는 시클로헥센에 융합될 수 있다. 이환식 탄소환은 원자가가 허용하는 대로 포화, 불포화 및 방향족 이환식 고리의 임의의 조합을 포함한다. 이환식 탄소환은 또한 스피로 이환식 고리, 예를 들어 스피로펜탄을 포함한다. 이환식 탄소환은 3-3 스피로 고리계, 4-4 스피로 고리계, 4-5 융합 고리계, 5-5 융합 고리계, 5-6 융합 고리계, 6-6 융합 고리계, 5-7 융합 고리계, 6-7 융합 고리계, 5-8 융합 고리계, 및 6-8 융합 고리계와 같은 고리 크기의 임의의 조합을 포함한다. 예시적인 탄소환에는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 아다만틸, 페닐, 인다닐, 나프틸, 및 비시클로[1.1.1]펜타닐이 포함된다. "탄소환"은 "아릴" 및 "시클로알킬"을 포함할 수 있다.

[0389] 용어 "아릴"은 방향족 단환식 또는 방향족 다환식 탄화수소 고리계를 지칭한다. 방향족 단환식 또는 방향족 다환식 탄화수소 고리계는 수소와 탄소만을 포함하고 5 내지 18개의 탄소 원자를 포함하며, 여기서 고리계의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 즉 휘켈 이론에 따라 순환적이고 비편재화된 (4n+2) π-전자계를 포함한다. 아릴기가 유도되는 고리계는 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트랄린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, 아릴 치환기는 양전하 또는 음전하를 띤다. 일부 실시 양태에서, 아릴 치환기는 중성이다. 일부 실시 양태에서, 아릴 치환기는 쌍이온성이다. 대안적으로, 또는 이에 더하여, 일부 실시 양태에서, 아릴 치환기는 하전되지 않는다. 일부 실시 양태에서, 아릴 치환기는 전하를 띠지 않는다. 일부 실시 양태에서, 아릴 치환기는 순 전하를 띠지 않는다. 일부 실시 양태에서, 아릴 치환기는 순전하를 띠지 않으며 쌍이온성이 아니다.

[0390] 용어 "시클로알킬"은 고리의 각 원자가 탄소인 포화 고리를 지칭한다. 시클로알킬은 3원 내지 10원 단환식 고리, 5원 내지 12원 이환식 고리, 5원 내지 12원 스피로 이환, 및 5원 내지 12원 가교 고리와 같은 단환식 및 다환식 고리를 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시 양태에서, 시클로알킬은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 단환식 시클로알킬의 예로는, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 포함된다. 다환식 시클로알킬 라디칼에는 예를 들어 아다만틸, 스피로펜탄, 노르보르닐(즉, 비시클로[2.2.1]헵타닐), 데칼리닐, 7,7 디메틸 비시클로[2.2.1]헵타닐, 비시클로[1.1.1]펜타닐 등이 포함된다.

[0391] 용어 "시클로알케닐"은 고리의 각 원자가 탄소이고 두 고리 탄소 사이에 적어도 하나의 이중 결합이 있는 포화 고리를 말한다. 시클로알케닐에는 3원 내지 10원 단환식 고리, 6원 내지 12원 이환식 고리, 및 5원 내지 12원 가교 고리와 같은 단환식 및 다환식 고리가 포함될 수 있다. 다른 실시 양태에서, 시클로알케닐은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 단환식 시클로알케닐의 예로는, 예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐이 포함된다.

[0392] 용어 "할로" 또는 대안적으로 "할로겐" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 일부 실시 양태에서, 할로는 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다.

[0393] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디클로로메틸, 브로모메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-클로로메틸-2-플루오로에틸 등을 지칭한다. 일부 실시 양태에서, 할로알킬 라디칼의 알킬 부분은 선택적으로 본원에서 기재되는 바와 같이 추가로 치환된다.

[0394] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "복소환"은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족

고리를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자로는 N, O, Si, P, B, 및 S 원자가 포함된다. 복소환에는 3원 내지 10원 단환식 고리, 6원 내지 12원 이환식 고리, 5원 내지 12원 스피로 이환, 및 5원 내지 12원 가교 고리가 포함된다. 이환식 복소환에는 원자가가 허용하는 대로 포화, 불포화 및 방향족 이환식 고리의 임의의 조합이 포함된다. 예시적인 실시 양태에서, 방향족 고리, 예를 들어 피리딜은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어 시클로헥산, 시클로펜탄, 모르폴린, 피페리딘 또는 시클로헥센에 융합될 수 있다. 이환식 복소환은 4-5 융합 고리계, 5-5 융합 고리계, 5-6 융합 고리계, 6-6 융합 고리계, 5-7 융합 고리계, 6-7 융합 고리계, 5-8 융합 고리계, 및 6-8 융합 고리계와 같은 고리 크기의 임의의 조합을 포함한다. 이환식 복소환은 또한 스피로 이환식 고리, 예를 들어 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄과 같은 5원 내지 12원 스피로 이환을 포함한다. "복소환"은 "헤테로아릴" 및 "헤테로시클로 알킬"을 포함할 수 있다.

[0395] 용어 "헤테로아릴"은 2 내지 17개의 탄소 원자와 질소, 산소 및 황에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 18원 방향족 고리 라디칼에서 유도된 라디칼을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴 라디칼은 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계이며, 여기서 고리계의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 즉 휘켈 이론에 따라 순환적이고 비편재화된 (4n+2) π-전자계를 포함한다. 헤테로아릴에는 융합 또는 가교 고리계가 포함된다. 헤테로아릴 라디칼의 헤테로원자는 선택적으로 산화된다. 존재하는 경우 하나 이상의 질소 원자는 선택적으로 4차화된다. 헤테로아릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 헤테로아릴의 예로는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[*b*][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 시클로펜타[d]피리미디닐, 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디히드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디히드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디히드로-5H-벤조[6,7]시클로헵타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사히드로시클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사히드로시클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사히드로시클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타히드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1*H*-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라히드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라히드로-5H-시클로헵타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0396] 하나 이상의 질소 원자는 존재하는 경우 선택적으로 4차화될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 복소환 치환기는 양전하 또는 음전하를 띤다. 일부 실시 양태에서, 복소환 치환기는 중성이다. 일부 실시 양태에서, 복소환 치환기는 쌍이온성이다. 대안적으로, 또는 이에 더하여, 일부 실시 양태에서, 복소환 치환기는 하전되지 않는다. 일부 실시 양태에서, 복소환 치환기는 전하를 띠지 않는다. 일부 실시 양태에서, 복소환 치환기는 순전하를 띠지 않는다. 일부 실시 양태에서, 복소환 치환기는 순전하를 띠지 않으며 쌍이온성이 아니다.

[0397] 용어 "헤테로시클로알킬"은 탄소 원자와 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 포화 고리를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자로는 N, O, Si, P, B, 및 S 원자가 포함된다. 헤테로시클로알킬에는 3원 내지 10원 단환식 고리, 6원 내지 12원 이환식 고리, 5원 내지 12원 스피로 이환, 및 5원 내지 12원 가교 고리와 같은 단환식 및 다환식 고리가 포함될 수 있다. 헤테로시클로알킬 라디칼의 헤테로원자는 선택적으로 산화된다. 존재하는 경우 하나 이상의 질소 원자는 선택적으로 4차화된다. 헤테로시클로알킬은 원자가가 허용하면 헤테로시클로알킬의 임의의 원자, 예를 들어 헤테로시클로알킬의 임의의 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 헤테로시클로알킬 라디칼의 예로는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 및 1,1-디옥소-티오모르폴

리닐이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알킬은 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알킬은 N, O, 및 S 원자에서 선택된 하나의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알킬은 다수의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시 양태에서, 헤테로시클로알킬은 N, O, 및 S 원자에서 선택된 다수의 헤테로원자를 포함한다.

[0398] 용어 "헤테로시클로알케닐"은 탄소 원자와 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 불포화 고리를 지칭하며, 두 고리 탄소 사이에 적어도 하나의 이중 결합이 있다. 헤테로시클로알케닐은 헤테로아릴 고리를 포함하지 않는다. 예시적인 헤테로원자로는 N, O, Si, P, B, 및 S 원자가 포함된다. 헤테로시클로알케닐에는 3원 내지 10원 단환식 고리, 6원 내지 12원 이환식 고리, 및 5원 내지 12원 가교 고리와 같은 단환식 및 다환식 고리가 포함될 수 있다. 다른 실시 양태에서, 헤테로시클로알케닐은 5 내지 7개의 고리 원자를 포함한다. 헤테로시클로알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 단환식 시클로알케닐의 예로는, 예를 들어, 피롤린(디히드로피롤), 피라졸린(디히드로피라졸), 이미다졸린(디히드로이미다졸), 트리아졸린(디히드로트리아졸), 디히드로푸란, 디히드로티오펜, 옥사졸린(디히드로옥사졸), 이속사졸린(디히드로이속사졸), 티아졸린(디히드로티아졸), 이소티아졸린(디히드로이소티아졸), 옥사디아졸린(디히드로옥사디아졸), 티아디아졸린(디히드로티아디아졸), 디히드로피리딘, 테트라히드로피리딘, 디히드로피리다진, 테트라히드로피리다진, 디히드로피리미딘, 테트라히드로피리미딘, 디히드로피라진, 테트라히드로피라진, 피란, 디히드로피란, 티오피란, 디히드로티오피란, 디옥신, 디히드로디옥신, 옥사진, 디히드로옥사진, 티아진, 및 디히드로티아진이 포함된다.

[0399] 용어 "치환된"은 모이어티가 하나 이상의 탄소 또는 치환 가능한 헤테로원자, 예를 들어 화합물의 NH 또는 NH_2에 있는 수소를 대체하는 치환기를 가짐을 나타낸다. "치환" 또는 "치환된"에는 이러한 치환이 치환된 원자와 치환기의 허용된 원자가에 따라 이루어지고, 치환으로 인해 안정한 화합물, 즉 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 화합물이 생성된다는 암묵적 조건이 포함되는 것으로 이해된다. 특정 실시 양태에서, 치환된은 모이어티가 동일한 탄소 원자에 있는 2개의 수소 원자를 대체하는 치환기를 가짐, 예를 들어, 단일 탄소에 있는 2개의 수소 원자를 옥소, 이미노 또는 티옥소 기로 대체하는 것을 나타낸다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 허용 가능한 모든 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 측면에서, 허용 가능한 치환기에는 유기 화합물의 비-환식 및 환식, 분지형 및 비분지형, 탄소환 및 복소환, 방향족 및 비방향족 치환기가 포함된다. 허용 가능한 치환기는 하나 이상일 수 있으며 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 다를 수 있다.

[0400] 일부 실시 양태에서, 치환기는 본원에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어 다음을 포함할 수 있다: 예를 들어 할로겐, 히드록시, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로($-NO_2$), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 히드라지노($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$(여기서 t는 1 또는 2임), 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(여기서 t는 1 또는 2임); 및 및 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬, 이들 중 임의의 것은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로($-NO_2$), 이미노(=N-H), 옥시모(=N-OH), 히드라진($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(여기서 t는 1 또는 2임)로 선택적으로 치환될 수 있음; 여기서 각 R^a는 수소, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각 R^a는 원자가가 허용하면 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소(=O), 티옥소(=S), 시아노(-CN), 니트로($-NO_2$), 이미노(=N-H), 옥심(=N-OH), 히드라진($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-$

$C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(여기서 t는 1 또는 2임)로 선택적으로 치환될 수 있으며; 여기서 각 R^b는 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지형 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 사슬로부터 독립적으로 선택되고, 각 R^c는 직쇄 또는 분지형 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사슬임.

[0401] 옥소 기와 같은 산소 원자에 대한 이중 결합은 본원에서 "=O" 및 "(O)"로 표현된다. 질소 원자에 대한 이중 결합은 "=NR"과 "(NR)"로 표현된다. 황 원자에 대한 이중 결합은 "=S"와 "(S)"로 표현된다.

[0402] 본원에서 사용되는 바와 같이 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여"라는 문구는 일반적으로 주사에 의해, 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 척수강 내, 낭 내, 안와 내, 심장 내, 피내, 복강 내, 기관 내, 피하, 표피 하, 관절 내, 낭하, 거미막하, 척추 내 및 흉골 내 주사 및 주입을 제한 없이 포함한다.

[0403] "약학적으로 허용 가능한"이라는 문구는 합리적인 이익/위험 비율에 비례하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제나 합병증 없이 인간과 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한, 건전한 의학적 판단의 범위 내에 있는 화합물, 재료, 조성물 및/또는 제형을 지칭하는데 본원에서 사용된다.

[0404] 본원에서 사용되는 바와 같이 "약학적으로 허용 가능한 부형제" 또는 "약학적으로 허용 가능한 담체"라는 문구는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각 담체는 제제의 다른 성분과 호환되고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능해야" 한다. 약학적으로 허용 가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 몇 가지 예는 다음을 포함한다. (1) 락토오스, 글루코오스 및 수크로스와 같은 당; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 셀룰로스 및 그 유도체, 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열원 제거수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산 완충액; 및 (21) 약학 제제에 사용되는 기타 무독성 호환 물질.

[0405] 용어 "염" 또는 "약학적으로 허용 가능한 염"은 당 업계에 잘 알려진 다양한 유기 및 무기 반대 이온에서 유래된 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기산에는 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 염이 유래될 수 있는 유기산에는 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 살리실산 등이 포함된다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 염기에는 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등이 포함된다. 염이 유래될 수 있는 유기 염기에는 예를 들어 1차, 2차 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환 아민을 포함한 치환 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등이 포함되며, 구체적으로는 예를 들어 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민이 포함된다. 일부 실시 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택된다.

[0406] **VI. 실시예**

[0407] **실시예 1: 질환 위험 증가 또는 감소와 관련된 표적 올리고뉴클레오티드의 변이 식별**

[0408] 비알코올성 지방간염과 같은 간 장애와의 연관성에 대해 Biobank 코호트의 ~375,000명의 개인에서 약 30,000,000개의 추정 변이를 분석할 예정이다.

[0409] 다양한 표적 유전자의 특정 대립 유전자 변이와 간 질환 간에 방어적 또는 부적응적 연관성이 관찰된다. 이러한 연관성은 일부 경우에 표적 유전자에 의해 코딩된 표적 단백질의 치료적 억제 또는 조절이 간 장애에 대한 효과적인 유전학적 정보 치료 방법이 될 수 있음을 시사한다.

[0410] **실시예 2: 표적 mRNA의 발현을 하향조절하기 위한 치료용 siRNA를 식별하기 위한 서열의 생물정보학적 선택**

[0411] 생물정보학적 분석을 기반으로 스크리닝 세트를 정해야 한다. 치료용 siRNA는 인간 표적 mRNA와 비인간 영장류(NHP) 종(예를 들어, 레수스 또는 시노몰구스 원숭이)과 같은 독성학과 관련된 적어도 한 종의 표적 mRNA 서열에 결합하도록 설계한다. 스크리닝 세트 설계의 동인은 관련 종의 트랜스크립톰에 대한 siRNA의 예측 특이성과 종 간의 교차 반응성이다. 센스(S) 및 안티센스(AS) 가닥에 대해 인간, 레수스 원숭이, 시노몰구스 원숭이, 마우스 및 래트에서 예측 특이성을 결정한다. 여기에 siRNA 가닥의 완전 또는 부분적 상보성(위치 2-18 내에서 최대 4개의 불일치)과 불일치 수 및 위치에 의한 임의의 다른 전사체의 의도치 않은 하향조절 가능성을 고려하는 "특이성 점수"를 할당한다. 따라서, 각 siRNA의 안티센스 및 센스 가닥에 대한 오프타겟(들)을 식별한다. 또한, 잠재적 오프타겟 수를 특이성 점수에서 추가 특이성 요소로 사용한다. 식별된 바와 같이, 특이성이 높고 예측 오프타겟 수가 적은 siRNA가 표적화 특이성 증가의 이점을 제공한다.

[0412] 표적 mRNA에 대한 서열 특이성이 높은 siRNA 서열을 선택하는 것 외에도, 시드 영역 내의 siRNA 서열을 알려진 miRNA의 시드 영역과의 유사성에 대해 분석한다. siRNA는 mRNA 분자의 3'-UTR 내의 상보적 서열과 염기 쌍을 형성하여 miRNA와 유사한 방식으로 기능할 수 있다. 상보성은 일반적으로 miRNA(시드 영역)의 위치 2-7에서 5'-염기를 포함한다. siRNA가 기능적 miRNA 결합 부위를 통해 작용하는 것을 피하기 위해, 천연 miRNA 시드 영역을 포함하는 siRNA 가닥은 피한다. 인간, 마우스, 래트, 레수스 원숭이, 개, 토끼 및 돼지의 miRNA에서 식별된 시드 영역을 "보존된" 것이라고 한다. "특이성 점수"를 miRNA 시드 분석과 결합하여 "특이성 범주"를 생성한다. 이를 1-4 범주로 나눈다. 1은 가장 높은 특이성을 갖고 4는 가장 낮은 특이성을 갖는다. siRNA의 각 가닥을 특이성 범주에 할당한다.

[0413] 인간, 시노몰구스 원숭이, 레수스 원숭이, 마우스 및 래트에 대해 종 교차 반응성을 평가한다. 분석은 교차 반응성을 위해 19개 염기와 17개 염기(위치 1과 19는 고려하지 않음)를 사용하는 표준 siRNA 설계를 기반으로 한다. 전체 일치 분석과 단일 불일치 분석이 포함된다.

[0414] SNP를 포함하는 개인에서 기능하지 않을 수 있는 siRNA를 식별하기 위해 알려진 SNP가 있는 영역을 표적화하는 siRNA를 식별하기 위한 인간 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP) 데이터베이스(NCBI-DB-SNP) 분석을 수행한다. 이 분석에서 표적 서열 내의 SNP 위치와 사례 데이터에서 소수 대립 유전자 빈도(MAF)에 대한 정보를 얻을 수 있다.

[0415] 상기 방법을 사용하여 표적 mRNA의 발현을 하향조절하기 위한 치료용 siRNA를 식별할 수 있다. 생물정보학적 방법은 표적 mRNA에 결합하고 이의 발현을 하향조절하는 ASO를 식별하는 데에도 사용할 수 있다.

[0416] **실시예 3: 화학적으로 변형된 siRNA**

[0417] 표적 mRNA에 결합하는 siRNA를 변형 패턴 1S와 같은 변형을 갖는 센스 가닥과 변형 패턴 1AS와 같은 변형을 갖는 안티센스 가닥을 갖는 화학적 변형을 갖도록 합성할 수 있다. 또한, 아데노신을 센스 가닥에서 위치 19에 배치하고 유리딘을 안티센스 가닥에서 위치 1에 배치할 수 있다.

[0418] 표적 mRNA에 결합하는 siRNA는 또한 변형 패턴 2S를 갖는 센스 가닥과 변형 패턴 3AS를 갖는 안티센스 가닥을 갖는 화학적 변형을 갖도록 합성할 수 있다. 또한, 아데노신을 센스 가닥에서 위치 19에 배치하고 유리딘을 안티센스 가닥에서 위치 1에 배치할 수 있다.

[0419] 표적 mRNA에 결합하는 siRNA는 또한 변형 패턴 2S를 갖는 센스 가닥과 변형 패턴 9AS를 갖는 안티센스 가닥을 갖는 화학적 변형을 갖도록 합성할 수 있다. 또한, 아데노신을 센스 가닥에서 위치 19에 배치할 수 있고, 유리딘을 안티센스 가닥에서 위치 1에 배치할 수 있다.

[0420] 표적 mRNA에 결합하는 siRNA는 또한 변형 패턴 3S를 갖는 센스 가닥과 변형 패턴 3AS를 갖는 안티센스 가닥을 갖는 화학적 변형을 갖도록 합성할 수 있다. 또한, 아데노신을 센스 가닥에서 위치 19에 배치할 수 있고, 유리딘을 안티센스 가닥에서 위치 1에 배치할 수 있다.

[0421] 표적 mRNA에 결합하는 siRNA는 또한 다음 - 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함함; 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함함; 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함함; 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함함; 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의

혼합물을 포함함; 또는 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함함- 중 임의의 것을 갖는 센스 가닥; 및 추가로 다음 - 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함하고, 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함함; 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 모든 피리미딘은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 피리미딘의 혼합물을 포함함; 모든 퓨린은 2'-O-메틸 변형된 퓨린을 포함하고, 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함함; 모든 피리미딘은 2' 플루오로 변형된 피리미딘을 포함하고, 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함함; 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 모든 퓨린은 2' 플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 퓨린의 혼합물을 포함함; 또는 모든 피리미딘은 2'-O-메틸 변형된 피리미딘을 포함하고, 모든 퓨린은 2' 플루오로 변형된 퓨린을 포함함 - 중 임의의 것을 갖는 안티센스 가닥을 갖는 화학적 변형을 갖도록 합성할 수 있다.

[0422] **실시예 4: 배양 세포에서 활성에 대한 siRNA 스크리닝**

[0423] 이전 실시예의 서열에서 유도된 화학적으로 변형된 siRNA를 배양 세포에서 표적 mRNA 녹다운 활성에 대해 분석한다. 표적 mRNA를 발현하는 세포주를 10% 우태 혈청이 보충된 DMEM에서 웰당 10,000개의 세포 밀도로 96웰 조직 배양 플레이트에 접종하고 공기와 5% 이산화탄소로 구성된 분위기의 37℃의 물 재킷, 가습 인큐베이터에서 하룻밤 인큐베이션한다. 웰당 0.3 ㎕ Lipofectamine RNAiMax(Fisher)를 사용하여 최종 농도 10 nM에서 복제 웰의 세포에 개별적으로 siRNA를 형질전환시킨다. Silencer Select Negative Control #1(ThermoFisher, 카탈로그 번호 4390843) 및 양성 대조군 siRNA를 대조군으로 최종 농도 10 nM에서 형질전환시킨다. 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션 후, 각 웰에서 총 RNA를 수거하고 TaqMan® Fast Advanced Cells-to-CT™ 키트(ThermoFisher, 카탈로그 번호 A35374)를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 cDNA를 준비한다. 각 웰의 표적 mRNA 수준을 인간 표적 mRNA에 대한 TaqMan 유전자 발현 분석을 사용하여 Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR 기기에서 실시간 qPCR을 통해 3회 중복하여 측정한다. TaqMan 유전자 발현 분석(ThermoFisher)을 사용하여 PPIA mRNA 수준을 측정하고 델타-델타 Ct 방법을 사용하여 각 웰의 상대적 표적 mRNA 수준을 결정하는 데 사용한다. 데이터는 처리되지 않은 세포의 상대적 표적 mRNA 수준에 대해 정규화한다.

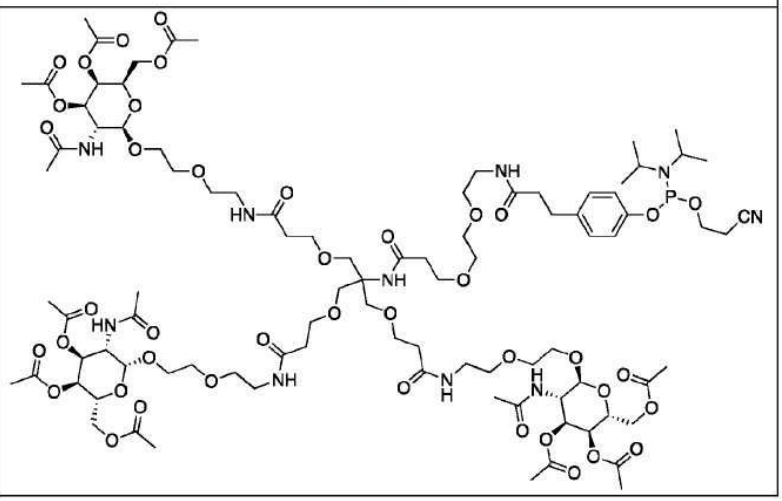
[0424] 10 nM에서 표적 mRNA의 가장 큰 정도의 녹다운을 보이는 siRNA를 상기한 바와 같이 형질감염 절차를 사용하여 1 nM 농도에서 활성에 대한 2차 스크린에서 테스트한다. ASO를 사용하여 유사한 실험을 수행할 수 있다. 따라서, 표적 mRNA의 발현을 가장 효과적으로 하향조절하는 siRNA 및 ASO를 식별할 수 있다.

[0425] **실시예 5: 올리고뉴클레오티드의 간세포 표적화를 위한 GalNAc 리간드**

[0426] 개시 내용을 이러한 개별적인 방법에 제한하는 것은 아니지만, 다가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 리간드를 올리고뉴클레오티드에 부착하는 데는 적어도 두 가지 일반적인 방법인 고체 또는 용액 상 접합이 있다. GalNAc 리간드는 GalNAc 포스포아미다이트 시약을 사용하여 5' 말단에서 또는 3' 접합을 위해 고체상 수지에 부착시킬 수 있다. 올리고뉴클레오티드 서열의 다른 뉴클레오시드와 마찬가지로 GalNAc 포스포아미다이트를 서열의 어느 위치에서나 고체상에 커플링할 수 있다. 5' 말단 올리고뉴클레오티드에 GalNAc 접합을 위한 포스포아미다이트 시약의 비제한적인 예를 **표 1**에 제시한다.

[0427] [표 1]

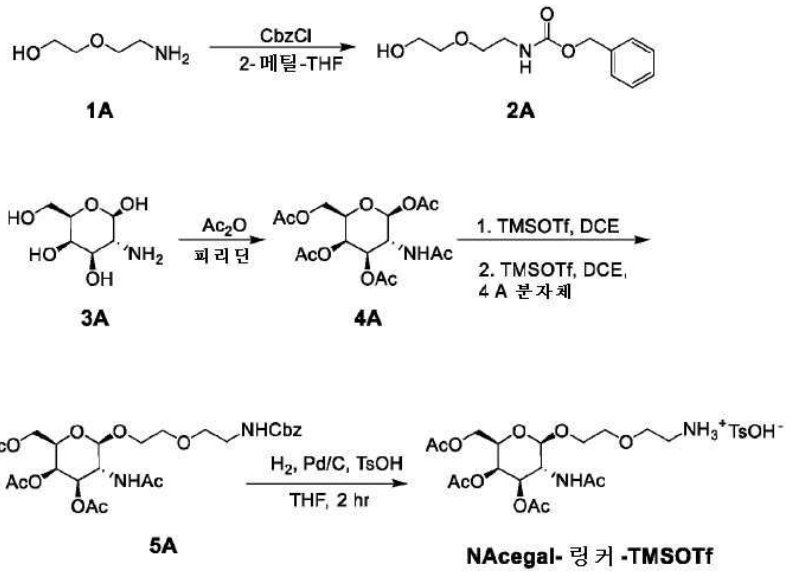
GalNAc 접합 시약

접합 유형	구조
고체상 5' 부착 포스포아미다이트	

[0428]

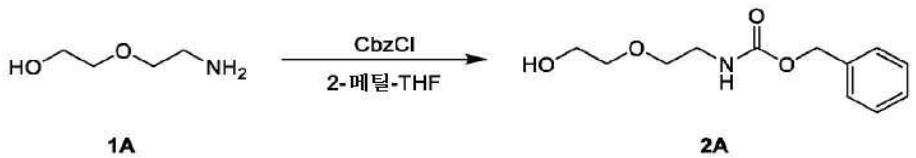
[0429] **실시예 6: GalNAc 리간드의 합성**

[0430] NAcegal-링커-TMSOTf의 제조를 위한 반응식



[0431]

[0432] ***화합물 2A의 제조를 위한 일반 절차***

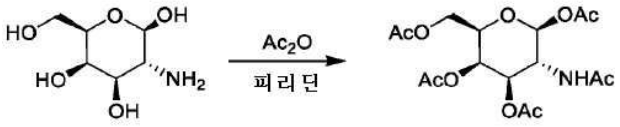


[0433]

[0434] 2-메틸-THF(2.00 L) 중 화합물 1A(500 g, 4.76 mol, 476 mL)의 용액에 2-메틸-THF(750 mL) 중 CbzCl(406 g, 2.38 mol, 338 mL)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 N_2 분위기하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(DCM: MeOH = 20:1, PMA)에 따르면 CbzCl이 완전히 소모되었고 하나의 새로운 점(R_f = 0.43)이 형성된 것으로 나타났다. 반응 혼합물에 HCl/EtOAc(1 N, 180 mL)를 첨가하고 30분 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하여 흰색 고체를 제거하고, 여과액을 진공 하에서 농축하여 연황색 오일로서 화합물 2A(540 g, 2.26 mol, 47.5% 수율)를 얻었고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR: δ 7.28 - 7.41 (m, 5 H), 5.55 (br s, 1 H), 5.01 -

5.22 (m, 2 H), 3.63 - 3.80 (m, 2 H), 3.46 - 3.59 (m, 4 H), 3.29 - 3.44 (m, 2 H), 2.83 - 3.02 (m, 1 H).

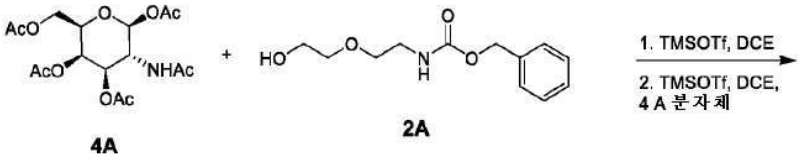
[0435] ***화합물 4A의 제조를 위한 일반 절차***



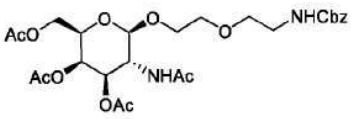
[0436] **3A** **4A**

[0437] 피리딘(5.00 L) 중 화합물 3A(1.00 kg, 4.64 mol, HCl)의 용액에 아세틸 아세테이트(4.73 kg, 46.4 mol, 4.34 L)를 N_2 분위기하에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 N_2 분위기하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(DCM: MeOH = 20:1, PMA)에 따르면 화합물 3A가 완전히 소모되었고 2개의 새로운 점(R_f = 0.35)이 형성된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 냉수(30.0 L)에 첨가하고 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여, 흰색 고체가 형성되었고, 이를 여과하고 건조하여 흰색 고체로서 화합물 4A(1.55 kg, 3.98 mol, 85.8% 수율)를 얻었고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR: δ 7.90 (d, *J* = 9.29 Hz, 1 H), 5.64 (d, *J* = 8.78 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J* = 3.01 Hz, 1 H), 5.06 (dd, *J* = 11.29, 3.26 Hz, 1 H), 4.22 (t, *J* = 6.15 Hz, 1 H), 3.95 - 4.16 (m, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H).

[0438] ***화합물 5A의 제조를 위한 일반 절차***



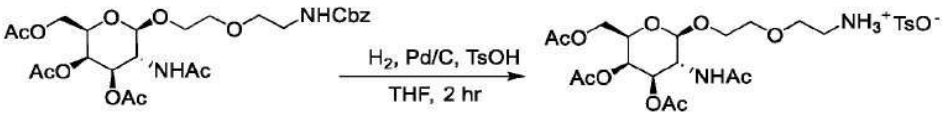
4A **2A**



[0439] **5A**

[0440] DCE(1.50 L) 중 화합물 4A(300 g, 771 mmol)의 용액에 TMSOTf(257 g, 1.16 mol, 209 mL)를 첨가하고 60℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 화합물 2A(203 g, 848 mmol)를 DCE(1.50 L)에 용해하고 N_2 분위기하에 30분 동안 교반하면서 4 Å 분말 분자체(150 g)를 첨가하였다. 그런 다음, DCE 중 화합물 4A의 용액을 0℃에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 N_2 분위기하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(DCM: MeOH = 25:1, PMA)에 따르면 화합물 4A가 완전히 소모되었고 새로운 점(R_f = 0.24)이 형성된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 여과하고 포화 $NaHCO_3$(2.00 L), 물(2.00 L) 및 포화 염수(2.00 L)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 2-Me-THE/헵탄(5/3, v/v, 1.80 L)으로 2시간 동안 분쇄하고, 여과하고 건조하여 흰색 고체로서 화합물 5A(225 g, 389 mmol, 50.3% 수율, 98.4% 순도)를 얻었다. ^{1}H NMR: δ 7.81 (d, *J* = 9.29 Hz, 1 H), 7.20 - 7.42 (m, 6 H), 5.21 (d, *J* = 3.26 Hz, 1 H), 4.92 - 5.05 (m, 3 H), 4.55 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 3 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 3.55 - 3.62 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 2 H), 3.37 - 3.43 (m, 2 H), 3.14 (q, *J* = 5.77 Hz, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H).

[0441] *NAcegal-링커-토실레이트 염의 제조를 위한 일반 절차*



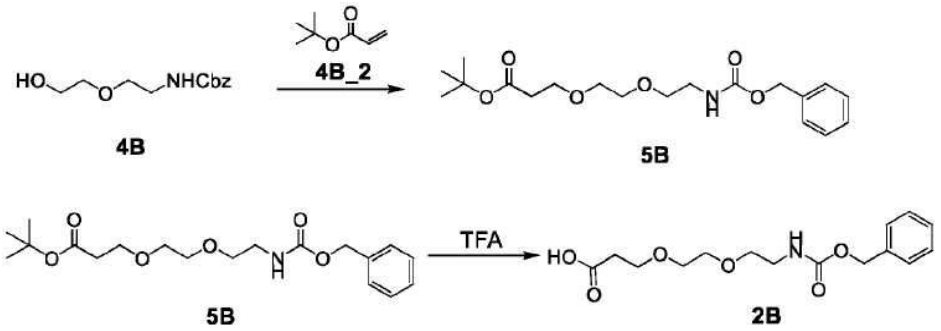
5A NAcegal-링커-TMSOTf

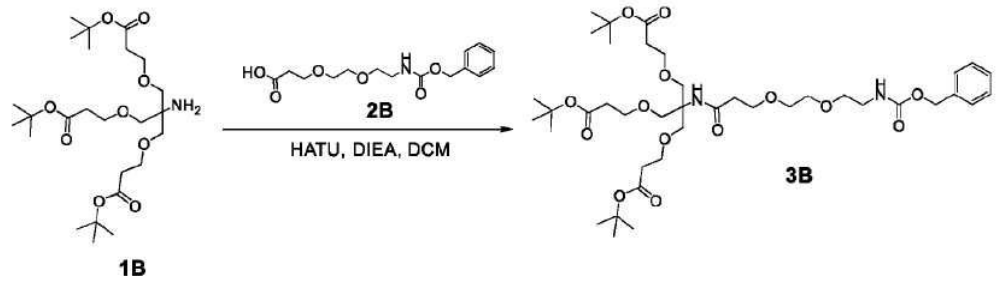
[0442]

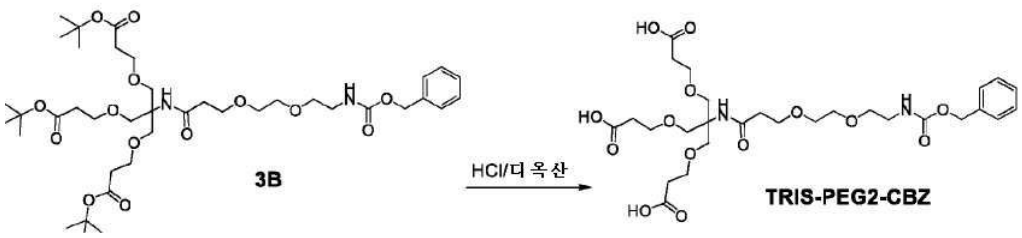
[0443] THF(1.0 L) 중 화합물 5A(200 g, 352 mmol)의 용액에 건조 Pd/C(15.0 g, 10% 순도)와 TsOH(60.6 g, 352 mmol)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고 H_2로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(45psi) 분위기하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(DCM: MeOH = 10:1, PMA)에 따르면 화합물 5A가 완전히 소모되었고 하나의 새로운 점(R_f = 0.04)이 형성된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축(≤ 40℃)하여 잔류물을 얻었다. 무수 DCM(500 mL, 4 Å 분자체로 하룻밤 건조(300℃에서 12시간 동안 건조)됨)로 희석하고 농축하여 잔류물을 얻고 Karl Fisher(KF)를 시행하여 수분 함량을 확인하였다. 이를 무수 DCM(500 mL) 희석 및 농축과 함께 3번 반복하여 거품이 있는 흰색 고체로서 NAcegal-링커-TMSOTf(205 g, 수율 95.8%, TsOH 염)를 얻었다. ^{1}H NMR: δ 7.91 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H), 7.53 - 7.86 (m, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.03 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 8.03 Hz, 2 H), 5.22 (d, *J* = 3.26 Hz, 1 H), 4.98 (dd, *J* = 11.29, 3.26 Hz, 1 H), 4.57 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H), 3.99 - 4.05 (m, 3 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 3.79 - 3.85 (m, 1 H), 3.51 - 3.62 (m, 5 H), 2.96 (br t, *J* = 5.14 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H).

[0444] TRIS-PEG2-CBZ의 제조를 위한 반응식

[0445]

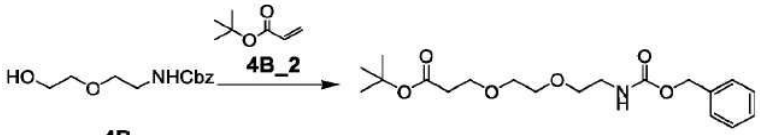






[0446]

[0447] *화합물 5B의 제조를 위한 일반 절차*



[0448]

[0449] THF(2.00 L) 중 화합물 4B(400 g, 1.67 mol, 1.00 당량)와 NaOH(10 M, 16.7 mL, 0.10 당량)의 용액에 화합물 4B_2(1.07 kg, 8.36 mol, 1.20 L, 5.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 제공되었음을 보였다. 5개 배치의 용액을 하나의 배치로 합한 다음, 혼합물을 물(6.00 L)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3.00 L*3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(3.00 L)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축하였다. 조물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트=100:1~10:1, R_f=0.5)로 정제하여 밝은 황색 오일로서 화합물 5B(2.36 kg, 6.43 mol, 76.9% 수율)를 얻었다. HNMR: δ 7.31-7.36 (m, 5 H), 5.38 (s, 1 H), 5.11-5.16 (m, 2 H), 3.75 (t, J=6.4 Hz), 3.54-3.62 (m, 6 H), 3.39 (d, *J*=5.2 Hz), 2.61 (t, *J*=6.0 Hz).

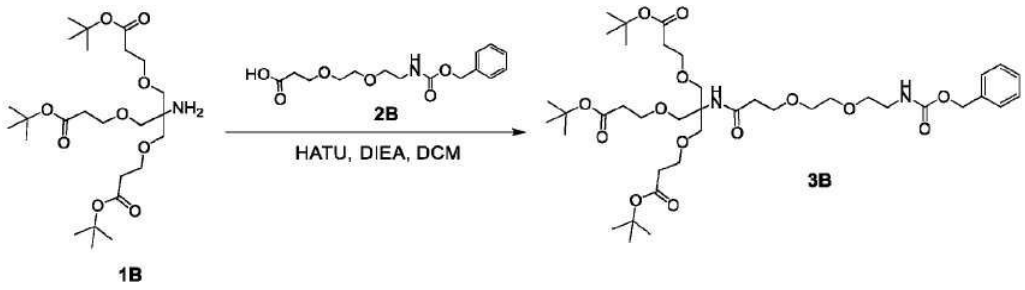
[0450] *3-옥소-1-페닐-2,7,10-트리옥사-4-아자트리데칸-13-오익산(하기 화합물 2B)의 제조를 위한 일반 절차*



[0451]

[0452] DCM(2.80 L) 중 화합물 5B(741 g, 2.02 mol, 1.00 당량)의 용액에 TFA(1.43 kg, 12.5 mol, 928 mL, 6.22 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 제공되었음을 보였다. 혼합물을 DCM(5.00 L)으로 희석하고, 물(3.00 L*3), 염수(2.00 L)로 세척하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축하여 밝은 황색 오일로서 화합물 2B(1800 g, 조물질)를 얻었다. HNMR: δ 9.46 (s, 5 H), 7.27-7.34 (m, 5 H), 6.50-6.65 (m, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 5.10-5.15 (m, 2 H), 3.68-3.70 (m, 14 H), 3.58-3.61 (m, 6 H), 3.39 (s, 2 H), 2.55 (s, 6 H), 2.44 (s, 2 H).

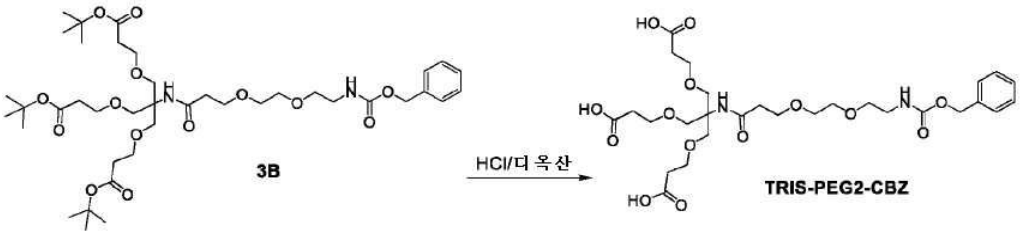
[0453] *화합물 3B의 제조를 위한 일반 절차*



[0454]

[0455] DCM(1.80 L) 중 화합물 2B(375 g, 999 mmol, 83.0% 순도, 1.00 당량)의 용액에 HATU(570 g, 1.50 mol, 1.50 당량) 및 DIEA(258 g, 2.00 mol, 348 mL, 2.00 당량)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 화합물 1B(606 g, 1.20 mol, 1.20 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 제공되었음을 보였다. 혼합물을 하나의 배치로 합한 다음, 혼합물을 DCM(5.00 L)으로 희석하고, 1 N HCl 수용액(2.00 L*2)으로 세척한 다음, 유기층을 포화 Na_2CO_3 수용액(2.00 L*2)과 염수(2.00 L)로 세척하고, 유기층을 Na_2SO_4로 건조한 다음, 여과하고 진공 하에서 농축하여 황색 오일로서 화합물 3B(3.88 kg, 조제)를 얻었다.

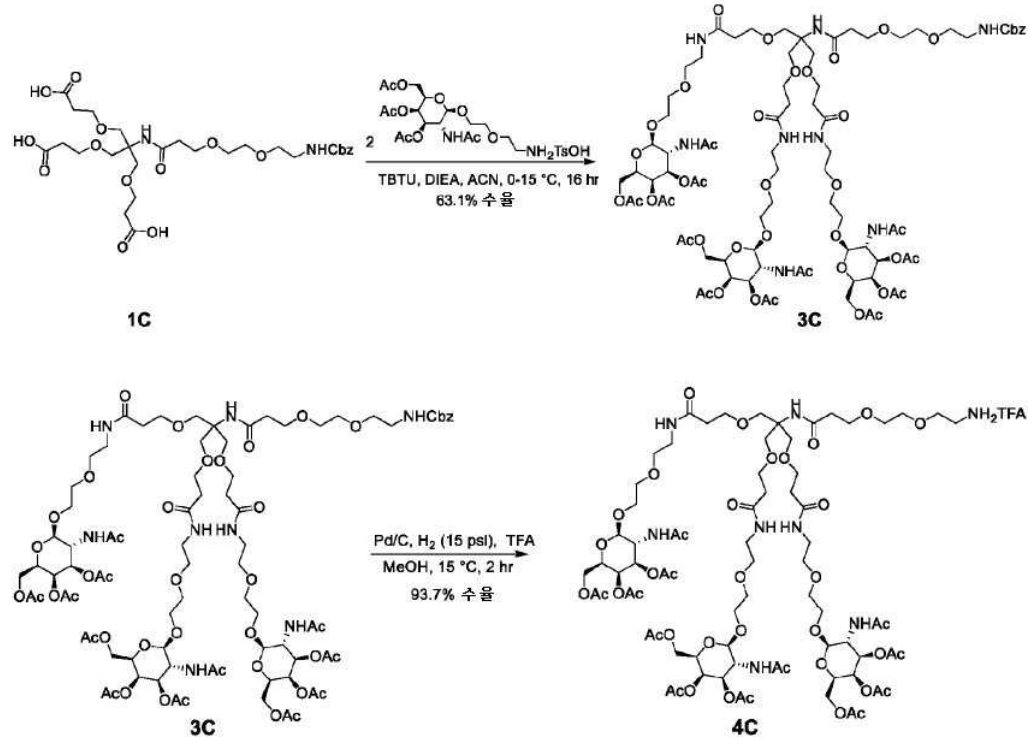
[0456] *TRIS-PEG2-CBZ의 제조를 위한 일반 절차.*



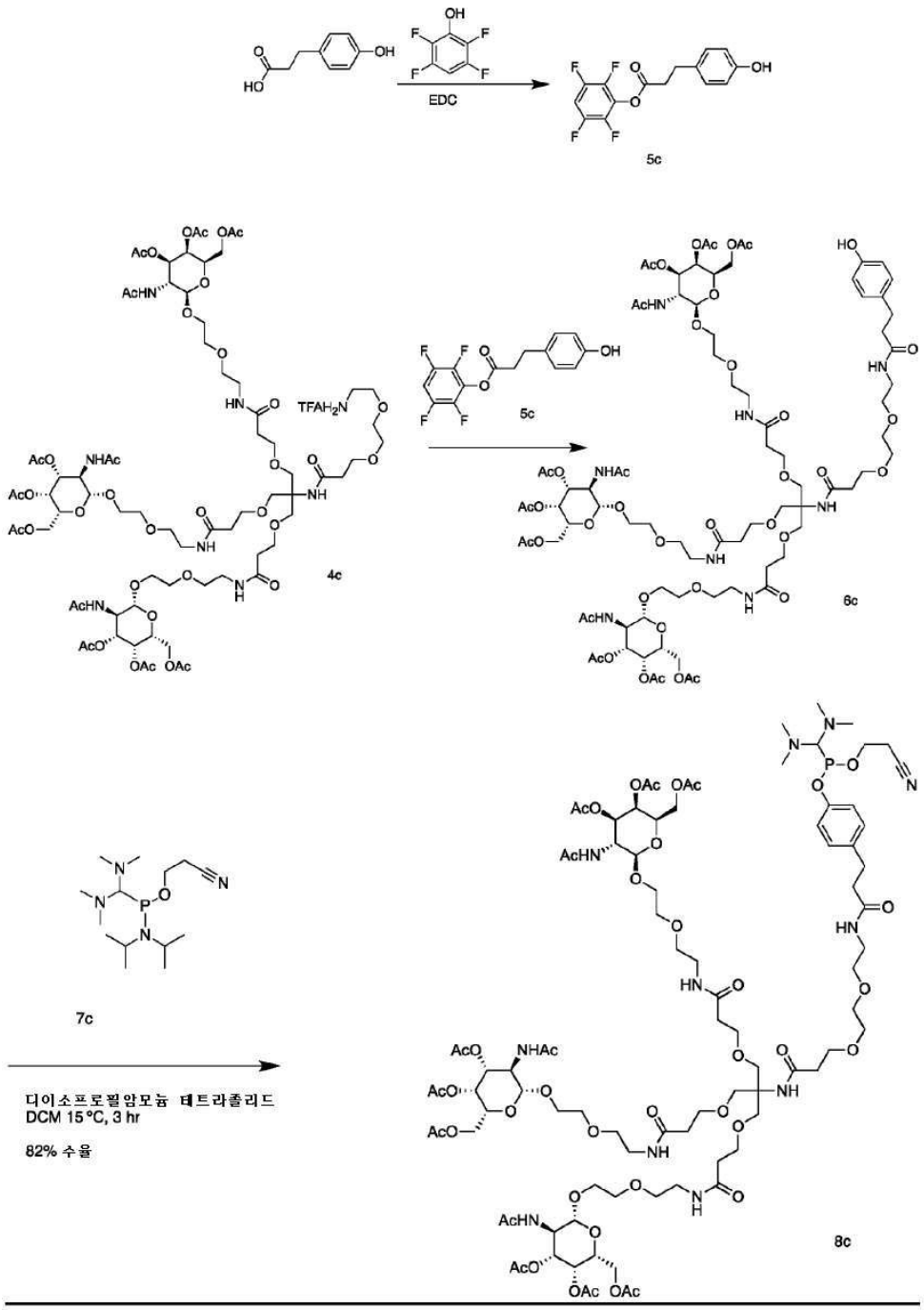
[0457]

[0458] HCl/디옥산(4 M, 2.91 L, 23.8 당량) 중 화합물 3B(775 g, 487 mmol, 50.3% 순도, 1.00 당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 제공되었음을 보였다. 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 그런 다음 합한 잔류물을 DCM(5.00 L)으로 희석하고 2.5 M NaOH 수용액으로 pH=8로 조정하고, 분리하였다. 수성 상을 DCM(3.00 L)로 다시 추출한 다음, 수용액을 1 N HCl 수용액으로 pH=3으로 조정한 다음, DCM(5.00 L*2)으로 추출하고 합한 유기층을 염수(3.00 L)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축하였다. 조물질을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM:MeOH=0:1~12:1, 0.1% HOAc, R_f=0.4)로 정제하였다. 잔류물을 DCM(5.00 L)으로 희석하고, 2.5 M NaOH 수용액으로 pH=8로 조정하고, 분리하고, 수용액을 DCM(3.00 L)으로 다시 추출한 다음, 수용액을 6 N HCl 수용액으로 pH=3으로 조정하고, DCM:MeOH=10:1(5.00 L*2)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(2.00 L)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 그런 다음, 잔류물을 MeCN(5.00 L)으로 희석하고, 진공 하에서 농축하고, 이 절차를 2회 반복하여 물을 제거하여 밝은 황색 오일로서 TRIS-PEG2-CBZ(1.25 kg, 1.91 mol, 78.1% 수율, 95.8% 순도)를 얻었다. ^{1}HNMR: 400 MHz, MeOD, δ 7.30-7.35 (5 H), 5.07 (s, 2 H), 3.65-3.70 (m, 16 H), 3.59 (s, 4 H), 3.45 (t, *J*=5.6 Hz), 2.51 (t, *J*=6.0 Hz), 2.43 (t, 6.4 Hz).

[0459] TriNGal-TRIS-Peg2-Phosph 8c의 제조를 위한 반응식

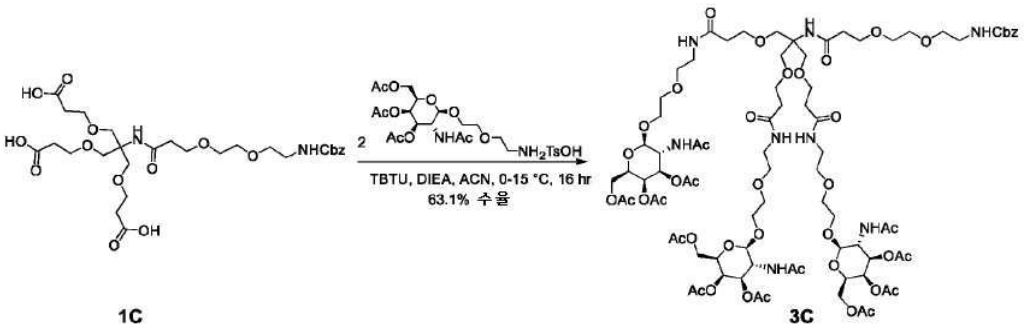


[0460]



[0461] TriGNal-TRIS-Peg2-Phosph 8c

[0462] ***화합물 3C의 제조를 위한 일반 절차***

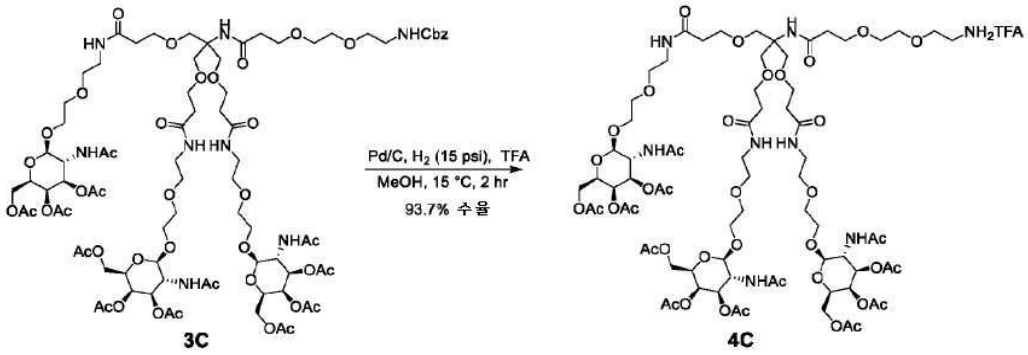


[0463]

[0464] ACN(1500 mL) 중 화합물 1C(155 g, 245 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TBTU(260 g, 811 mmol, 3.30 당량), DIEA(209 g, 1.62 mol, 282 mL, 6.60 당량) 및 화합물 2C(492 g, 811 mmol, 3.30 당량, TsOH)를 0℃에서 첨가

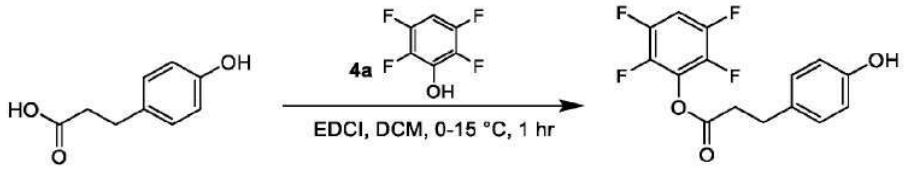
하고, 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 제공되었음을 보였다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 잔류물을 얻은 다음, 혼합물을 DCM(2000 mL)으로 희석하고, 1 N HCl 수용액(700 mL * 2)으로 세척한 다음, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(700 mL * 2)으로 세척하고 진공 하에 농축하였다. 조물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 화합물 3C(304 g, 155 mmol, 63.1% 수율, 96.0% 순도)를 얻었다.

[0465] ***화합물 4C의 제조를 위한 일반 절차***

[0466] 

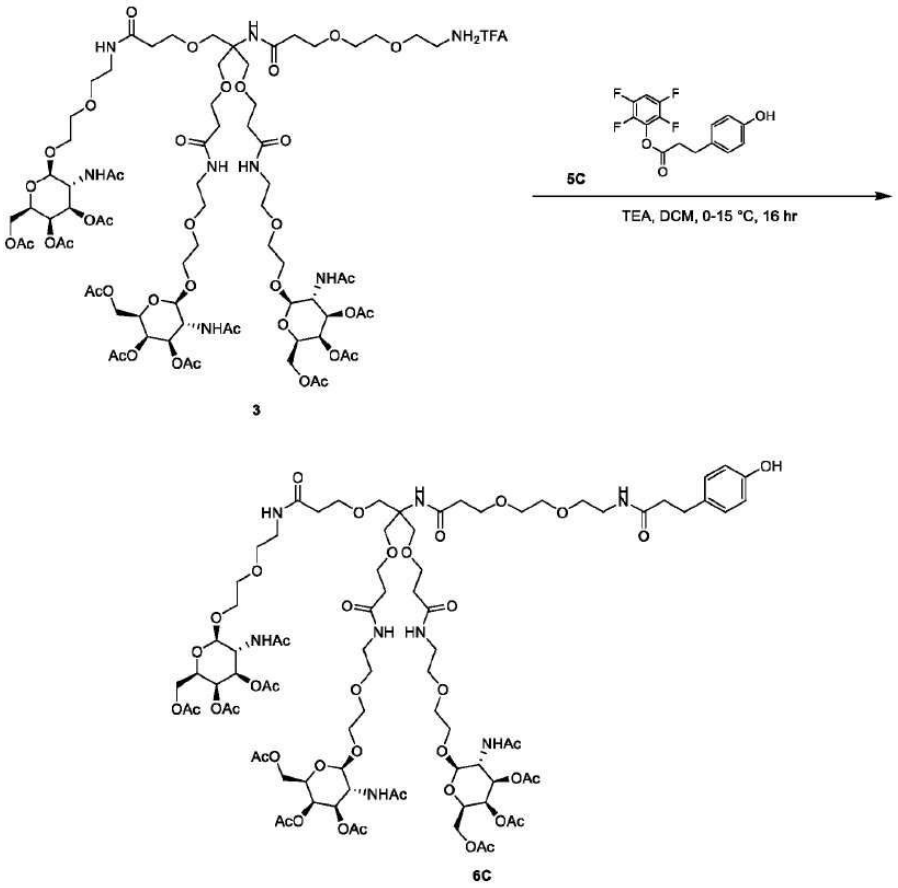
[0467] MeOH(1600 mL) 중 화합물 3C(55.0 g, 29.2 mmol, 1.00 당량)의 2개 배치의 용액에 Pd/C(6.60 g, 19.1 mmol, 10.0% 순도)와 TFA(3.34 g, 29.2 mmol, 2.17 mL, 1.00 당량)를 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 탈기하고 H_2로 퍼징하였다. 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 제공되었음을 보였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여 흰색 고체로서 화합물 4C(106 g, 54.8 mmol, 93.7% 수율, 96.2% 순도, TFA)를 얻었다.

[0468] ***화합물 5C의 제조를 위한 일반 절차***

[0469] 

[0470] 병렬로 2개 배치. DCM(125 mL) 중 EDCI(28.8 g, 150 mmol, 1.00 당량)의 용액에 DCM 중 화합물 **4a**(25.0 g, 150 mmol, 1.00 당량)를 0℃에서 적가한 다음, 혼합물을 DCM(125 mL) 중 화합물 4(25.0 g, 150 mmol, 1.00 당량)에 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르:에틸 아세트산 = 3:1, R_f = 0.45)에 따르면 반응물이 소모되었고 하나의 새로운 점이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM(100 mL)으로 희석한 다음, 수성 $NaHCO_3$(250 mL * 1) 및 염수(250 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 다음, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100:1~3:1), TLC(SiO^2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1), R_f = 0.45로 정제한 다음, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 무색 오일로서 화합물 **5C**(57.0 g, 176 mmol, 58.4% 수율, 96.9% 순도)를 얻고 ^{1}HNMR로 확인하였다: EW33072-2-P1A, 400 MHz, DMSO δ 9.21 (s, 1 H), 7.07-7.09 (m, 2 H), 6.67-6.70 (m, 2 H), 3.02-3.04 (m, 2 H), 2.86-2.90 (m, 2 H)

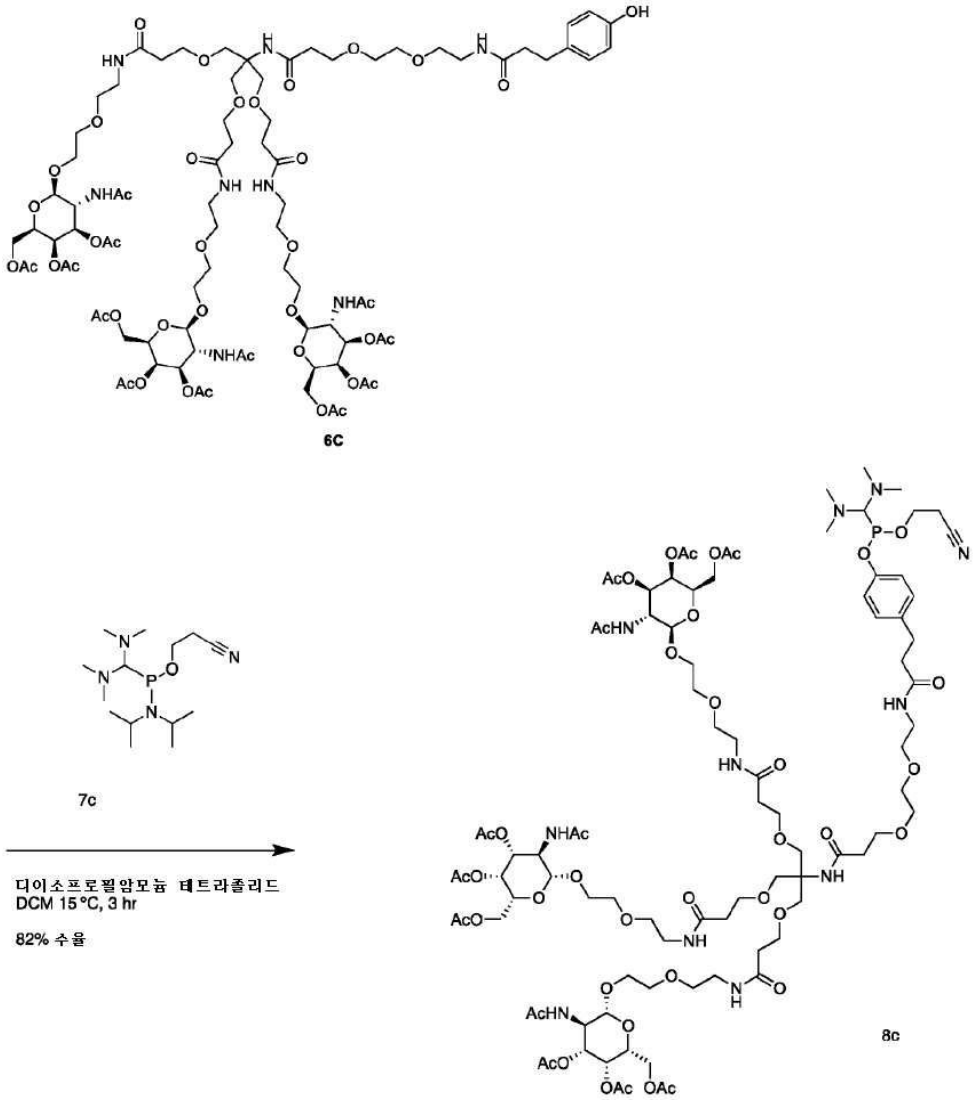
[0471] *화합물 6의 제조를 위한 일반 절차*



[0472]

[0473] DCM(800 mL) 중 화합물 **3**(79.0 g, 41.0 mmol, 96.4% 순도, 1.00 당량, TFA)과 화합물 **6C**(14.2 g, 43.8 mmol, 96.9% 순도, 1.07 당량)의 혼합물에 TEA(16.6 g, 164 mmol, 22.8 mL, 4.00 당량)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS(EW33072-12-P1B, Rt = 0.844분)는 원하는 질량이 검출되었음을 보였다. 반응 혼합물을 DCM(400 mL)으로 희석하고 수성 $NaHCO_3$(400 mL * 1) 및 염수(400 mL * 1)로 세척한 다음, 혼합물을 DCM(2.00 L)으로 희석하고 0.7 M Na_2CO_3(1000 mL * 3) 및 염수(800 mL * 3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물은 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. 흰색 고체로서 화합물 **6**(80.0g, 조물질)을 얻고 ^{1}**HNMR**을 통해 확인하였다: EW33072-12-P1A, 400 MHz, MeOD δ 7.02 - 7.04 (m, 2 H), 6.68 - 6.70 (m, 2 H), 5.34 - 5.35 (s, 3 H), 5.07 - 5.08 (d, J = 4.00 Hz, 3 H), 4.62 - 4.64 (d, J = 8.00 Hz, 3 H), 3.71 - 4.16 (m, 16 H), 3.31 - 3.70 (m, 44 H), 2.80 - 2.83 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 2.46 - 2.47 (m, 10 H), 2.14 (s, 9 H), 2.03 (s, 9 H), 1.94 - 1.95 (d, J = 4.00 Hz, 18 H).

[0474] *TriGNal-TRIS-Peg2-Phosph 8c의 제조를 위한 일반 절차*



[0475]

[0476] 2개 배치를 병렬로 합성하였다. DCM(600 mL) 중 화합물 **6C**(40.0 g, 21.1 mmol, 1.00 당량)의 용액에 DCM(8.00 mL) 중 디이소프로필암모늄 테트라졸리드(3.62 g, 21.1 mmol, 1.00 당량)와 화합물 **7c**(6.37 g, 21.1 mmol, 6.71 mL, 1.00당량)를 적가하고, 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM(8.00 mL) 중 화합물 **7c**(3.18 g, 10.6 mmol, 3.35 mL, 0.50 당량)를 적가하고, 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반한 다음, DCM(8.00 mL) 중 화합물 **7c**(3.18 g, 10.6 mmol, 3.35 mL, 0.50 당량)를 적가하고, 혼합물을 30℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS(EW33072-17-P1C1, Rt = 0.921분)는 원하는 MS+1이 검출되었음을 보였다. LCMS(EW33072-17-P1C2, Rt = 0.919분)는 원하는 MS+1이 검출되었음을 보였다. 워크업을 위해 2개의 배치를 합하였다. 혼합물을 DCM(1.20 L)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액(1.60 L * 2), H_2O 중 3% DMF(1.60 L * 2), H_2O(1.60 L * 3), 염수(1.60 L)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM : MeOH : TEA = 100:3:2) TLC(SiO_2, DCM: MeOH = 10:1, R_f = 0.45)로 정제한 다음, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 화합물 **8C**(76.0 g, 34.8 mmol, 82.5% 수율, 96.0% 순도)를 흰색 고체로 얻고 ^{1}**HNMR**을 통해 확인하였다: EW33072-19-P1C, 400 MHz, MeOD

[0477] δ 7.13-7.15 (d, J = 8.50 Hz, 2 H), 6.95-6.97 (dd, J =8.38, 1.13 Hz, 2 H), 5.34 (d, J =2.88 Hz, 3 H), .09 (dd, J =11.26, 3.38 Hz, 3 H), 4.64 (d, J =8.50 Hz, 3 H), 3.99 - 4.20 (m, 12 H), 3.88 - 3.98 (m, 5 H), 3.66 - 3.83 (m, 20 H), 3.51 - 3.65 (m, 17 H), 3.33 - 3.50 (m, 9 H), 2.87 (t, J =7.63 Hz, 2 H), 2.76 (t, J =5.94 Hz, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 10 H), 2.14 (s, 9 H), 2.03 (s, 9 H), 1.94 - 1.95 (d, J =6.13 Hz, 18 H), 1.24-1.26 (d, J =6.75 Hz, 6 H), 1.18-1.20 (d, J =6.75 Hz, 6 H)

[0478] **실시예 7: GalNAc-접합된 siRNA 및 ASO를 사용한 시험관 내 간세포 표적화**

[0479] 이 실험에서, 아시알로당단백질 수용체 및 GFP를 발현하는 간세포 세포주를 GalNAc 모이어티에 접합된 항-GFP siRNA 또는 ASO로 처리하고 간세포 세포주를 GalNAc 모이어티에 접합되지 않은 항-GFP siRNA 또는 ASO로 처리한 대조 실험과 비교한다. GFP mRNA 및 단백질 발현을 측정하고, GalNAc-접합된 siRNA 또는 ASO로 처리한 세포에서 GFP mRNA 또는 단백질 발현의 양을 정규화하여 GalNAc-접합되지 않은 siRNA 또는 ASO로 처리한 세포에서 GFP mRNA 또는 단백질 발현의 양과 비교한다. 이를 통해 GalNAc 모이어티의 간세포 표적화 능력을 결정할 수 있다. 여러 GalNAc 모이어티를 siRNA 또는 ASO에 접합하고 비교하여 어떤 GalNAc 모이어티가 최적의 간세포 표적화를 야기하는지 알아볼 수 있다. 이러한 실험에서 테스트할 GalNAc 모이어티는 본원에 기재된 GalNAc 모이어티일 수 있다.

[0480] GalNAc 모이어티에 접합된 또는 접합되지 않은 siRNA 또는 ASO로 처리한 1차 간세포에서 유사한 실험을 수행할 수 있으며, 1차 간세포에서 GFP 외에 표적 mRNA 또는 표적 단백질을 평가할 수 있다.

[0481] **실시예 8: GalNAc-접합된 siRNA 및 ASO를 사용한 생체 내 간세포 표적화**

[0482] 이 실험에서, 표적 mRNA를 표적화하는 siRNA 또는 ASO를 GalNAc 모이어티에 접합하여 마우스(n = 5/그룹)에 투여하고, GalNAc가 접합되지 않은 siRNA 또는 ASO를 마우스에 투여한 대조 실험과 비교한다. 마우스를 2일 후에 희생시키고, 간을 동결시키고, 나중에 균질화하고, 표적 mRNA 및 단백질 발현에 대해 테스트한다. GalNAc-접합된 siRNA 또는 ASO로 처리한 마우스의 간에서 표적 mRNA 또는 단백질 발현의 양을 정규화하고, GalNAc-접합되지 않은 siRNA 또는 ASO로 처리한 마우스의 간에서 GFP mRNA 또는 단백질 발현의 양과 비교한다. 이를 통해 GalNAc 모이어티의 간 표적화 능력을 결정할 수 있다. 여러 GalNAc 모이어티를 siRNA 또는 ASO에 접합하고 비교하여 어떤 GalNAc 모이어티가 최적의 간 표적화를 야기하는지 알아볼 수 있다. 이 실험에 포함된 GalNAc 모이어티는 가장 높은 정도의 간세포 표적화를 나타내는 것일 수 있다. 이 실험에서 테스트할 GalNAc 모이어티는 본원에 기재된 GalNAc 모이어티일 수 있다.

[0483] **실시예 9: GalNAc-접합된 siRNA 및 ASO를 사용한 간 질환 마우스 모델에서 표적 mRNA 억제**

[0484] 이 실험에서는 간 질환(이 경우 지방간 질환)의 마우스 모델을 사용하여 siRNA 또는 ASO가 표적 mRNA를 억제하는 효과를 평가한다. 표적 mRNA는 과발현 또는 과활성화가 간 질환에서 병리학적 역할을 하는 임의의 표적 단백질을 코딩할 수 있다. 마우스 모델에서 중량 기준으로 21.1% 지방, 41% 수크로오스, 및 1.25% 콜레스테롤(Teklad diets, TD. 120528)이 포함된 서양식 식단(WD)과 고당 용액(23.1 g/L d-프룩토스(Sigma-Aldrich, G8270)와 18.9 g/L d-글루코오스(Sigma-Aldrich, F0127))을 12주 동안 마우스에게 섭취시켜 지방간 질환을 유발한다. 4주령 C57BL/6J 래트에게 12주 동안 일반 사료 대신 서양식 식단을 섭취시킨다. 이 실험에 사용할 GalNAc 모이어티는 본원에 기재된 GalNAc 모이어티일 수 있다.

[0485] 간략하게, 마우스를 5개 그룹으로 나눈다: 그룹 1: 비표적화 대조군 siRNA로 치료한 지방간 질환 그룹, 그룹 2: 비표적화 대조군 ASO로 치료한 지방간 질환 그룹, 그룹 3: 표적 mRNA를 표적화하는 siRNA로 치료한 지방간 질환 그룹, 그룹 4: 표적 mRNA를 표적화하는 ASO로 치료한 지방간 질환 그룹, 그룹 5: 일반 사료를 섭취한 대조군 마우스. 각 그룹에는 8마리의 마우스(수컷 4마리, 암컷 4마리)가 포함된다. 그룹 1-4의 siRNA와 ASO는 각각 siRNA 또는 ASO에 부착된 GalNAc 모이어티를 포함한다.

[0486] 서양식 식단 12주차에, 첫 번째 치료 전에 각 그룹으로부터 혈액 샘플을 수집해야 한다.

[0487] siRNA 또는 ASO는 10 μM 농도로 PBS에 현탁된 네이키드 siRNA 또는 ASO를 200 $\mu\ell$ 피하 주사로 투여한다. 연구 제0일에, 그룹 1 마우스에는 비표적화 대조군 siRNA를 피하 주사하고, 그룹 2 마우스에는 비표적화 대조군 ASO를 피하 주사하고, 그룹 3 마우스에는 마우스의 표적 mRNA를 표적화하는 siRNA1을 피하 주사하고, 그룹 4 마우스에는 마우스의 표적 mRNA를 표적화하는 ASO1을 피하 주사하고, 그룹 5 마우스에는 비히클을 피하 주사한다. 그 후 제14일부터 시작하여 2주마다 각 그룹의 동물에게 제0일에서와 같이 총 5회 주사를 투여한다.

[0488] 매주 혈액을 채취하고 혈청과 혈장을 분리한다. 혈청 ALT, AST, 총 콜레스테롤 및 중성지방 수준은 VITROS 5,1 FS(Ortho Clinical Diagnostics)를 사용하여 측정한다. 비공복 혈장 인슐린은 Ultrasensitive Mouse Insulin ELISA 키트(Crystal Chem, 90080)로 제조업체의 지침에 따라 측정한다. 비공복 혈당은 One Touch Ultra(Life Scan)로 분석한다. HOMA IR과 QUICKI를 계산한다.

[0489] 12주간의 서양식 식단과 siRNA/ASO 치료가 끝나면, 0.3 ml Nembutal(5 mg/ml)을 복강 내 주사한 후 경추 탈구로 마우스를 희생시킨다. 심장 천자를 통해 최종 혈청 채취물을 수집하고 비공복 혈장 인슐린과 포도당과 함께

최종 혈청 ALT, AST, 총 콜레스테롤 및 중성지방 수준을 측정한다. 간을 제거하고 세 절편으로 나눈다. 한 절편은 mRNA 분리를 위해 RNAlater에 넣고, 한 절편은 단백질 분리를 위해 급속 냉동하고, 한 절편은 포르말린에 고정한 다음 파라핀에 포매한다.

[0490] PureLink 키트(ThermoFisher 카탈로그 번호 12183020)를 사용하여 제조업체의 프로토콜에 따라 RNAlater 용액에 넣은 조직으로부터 mRNA를 분리한다. 제조업체의 프로토콜에 따라 역전사 효소 반응을 수행한다. 샘플은 TaqMan 유전자 발현 분석(BioRad iCycler를 사용하는 Applied Biosystems FAM-probes)을 사용하여 실시간 qPCR을 3회 중복 수행할 때까지 -80℃에 보관한다. 비특이적 대조군 siRNA 및 ASO를 투여한 마우스의 간 조직에서 표적 mRNA 수준과 비교하여 siRNA 및 ASO를 투여한 마우스의 간 조직에서 표적 mRNA 발현이 감소한다. 비특이적 대조군 siRNA 또는 ASO를 투여받은 마우스의 간 조직에서 SDF-1 양에 비해 siRNA 및 ASO를 투여받은 마우스의 간 조직에서 SDF-1 양이 감소할 것으로 예상된다. 이러한 결과는 siRNA 및 ASO가 간 조직에서 표적 mRNA와 표적 단백질의 녹다운을 유발하고 표적 mRNA와 표적 단백질 발현의 감소가 SDF-1 생성의 감소와 상관관계가 있음을 보여준다.

[0491] 포르말린 고정, 파라핀 포매 간 절편은 간 조직학 평가를 위해 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색하고, 섬유증 평가를 위해 Sirius Red(Sigma, 365548-5G)/Fast Green(Sigma, F258)으로 염색하고, 글리코겐 축적 평가를 위해 과요오드산-Schiff(PAS)로 염색한다. NAFLD 활성 점수(NAS)와 섬유증 단계를 NASH CRN 채점 시스템 13에 따라 전문 병리학자에 의해 평가받는다. 병리학자는 받은 치료(들)에 대해 알지 못하는 상태에서 맹검으로 조직학적 채점을 수행한다. 이러한 결과는 siRNA와 ASO가 간 조직에서 표적 mRNA와 표적 단백질의 녹다운을 유발하고 표적 mRNA와 표적 단백질의 발현 감소가 NAS와 NASH CRN의 감소와 상관관계가 있음을 보여준다.

[0492] **실시예 10: 간 질환 마우스 모델의 억제**

[0493] 이 실험에서는 간 질환 마우스 모델(이 경우, 고중성지방혈증)을 사용하여 항-마우스 표적 단백질 항체와 비교하여 siRNA 또는 ASO가 간에서 발현되는 표적 단백질을 억제하는 효과를 평가한다. 마우스 C57Bl/6 계통 Apoetm1Unc 마우스에게 고지방 서양식 식단(Research Diets, D12492; 칼로리 기준 60% 지방)을 유지시킨다. 표적 단백질은 과발현 또는 과활성화가 간 질환에서 병리학적 역할을 하는 임의의 표적 단백질일 수 있다. 이 실험에서 사용되는 GalNAc 모이어티는 본원에 기재된 GalNAc 모이어티일 수 있다.

[0494] 이 연구에서는 4개 그룹의 마우스(n=16/그룹)를 활용한다. 연구 기간 동안 동물에게 고지방 식단을 유지시킨다. 첫 번째 주사 전 제-4일에, 밤새 공복을 위해 사료를 제거한다. 첫 번째 주사 전 제-3일에, 모든 동물을 마취하고, 턱밑 정맥을 통해 혈청 분리 튜브에 300 ㎕의 혈액을 수집하여 기준선 중성지방, 혈청 포도당, 인슐린 민감도, 총 콜레스테롤 수준, HDL 콜레스테롤 수준, 간 기능 및 표적 단백질의 혈청 수준을 평가한다. 연구 제0일에, 그룹 1 마우스에는 600 ㎕ 생리 식염수를 복강내 주사하고, 그룹 2 마우스에는 600 ㎕ 중 600 ㎍의 항-마우스 표적 단백질 항체를 복강 내 주사하고, 그룹 3 마우스에는 200 ㎕의 생리 식염수 중 마우스의 표적 단백질을 코딩하는 mRNA를 표적화하는 150 ㎍의 GalNAc-siRNA를 피하 주사하고, 그룹 4 마우스에는 200 ㎕의 생리 식염수 중 표적 단백질을 코딩하는 mRNA를 표적화하는 150 ㎍의 GalNAc-ASO를 피하 주사한다. 제3일 오후에, 밤새 공복을 위해 모든 그룹에서 사료를 제거한다. 제4일에, 모든 그룹의 동물을 마취하고 턱밑 정맥을 통해 혈청 분리 튜브에 150 ㎕의 혈액을 수집하여 혈청 중성지방, 포도당, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 표적 단백질 수준을 평가한다. 그 후 모든 그룹의 동물은 경구 포도당 내성 검사와 인슐린 내성 검사를 거쳐 인슐린 민감도를 평가한다. 혈액을 수집하고 인슐린 민감도 검사를 실시한 후 사료를 다시 정상적으로 공급한다. 그 후 제7일에 시작하여 매주 그룹 2의 동물에 총 15회 주사를 제0일에서와 같이 투여한다. 그 후 제14일에 시작하여 2주마다 그룹 3과 그룹 4의 동물에 총 8회 주사를 제0일에서와 같이 투여한다. 제10일에 시작하여 2주마다 모든 그룹의 마우스를 (밤새) 공복 상태로 만들고 (혈청 분리 튜브에 150 ㎕) 채혈하여 혈청 중성지방, 포도당, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 표적 단백질 수준을 평가하고 인슐린 민감도 검사를 실시한다. 최종 주사 후 3일째에 밤새 공복을 위해 모든 그룹에서 사료를 제거한다. 최종 주사 후 4일째에, 모든 그룹의 동물을 마취하고 안락사시키고 심장 천자를 통해 채혈하여 500 ㎕의 혈액을 혈청 분리 튜브에 모아 중성지방, 혈청 포도당, 인슐린 민감도, 총 콜레스테롤 수준, HDL 콜레스테롤 수준, 간 기능 및 표적 단백질의 혈청 수준을 평가한다. 모든 동물에서 간, 소장 및 장간막 림프절의 조직을 수집하여 조직병리학적 분석을 위해 10% 중성 완충 포르말린에 담근다. 또한, 모든 동물에서 간 샘플을 수집하여 RNAlater에 넣는다. 표적 mRNA의 수준은 마우스 표적 단백질과 마우스 항존 유전자 PPIA에 대한 TaqMan 분석을 사용하여 RT-qPCR을 통해 평가한다.

[0495] 항체로 치료한 동물(그룹 2), GalNAc-siRNA로 치료한 마우스(그룹 3), GalNAc-ASO로 치료한 마우스(그룹 4)는 그룹 1(식염수)의 마우스와 비교하여 중성지방, 총 혈청 콜레스테롤, 혈청 포도당이 감소하고 혈청 표적 단백질

수준이 감소하며 HDL 콜레스테롤과 인슐린 민감도가 증가할 것으로 예상된다. 그룹 2와 그룹 3의 동물도 간 샘플에서 표적 mRNA가 감소할 것으로 예상된다.

[0496] **실시예 11: GalNAc-siRNA 및 GalNAc-ASO를 사용한 비인간 영장류에서의 표적 mRNA 억제**

[0497] 이 실험에서는 고중성지방혈증의 NHP 모델을 사용하여 siRNA 또는 ASO가 간에서 발현되는 표적 mRNA를 억제하는 효과를 평가한다. 표적 단백질은 과발현 또는 과활성화가 간 질환에서 병리학적 역할을 하는 임의의 표적 단백질일 수 있다. 연구 시작 전에 고지방 식단(영장류 서양식 식단, 5S2T)을 섭취하는 세 그룹의 시노몰구스 원숭이(n=5/그룹)를 사용한다. 대안적으로, 연구 시작 전에 고과당 식단을 섭취하는 세 그룹의 레수스 원숭이(n=5/그룹)를 사용한다. 동물에 식염수(그룹 1), GalNAc-siRNA(그룹 2), 또는 GalNAc-ASO(그룹 3)를 7회의 격주 피하 주사를 제공한다. 변형된 GalNAc-siRNA 서열은 본원에 기재된 임의의 변형 패턴을 포함할 수 있다. 이 실험에 사용되는 GalNAc 모이어티는 본원에 기재된 GalNAc 모이어티일 수 있다. 기준선과 연구의 4주, 8주, 및 14주에 지질 및 혈당 측정을 위한 혈액 샘플을 수집하여 지질 함량, 혈청 포도당, 인슐린 민감성 및 표적 단백질에 대해 분석한다. 마지막 혈액 수집 후 2주에 각 그룹의 모든 동물을 부검한다. 모든 동물에서 간, 소장, 및 장간막 림프절의 조직을 수집하여 조직병리학적 분석을 위해 10% 중성 완충 포르말린에 담근다. 또한, 모든 동물에서 간 샘플을 수집하여 RNAlater에 넣는다. 표적 mRNA의 수준은 시노몰구스 또는 레수스 표적 단백질과 시노몰구스 또는 레수스 항존 유전자 PPIA에 대한 TaqMan 분석을 사용하여 RT-qPCR을 통해 평가한다.

[0498] GalNAc-siRNA(그룹 2)로 치료한 동물과 GalNAc-ASO(그룹 3)로 치료한 동물은 그룹 1(식염수)의 동물과 비교하여 중성지방, 총 혈청 콜레스테롤 및 혈청 포도당의 감소뿐만 아니라 혈청 표적 단백질 수준의 감소, 및 HDL 콜레스테 및 인슐린 민감도의 증가를 보일 것으로 예상된다. 또한, 그룹 1 및 그룹 3의 동물은 간 샘플에서 표적 mRNA의 감소를 보일 것으로 예상된다.

[0499] **실시예 12: GalNAc-siRNA 및 GalNAc-ASO를 사용한 임상 시험에서의 표적 mRNA 억제**

[0500] 이 연구에서는 고중성지방혈증이 있는 인간 대상체를 이용하여 siRNA 또는 ASO가 간에서 발현되는 표적 mRNA를 억제하는 효과를 평가한다. 표적 단백질은 과발현 또는 과활성화가 간 질환에서 병리학적 역할을 하는 임의의 표적 단백질일 수 있다. 연구에서 포함 선택 기준은 40-90세, BMI ≥ 30, 및 혈청 중성지방 ≥ 250 mg/dL이다. 연구에는 세 그룹의 대상체(n=15/그룹)가 포함된다. 대상체에게 식염수(그룹 1), GalNAc-siRNA(그룹 2), 또는 GalNAc-ASO(그룹 3)를 5회 매주 피하 주사한다. 이 실험에 사용되는 GalNAc 모이어티에는 본원에 기재된 GalNAc 모이어티가 포함될 수 있다.

[0501] siRNA 또는 ASO 서열은 배양 세포 또는 다른 실시예에서 설명한 실험에서 높은 활성을 보이는 선택 세트에서 가져와야 한다. 기준선과 연구 3주, 6주, 12주에 지질 및 혈당 측정을 위한 혈액 샘플을 수집하여 지질 함량, 혈청 포도당, 인슐린 민감도, 표적 단백질, 및 간과 신장 기능에 대해 분석한다.

[0502] GalNAc-siRNA(그룹 2)로 치료한 대상체와 GalNAc-ASO(그룹 3)로 치료한 대상체는 그룹 1(식염수)의 대상체와 비교하여 중성지방, 총 혈청 콜레스테롤 및 혈청 포도당의 감소, 뿐만 아니라 혈청 표적 단백질 수준 감소, 및 HDL 콜레스테롤 및 인슐린 민감도의 증가를 보일 것으로 예상된다.

[0503] **실시예 13: 올리고뉴클레오티드 합성**

[0504] RNAi 작용제(예를 들어, siRNA)는 올리고뉴클레오티드 합성에 사용되는 고체상에서 포스포아미다이트 기술에 따라 합성하였다. K&A 올리고뉴클레오티드 합성기를 사용하였다. 합성은 조절된 기공 유리(CPG, 500 Å 또는 600 Å, 미국 캘리포니아주 오션사이드 소재의 AM Chemicals에서 구입)로 만든 고체 지지체에서 수행하였다. 모든 2'-OMe 및 2'-F 포스포아미다이트는 Hongene Biotech(미국 캘리포니아주 유니언 시티 소재)에서 구입하였다. 모든 포스포아미다이트를 무수 아세토니트릴(100 mM)에 용해시키고 분자체(3 Å)를 첨가하였다. 5-벤질티오-1H-테트라졸(아세토니트릴 중 BTT, 250 mM) 또는 5-에틸티오-1H-테트라졸(아세토니트릴 중 ETT, 250 mM)을 활성제 용액으로 사용하였다. 커플링 시간은 9-18분(EmpGalNAc), 6분(2'OMe 및 2'F)이었다. 포스포로티오에이트 결합을 도입하기 위해, 무수 아세토니트릴 중 3-페닐 1,2,4-디티아졸린-5-온(POS, 미국 매사추세츠주 레오민스터 소재의 PolyOrg, Inc.에서 구입)의 100 mM 용액을 사용하였다.

[0505] 고체상 합성 후, 건조된 고체 지지체를 물 중 40 중량% 메틸아민과 28% 수산화암모늄 용액(Aldrich)의 1:1 부피 용액으로 30℃에서 2시간 동안 처리하였다. 용액을 증발시키고 고체 잔류물을 물에 재구성한 다음 TKSgel SuperQ-5PW 13μ 컬럼을 사용하여 음이온 교환 HPLC로 정제하였다. 완충액 A는 20 mM 트리스, 5 mM EDTA, pH 9.0이였고 20% 아세토니트릴을 함유하였으며 완충액 B는 완충액 A와 동일하지만 1 M 염화나트륨을 첨가하였다. 260 nm에서 UV 트레이스를 기록하였다. 적절한 분획을 모은 다음 Sephadex G-25 매질을 사용하여 염을 제거하였

다.

[0506] 등몰량의 센스 및 안티센스 가닥을 합하여 이중체를 제조하였다. 이중체 용액은 0.1×PBS(인산 완충 식염수, 1×, Gibco)에 제조하였다. 이중체 용액은 95℃에서 5분간 어닐링한 후 천천히 실온으로 냉각하였다. 이중체 농도는 0.1×PBS 중에 260 nm의 UV-Vis 분광기에서 용액 흡광도를 측정하여 결정하였다. 일부 실험의 경우, 변환 계수는 실험적으로 결정된 소광 계수로부터 계산하였다.

[0507] **실시예 14: GalNAc-접합된 siRNA 및 ASO를 사용한 생체 내 간세포 표적화**

[0508] 이 실험에서, 표적 mRNA를 표적화하는 siRNA 또는 ASO를 GalNAc 모이어티에 접합시키고 마우스(n = 5/그룹)에 투여하고, 마우스에 GalNAc가 접합되지 않은 siRNA 또는 ASO를 투여하는 대조 실험과 비교한다. 마우스는 2일 후에 희생시키고, 간은 동결시키고, 나중에 균질화하여 표적 mRNA 및 단백질 발현에 대해 테스트한다. GalNAc-접합된 siRNA 또는 ASO로 처리한 마우스의 간에서 표적 mRNA 또는 단백질 발현의 양을 정규화하고 GalNAc-접합되지 않은 siRNA 또는 ASO로 처리한 마우스의 간에서 GFP mRNA 또는 단백질 발현의 양과 비교한다. 이를 통해 GalNAc 모이어티의 간 표적화 능력을 결정할 수 있다. 여러 GalNAc 모이어티를 siRNA 또는 ASO에 접합하여 어떤 GalNAc 모이어티가 최적의 간 표적화를 야기하는지 비교할 수 있다. GalNAc 모이어티는 실시예 6에서 가장 높은 정도의 간세포 표적화를 보이는 것일 수 있다. 이 실험에서 테스트할 GalNAc 모이어티는 화합물 1 또는 화합물 2와 같은 본원에 기재된 GalNAc 모이어티일 수 있다.

[0509] **실시예 15: GalNAc-접합된 siRNA에 의한 마우스에서의 PLIN1 녹다운**

[0510] 예시 GalNAc 모이어티인 ETL17을 예시 표적 mRNA를 표적화하는 siRNA에 접합시켰다. 서열은 **표 2**에 제시한다. 표에서, Nf(예를 들어, Af, Cf, Gf, Tf, 또는 Uf)는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, n(예를 들어, a, c, g, t, 또는 u)은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. siRNA를 마우스에서 활성에 대해 테스트하였다.

[0511] 6 내지 8주령 암컷 마우스(C57Bl/6)에게 10 $\mu\ell$의 재조합 아데노 관련 바이러스 8(AAV8) 벡터(1.7 x $10E^{13}$개 게놈 사본/mL)를 제-14일에 후안와 경로로 주사하였다. 재조합 AAV8에는 AAV8 캡시드에 포장된 AAV2 백본의 인간 티록신 결합 글로불린 프로모터의 제어 하에 인간 PLIN1(NM_002666.5)의 서열이 포함되었다(AAV8-TBG-h-PLIN1). 제0일에, 감염된 마우스(n=4)에게 단일 100 μg 용량의 GalNAc-접합된 siRNA 또는 비히클 대조군으로서 PBS를 피하 주사하였다.

[0512] 피하 주사 후 제10일에 마우스를 안락사시키고 각각으로부터 간 샘플을 수집하고 처리할 때까지 RNAlater(ThermoFisher 카탈로그 번호 AM7020)에 넣었다. 5000 rpm으로 설정된 Percellys 24 조직 균질화기(Bertin Instruments)를 2회의 10초 주기로 사용하여 균질화 완충액(Maxwell RSC simplyRNA Tissue Kit)에서 간 조직을 균질화하여 간의 총 RNA를 준비하였다. 용해물로부터의 총 RNA를 Maxwell RSC 48 플랫폼(Promega Corporation)에서 제조업체의 권장 사항에 따라 정제하였다. cDNA 준비는 Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR, 카탈로그 번호 95048-500)를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 수행하였다. 간 PLIN1 mRNA의 상대적 수준은 인간 PLIN1(ThermoFisher, 분석 번호 Hs01106925_m1) 및 마우스 항존 유전자 PPIA(ThermoFisher, 분석 번호 Mm02342430_g1)에 대한 TaqMan 분석과 PerfeCTa® qPCR FastMix®, Low ROX™(VWR, 카탈로그 번호 101419-222)을 사용하여 QuantStudio™ 6 Pro 실시간 PCR 시스템에서 3회 중복하여 RT-qPCR을 통해 평가하였다. 데이터는 PBS를 투여받은 동물의 평균 PLIN1 mRNA 수준에 대해 정규화하였다. 결과는 **표 3**에 나타낸다. 테스트된 모든 siRNA는 PBS를 투여받은 마우스에 비해 제10일에 평균 간 PLIN1 mRNA를 감소시켰다. 이 데이터는 ETL17과 같은 GalNAc 모이어티에 접합된 siRNA가 간에서 표적 mRNA를 녹다운하는 데 유용하다는 것을 나타낸다.

[0513] [표 2]

예시 siRNA 서열

siRNA 명칭	서열 번호	GalNAc 모이어티를 포함하는 센스 가닥 서열 (5′-3′)	서열 번호	안티센스 가닥 서열 (5′-3′)
ETD01899	1	[ETL17]scaguuuuuAfaGfggacaccasusu	8	usGfsgUfgUfcCfcUfuAfaAfaAfcUfgsusu
ETD01900	2	[ETL17]suuuuuAfAfGfGfgAfcaccagaasusu	9	usUfscUfgGfuGfuCfcCfuUfaAfaAfasusu
ETD01901	3	[ETL17]suuuugaCfaCfaUfucuuagcasusu	10	usGfscUfaAfgAfaUfgUfgUfcAfaAfasusu
ETD01902	4	[ETL17]suugaCfaCfaUfuCfuuagcacasusu	11	usGfsuGfcUfaAfgAfaUfgUfgUfcAfasusu
ETD01903	5	[ETL17]sacauucuuAfGfcacugaacasusu	12	usGfsuUfcAfgUfgCfuAfaGfaAfuGfususu
ETD01904	6	[ETL17]sugcaUfagUfCfaCfucuuuugasusu	13	usCfsaAfaAfgAfgUfgAfcUfaUfgCfasusu
ETD01905	7	[ETL17]saacuaCfUfgCfaUfaauauggasusu	14	usCfscAfuAfuUfaUfgCfaGfuAfgUfususu

[0514]

[0515] [표 3]

마우스의 간에서 상대적 인간 PLIN1 mRNA 수준

그룹	n	치료	용량 (ug)	평균 PLIN1 mRNA (제 10 일의 그룹 1 에 대한 정규화)
1	4	PBS	0	1.00
2	4	ETD01899	100	0.79
3	4	ETD01900	100	0.30
4	4	ETD01901	100	0.37
5	4	ETD01902	100	0.24
6	4	ETD01903	100	0.83
7	4	ETD01904	100	0.58

[0516]

[0517] **실시예 16: GalNAc-접합된 siRNA에 의한 마우스에서의 MST1 녹다운**

[0518] 또 다른 예시 표적 mRNA를 표적화하는 siRNA에 ETL17을 접합시켰다. siRNA를 센스 가닥의 5' 말단에서 포스포로티오에이트 결합이 뒤따르는 GalNAc 리간드 ETL17에 부착시켰다. siRNA는 표 6에 기재한다. 표에서 Nf(예를 들어, Af, Cf, Gf, Tf, 또는 Uf)는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드이고, dN(예를 들어, dA, dC, dG, dT, 또는 dU)은 2' 데옥시 변형된 뉴클레오시드이고, n(예를 들어, a, c, g, t, 또는 u)은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다.

[0519] 6 내지 8주령 암컷 마우스(C57Bl/6)에 5 $\mu\ell$의 재조합 아데노 관련 바이러스 8(AAV8) 벡터(2.7 x $10E^{13}$개의 게놈 사본/mL)를 후안와 경로로 주사하였다. 재조합 AAV8에는 AAV8 캡시드에 포장된 AAV2 백본의 인간 티록신 결합 글로불린 프로모터의 제어 하에 인간 MST1 서열(NM_020998.4)의 오픈 리딩 프레임과 대부분의 3'UTR(AAV8-TBG-h-MST1)가 포함되었다. 감염 후 제13일에, 혈청을 수집하고 R&D(카탈로그 번호 DY352)의 Human MSP/MST1 DuoSet ELISA를 사용하여 각 마우스에서 인간 MSP 수준을 측정하였다. 완충액 및 용액을 위한 모든 시약 준비에 관하여 제조업체의 지침을 따랐다. 모든 테스트 샘플에 1:50의 혈청 샘플 희석액을 사용하였다. 키트에 포함된 재조합 MSP를 사용하여 10,000 pg/mL에서 0 pg/mL까지의 표준 곡선을 만들었다. 플레이트의 광학 밀도는 PerkinElmer Envision Multimode Plate Reader를 사용하여 450 nm에서 판독하였다. 각 마우스 혈청 샘플의 MSP 농도는 최소 제곱법(Prism 버전 9, Software MacKiev)을 사용한 보간법에 의한 표준 곡선에서 계산하였다.

[0520] 마우스를 그룹(n=3)이 유사한 혈청 수준의 MSP를 갖도록 그룹을 할당한 다음, 단일 60 μg 용량의 GalNAc-접합된 siRNA 또는 비히클 대조군으로서 PBS를 피하 주사하였다. 주사 후 제0일, 제4일 및 제12일에, 혈청을 수집하여 상기한 방법을 사용하여 ELISA로 혈청 MSP 농도를 평가하였다. 각 시점에서 MSP 혈청 농도는 각 개별 마우스의 제0일 샘플에서 MSP 수준에 비례하여 만들었다. 결과는 **표 4**에 나타낸다. 이 데이터는 ETL17과 같은 GalNAc 모이어티에 접합된 siRNA가 간에서 추가 표적 mRNA가 분비하는 단백질을 녹아웃하는 데 유용하다는 것을 나타낸다.

[0521] 제12일에 마우스를 희생시키고 각각으로부터 간 샘플을 수집하여 처리할 때까지 RNAlater(ThermoFisher 카탈로그 번호 AM7020)에 넣었다. 5000 rpm으로 설정된 Percellys 24 조직 균질화기(Bertin Instruments)를 2회의 10초 주기로 사용하여 간 조직을 균질화 완충액(Maxwell RSC simplyRNA Tissue Kit)에서 균질화하여 간의 총 RNA를 준비하였다. 용해물로부터의 총 RNA를 Maxwell RSC 48 플랫폼(Promega Corporation)에서 제조업체의 권장 사항에 따라 정제하였다. cDNA 준비는 Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR, 카탈로그 번호 95048-500)를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 수행하였다. 간 MST1 mRNA의 상대적 수준은 인간 MST1(ThermoFisher, 분석 번호 Hs00360684_m1) 및 마우스 항존 유전자 PPIA(ThermoFisher, 분석 번호 Mm02342430_g1)에 대한 TaqMan 분석 및 PerfeCTa® qPCR FastMix®, Low ROX™(VWR, 카탈로그 번호 101419-222)을 사용하여 QuantStudio™ 6 Pro 실시간 PCR 시스템에서 3회 중복하여 RT-qPCR을 통해 평가하였다. 데이터는 PBS를 투여받은 동물의 수준에 대해 정규화하였다. 결과는 **표 5**에 나타낸다. 이러한 데이터는 ETL17과 같은 GalNAc 모이어티에 접합된 siRNA가 간에서 추가 표적 mRNA를 녹다운하는 데 유용하다는 것을 나타냈다.

[0522] [표 4]

AAV8-TBG-h-MST1 마우스에서 상대적 평균 혈청 인간 MSP 수준

그룹	n	치료	용량 (ug)	평균 혈청 인간 MSP (제 0 일 대비)		
				제 0 일	제 4 일	제 12 일
1	3	PBS		1.00	1.12	1.54
2	3	ETD01867	60	1.00	0.35	0.24
3	3	ETD01963	60	1.00	0.46	0.42
4	3	ETD01964	60	1.00	0.35	0.15
5	3	ETD01965	60	1.00	0.32	0.26
6	3	ETD01966	60	1.00	0.30	0.16
7	3	ETD01868	60	1.00	0.67	ND
8	3	ETD01967	60	1.00	0.41	0.27
9	3	ETD01968	60	1.00	0.53	0.30
10	3	ETD01969	60	1.00	0.68	0.45
11	3	ETD01970	60	1.00	0.51	0.59
12	3	ETD01971	60	1.00	0.60	0.42
13	3	ETD01972	60	1.00	0.24	0.17

[0523] ND, 결정되지 않음

[0524] [표 5]

AAV8-TBG-h-MST1 마우스의 간에서 상대적 인간 MST1 mRNA 수준

그룹	n	치료	용량 (ug)	평균 인간 MST1 mRNA (제 12 일의 그룹 1 대비)
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01867	60	0.40
3	3	ETD01963	60	0.76
4	3	ETD01964	60	0.60
5	3	ETD01965	60	0.25
6	3	ETD01966	60	0.33
7	3	ETD01868	60	0.28
8	3	ETD01967	60	0.07
9	3	ETD01968	60	0.32
10	3	ETD01969	60	0.15
11	3	ETD01970	60	0.24
12	3	ETD01971	60	0.31
13	3	ETD01972	60	0.08

[0525]

[0526] [표 6]

AAV8-TBG-h-MST1 마우스에서 활성에 대해 스크리닝된 siRNA

siRNA 명칭	서열 번호	GalNAc 모이어티를 포함하는 센스 가닥 서열(5′-3′)	서열 번호	안티센스 가닥 서열 (5′-3′)
ETD01867	43	[ETL17]sucuuGfucAfGfacau aaagcasusu	54	usGfscUfuUfaUfgUfcUfgAfcAfa Gfasusu
ETD01963	44	[ETL17]sucuuGfucAfGfacau aaagcasusu	55	usGfscuuUfaUfgUfcUfgAfcAfaG fasusu
ETD01964	45	[ETL17]sucuuGfucAfGfacau aaagcasusu	56	usGfscuuUfaugUfcUfgAfcAfaGf asusu
ETD01965	46	[ETL17]sucuuGfucAfGfacau aaagcasusu	57	usGfscUfuUfaUfgucUfgAfcAfaG fasusu
ETD01966	47	[ETL17]sucuuGfucAfGfacau aaagcasusu	58	usGfscUfuuAfugUfcUfgAfcAfa Gfasusu
ETD01967	48	[ETL17]suuguCfadGaCfaUfa aagccaasusu	59	usUfsgGfcUfuUfaUfgUfcUfgAfc Afasusu
ETD01968	49	[ETL17]suugucagaCfdAUfaa agccaasusu	60	usUfsgGfcUfuUfaUfgUfcUfgAfc Afasusu
ETD01969	50	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaa agccaasusu	61	usUfsggcUfuUfaUfgUfcUfgAfc Afasusu
ETD01970	51	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaa agccaasusu	62	usUfsgGfcUfuUfaugUfcUfgAfc Afasusu
ETD01971	52	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaa agccaasusu	63	usUfsggcUfuUfaugUfcUfgAfcAf asusu
ETD01972	53	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaa agccaasusu	64	usUfsggCfuuuaUfgUfcUfgAfcAf asusu

[0527]

[0528] **실시예 17: GalNAc-접합된 siRNA에 의한 마우스에서의 추가 표적 mRNA 녹다운**

[0529] 8주령 수컷 ICR 마우스(Invigo)의 3개 그룹(n=4/그룹)을 연구에 활용하였다. 연구 제0일에, 그룹 1 마우스에는 100 ㎕의 멸균 PBS를 피하 주사하였고, 그룹 2 마우스에는 100 ㎕의 멸균 PBS 중 60 ㎍의 siRNA 1811을 피하 주사하였고, 그룹 3 마우스에는 100 ㎕의 멸균 PBS 중 200 ㎍의 siRNA 1818을 피하 주사하였다. 연구 제14일에, 모든 그룹의 동물을 마취한 후 안락사시켰다. 모든 동물로부터 간 샘플을 수집하여 RNAlater™ 안정화 용액(Thermo Fisher, 카탈로그 번호 AM7020)에 넣었다. 5000 rpm으로 설정된 Percellys 24 조직 균질화기(Bertin Instruments)에서 2회의 10초 주기로 Soft Tissue Homogenizing Kit CK14(Bertin Instruments, 카탈로그 번호 P000933-LYSK0-A)를 사용하여 간 샘플을 균질화 완충액(Maxwell RSC simplyRNA Tissue Kit)에서 처리하였다. 간 용해물로부터의 총 RNA를 Maxwell RSC 48 플랫폼(Promega Corporation)에서 제조업체의 권장 사항에 따라 정제하였다. 각 간 샘플에서 유전자 A mRNA의 상대적 수준은 마우스 Gene A 및 마우스 항존 유전자 PPIA에 대한 TaqMan 분석을 사용하여 QuantStudio 6 Pro 기기(Applied Biosystems)에서 RT-qPCR을 통해 평가한 다음, 델타-델타 Ct 방법을 사용하여 대조군 마우스(그룹 1)의 평균값에 대해 정규화하였다.

[0530] 이 실시예에서, 추가 GalNAc 모이어티(ETL1)를 ETL17과 비교하였다. 간 mRNA 분석 결과는 **표 7**에 나타낸다. PBS를 주사한 마우스(그룹 1)와 비교했을 때, ETL1-표적화 siRNA(ETD01811, 그룹 2)로 치료한 동물은 78%의 상대적 녹다운을 보인 반면, ETL17-표적화 siRNA(siRNA 1818, 그룹 3)는 간 유전자 A mRNA 수준의 83% 녹다운을 보였다. 따라서, 본원에 기재된 GalNAc 모이어티를 갖는 화합물은 표적 mRNA와 같은 표적을 녹다운하는 데 있어서 또 다른 GalNAc 모이어티에 비해 우수하거나 적어도 동등하게 효과적일 수 있다.

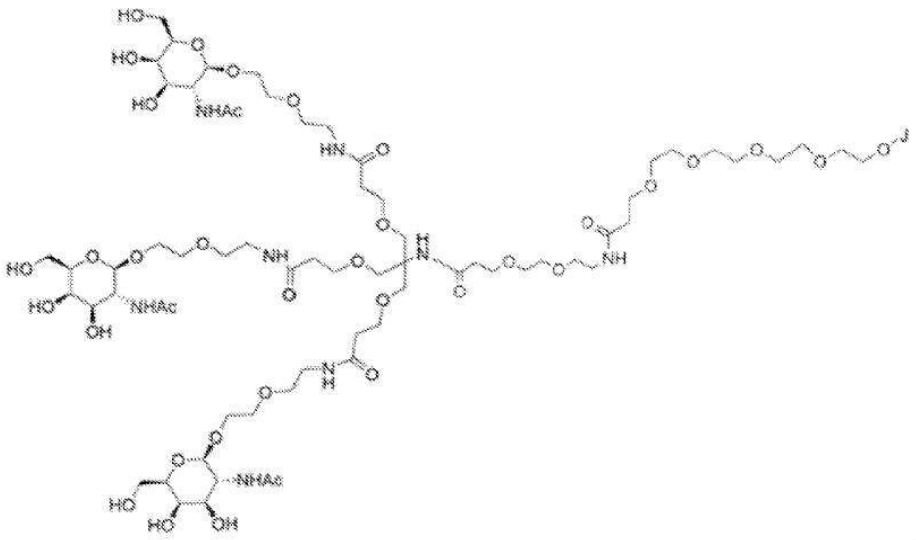
[0531] [표 7]

유전자 A를 표적화하는 siRNA로 치료한 마우스의 간에서 제 14 일 유전자 A mRNA 수준

그룹 #	치료	평균
1	PBS	1.00
2	siRNA 1811 (대조군 GalNAc ETL1 포함)	0.22
3	siRNA 1818 (ETL17 포함)	0.17

[0532]

[0533] ETL1은 아래에 나타내며, 여기서 J는 올리고뉴클레오티드에 대한 부착을 나타낸다:

[0534] 

[0535] **실시예 18. 비인간 영장류에서 *MST1* siRNA ETD01821, ETD01822, ETD01823 및 ETD01826의 활성 테스트**

[0536] 이 연구에 3-6kg 수컷 원숭이(Zhaoqing Chuangyao Biotechnology Co., Ltd 및 Guangzhou Xiannggguan Biotechnology Co., Ltd)의 4개 그룹(n=3/그룹)을 활용하였다.

[0537] 연구 제0일에, 그룹 1 시노몰구스 원숭이에는 PBS에 제제화된 siRNA 농도 25 mg/mL의 ETD01821의 단일 5 mg/kg 용량(0.2 mL 용량 부피/kg 체중)을 피하 주사하였고, 그룹 2 시노몰구스 원숭이에는 PBS에 제제화된 siRNA 농도 25 mg/mL의 ETD01822의 단일 5 mg/kg 용량(0.2 mL 용량 부피/kg 체중)을 주사하였고, 그룹 3 시노몰구스 원숭이에는 PBS에 제제화된 siRNA 농도 25 mg/mL의 ETD01823의 단일 5 mg/kg 용량(0.2 mL 용량 부피/kg 체중)을 주사하였고, 그룹 4 시노몰구스 원숭이에는 PBS에 제제화된 siRNA 농도 25 mg/mL의 ETD01826의 단일 5 mg/kg 용량(0.2 mL 용량 부피/kg 체중)을 주사하였다. siRNA 서열은 **표 8에** 나타내며, 여기서 "Nf"는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드, "n"은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다. 주사는 임상 증상으로 측정했을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다.

[0538] 투여 후 제65일에 죽은 채로 발견된 동물 번호 101을 제외하고 모든 시노몰구스 원숭이는 연구 기간 동안 비정상적인 임상 증상은 없었다. 부검 결과 사망 원인이었을 수 있는 심각한 위 천공이 발견되었다. 이는 시노몰구스 원숭이에서 자연적으로 발생할 수 있다.

[0539] 연구 제-8일, 제-1일, 제7일, 제14일, 제21일, 및 제28일에 체중을 기록하였다. 결과는 **표 9**에 나타낸다. 데이터는 그룹 1 내지 4의 동물이 체중에 의미 있는 변화가 없었음을 나타낸다.

[0540] 연구 제-8일, 제-2일, 제 7일, 제14일, 및 제28일에 항응고제가 없는 튜브에 혈액을 채취하고 혈청을 수집하였다. ALT, AST, ALP, TBIL, DBIL, GLU, GGT, TP, TG, CHOL, HDL, LDL, BUN 및 CREA를 포함하는 임상 화학 매개변수를 분석하였다. ETD01821, ETD01822, ETD01823, 또는 ETD01926으로 치료한 동물은 치료 전 연구 제-8일 및 연구 제-2일과 비교했을 때 연구 제7일에 시작하여 연구 제28일까지 ALT, AST, ALP, TBIL, DBIL, GLU, GGT, TP, TG, CHOL, HDL, LDL, BUN 및 CREA에서 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 임상 화학의 결과는 모든 siRNA가 전반적으로 내약성이 우수하다는 것을 나타냈다. 결과는 **표 10-14**에 나타낸다.

[0541] 연구 제-8일, 제-2일, 제7일, 제14일, 및 제28일에 약 1 mL의 전혈을 항응고제인 EDTA-K2가 들어 있는 튜브에 수집하였다. WBC, 호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, MPV, PCT 및 PDW를 포함한 혈액학 매개변수를 분석하였다. ETD01821, ETD01822, ETD01823, 또는 ETD01926으로 치료한 동물은 치료 전 연구 제-8일 및 연구 제-2일과 비교했을 때 연구 제7일에 시작하여 연구 제28일까지 이러한 혈액학 매개변수에 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 혈액학 분석의 결과는 모든 siRNA가 전반적으로 내약성이 우수하다는 것을 나타냈다. 결과는 **표 15-19**에 나타낸다.

[0542] 연구 제-8일, 제-2일, 제7일, 제14일, 제28일, 제42일, 제56일, 제70일, 제77일, 제84일, 제91일, 제98일 및 제105일에 항응고제가 없는 튜브에 혈액을 수집하고 혈청 대식세포 자극 단백질(MSP) 수준을 결정하기 위해 혈청을 수집하였다. 추가 혈청 샘플은 이후 시점, 즉 제42일, 제56일, 제70일, 제77일, 제84일, 제91일, 제98일 및 제105일에 채취하였다. 맞춤형 AlphaLISA 분석법(PerkinElmer)을 사용하여 원숭이 혈청 샘플에서 개별 대식

세포 자극 단백질(MSP) 농도를 평가하였다. 간략하게, 1x AlphaLISA HiBlock에 1:50으로 희석한 혈청 샘플 5 ㎕를 96웰 플레이트의 웰에 넣은 다음 5 ㎕의 4x 항-MSP 수용체 비드 용액을 첨가하였다. 실온에서 30분간 인큐베이션한 후, 5 ㎕의 4x 비오티닐화된 항-MSP 항체 용액을 첨가하고 플레이트를 실온에서 60분간 인큐베이션하였다. 다음으로, 5 ㎕의 4x 스트렙타비딘 공여 비드 용액을 첨가하고 플레이트를 실온에서 30분간 더 인큐베이션하였다. 플레이트를 Envision 2105 Multimode Plate Reader(PerkinElmer)에서 분석하였다. 재조합 인간 MSP(R&D Systems)를 사용하여 표준 곡선을 생성하였다. 각 시점에서 각 개체에 대한 MSP 혈청 농도는 제-2일과 제-8일의 해당 개체에 대한 MSP 혈청 농도의 평균과 비교하여 결정하였다. 그룹 평균 결과는 **표 20**에 나타내고 개별 값은 **표 21**에 나타낸다. MSP의 혈청 수준은 제7일에 시작하여 시험 물질로 치료한 후 모든 동물에서 감소하였으며 적어도 제28일까지 감소 상태를 유지하였다. ETD01821로 치료한 원숭이는 투여 전 수준에 비해 혈청 MSP 수준이 가장 크게 감소하였으며, 제105일까지 투여 전 수준에 비해 평균 혈청 MSP 수준이 감소하였다.

[0543] 연구 제-8일과 제28일에, 동물을 조레틸(1.5 - 5.0 mg/kg, i.m.)과 자일라진(0.5 - 2.0 mg/kg, i.m.)으로 마취하고 3-4mg의 간 생검을 수집하였다. 생검은 10 v/v RNAlater에 20초 동안 넣고 4℃에서 24시간 동안 보관한 다음 RNAlater™ 안정화 용액(Thermo Fisher, 카탈로그 번호 AM7020)을 제거하고 간 조직은 Empirico로 배송될 때까지 냉동고에 보관하였다. 제-2일 또는 제28일에 간 생검을 수집한 후 모든 동물에서 비정상적인 임상적 관찰은 없었다. 5000 rpm으로 설정된 Percellys 24 조직 균질화기(Bertin Instruments)에서 2회의 10초 주기로 Soft Tissue Homogenizing Kit CK14(Bertin Instruments, 카탈로그 번호 P000933-LYSK0-A)를 사용하여 간 샘플을 균질화 완충액(Maxwell RSC simplyRNA Tissue Kit)에서 처리하였다. 간 용해물로부터의 총 RNA를 Maxwell RSC 48 플랫폼(Promega Corporation)에서 제조업체의 권장 사항에 따라 정제하였다. cDNA 준비는 Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR, 카탈로그 번호 95048-500)를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 수행하였다. 간 MST1 mRNA의 상대적 수준은 PerfeCTa qPCR FastMix Reaction Mix(VWR)에서 마카카 파시쿨라리스(Macaca fascicularis) MST1(ThermoFisher, 분석 번호 Mf01117426_g1) 및 마카카 파시쿨라리스 항존 유전자 GAPDH(ThermoFisher, 분석 번호 Mf04392546_g1)에 대한 TaqMan 분석을 사용하여 3회 중복하여 RT-qPCR을 통해 이중 반응으로 평가하였다. 샘플은 QuantStudio™ 6 Pro 실시간 PCR 시스템에서 평가하였다. 델타-델타 Ct 방법을 사용하여 MST1 mRNA의 상대적 양을 계산하였다. 제-8일에 대비 그룹 평균 상대 MST1 mRNA 수준은 **표 22**에 나타낸다. AlphaLISA로 측정한 혈청 MSP 수준 감소와 일치하여, 5 mg/kg의 시험 물질 ETD01821, ETD01822, ETD01823 또는 ETD01826으로 치료한 결과, 투여 전 제-8일 수준에 비해 제28일의 MST1 mRNA의 간 수준이 감소하였다.

[0544] [표 8]

예시 siRNA 서열

siRNA 명칭	센스 가닥 서열 번호	GalNAc 모이어티를 포함하는 센스 가닥 서열 (5′-3′)	안티센스 가닥 서열 번호	안티센스 가닥 서열 (5′-3′)
ETD01821	15	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfg aauuauasusu	19	usAfsuAfaUfuCfcUfuCfcAfg GfaCfcsusu
ETD01822	16	[ETL17]sAfaCfuUfcUfudGuCf agaCfaUfaasusu	20	usUfsaUfgUfcUfgAfcAfaGfa AfgUfususu
ETD01823	17	[ETL17]scuucUfUfgUfCfagaca uaaaasusu	21	usUfsuUfaUfgUfcUfgAfcAfa GfaAfgsusu
ETD01826	18	[ETL17]scaaccAfGfGfAfGfug uaacauasusu	22	usAfsuGfuUfaCfaCfuCfcUfg GfuUfgsusu

[0545]

[0546] [표 9]

체중 (kg)

치료 그룹	동물 번호	성별	투여 전 및 투여 후 일수						
			-8	-1	0	7	14	21	28
G1: ETD01821	101	수컷	5.6	5.5	5.6	5.7	5.7	5.8	5.6
	102	수컷	6.0	6.0	6.0	5.9	6.1	6.2	6.1
	103	수컷	4.5	4.6	4.5	4.6	4.6	4.7	4.5
G2: ETD01822	201	수컷	6.5	6.5	6.5	6.6	6.5	6.5	6.5
	202	수컷	4.3	4.3	4.4	4.4	4.5	4.6	4.4
	203	수컷	5.5	5.5	5.6	5.6	5.6	5.4	5.6
G3: ETD01823	301	수컷	4.7	4.5	4.6	4.7	4.8	4.7	4.9
	302	수컷	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.7	4.5
	303	수컷	3.8	3.8	3.7	3.8	3.7	3.6	3.7
G4: ETD01826	401	수컷	3.7	3.6	3.7	3.8	3.7	3.8	3.7
	402	수컷	5.9	5.9	6.0	5.9	6.0	6.1	6.0
	403	수컷	4.5	4.6	4.6	4.6	4.5	4.5	4.6

[0547]

[0548] [표 10 ~ 표 21]

[표 10] 투여 전(제-8 일)의 개별 및 평균 임상 화학 매개변수 결과

치료 그룹		G1: ETD01821						G2: ETD01822					
동물 번호		101	102	103	평균	SD		201	202	203	평균	SD	
성별		수컷	수컷	수컷				수컷	수컷	수컷			
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C				SC1508015	SC1704115	SC1703011			
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	27.5	15.2	27.0	23.2	6.96		15.0	29.0	31.4	25.1	8.86	
	AST (U/L)	29.9	22.8	29.6	27.4	4.02		20.6	42.3	29.2	30.7	10.9	
	ALP (U/L)	530	228↓	667	475	224		209↓	473	675	453	234	
	TBIL (μmol/L)	1.54	1.37	1.28	1.40	0.13		1.04	1.68	2.06	1.59	0.52	
	DBIL (μmol/L)	0.11	0.53	0.46	0.37	0.23		0.17	0.38	0.36	0.30	0.12	
	GLU (mmol/L)	3.92	3.38	3.03	3.44	0.45		2.88	2.92	3.54	3.11	0.37	
	GGT (U/L)	102	76.2	91.4	89.8	12.8		71.0	69.4	64.2	68.2	3.57	
	TP (g/L)	73.4	68.2	70.2	70.6	2.60		64.4	69.1	67.8	67.1	2.40	
	TG (mmol/L)	0.96	0.37	0.78	0.70	0.30		0.31	0.22	0.55	0.36	0.17	
	BUN (mmol/L)	14.3	10.9	13.6	13.0	1.78		17.4	10.7	15.3	14.5	3.44	
	CREA (μmol/L)	75.2	64.9	71.5	70.5	5.22		76.9	67.2	76.7	73.6	5.54	
치료 그룹		G3: ETD01823						G4: ETD01826					
동물 번호		301	302	303	평균	SD		401	402	403	평균	SD	
성별		수컷	수컷	수컷				수컷	수컷	수컷			
동물 식별 번호		177695C	SC1704077	176313C				SC1708089	SC1604087	SC1703023			
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	41.2	35.4	26.5	34.4	7.40		19.6	32.4	12.0	21.3	10.31	
	AST (U/L)	33.4	32.5	29.2	31.7	2.21		28.2	28.0	28.7	28.3	0.36	
	ALP (U/L)	735	837	585	719	127		775	346	492	538	218	
	TBIL (μmol/L)	2.03	2.71	1.47	2.07	0.62		1.80	3.67	1.49	2.32	1.18	

[0549]

[0550]

	DBIL (μmol/L)	0.49	1.00	0.29	0.59	0.37	0.89	2.40	0.70	1.33	0.93
	GLU (mmol/L)	4.13	3.17	3.82	3.71	0.49	2.93	4.14	3.49	3.52	0.61
	GGT (U/L)	119	100	91.1	104	14.2	84.1	69.5	47.2	66.9	18.6
	TP (g/L)	64.5	60.5	67.3	64.1	3.41	62.5	61.2	50.3	58.0	6.68
	TG (mmol/L)	0.31	0.19	0.70	0.40	0.27	0.45	0.22	0.53	0.40	0.16
	BUN (mmol/L)	13.4	11.5	17.2	14.0	2.93	11.5	11.9	17.9	13.7	3.59
	CREA (μmol/L)	61.0	59.3	79.4	66.6	11.1	64.3	90.2	85.5	80.0	13.8

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다.

[표 11] 투여 전(제-2 일)의 개별 및 평균 임상 화학 매개변수 결과

치료 그룹		G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호		101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	34.4	23.3	45.4	34.4	11.1	21.0	31.5	33.4	28.6	6.68
	AST (U/L)	20.9	20.3	44.7	28.6	13.9	20.1	30.0	34.0	28.0	7.16
	ALP (U/L)	477	251↓	634	454	192	279↓	489	630	466	177
	TBIL (μmol/L)	1.83	1.48	1.07	1.46	0.38	1.52	2.07	2.69	2.09	0.59
	DBIL (μmol/L)	0.26	0.05	0.02	0.11	0.13	0.01	0.38	0.58	0.32	0.29
	GLU (mmol/L)	3.31	3.56	3.41	3.43	0.13	4.40	3.15	3.45	3.67	0.65
	GGT (U/L)	104	79.4	97.2	93.6	12.7	98.2	70.2	68.7	79.0	16.6
	TP (g/L)	79.9	74.9	77.0	77.3	2.53	79.3	76.6	77.2	77.7	1.43
	TG (mmol/L)	0.73	0.47	1.48	0.89	0.52	0.47	0.24	0.47	0.39	0.13
	BUN (mmol/L)	13.8	11.9	13.9	13.2	1.12	14.1	11.1	15.4	13.5	2.22
	CREA (μmol/L)	85.4	70.8	66.1	74.1	10.1	86.5	63.3	81.4	77.1	12.2
치료 그룹		G3: ETD01823					G4: ETD01826				

[0551]

동물 번호		301	302	303	평균	SD	401	402	403	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		177695C	SC1704077	176313C			SC1708089	SC1604087	SC1703023		
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	32.6	42.6	38.3	37.8	5.02	24.5	42.5	11.9	26.3	15.4
	AST (U/L)	28.7	30.9	33.0	30.9	2.15	25.7	31.7	24.1	27.2	4.01
	ALP (U/L)	679	821	580	693	121	762	478	427	556	180
	TBIL (μmol/L)	2.89	2.74	2.33	2.65	0.29	2.15	1.89	0.74	1.59	0.75
	DBIL (μmol/L)	0.72	0.39	0.69	0.60	0.18	0.51	0.21	----	0.36	0.21
	GLU (mmol/L)	3.50	3.76	3.85	3.70	0.18	3.98	6.44	4.04	4.82	1.40
	GGT (U/L)	116	100	96.9	104	10.0	86.4	86.3	50.6	74.4	20.6
	TP (g/L)	70.8	65.4	71.5	69.2	3.31	67.9	75.8	52.7	65.5	11.7
	TG (mmol/L)	0.32	0.24	0.39	0.32	0.08	0.48	0.32	1.08	0.63	0.40
	BUN (mmol/L)	12.7	10.3	17.5	13.5	3.66	12.6	11.9	16.0	13.5	2.16
	CREA (μmol/L)	60.1	57.7	74.6	64.1	9.14	63.0	106	69.8	79.5	22.9

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다. '----'는 농도가 낮아 일부 샘플의 DBIL을 검출할 수 없음을 의미한다.

[표 12] 투여 후 제 7 일의 개별 및 평균 임상 화학 매개변수 결과

치료 그룹		G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호		101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	32.5	22.7	38.2	31.1	7.84	19.9	36.2	28.7	28.3	8.16
	AST (U/L)	22.3	20.0	32.1	24.8	6.43	16.4	34.2	25.4	25.3	8.90
	ALP (U/L)	453	276↓	749	493	239	272↓	535	628	479	185
	TBIL (μmol/L)	1.56	1.50	1.92	1.66	0.23	1.66	2.22	2.11	2.00	0.30
	DBIL (μmol/L)	0.09	----	0.30	0.20	0.15	0.58	----	0.97	0.78	0.28

공개특허 10-2025-0006359

[0552]

	GLU (mmol/L)	3.69	3.91	3.83	3.81	0.11	4.49	4.53	4.32	4.45	0.11
	GGT (U/L)	104	78.4	103	95.1	14.4	90.8	71.2	64.5	75.5	13.7
	TP (g/L)	82.8	78.8	82.8	81.4	2.30	76.1	80.8	76.5	77.8	2.58
	TG (mmol/L)	0.64	0.59	0.81	0.68	0.12	0.30	0.34	0.65	0.43	0.19
	BUN (mmol/L)	14.1	10.5	13.9	12.8	2.02	11.8	11.2	14.2	12.4	1.58
	CREA (μmol/L)	82.1	68.0	62.8	71.0	9.99	85.0	67.7	76.9	76.5	8.66
치료 그룹		G3: ETD01823					G4: ETD01826				
동물 번호		301	302	303	평균	SD	401	402	403	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		177695C	SC1704077	176313C			SC1708089	SC1604087	SC1703023		
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	29.9	41.6	30.7	34.1	6.54	23.0	49.4	15.1	29.2	18.0
	AST (U/L)	28.0	29.6	26.2	27.9	1.70	24.5	28.2	21.4	24.7	3.40
	ALP (U/L)	806	776	570	718	129	659	510	433	534	115
	TBIL (μmol/L)	2.70	1.91	1.79	2.13	0.49	2.15	2.29	1.61	2.02	0.36
	DBIL (μmol/L)	0.39	0.81	0.61	0.60	0.21	0.30	0.31	0.60	0.40	0.17
	GLU (mmol/L)	3.93	4.27	3.86	4.02	0.22	3.64	4.60	4.41	4.22	0.51
	GGT (U/L)	129	96.2	87.0	103.9	21.8	82.0	94.0	55.9	77.3	19.5
	TP (g/L)	75.2	66.4	73.4	71.7	4.67	71.4	83.0	58.6	71.0	12.2
	TG (mmol/L)	0.36	0.37	0.47	0.40	0.06	0.47	0.27	0.46	0.40	0.11
	BUN (mmol/L)	11.7	10.2	18.7	13.6	4.52	13.7	13.6	14.0	13.8	0.19
	CREA (μmol/L)	65.8	55.4	70.7	64.0	7.81	60.9	101	75.6	79.0	20.0

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다. '----'는 농도가 낮아 일부 샘플의 DBIL을 검출할 수 없음을 의미한다.

[표 13] 투여 후 제 14 일의 개별 및 평균 임상 화학 매개변수 결과

치료 그룹	G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호	101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD

[0553]

성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	37.0	25.4	66.9	43.1	21.4	20.0	30.4	29.1	26.5	5.67
	AST (U/L)	26.0	20.5	178	74.9	89.6	18.2	26.1	25.5	23.3	4.40
	ALP (U/L)	557	275↓	781	538	254	298↓	509	630	479	168
	TBIL (μmol/L)	1.60	1.74	1.82	1.72	0.11	1.73	1.88	2.18	1.93	0.23
	DBIL (μmol/L)	----	0.28	----	0.28	0.00	----	0.40	0.73	0.57	0.23
	GLU (mmol/L)	3.32	3.50	5.43	4.08	1.17	4.57	3.52	4.01	4.03	0.53
	GGT (U/L)	118	76.7	101	98.6	20.8	102	66.3	63.3	77.1	21.4
	TP (g/L)	88.7	76.8	83.9	83.1	5.97	80.2	79.4	75.2	78.3	2.69
	TG (mmol/L)	1.09	0.53	0.60	0.74	0.31	0.32	0.24	0.65	0.40	0.22
	BUN (mmol/L)	14.0	10.1	16.5	13.5	3.25	15.9	11.7	13.3	13.6	2.13
	CREA (μmol/L)	98.9	67.8	69.1	78.6	17.6	95.2	69.8	78.7	81.2	12.9
치료 그룹		G3: ETD01823					G4: ETD01826				
동물 번호		301	302	303	평균	SD	401	402	403	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		177695C	SC1704077	176313C			SC1708089	SC1604087	SC1703023		
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	34.6	47.0	23.1	34.9	12.0	22.1	16.0	46.3	28.1	16.0
	AST (U/L)	26.3	30.7	25.0	27.3	2.99	29.1	29.6	27.9	28.9	0.87
	ALP (U/L)	782	864	569	738	153	679	467	469	538	122
	TBIL (μmol/L)	1.92	2.66	1.63	2.07	0.53	1.43	0.88	1.78	1.36	0.45
	DBIL (μmol/L)	0.37	0.65	0.46	0.49	0.14	0.27	----	0.22	0.25	0.04
	GLU (mmol/L)	3.59	3.70	4.04	3.78	0.23	3.29	4.64	4.18	4.04	0.69
	GGT (U/L)	128	101	96.4	108	17.1	75.1	54.3	83.7	71.0	15.1
	TP (g/L)	71.2	67.8	71.7	70.2	2.13	65.1	53.6	73.5	64.1	9.99
	TG (mmol/L)	0.38	0.30	0.59	0.42	0.15	0.56	0.78	0.26↓	0.53	0.26

[0554]

	BUN (mmol/L)	12.3	10.3	15.9	12.8	2.82	13.1	18.1	13.7	15.0	2.78
	CREA (μmol/L)	66.1	61.7	74.8	67.5	6.67	65.1	92.2	100	85.8	18.3

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다. '----'는 농도가 낮아 일부 샘플의 DBIL을 검출할 수 없음을 의미한다.

[표 14] 투여 후 제 28 일의 개별 및 평균 임상 화학 매개변수 결과

치료 그룹		G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호		101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	34.8	22.1	45.3	34.1	11.6	33.5	45.4	48.8	42.6	8.03
	AST (U/L)	30.1	30.4	35.0	31.8	2.75	25.8	42.4	51.9	40.0	13.2
	ALP (U/L)	364	216↓	503	361	144	226↓	467	634	442	205
	TBIL (μmol/L)	1.17	1.33	1.15	1.22	0.10	1.72	1.08	1.09	1.30	0.37
	DBIL (μmol/L)	0.10	0.33	0.28	0.24	0.12	0.29	----	----	0.29	0.00
	GLU (mmol/L)	3.06	2.97	3.04	3.02	0.05	4.56	3.79	4.61	4.32	0.46
	GGT (U/L)	87.8	66.5	79.8	78.0	10.7	86.6	63.9	62.3	70.9	13.6
	TP (g/L)	72.3	72.4	71.7	72.1	0.36	82.4	74.7	72.4	76.5	5.23
	TG (mmol/L)	0.79	0.43	0.62	0.61	0.18	0.41	0.13	0.40	0.31	0.16
	BUN (mmol/L)	18.2	14.1	15.9	16.1	2.05	16.1	11.4	15.5	14.3	2.54
	CREA (μmol/L)	75.0	63.0	65.9	68.0	6.26	89.3	60.3	76.9	75.5	14.6
치료 그룹		G3: ETD01823					G4: ETD01826				
동물 번호		301	302	303	평균	SD	401	402	403	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		177695C	SC1704077	176313C			SC1708089	SC1604087	SC1703023		
매개변수 (단위)	ALT (U/L)	23.9	34.3	28.4	28.9	5.22	22.8	40.5	24.4	29.2	9.79
	AST (U/L)	24.5	43.1	27.1	31.6	10.1	31.5	30.3	34.6	32.1	2.22

[0555]

	ALP (U/L)	193	447	563	401	189	570	344	382	432	121
	TBIL (μmol/L)	1.53	1.69	1.30	1.51	0.20	1.37	0.96	0.58	0.97	0.40
	DBIL (μmol/L)	0.45	0.37	0.56	0.46	0.10	----	0.05	----	0.05	0.00
	GLU (mmol/L)	3.83	3.21	3.30	3.45	0.34	2.97	5.57	4.58	4.37	1.31
	GGT (U/L)	77.2	65.3	59.2	67.2	9.13	73.5	75.9	53.8	67.7	12.1
	TP (g/L)	73.5	73.7	68.1	71.7	3.17	65.0	62.4	58.1	61.8	3.48
	TG (mmol/L)	0.28	0.17	0.42	0.29	0.13	0.54	0.15	0.36	0.35	0.20
	BUN (mmol/L)	16.0	11.2	14.9	14.0	2.53	14.8	16.9	16.2	16.0	1.05
	CREA (μmol/L)	86.3	55.1	74.3	71.9	15.7	62.4	96.8	62.2	73.8	19.9

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다. '----' 는 농도가 낮아 일부 샘플의 DBIL 을 검출할 수 없음을 의미한다.

[표 15] 투여 전(제-8 일)의 개별 및 평균 혈액학 결과

치료 그룹		G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호		101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		
매개변수 (단위)	WBC ($x10^9$ /L)	10.4	7.99	8.57	8.99	1.26	6.69	10.4	17.4	11.5	5.43
	절대 호중구 수($x10^9$ /L)	3.14	2.59	1.33	2.35	0.93	2.52	2.97	3.13	2.87	0.32
	절대 림프구 수($x10^9$ /L)	6.55	4.82	6.61	5.99	1.02	3.76	6.77	13.48	8.00	4.98
	절대 단핵구 수($x10^9$/L)	0.65	0.48	0.46	0.53	0.10	0.31	0.59	0.66	0.52	0.19
	절대 호산구 수($x10^9$/L)	0.07	0.10	0.17	0.11	0.05	0.10	0.04	0.10	0.08	0.03
	절대 호염기구 수($x10^9$/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	%호중구 (%)	30.1	32.4	15.6	26.0	9.11	37.6	28.6	18.0	28.1	9.81
	%림프구 (%)	63.0	60.4	77.0	66.8	8.93	56.2	65.3	77.6	66.4	10.7
	%단핵구 (%)	6.20	6.00	5.40	5.87	0.42	4.70	5.70	3.80	4.73	0.95
	%호산구 (%)	0.70	1.20	2.00	1.30	0.66	1.50	0.40	0.60	0.83	0.59

	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	RBC (x10^{12}/L)	5.43	5.48	5.35	5.42	0.07	5.01	5.33	5.29	5.21	0.17							
	HGB (g/L)	135	134	124	131	6.08	126	128	131	128	2.52							
	HCT (%)	45.2	43.5	40.4	43.0	2.43	41.0	42.1	42.5	41.9	0.78							
	MCV (fL)	83.3	79.5	75.6	79.5	3.85	82.0	79.1	80.4	80.5	1.45							
	MCH (pg)	24.8	24.4	23.2	24.1	0.83	25.2	24.1	24.9	24.7	0.57							
	MCHC (g/L)	298	307	307	304	5.20	308	304	309	307	2.65							
	RDW-SD (fL)	37.1	43.6	38.8	39.8	3.37	41.2	36.7	36.9	38.3	2.54							
	RDW-CV (%)	12.2	15.1	14.1	13.8	1.47	13.7	12.7	12.6	13.0	0.61							
	PLT (x10^{9}/L)	380	371	247↓	333	74.3	361	301	285	316	40.1							
	MPV (fL)	13.1	12.5	9.60	11.7	1.87	11.6	14.2	12.4	12.7	1.33							
	PCT (%)	0.50	0.46	0.24↓	0.40	0.14	0.42	0.43	0.36	0.40	0.04							
	PDW (fL)	15.5	15.0	15.4	15.3	0.26	14.9	15.6	15.3	15.3	0.35							
	치료 그룹	G3: ETD01823					G4: ETD01826											
	동물 번호	301	302	303	평균		SD	401	402	403	평균		SD					
	성별	수컷	수컷	수컷				수컷	수컷	수컷								
	동물 식별 번호	177695C	SC1704077	176313C				SC1708089	SC1604087	SC1703023								
매개변수 (단위)	WBC (x10^{9}/L)	13.9	9.37	8.40	10.6	2.93		9.50	5.65↓	15.8	10.3	5.13						
	절대 호중구 수(x10^{9}/L)	1.19	2.31	1.82	1.77	0.56		3.72	1.04↓	6.22	3.66	2.59						
	절대 림프구 수(x10^{9}/L)	11.3	6.45	6.09	7.96	2.93		5.09	4.13	8.76	5.99	2.44						
	절대 단핵구 수(x10^{9}/L)	1.28	0.53	0.29	0.70	0.52		0.55	0.38	0.57	0.50	0.10						
	절대 호산구 수(x10^{9}/L)	0.09	0.08	0.20	0.12	0.07		0.14	0.10	0.26	0.17	0.08						
	절대 호염기구 수(x10^{9}/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.01	0.00	0.01						
	%호중구 (%)	8.6	24.7	21.6	18.3	8.54		39.2	18.5	39.3	32.3	12.0						
	%림프구 (%)	81.5	68.9	72.6	74.3	6.48		53.5	72.9	55.4	60.6	10.7						
	%단핵구 (%)	9.20	5.60	3.40	6.07	2.93		5.80	6.80	3.60	5.40	1.64						

[0556]

[0557]

	%호산구 (%)	0.70	0.80	2.40	1.30	0.95	1.50	1.80	1.70	1.67	0.15
	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	RBC ($x10^{12}$/L)	5.36	5.61	5.07	5.35	0.27	5.29	5.09	5.39	5.26	0.15
	HGB (g/L)	130	137	114	127	11.8	129	122	133	128	5.57
	HCT (%)	43.6	43.3	37.3	41.4	3.55	42.2	40.3	43.3	41.9	1.52
	MCV (fL)	81.3	77.3	73.6	77.4	3.85	79.6	79.2	80.3	79.7	0.56
	MCH (pg)	24.2	24.5	22.6	23.8	1.02	24.3	24.1	24.6	24.3	0.25
	MCHC (g/L)	298	316	307	307	9.00	305	304	306	305	1.00
	RDW-SD (fL)	41.1	38.9	36.5	38.8	2.30	36.9	40.2	40.3	39.1	1.93
	RDW-CV (%)	13.8	13.8	13.6	13.7	0.12	12.7	14.0	13.8	13.5	0.70
	PLT ($x10^9$/L)	372	307	229↓	303	71.6	339	201↓	398	313	101
	MPV (fL)	11.1	11.9	14.4	12.5	1.72	13.1	14.2	10.3	12.5	2.01
	PCT (%)	0.41	0.37	0.33	0.37	0.04	0.44	0.29↓	0.41	0.38	0.08
	PDW (fL)	15.5	15.3	15.8	15.5	0.25	15.5	15.6	15.3	15.5	0.15

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다.

[표 16] 투여 전(제-2 일)의 개별 및 평균 혈액학 결과

치료 그룹		G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호		101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		
매개변수 (단위)	WBC ($x10^9$ /L)	8.98	14.8	15.4	13.1	3.55	7.48	13.5	19.3	13.4	5.90
	절대 호중구 수($x10^9$ /L)	3.44	6.07	5.05	4.85	1.33	3.20	4.94	4.64	4.26	0.93
	절대 림프구 수($x10^9$ /L)	4.69	7.74	9.41	7.28	2.39	3.80	7.46	13.62	8.29	4.96
	절대 단핵구 수($x10^9$/L)	0.76	0.76	0.75	0.76	0.01	0.41	0.99	0.96	0.79	0.33
	절대 호산구 수($x10^9$/L)	0.09	0.20	0.22	0.17	0.07	0.07	0.08	0.05	0.07	0.02

[0558]

	절대 호염기구 수(x10^9/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	%호중구 (%)	38.3	41.1	32.7	37.4	4.28	42.8	36.7	24.1	34.5	9.54
	%림프구 (%)	52.3	52.4	61.1	55.3	5.05	50.9	55.3	70.6	58.9	10.3
	%단핵구 (%)	8.40	5.20	4.80	6.13	1.97	5.40	7.40	5.00	5.93	1.29
	%호산구 (%)	1.00	1.30	1.40	1.23	0.21	0.90	0.60	0.30	0.60	0.30
	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	RBC (x10^{12}/L)	5.63	5.70	5.95	5.76	0.17	5.68	5.75	5.54	5.66	0.11
	HGB (g/L)	142	144	140	142	2.00	145	143	141	143	2.00
	HCT (%)	47.1	46.1	45.4	46.2	0.85	47.2	45.9	44.9	46.0	1.15
	MCV (fL)	83.7	80.8	76.3	80.3	3.73	83.1	79.8	81.1	81.3	1.66
	MCH (pg)	25.2	25.2	23.5	24.6	0.98	25.5	24.8	25.4	25.2	0.38
	MCHC (g/L)	301	312	308	307	5.57	307	311	313	310	3.06
	RDW-SD (fL)	36.7	43.3	38.8	39.6	3.37	41.1	37.1	36.9	38.4	2.37
	RDW-CV (%)	12.1	14.7	13.9	13.6	1.33	13.6	12.7	12.6	13.0	0.55
	PLT (x10^9/L)	468	258	292	339	113	346	354	343	348	5.7
	MPV (fL)	11.0	13.5	11.0	11.8	1.44	12.0	13.1	11.5	12.2	0.82
	PCT (%)	0.51	0.35	0.32	0.39	0.10	0.42	0.47	0.40	0.43	0.04
	PDW (fL)	15.1	15.6	15.4	15.4	0.25	15.6	15.7	15.4	15.6	0.15
치료 그룹		G3: ETD01823					G4: ETD01826				
동물 번호		301	302	303	평균	SD	401	402	403	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		177695C	SC1704077	176313C			SC1708089	SC1604087	SC1703023		
매개변수 (단위)	WBC (x10^9/L)	10.9	12.0	12.1	11.7	0.70	11.4	9.31	19.0	13.2	5.13
	절대 호중구 수(x10^9/L)	1.34	2.94	3.64	2.64	1.18	3.68	1.59	7.33	4.20	2.91
	절대 림프구 수(x10^9/L)	8.59	8.05	7.86	8.17	0.38	6.76	6.87	10.76	8.13	2.28
	절대 단핵구 수(x10^9/L)	0.86	0.87	0.38	0.70	0.28	0.66	0.70	0.51	0.62	0.10

[0559]

	절대 호산구 수(x10^9/L)	0.06	0.12	0.25	0.14	0.10	0.27	0.14	0.44	0.28	0.15
	절대 호염기구 수(x10^9/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01
	%호중구 (%)	12.3	24.6	30.0	22.3	9.07	32.4	17.1	38.5	29.3	11.0
	%림프구 (%)	79.2	67.2	64.8	70.4	7.71	59.4	73.8	56.5	63.2	9.27
	%단핵구 (%)	7.90	7.20	3.20	6.10	2.54	5.80	7.50	2.70	5.33	2.43
	%호산구 (%)	0.60	1.00	2.00	1.20	0.72	2.40	1.50	2.30	2.07	0.49
	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.03	0.06
	RBC (x10^{12}/L)	5.41	5.86	5.34	5.54	0.28	5.69	5.76	5.19	5.55	0.31
	HGB (g/L)	132	144	122	133	11.0	140	141	126	136	8.39
	HCT (%)	44.1	45.4	39.6	43.0	3.04	45.5	46.0	41.6	44.4	2.41
	MCV (fL)	81.5	77.5	74.2	77.7	3.66	80.0	79.9	80.1	80.0	0.10
	MCH (pg)	24.5	24.5	22.9	24.0	0.92	24.6	24.5	24.2	24.4	0.21
	MCHC (g/L)	300	317	309	309	8.50	308	306	302	305	3.06
	RDW-SD (fL)	41.5	39.1	37.7	39.4	1.92	36.7	40.2	38.9	38.6	1.77
	RDW-CV (%)	14.0	13.9	13.9	13.9	0.06	12.6	13.9	13.4	13.3	0.66
	PLT (x10^9/L)	379	349	237↓	322	74.8	445	302	393	380	72.4
	MPV (fL)	11.4	11.6	15.4	12.8	2.25	11.9	15.5	11.0	12.8	2.38
	PCT (%)	0.43	0.41	0.37	0.40	0.03	0.53	0.47	0.43	0.48	0.05
	PDW (fL)	16.0	15.1	15.9	15.7	0.49	15.7	15.5	15.9	15.7	0.20

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다.

[표 17] 투여 후 제 7 일의 개별 및 평균 혈액학 결과

치료 그룹	G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호	101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD
성별	수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호	SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		

공개특허 10-2025-0006359

[0560]

매개변수 (단위)	WBC ($x10^9$/L)	8.52	13.8	11.5	11.3	2.67	8.62	12.3	17.4	12.8	4.43			
	절대 호중구 수($x10^9$/L)	2.00	4.12	2.54	2.89	1.10	4.27	3.44	3.85	3.85	0.42			
	절대 림프구 수($x10^9$/L)	5.75	8.63	8.17	7.52	1.55	3.88	8.07	12.64	8.20	4.38			
	절대 단핵구 수($x10^9$/L)	0.64	0.70	0.61	0.65	0.05	0.43	0.68	0.87	0.66	0.22			
	절대 호산구 수($x10^9$/L)	0.13	0.39	0.21	0.24	0.13	0.04	0.06	0.08	0.06	0.02			
	절대 호염기구 수($x10^9$/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01			
	%호중구 (%)	23.4	29.7	22.1	25.1	4.06	49.5	28.1	22.1	33.2	14.4			
	%림프구 (%)	67.6	62.4	70.8	66.9	4.24	45.1	65.8	72.4	61.1	14.2			
	%단핵구 (%)	7.50	5.10	5.30	5.97	1.33	5.00	5.50	5.00	5.17	0.29			
	%호산구 (%)	1.50	2.80	1.80	2.03	0.68	0.40	0.50	0.50	0.47	0.06			
	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.03	0.06			
	RBC ($x10^{12}$/L)	5.49	5.70	6.24	5.81	0.39	5.75	6.04	5.54	5.78	0.25			
	HGB (g/L)	141	146	146	144	2.89	146	149	140	145	4.58			
	HCT (%)	46.2	46.5	47.7	46.8	0.79	47.2	49.0	45.0	47.1	2.00			
	MCV (fL)	84.0	81.5	76.4	80.6	3.87	82.2	81.1	81.3	81.5	0.59			
	MCH (pg)	25.6	25.7	23.5	24.9	1.24	25.4	24.6	25.3	25.1	0.44			
	MCHC (g/L)	305	315	307	309	5.29	309	303	311	308	4.16			
	RDW-SD (fL)	37.8	44.4	39.3	40.5	3.46	40.4	38.4	38.3	39.0	1.18			
	RDW-CV (%)	12.3	15.0	14.1	13.8	1.37	13.5	13.1	13.0	13.2	0.26			
	PLT ($x10^9$/L)	527	390	253↓	390	137	371	283	341	332	44.7			
	MPV (fL)	12.6	13.7	11.8	12.7	0.95	12.1	15.3	11.7	13.0	1.97			
	PCT (%)	0.67	0.54	0.30	0.50	0.19	0.45	0.43	0.40	0.43	0.02			
	PDW (fL)	15.4	15.3	15.8	15.5	0.26	15.3	15.4	15.4	15.4	0.06			
	치료 그룹	G3: ETD01823					G4: ETD01826							
	동물 번호	301	302	303	평균	SD	401	402	403	평균	SD			
	성별	수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷					

[0561]

동물 식별 번호		177695C	SC1704077	176313C			SC1708089	SC1604087	SC1703023		
매개변수 (단위)	WBC ($x10^9$ /L)	9.86	14.2	9.42	11.2	2.63	10.8	8.50	16.7	12.0	4.22
	절대 호중구 수($x10^9$ /L)	1.06	3.85	2.05	2.32	1.41	4.77	1.67	5.55	4.00	2.05
	절대 림프구 수($x10^9$ /L)	7.99	9.18	6.90	8.02	1.14	5.25	6.17	10.3	7.23	2.68
	절대 단핵구 수($x10^9$/L)	0.73	1.04	0.29	0.69	0.38	0.61	0.52	0.51	0.55	0.06
	절대 호산구 수($x10^9$/L)	0.08	0.11	0.18	0.12	0.05	0.21	0.14	0.35	0.23	0.11
	절대 호염기구 수($x10^9$/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	%호중구 (%)	10.8	27.1	21.7	19.9	8.30	44.0	19.6	33.3	32.3	12.2
	%림프구 (%)	81.0	64.8	73.3	73.0	8.10	48.4	72.7	61.6	60.9	12.2
	%단핵구 (%)	7.40	7.30	3.10	5.93	2.45	5.60	6.10	3.00	4.90	1.66
	%호산구 (%)	0.80	0.80	1.90	1.17	0.64	2.00	1.60	2.10	1.90	0.26
	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	RBC ($x10^{12}$/L)	5.74	5.42	5.58	5.58	0.16	5.59	6.15	5.62	5.79	0.32
	HGB (g/L)	143	133	130	135	6.81	141	151	136	143	7.64
	HCT (%)	46.9	42.1	41.0	43.3	3.14	45.0	49.2	45.0	46.4	2.42
	MCV (fL)	81.8	77.7	73.5	77.7	4.15	80.6	80.1	80.0	80.2	0.32
	MCH (pg)	24.9	24.5	23.3	24.2	0.83	25.3	24.6	24.2	24.7	0.56
	MCHC (g/L)	304	315	317	312	7.00	314	307	303	308	5.57
	RDW-SD (fL)	42.9	39.3	36.4	39.5	3.26	37.9	41.3	39.3	39.5	1.71
	RDW-CV (%)	14.4	13.9	13.6	14.0	0.40	12.9	14.2	13.5	13.5	0.65
	PLT ($x10^9$/L)	441	317	256↓	338	94.3	478	258↓	369	368	110
	MPV (fL)	10.7	12.5	15.0	12.7	2.16	12.2	15.6	11.5	13.1	2.19
	PCT (%)	0.47	0.40	0.39	0.42	0.05	0.59	0.40	0.42	0.47	0.10
	PDW (fL)	15.6	15.3	15.9	15.6	0.30	15.3	15.3	15.8	15.5	0.29

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다.

[0562]

[표 18] 투여 후 제 14 일의 개별 및 평균 혈액학 결과

치료 그룹		G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호		101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		
매개변수 (단위)	WBC ($x10^9$/L)	9.93	10.4	20.7	13.7	6.08	12.0	12.1	17.9	14.0	3.39
	절대 호중구 수($x10^9$/L)	1.82	3.09	13.5↑	6.13	6.40	7.15	2.75	3.78	4.56	2.30
	절대 림프구 수($x10^9$/L)	7.15	6.21	5.59	6.32	0.79	4.26	8.44	12.97	8.56	4.36
	절대 단핵구 수($x10^9$/L)	0.81	0.73	1.53	1.02	0.44	0.55	0.86	1.06	0.82	0.26
	절대 호산구 수($x10^9$/L)	0.14	0.35	0.07	0.19	0.15	0.04	0.05	0.11	0.07	0.04
	절대호염기구 수($x10^9$/L)	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01
	%호중구 (%)	18.3	29.8	65.2↑	37.8	24.4	59.6	22.7	21.1	34.5	21.8
	%림프구 (%)	72.1	59.7	27.1	53.0	23.2	35.5	69.8	72.4	59.2	20.6
	%단핵구 (%)	8.10	7.10	7.40	7.53	0.51	4.60	7.10	5.90	5.87	1.25
	%호산구 (%)	1.40	3.40	0.30	1.70	1.57	0.30	0.40	0.60	0.43	0.15
	%호염기구 (%)	0.10	0.00	0.00	0.03	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	RBC ($x10^{12}$/L)	5.99	5.33	6.52	5.95	0.60	5.84	6.02	5.39	5.75	0.32
	HGB (g/L)	152	140	157	150	8.74	151	151	138	147	7.51
	HCT (%)	50.1	44.1	49.3	47.8	3.26	49.3	48.5	44.3	47.4	2.69
	MCV (fL)	83.7	82.7	75.7	80.7	4.36	84.5	80.6	82.2	82.4	1.96
	MCH (pg)	25.4	26.3	24.1	25.3	1.11	25.9	25.0	25.7	25.5	0.47
	MCHC (g/L)	304	318	318	313	8.08	307	311	312	310	2.65
	RDW-SD (fL)	37.0	44.1	38.1	39.7	3.82	41.5	37.8	39.1	39.5	1.88
	RDW-CV (%)	12.2	14.6	13.9	13.6	1.23	13.5	12.9	13.2	13.2	0.30
	PLT ($x10^9$/L)	570	311	192↓	358	193	279	240	322	280	41.0
	MPV (fL)	12.3	13.8	11.80	12.6	1.04	12.8	15.0	11.80	13.2	1.64

공개특허 10-2025-0006359

	PCT (%)	0.70	0.43	0.23↓	0.45	0.24	0.36	0.36	0.38	0.37	0.01					
	PDW (fL)	14.9	15.5	15.9	15.4	0.50	15.8	15.7	15.6	15.7	0.10					
매개변수 (단위)	처료 그룹	G3: ETD01823					G4: ETD01826									
	동물 번호	301	302	303	평균	SD	401	402	403	평균	SD					
	성별	수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷							
	동물 식별 번호	177695C	SC1704077	176313C			SC1708089	SC1604087	SC1703023							
	WBC (x10^9/L)	9.24	12.1	10.0	10.4	1.45	10.3	7.73	16.9	11.7	4.74					
	절대 호중구 수(x10^9/L)	0.54↓	2.62	3.13	2.10	1.37	4.47	1.34	5.81	3.87	2.29					
	절대 림프구 수(x10^9/L)	7.95	8.52	6.34	7.60	1.13	5.08	5.65	10.25	6.99	2.83					
	절대 단핵구 수(x10^9/L)	0.67	0.85	0.30	0.61	0.28	0.59	0.57	0.46	0.54	0.07					
	절대 호산구 수(x10^9/L)	0.08	0.07	0.26	0.14	0.11	0.19	0.17	0.39	0.25	0.12					
	절대 호염기구 수(x10^9/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01					
	%호중구 (%)	5.90↓	21.7	31.3	19.6	12.8	43.3	17.4	34.4	31.7	13.2					
	%림프구 (%)	86.0	70.6	63.1	73.2	11.7	49.2	73.0	60.6	60.9	11.9					
	%단핵구 (%)	7.30	7.10	3.00	5.80	2.43	5.70	7.40	2.70	5.27	2.38					
	%호산구 (%)	0.80	0.60	2.60	1.33	1.10	1.80	2.20	2.30	2.10	0.26					
	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00					
	RBC (x10^{12}/L)	5.59	5.58	5.52	5.56	0.04	5.25	5.59	5.68	5.51	0.23					
	HGB (g/L)	141	138	128	136	6.81	131	139	141	137	5.29					
	HCT (%)	45.7	43.9	40.7	43.4	2.53	42.4	45.1	45.5	44.3	1.69					
	MCV (fL)	81.7	78.8	73.8	78.1	4.00	80.8	80.7	80.1	80.5	0.38					
	MCH (pg)	25.2	24.8	23.1	24.4	1.12	24.9	25.0	24.8	24.9	0.10					
	MCHC (g/L)	308	314	313	312	3.21	309	309	310	309	0.58					
	RDW-SD (fL)	42.6	40.6	36.6	39.9	3.06	37.1	41.6	38.4	39.0	2.32					
	RDW-CV (%)	14.2	14.3	13.6	14.0	0.38	12.6	14.2	13.2	13.3	0.81					
	PLT (x10^9/L)	376	278	218↓	291	79.8	380	250↓	460	363	106					

[0563]

[0564]

	MPV (fL)	10.2	12.6	16.1	13.0	2.97	11.9	15.1	10.2	12.4	2.49
	PCT (%)	0.38	0.35	0.35	0.36	0.02	0.45	0.38	0.47	0.43	0.05
	PDW (fL)	15.5	15.5	15.7	15.6	0.12	15.7	15.5	15.5	15.6	0.12

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다.

[표 19] 투여 후 제 28 일의 개별 및 평균 혈액학 결과

치료 그룹		G1: ETD01821					G2: ETD01822				
동물 번호		101	102	103	평균	SD	201	202	203	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		SC1702037	SC1509029	175151C			SC1508015	SC1704115	SC1703011		
매개변수 (단위)	WBC ($x10^9$ /L)	5.30↓	8.44	9.93	7.89	2.36	12.4	12.6	11.7	12.2	0.47
	절대 호중구 수($x10^9$ /L)	1.75	3.52	4.22	3.16	1.27	8.91	7.55	4.53	7.00	2.24
	절대 림프구 수($x10^9$ /L)	3.20	4.41	5.27	4.29	1.04	2.78	4.40	6.49	4.56	1.86
	절대 단핵구 수($x10^9$/L)	0.32	0.39	0.28	0.33	0.06	0.67	0.62	0.66	0.65	0.03
	절대 호산구 수($x10^9$/L)	0.03	0.12	0.16	0.10	0.07	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01
	절대호염기구 수($x10^9$/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	%호중구 (%)	33.1	41.7	42.5	39.1	5.21	72.0	59.9	38.8	56.9	16.8
	%림프구 (%)	60.3	52.3	53.1	55.2	4.41	22.5	34.9	55.4	37.6	16.6
	%단핵구 (%)	6.00	4.60	2.80	4.47	1.60	5.40	5.00	5.70	5.37	0.35
	%호산구 (%)	0.60	1.40	1.60	1.20	0.53	0.10	0.20	0.10	0.13	0.06
	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	RBC ($x10^{12}$ /L)	5.15	5.19	5.09	5.14	0.05	5.90	5.61	5.46	5.66	0.22
	HGB (g/L)	131	136	121	129	7.64	154	140	142	145	7.57
	HCT (%)	42.6	43.6	38.5	41.6	2.70	49.6	44.8	44.7	46.4	2.80
	MCV (fL)	82.8	84.0	75.7	80.8	4.49	84.1	79.8	82.0	82.0	2.15
	MCH (pg)	25.4	26.2	23.7	25.1	1.28	26.1	25.0	26.1	25.7	0.64

공개특허 10-2025-0006359

[0565]

	MCHC (g/L)	307	312	313	311	3.21	311	313	318	314	3.61
	RDW-SD (fL)	36.4	41.3	37.2	38.3	2.63	41.0	37.4	39.7	39.4	1.82
	RDW-CV (%)	12.1	13.5	13.5	13.0	0.81	13.4	12.9	13.3	13.2	0.26
	PLT (x10^9/L)	480	368	329	392	78.4	399	355	346	367	28.4
	MPV (fL)	11.2	14.2	10.4	11.9	2.00	11.6	14.0	11.5	12.4	1.42
	PCT (%)	0.54	0.53	0.34	0.47	0.11	0.46	0.50	0.40	0.45	0.05
	PDW (fL)	14.9	15.3	15.2	15.1	0.21	15.5	15.6	15.4	15.5	0.10
치료 그룹		G3: ETD01823					G4: ETD01826				
동물 번호		301	302	303	평균	SD	401	402	403	평균	SD
성별		수컷	수컷	수컷			수컷	수컷	수컷		
동물 식별 번호		177695C	SC1704077	176313C			SC1708089	SC1604087	SC1703023		
매개변수 (단위)	WBC (x10^9/L)	6.49↓	12.5	14.2	11.1	4.05	6.51↓	7.22	12.7	8.79	3.36
	절대 호중구 수(x10^9/L)	3.84	4.42	4.13	4.13	0.29	3.62	4.15	6.51	4.76	1.54
	절대 림프구 수(x10^9/L)	2.27↓	7.35	9.37	6.33	3.66	2.53↓	2.62↓	5.64	3.60	1.77
	절대 단핵구 수(x10^9/L)	0.36	0.65	0.69	0.57	0.18	0.30	0.37	0.34	0.34	0.04
	절대 호산구 수(x10^9/L)	0.02	0.05	0.03	0.03	0.02	0.06	0.08	0.15	0.10	0.05
	절대 호염기구 수(x10^9/L)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01
	%호중구 (%)	59.2	35.5	29.0	41.2	15.9	55.6	57.5	51.5	54.9	3.07
	%림프구 (%)	35.0	58.9	65.9	53.3	16.2	38.9	36.2	44.5	39.9	4.23
	%단핵구 (%)	5.50	5.20	4.90	5.20	0.30	4.60	5.10	2.70	4.13	1.27
	%호산구 (%)	0.30	0.40	0.20	0.30	0.10	0.90	1.20	1.20	1.10	0.17
	%호염기구 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.03	0.06
	RBC (x10^{12}/L)	5.02	5.78	4.91	5.24	0.47	5.12	5.05	5.07	5.08	0.04
	HGB (g/L)	132	143	126	134	8.62	128	126	124	126	2.00
	HCT (%)	42.1	45.2	40.4	42.6	2.43	41.1	40.5	40.6	40.7	0.32
	MCV (fL)	83.8	78.2	82.4	81.5	2.91	80.3	80.2	80.0	80.2	0.15

[0566]

	MCH (pg)	26.3	24.8	25.6	25.6	0.75	25.1	25.0	24.5	24.9	0.32
	MCHC (g/L)	314	316	311	314	2.52	312	312	306	310	3.46
	RDW-SD (fL)	40.5	39.1	39.9	39.8	0.70	36.0	41.3	39.5	38.9	2.70
	RDW-CV (%)	13.3	13.8	13.4	13.5	0.26	12.2	14.1	13.6	13.3	0.98
	PLT ($x10^9$/L)	355	384	307	349	38.9	402	162↓	399	321	137.7
	MPV (fL)	12.4	11.8	11.9	12.0	0.32	11.8	15.3	9.40	12.2	2.97
	PCT (%)	0.44	0.45	0.37	0.42	0.05	0.48	0.25	0.38	0.37	0.11
	PDW (fL)	15.4	15.1	15.2	15.2	0.15	15.5	15.8	15.5	15.6	0.17

참고: 값 옆의 ↓는 다른 동물보다 결과가 약간 낮았음을 의미한다.

[표 20] 시노몰구스 원숭이에서 상대적 평균 혈청 MSP 수준

그룹	n	치료	용량 (mg/kg)	일												
				-8	-2	7	14	28	42	56	70	77	84	91	98	105
				평균 혈청 MSP 수준 (투여 전 (제 -2 일과 제 -8 일) 수준의 평균 대비)												
1	3	ETD01821	5	1.09	0.91	0.22	0.06	0.04	0.07	0.15	0.18	0.18	0.31	0.42	0.45	0.46
2	3	ETD01822	5	0.99	1.01	0.71	0.32	0.42	0.37	0.76	1.24	1.16	1.48	1.34	1.34	1.57
3	3	ETD01823	5	1.01	0.99	0.44	0.08	0.34	0.10	0.20	0.45	0.39	0.52	0.59	0.91	1.03
4	3	ETD01826	5	0.78	1.22	0.37	0.20	0.30	0.58	0.88	1.01	1.63	1.32	1.86	1.98	1.95

[표 21] 시노몰구스 원숭이에서 상대적 개별 혈청 MSP 수준

그룹	n	치료	용량 (mg/kg)	동물 번호	일												
					-8	-2	7	14	28	42	56	70	77	84	91	98	105
					평균 혈청 MSP 수준 (투여 전 (제 -2 일과 제 -8 일) 수준의 평균 대비)												
1	3	ETD01821	5	101M	0.99	1.01	0.28	0.08	0.07	0.11	0.23						
				102M	1.12	0.88	0.18	0.07	0.04	0.01	0.16	0.26	0.21	0.31	0.47	0.51	0.39

공개특허 10-2025-0006359

				103M	1.16	0.84	0.19	0.02	0.01	0.08	0.07	0.09	0.15	0.31	0.37	0.38	0.52
	5			201M	0.99	1.01	0.64	0.43	0.75	0.59	0.90	1.26	0.95	1.56	1.69	1.75	1.49
				202M	0.99	1.01	0.75	0.30	0.23	0.29	0.86	1.39	1.58	0.96	1.23	1.14	1.82
				203M	1.00	1.00	0.74	0.24	0.28	0.23	0.53	1.07	0.96	1.92	1.10	1.13	1.39
				301M	0.76	1.24	0.24	0.05	0.50	0.06	0.15	0.19	0.18	0.36	0.30	0.41	0.56
	5			302M	1.18	0.82	0.46	0.09	0.31	0.15	0.26	0.71	0.57	0.84	0.83	1.44	1.40
				303M	1.09	0.91	0.61	0.11	0.22	0.10	0.20	0.45	0.42	0.37	0.65	0.89	1.14
				401M	0.95	1.05	0.26	0.16	0.25	0.43	0.91	0.91	1.32	1.51	1.51	2.25	2.16
	5			402M	0.91	1.09	0.35	0.07	0.15	0.15	0.41	0.77	1.55	0.89	1.23	1.81	1.54
				403M	0.49	1.51	0.51	0.36	0.49	1.16	1.31	1.35	2.02	1.56	2.84	1.87	2.15
		ETD01822															
	3																
		ETD01823															
	3																
		ETD01826															
	3																
	2																
	3																
	4																

[0567]

[0568] [표 22]

시노몰구스 원숭이의 간에서 상대적 MST1 mRNA 수준

그룹	n	치료	용량 (mg/kg)	평균 *MST1* mRNA (제-8 일 대비)	
				제-8 일	제 28 일
1	3	ETD01821	5	1.00	0.33
2	3	ETD01822	5	1.00	0.33
3	3	ETD01823	5	1.00	0.27
4	3	ETD01826	5	1.00	0.57

[0569]

[0570] **실시예 19: 마우스에서 인간 및 마우스 *MTRES1*을 표적화하는 siRNA 스크리닝**

[0571] 다음 실시예는 추가 표적(MTRES1)을 표적화하는 올리고뉴클레오티드에 결합되는 경우 생체 내에서 본원에 기재된 GalNAc 모이어티의 유용성을 보여준다. 인간, 마우스 및 시노몰구스 원숭이 *MTRES1* mRNA와 교차 반응하도록 설계된 여러 siRNA를 마우스에서 활성에 대해 테스트하였다. siRNA는 GalNAc 리간드 ETL1 또는 ETL17에 부착시

켰다. siRNA 서열은 표 23에 나타내며, 여기서 Nf는 2' 플루오로 변형된 뉴클레오시드, n은 2' O-메틸 변형된 뉴클레오시드, "d"는 데옥시뉴클레오시드이고, "s"는 포스포로티오에이트 결합이다.

[0572] 6 내지 8주령 암컷 마우스(ICR 계통, n=3)에게 단일 200 μg 용량의 GalNAc-접합된 siRNA 또는 비히클 대조군으로서 PBS를 제0일에 피하 주사하였다.

[0573] 주사 후 제10일에 마우스를 안락사시키고 각각으로부터 간 샘플을 수집하여 처리할 때까지 RNAlater(ThermoFisher 카탈로그 번호 AM7020)에 넣었다. 5000 rpm으로 설정된 Percellys 24 조직 균질화기(Bertin Instruments)를 2회의 10초 주기로 사용하여 균질화 완충액(Maxwell RSC simplyRNA Tissue Kit)에서 간 조직을 균질화하여 간의 총 RNA를 준비하였다. 용해물로부터의 총 RNA를 Maxwell RSC 48 플랫폼(Promega Corporation)에서 제조업체의 권장 사항에 따라 정제하였다. cDNA 준비는 Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR, 카탈로그 번호 95048-500)를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 수행하였다. 간 *MTRES1* mRNA의 상대적 수준은 마우스 *MTRES1*(ThermoFisher, 분석 번호 Mm01229834_m1) 및 마우스 항존 유전자 PPIA(ThermoFisher, 분석 번호 Mm02342430_g1)에 대한 TaqMan 분석과 PerfeCTa® qPCR FastMix®, Low ROX™(VWR, 카탈로그 번호 101419-222)를 사용하여 QuantStudio™ 6 Pro Real-Time PCR System에서 3회 중복하여 RT-qPCR을 통해 평가하였다. 데이터는 PBS를 투여받은 동물의 평균 *MTRES1* mRNA 수준에 대해 정규화하였다. 결과는 **표 24**에 나타낸다. ETD01597, ETD01955, ETD01958을 주사한 마우스는 PBS를 투여받은 마우스에 비해 제10일에 평균 간 *MTRES1* mRNA 수준이 상당히 낮았다.

[0574] [표 23]

예시 siRNA 서열

siRNA 명칭	서열 번호	GalNAc 모이어티를 포함하는 센스 가닥 서열 (5′-3′)	서열 번호	안티센스 가닥 서열 (5′-3′)
ETD01597	23	[ETL1]sguaucuccAfgAfauguuauasusu	33	usAfsuAfaCfaUfuCfuGfgAfgAfuAfcsusu
ETD01954	24	[ETL17]sacuuccuGfGfAfAfucgauacasusu	34	usGfsuAfsuCfgAfuUfcCfaGfgAfaGfususu
ETD01955	25	[ETL17]scuuccuGfGfAfAfucgauacuasusu	35	usAfsgUfaUfcGfaUfuCfcAfgGfaAfgsusu
ETD01956	26	[ETL17]scuggAfAfucGfAfuacuuguaasusu	36	usUfsaCfaAfgUfaUfcGfaUfuCfcAfgsusu
ETD01957	27	[ETL17]sggaaUfCfgaUfaCfuuguauuasusu	37	usAfsaUfaCfaAfgUfaUfcGfaUfuCfcsusu
ETD01958	28	[ETL17]sgaugCfUfuUfCfuacaaagguasusu	38	usAfscCfuUfuGfuAfgAfaAfgCfaUfcsusu
ETD01959	29	[ETL17]sagaaAfAfgcAfGfaacggugaasusu	39	usUfscAfcCfgUfuCfuGfcUfuUfuCfususu
ETD01960	30	[ETL17]saagcagAfAfdCGfgugaaaguasusu	40	usAfscUfuUfcAfcCfgUfuCfuGfcUfususu
ETD01961	31	[ETL17]sagugGfGfaGfAfuAfcauuggaasusu	41	usUfscCfaAfuGfuAfuCfuCfcCfaCfususu
ETD01962	32	[ETL17]sugggAfGfauAfcAfuuggaucasusu	42	usGfsaUfcCfaAfuGfuAfuCfuCfcCfasusu

[0575]

[0576] [표 24]

마우스의 간에서 상대적 MTRES1 mRNA 수준

그룹	n	치료	용량 (ug)	평균 *MTRES1* mRNA (제 10 일의 그룹 1 에 대한 정규화)
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01597	200	0.13
3	3	ETD01954	200	1.03
4	3	ETD01955	200	0.16
5	3	ETD01956	200	0.62
6	3	ETD01957	200	0.31
7	3	ETD01958	200	0.18
8	3	ETD01959	200	0.53
9	3	ETD01960	200	0.69
10	3	ETD01961	200	0.33
11	3	ETD01962	200	0.79

[0577]

[0578] 본 발명의 바람직한 실시 양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시 양태가 단지 예시로 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 이제 당업자는 본 발명에서 벗어나지 않고도 수많은 변형, 변경 및 대체를 생각해 낼 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시 양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음 청구항이 본 발명의 범위를 정의하고 이러한 청구항의 범위 내의 방법 및 구조와 그 등가물이 이에 포함되도록 의도한다.

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.