



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0082351
(43) 공개일자 2024년06월10일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7115 (2006.01)
 A61K 31/7125 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
 C07H 21/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 C12N 15/1137 (2013.01)
 A61K 31/7115 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7012354
 (22) 출원일자(국제) 2022년09월30일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2024년04월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2022/077381
 (87) 국제공개번호 WO 2023/056440
 국제공개일자 2023년04월06일
 (30) 우선권주장
 63/251,571 2021년10월01일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크.
 미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200</p> <p>(72) 발명자
 리, 전
 미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 씨/오
 주, 휘
 미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 씨/오
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상남</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 88 항

(54) 발명의 명칭 **프리칼리크레인 조절 조성물 및 이의 사용 방법**

(57) 요약

본 개시의 양태는 혈장 프리칼리크레인[plasma prekallikrein, PKK]의 발현 또는 활성을 조절하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시의 화합물, 조성물, 및 방법은 세포 또는 동물에서 PKK mRNA의 발현을 감소시키기 위해 사용할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시의 화합물, 조성물, 및 방법은 세포 또는 동물에서 PKK 단백질의 발현을 감소시키기 위해 사용할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/7125 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)
C07H 21/00 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/3125 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/32 (2013.01)

(72) 발명자

저우, 즈칭 (조엘)

미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 씨/오

필츠, 킴벌리

미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 씨/오

스튜더, 셴

미국 92121 캘리포니아 샌디에이고 오벌린 드라이브 5871 스위트 200 아다르엑스 파마슈티컬스, 인크. 씨/오

(30) 우선권주장

63/252,554	2021년10월05일	미국(US)
63/270,504	2021년10월21일	미국(US)
63/283,175	2021년11월24일	미국(US)
63/287,969	2021년12월09일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

서열 번호 10-313, 626, 627 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 상기 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 2

서열 번호 10-313, 626, 627 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 상기 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 3

서열 번호 10-313, 626, 627 및 628 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형 올리고뉴클레오타이드의 상기 핵염기 서열은 서열 번호 1, 3, 5 또는 6에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 상보적인, 화합물.

청구항 5

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

청구항 6

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

청구항 7

서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 상기 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 8

서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 상기 핵염기 서열을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 9

서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 상기 핵염기 서열은 그 길이

에 걸쳐 서열 번호 1, 3, 5 또는 6에 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 상보성 또는 동일성을 갖는, 화합물.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 상기 핵염기 서열은 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드와 길이가 동일한 서열 번호 1, 3, 5 또는 6의 영역에 대해 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개의 불일치를 갖는, 화합물.

청구항 12

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

청구항 13

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

청구항 14

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

청구항 15

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

청구항 16

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

청구항 17

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

청구항 18

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

청구항 19

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

청구항 20

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

청구항 21

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

청구항 22

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

청구항 23

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

청구항 24

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

청구항 25

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

청구항 26

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

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 10개 이하의 2'-F 당 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 5개 이하의 2'-F 당 변형을 포함하는, 화합물.

청구항 29

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

청구항 30

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

청구항 31

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

청구항 32

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

청구항 33

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

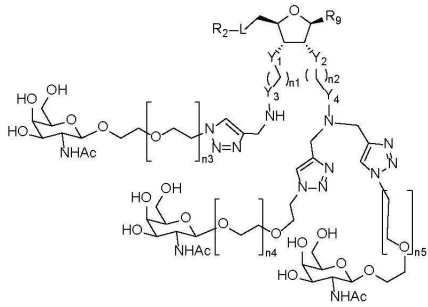
청구항 34

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

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 5' 뉴클레오사이드는 다음의 화학식을 갖고,

[화학식 X]



상기 화학식 X에서

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

L은 결합, 인산이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아아졸, 테트라졸, 아마이드, 반전 아마이드, 카바민산염, 탄산염, 요소, 알킬, 또는 헤테로알킬이고,

R^2 는 상기 올리고뉴클레오타이드 서열이고,

Y_1 은 O, CH_2 , CH_2O , 또는 임의로 치환된 NH이고,

Y_2 는 O, CH_2 , CH_2O , 또는 임의로 치환된 NH이고,

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

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

n_2 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

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

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 5' 뉴클레오타이드는 화학식 I-VIII 중 어느 하나에서 선택되고, 상기 식들에서, R' 는 S이고 R은 상기 5' 뉴클레오타이드 이외의 상기 변형 올리고뉴클레오타이드의 일부인, 화합물.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 5' 뉴클레오타이드는 화학식 I-VIII 중 어느 하나에서 선택되고, 상기 식들에서, R' 는 O이고 R은 상기 5' 뉴클레오타이드 이외의 상기 변형 올리고뉴클레오타이드의 일부인, 화합물.

청구항 38

화합물로서, 참조 번호 IA0812-821 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 39

화합물로서, 참조 번호 IA0813 및 IA0818에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS1002, IS1007, 및 IS1068에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 40

화합물로서, 참조 번호 IA0864-866 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 상기 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 41

화합물로서, 참조 번호 IA0818 및 IA0864에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS1058 및 IS1059에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 42

화합물로서, 참조 번호 IA0864로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS1059로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 43

화합물로서, 참조 번호 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS1058로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물.

청구항 44

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

청구항 45

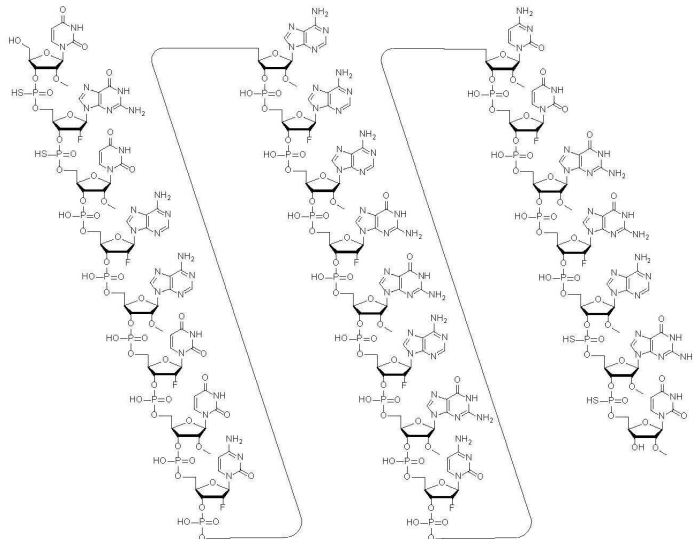
제42항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염인, 화합물.

청구항 46

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

청구항 47

다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



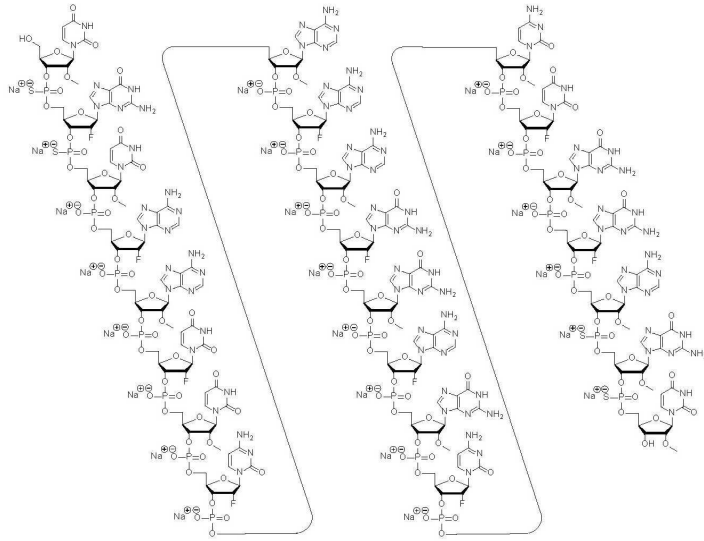
또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 변형 올리고뉴클레오타이드.

청구항 49

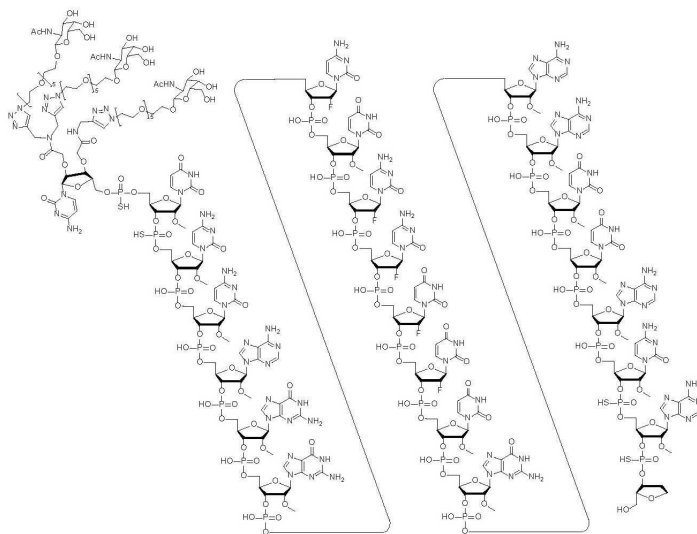
제48항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 50

다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



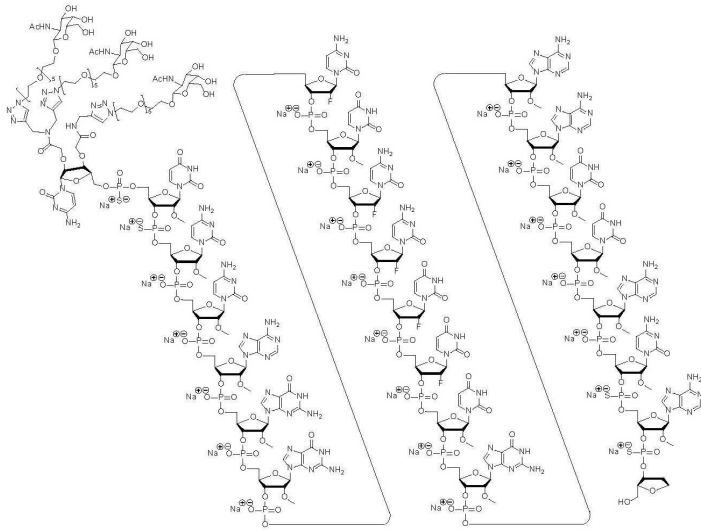
또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 변형 올리고뉴클레오타이드.

청구항 52

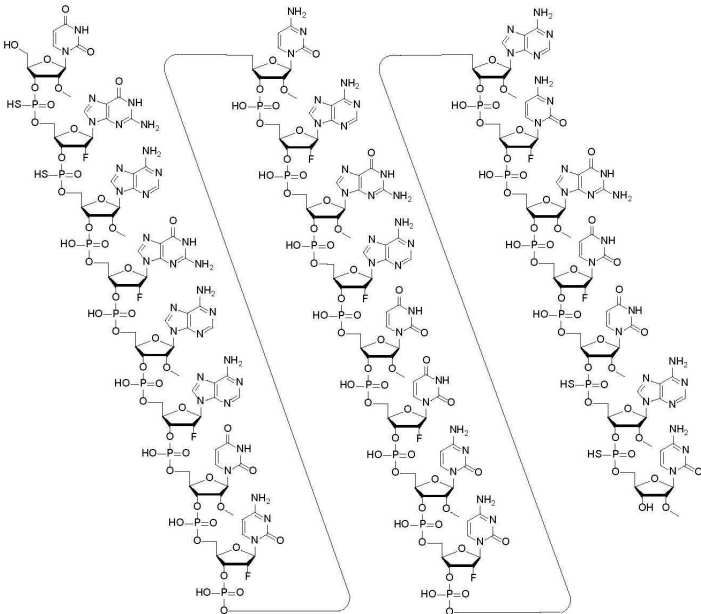
제51항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 53

다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



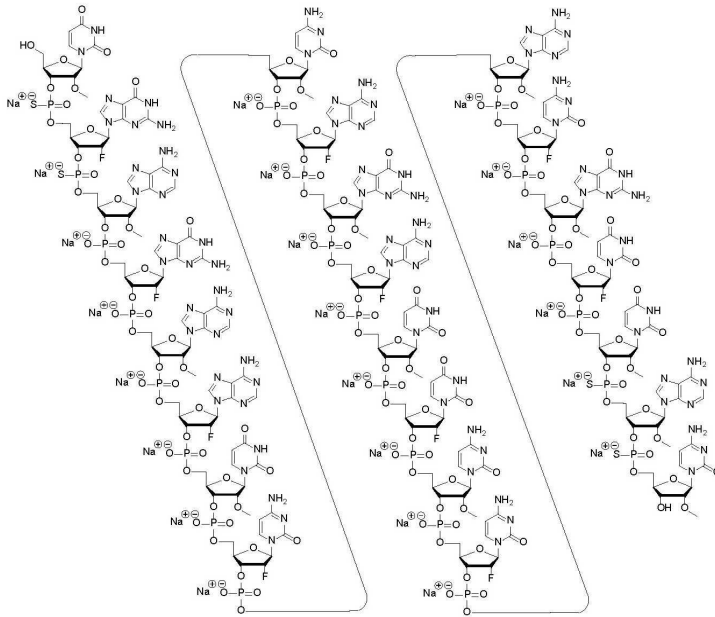
또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 변형 올리고뉴클레오타이드.

청구항 55

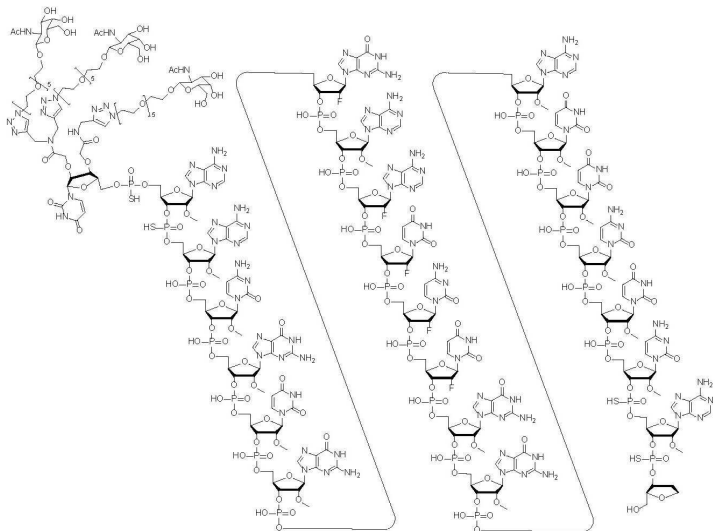
제54항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 56

다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



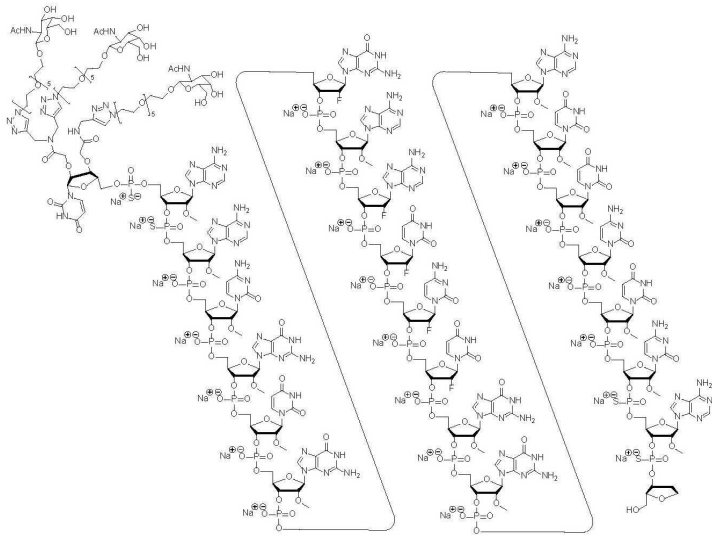
또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 변형 올리고뉴클레오타이드.

청구항 58

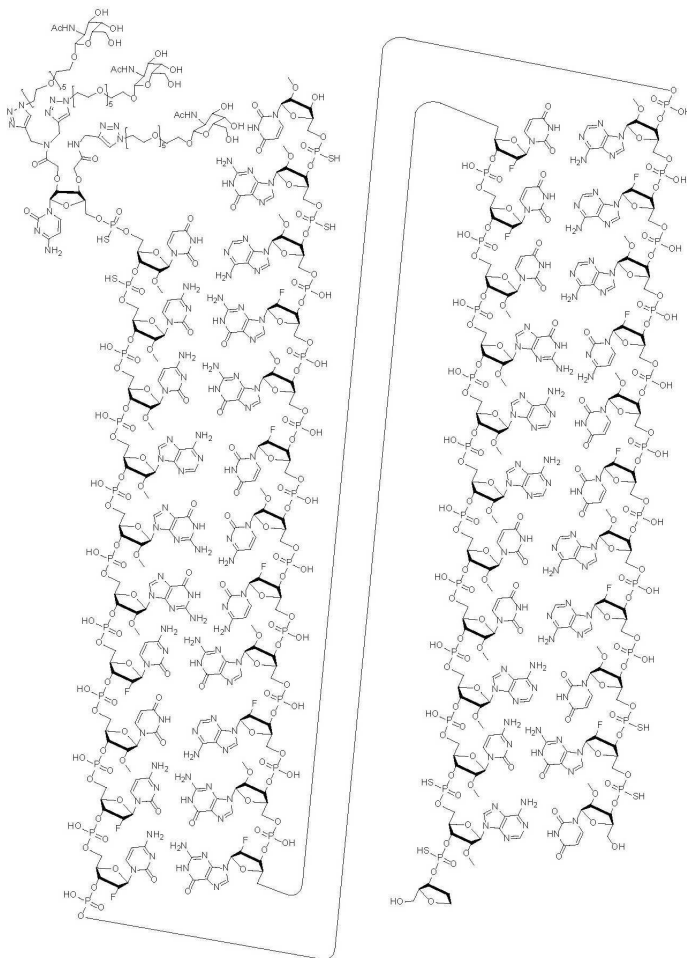
제57항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 변형 올리고뉴클레오타이드,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 59

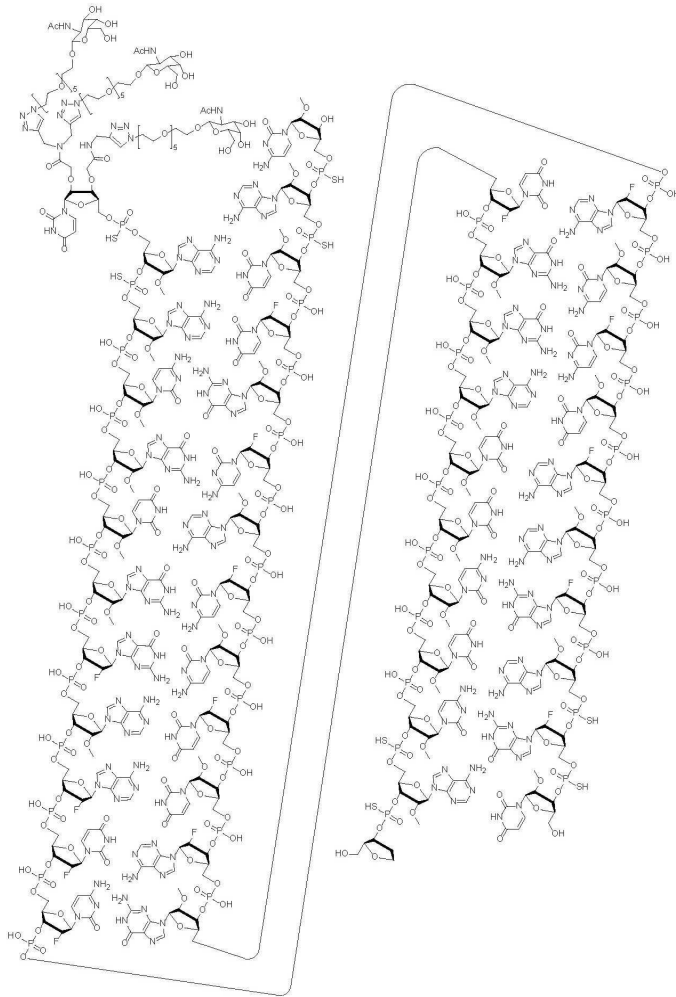
다음의 화학 구조에 따른 화합물,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 62

다음의 화학 구조에 따른 화합물,



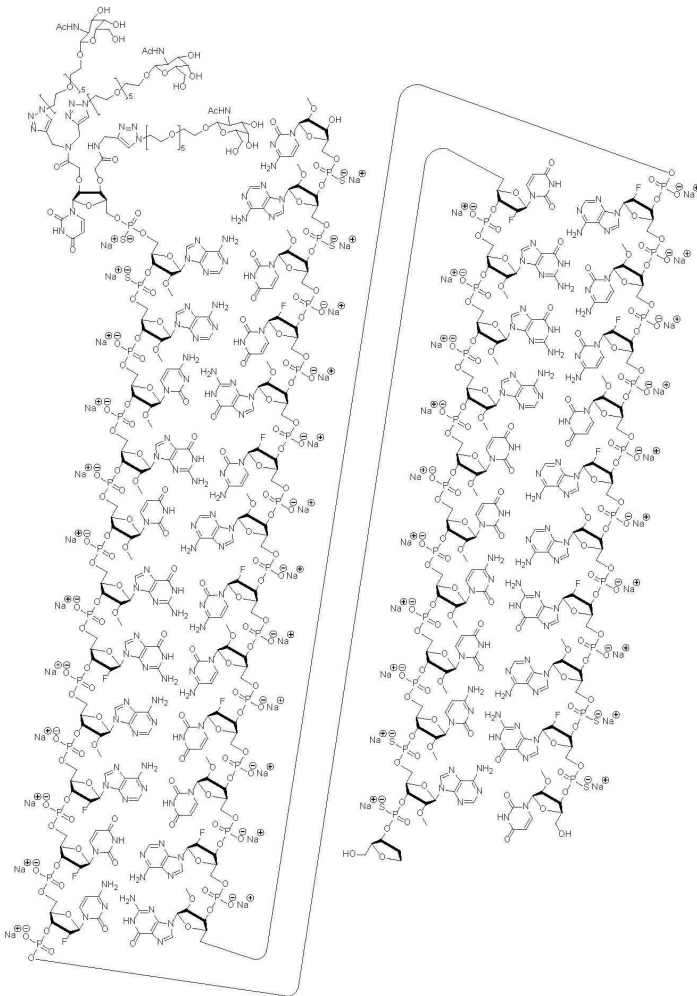
또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염인, 화합물.

청구항 64

제63항에 있어서, 다음의 화학 구조에 따른 소듐 염인 화합물,



또는 이의 입체 이성질체.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 66

치료 요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제65항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 67

개체에서 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방 또는 개선하는 방법으로서, PKK를 표적으로 하는 화합물을 상기 개체에게 투여하여 상기 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 68

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항의 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제65항 또는 제66항의 조성물을 개체에 투여하는 방법.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상, 유전성 혈관 부종[hereditary angioedema, HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색인, 방법.

청구항 70

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물을 투여하는 단계는 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 억제하거나 감소시키거나 개선하는, 방법.

청구항 71

세포에서 PKK의 발현을 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 PKK를 표적으로 하는 화합물과 접촉시켜 상기 세포에서 PKK의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 세포는 개체의 간에 존재하는, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 개체는 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 앓거나 앓게 될 위험이 있는, 방법.

청구항 74

개체의 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 감소 또는 억제하는 방법으로서, PKK를 표적으로 하는 화합물을 상기 개체에게 투여함으로써 상기 개체의 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 감소 또는 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 개체는 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 앓거나 앓게 될 위험이 있는, 방법.

청구항 76

제67항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 PKK를 표적으로 하는 화합물인, 방법.

청구항 77

제67항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제65항 또는 제66항의 조성물인, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 비경구로 투여되는, 방법.

청구항 79

PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 PKK를 표적으로 하는 화합물의 용도.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색인, 용도.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 화합물은 PKK를 표적으로 하는 화합물인, 용도.

청구항 82

제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제65항 또는 제66항의 조성물인, 용도.

청구항 83

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

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 질환은 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색인, 용도.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, 상기 화합물은 PKK를 표적으로 하는 화합물인, 용도.

청구항 86

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제64항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제65항 또는 제66항의 조성물인, 용도.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 개체에게 약 3개월마다 1회 내지 약 매년 1회 투여되는, 방법 또는 용도.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 또는 조성물은 개체에게 약 3개월마다 1회, 약 6개월마다 1회, 또는 약 매년 1회 투여되는, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 10월 1일에 출원된 미국 가출원 제63/251,571호; 2021년 10월 5일에 출원된 미국 가출원 제63/252,554호; 2021년 10월 21일에 출원된 미국 가출원 제63/270,504호; 2021년 11월 24일에 출원된 미국 가출원 제63/283,175호; 및 2021년 12월 9일에 출원된 미국 가출원 제63/287,969호의 이익을 주장한다. 각각의 선행 출원의 개시 내용은 그 전체가 본 출원의 개시 내용의 일부로 간주되고 본 출원의 개시 내용에 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0003] 혈장 프리칼리크레인[plasma prekallikrein, PKK]은 혈액 응고, 섬유소 용해, 키닌 생성, 및 염증의 표면 의존 활성화에 참여하는 당단백질이다. KLKB1 유전자에 의해 암호화되는 PKK는 혈장 칼리크레인[plasma kallikrein, PK]의 전구체이다. PKK는 고분자량 키니노겐과 비공유 복합체를 형성하는 접촉 인자로서 혈장 내에 존재한다. PKK는 내부 Arg-Ile 펩타이드 결합의 절단을 통해 인자 XIIa에 의해 PK로 전환한다. PK는 염증, 혈압 제어, 응고, 및 통증에 관여하는 여러 단백질로 구성된 키닌 칼리크레인 경로의 구성원이다. PK는 키니노겐에서 키닌을 유리시키고 또한 플라스미노겐에서 플라스민을 생성한다. 예를 들어, 혈장 칼리크레인은 고분자 키니노겐[high molecular weight kininogen, HMWK]을 절단하여 브래디키닌(bradykinin)을 생성한다. 키닌, 특히 브래디키닌은 계속해서 혈관 확장 및 부종을 포함한 후속 효과를 유도한다(예를 들어, 문헌[Schmaier. J. Thromb. Haemost 14: 28-39, 2016]을 참조한다).
- [0004] PKK의 특정 돌연변이는 또한 플레처 인자 결핍증이라고 알려진 PKK 결핍증을 유발하고, 이는 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간[partial thromboplastin time, PTT]이 길어지는 것을 특징으로 하는 희귀 응고 결핍증이다. PKK 결핍증은 염증성 및 혈전성 장애와 관련이 있다.
- [0005] PKK에서의 돌연변이는 플라스민 및 키닌(예를 들어, 브래디키닌)의 방출을 방지하고/하거나 섬유소 용해를 감소시킨다. 이는 혈관 확장을 감소시키고 혈병 형성을 증가시키며, 차례로 염증성 또는 혈전성 질환에 걸릴 가능성을 증가시킨다. PKK 결핍증이 있는 사람은 종종 무증상이지만, 여전히 활성화된 PTT가 길어지고, 이러한 질환에 걸릴 위험이 있다.
- [0006] 염증 장애는 면역계가 실수로 신체 자체의 세포나 조직을 공격할 때 발생한다. 이는 만성 통증, 발적, 종창, 강직 및 건강한 신체 조직에 손상을 초래할 수 있는 비정상적인 염증을 유발한다. 염증 질환은 염증을 특징으로 하는 광범위한 장애 및 병태를 포함한다. 그 예로는 류마티스 관절염, 알레르기, 천식, 자가 면역 질환, 셀리악병, 사구체신염, 간염, 염증성 장 질환, 관류 전 손상 및 이식 거부 반응이 포함된다. 미국에서는 136만 명 초과의 성인이 류마티스 관절염을 앓고 있고 300만 명이 염증성 장 질환을 앓고 있는 것으로 추산한다.
- [0007] 혈전증은 혈관 내부에 혈병을 형성하여, 순환계를 지나는 혈액의 흐름을 방해하는 것이다. 혈관이 손상되면, 신체는 혈소판과 피브리노를 사용하여 혈병을 형성하여 혈액 손실을 방지한다. 혈관이 손상되지 않은 경우에도, 특정 조건에서는 체내에 혈병이 형성될 수 있다. 건강한 사람에서는, 응혈 촉진력(응고력)과 항응고력 및 섬유소 용해력 사이에 항상성 균형이 존재한다. 수많은 유전적, 후천적, 환경적 요인이 응고에 유리하게 작용하여 정맥(예를 들어, 심부 정맥 혈전증), 동맥(예를 들어, 심근 경색, 허혈성 뇌졸중), 또는 심실에서 혈전의 병리학적 형성을 초래할 수 있다. 혈전은 형성 부위에서 혈류를 방해하거나 분리되고 색전되어 먼 혈관을 차단할 수 있다(예를 들어, 폐 색전증, 색전 뇌졸중). 미국에서만, 매년 약 90만 명의 사람들이 혈병의 영향을 받고, 이 중 약 10만 명이 혈병 관련 합병증으로 사망할 것이다.
- [0008] 유전성 혈관 부종[hereditary angioedema, HAE]은 머리와 사지 주변 종창의 재발성 삼화를 특징으로 하는 희귀 염증성 질환이다(문헌[Zuraw, B. L. N. Engl. J. Med. 359: 1027-36, 2008]). 혈관 부종 발작은 예측할 수 없는 빈도로 발생하고 일반적으로 피부, 및 위, 구강인두, 및 후두 점막에 집중된다. 후두 종창으로 인한 질식으로 인해 사망에 이를 수 있다. HAE는 세린 단백질 분해 효소 억제제 C1-INH의 결핍 또는 기능 부전으로 인해 발생한다(문헌[Kaplan, A. P. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 109: 195-209, 2002]). C1-INH는 혈장 칼리크레인뿐만 아니라 내재성 응고 경로의 응고 인자 12 및 11(인자 11)의 1차 억제제이다(문헌[Gigli, I. et al. J. Immunol. 104:574-581, 1970]). 혈장 칼리크레인 및 인자 12의 C1-INH 매개 억제는 칼리크레인 경로의 비활성화 및 브래디키닌(BK) 수준의 감소를 초래한다. C1-INH 결핍 또는 기능 장애는 BK의 과잉 생산을 초래하고, 이는 HAE 발작이 발생하는 것으로 여겨지는 기전이다. III형 HAE는 응고 단백질 인자 12를 암호화하는 인자 12 유전자의 돌연변이와 연관되어 있다(문헌[Cichon, S. et al. Am. J. Hum. Genet. 79: 1098-1104, 2006]).
- [0009] HAE와 같은 특정 염증성 병태, 또는 PKK 또는 칼리크레인 경로의 다른 구성원의 조절 장애와 연관된 혈전 병태에 대한 치료법은 현재 없다. 따라서, PKK 관련 질환에 대한 효과적인 치료법을 찾을 필요가 있다.

발명의 내용

- [0010] 본 개시는 PKK의 발현 또는 활성을 조절하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물, 조성물, 및 방법은 세포 또는 동물에서 PKK mRNA의 발현을 감소시키는 데 사용할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물, 조성물, 및 방법은 세포 또는 동물에서 PKK 단백질의 양을 감소시키는 데 사용할 수 있다.
- [0011] 특정 구현예에서, 동물은 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상을 갖는다. 특정 구현예에서, 질환은 유전성 혈관 부종[hereditary angioedema, HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부

중, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이다. 본원에 제공된 특정 화합물, 조성물 및 방법은 동물에서 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상 또는 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 감소시키는 것에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 강력하고 내성이 있으며 PKK 발현을 억제하고, 이는 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태 또는 이의 증상 또는 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 치료, 예방, 개선, 또는 지연시키는 데 사용할 수 있다.

[0012] 특정 구현예에서, 화합물 및 조성물은 효력을 증가시키는 데 효과적인 하나 이상의 특징을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 및 조성물은 내약성을 증가시키는 데 효과적인 하나 이상의 특징을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 및 조성물은 세포 또는 조직에 화합물 또는 조성물을 표적화하는 데 효과적인 하나 이상의 특징을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 및 조성물은 공개된 화합물보다 더 강력하거나 더 큰 치료 가치를 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 전술되는 발명의 내용 및 후술되는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 예시 및 설명에 불과하고, 청구되는 구현예를 한정하지 않음이 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 부분의 표제는 조직화의 목적을 위한 것이고, 기술되는 대상으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0014] 본 출원에서 인용되는 특허, 특허 출원, 논문, 서적, 저작물, 및 유전자은행[GenBank], NCBI 및 다른 서열 참조 기록을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 모든 문서, 또는 문서의 일부는 본원에서 논의된 문서의 일부를 위해 참조로서뿐만 아니라, 본 출원의 출원일자를 기준으로 그 전문이 이로써 명확히 포함된다.

[0015] 본원에 포함된 각각의 서열 번호에 제시된 서열은 변형 화합물의 맥락에서 도시되더라도 당 모이어티, 뉴클레오사이드 간 연결, 또는 핵염기에 대한 임의의 변형과 무관함을 이해해야 한다. 이와 같이, 서열 번호에 의해 정의된 화합물은 당 모이어티, 뉴클레오사이드 간 연결, 또는 핵염기에 대한 하나 이상의 변형을 독립적으로 포함할 수 있다. 화합물 번호 또는 참조 번호로 참조되는 올리고머 화합물은 핵염기 서열, 화학적 변형 및 모티프의 조합을 나타낸다. 화합물 번호 또는 참조 번호로 참조되는 올리고머 화합물은 핵염기 서열, 화학적 변형 및 모티프의 조합을 나타낸다.

[0016] 본원에서, 단수형의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 복수형을 포함한다. 예를 들어, 단수형은 단수형의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 단수형은 단수형의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 본원에서 사용되는 ‘또는’의 사용은 달리 언급되지 않는 한 ‘및/또는’을 의미한다. 또한, 용어 ‘포함하는’뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 ‘포함한다’ 및 ‘포함된’의 사용은 어구 ‘포함하지만, 이에 제한되지 않는’을 제한하지 않고, 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0017] 정의

[0018] 달리 지시되지 않는 한, 하기 용어는 하기의 의미를 갖는다.

[0019] 용어 ‘PKK’와 상호 교환 가능하게 사용되는 ‘혈장 프리칼리크레인’ 또는 ‘칼리크레인 B1’은 PKK의 임의의 핵산 또는 단백질을 지칭한다. PKK의 예시적인 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 예를 들어 유전자은행 수탁 번호 NM_000892.5(본원에 서열 번호 1로서 포함됨), 23529..54493에서 절두된 NG_012095.2(본원에 서열 번호 2로서 포함됨), XM_017008181.1(본원에 서열 번호 3으로서 포함됨), 186215714 내지 186258477에서 절두된 NC_000004.12(본원에 서열 번호 4로서 포함됨), NM_001318394.2(본원에 서열 번호 5로서 포함됨) 및 NM_001318396.2(본원에 서열 번호 6으로서 포함됨)에서 찾을 수 있다. PKK 서열의 추가적인 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어, 유전자은행, 유니프로트(UniProt), 및 OMIM을 통해 쉽게 이용 가능하다. PKK에 대한 추가 정보는 예를 들어, ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=PKK에서 찾을 수 있다. 본원에서 사용되는 PKK는 SNP 데이터베이스에 제공된 변이체를 포함하는 PKK 유전자의 변이를 또한 지칭한다. PKK 유전자 내의 다수의 서열 변이가 확인되었고, 예를 들어 NCBI dbSNP 및 유니프로트에서 찾을 수 있다(예를 들어, ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=PKK를 참조한다). ‘PKK mRNA’는 PKK 단백질을 암호화하는 mRNA를 의미한다. PKK는 대문자 또는 소문자로 지칭될 수 있다.

- [0020] ‘PKK 특이적 억제제’는 분자 수준에서 PKK RNA 및/또는 PKK 단백질 발현 또는 활성을 특이적으로 억제할 수 있는 임의의 제제를 지칭한다. 예를 들어, PKK 특이적 억제제는 핵산(올리고뉴클레오타이드 화합물을 포함함), 펩타이드, 항체, 소분자 및 PKK RNA 및/또는 PKK 단백질의 발현을 억제할 수 있는 다른 제제를 포함한다.
- [0021] 2'-O-메톡시에틸' 또는 '2'-MOE'는 2' -O(CH₂)₂-OCH₃ 변형을 의미한다. 2'-O-메톡시에틸 변형 당은 리보실 고리의 2'-OH기의 자리에 2' -O(CH₂)₂-OCH₃이 있는 변형 당이다.
- [0022] 5' 개시 부위'는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3'에 가장 가까운 뉴클레오사이드에 정렬된 표적 핵산 또는 영역의 뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0023] 3' 종결 부위'는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'에 가장 가까운 뉴클레오사이드에 정렬된 표적 핵산 또는 영역의 뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0024] '약'은 값의 ±10% 이내를 의미한다. 예를 들어, '화합물은 PKK의 약 70% 억제를 달성했다'라고 언급된 경우, 이는 PKK 수준이 60% 및 80% 범위 내로 억제됨을 암시한다. 약이 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, '약'은 일련의 수 또는 범위 각각을 수정할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0025] '투여하다' 또는 '투여하는'은 본원에 제공되는 화합물 또는 조성물을 이의 의도된 기능을 수행하기 위해 개체에 도입하는 경로를 지칭한다. 예로, 사용될 수 있는 투여 경로는 피하, 정맥내, 또는 근육내 주사 또는 주입과 같은 비경구 투여를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0026] '개선하다'는 연관 질환, 장애, 또는 병태의 적어도 하나의 지표, 징후, 또는 증상의 호전 또는 감소를 지칭한다. 특정 구현예에서, 개선은 병태 또는 질환의 하나 이상의 지표의 진행 또는 중증도를 지연시키거나 늦추는 것을 포함한다. 지표의 진행 또는 중증도는 당업자에게 알려진 주관적 또는 객관적 측정치에 의해 결정될 수 있다.
- [0027] '동물'은 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 및 원숭이 및 침팬지를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비인간 영장류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비인간 동물, 또는 인간을 지칭한다.
- [0028] '안티센스 올리고뉴클레오타이드' 또는 '안티센스 가닥'은 표적 핵산에 상보적인 영역을 포함하는 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 PKK RNA 또는 이의 영역을 의미한다.
- [0029] 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급에서 '상보성'은 두 개의 핵염기 서열이 반대 방향으로 정렬되는 경우, 또 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산의 핵염기 서열 또는 하나 이상의 이의 영역과 상보적인 이러한 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열 또는 이의 하나 이상의 영역을 의미한다. 본원에 기술되는 상보적 핵염기는 달리 명시되지 않는 한, 아데닌(A) 및 타이민(T), 아데닌(A) 및 유라실(U), 및 사이토신(C) 및 구아닌(G) 쌍으로 제한된다. 상보적 올리고뉴클레오타이드 및/또는 핵산은 각각의 뉴클레오사이드에서 핵염기 상보성을 가질 필요가 없고, 하나 이상의 핵염기 불일치를 포함할 수 있다. 대조적으로, 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급에서 '완전히 상보적' 또는 '100% 상보적'은 이러한 올리고뉴클레오타이드가 임의의 핵염기 불일치 없이 각각의 뉴클레오사이드에서 핵염기 일치에 있다는 것을 의미한다.
- [0030] '조성물' 또는 '약학적 조성물'은 개체에 투여하기 적합한 물질의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 화합물 또는 이의 염 및 멸균 수용액을 포함할 수 있다.
- [0031] '병용 투여'는 두 개 이상의 화합물 모두의 약리학적 효과가 환자에서 소견[manifest]을 보이는 임의의 방식의 이들 화합물의 투여를 의미한다. 병용 투여는 화합물 모두가 동일한 투여 경로 또는 동일한 시간에 동일한 투여 형태의 단일 약학적 조성물로 투여되어야 할 필요는 없다. 모든 화합물의 효과가 동일한 시간에 이의 소견을 보일 필요는 없다. 효과는 일정 시간 동안 중첩되지만 하면 되고 공존할 필요는 없다. 병용 투여는 하나 이상의 화합물의 병행 또는 순차 투여를 포함한다.
- [0032] '접합기'는 올리고뉴클레오타이드에 부착된 원자의 기를 의미한다. 접합기는 접합 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 임의로 부착된다. 접합기는 예를 들어 이것이 혼입되는 화합물의 분포, 표적화, 또는 반감기를 변경시킬 수 있다. 접합기는 표적화 모이어티를 포함한다.
- [0033] '접합 링커'는 연결 모이어티를 올리고뉴클레오타이드에 연결하는 적어도 하나의 결합을 포함하는 원자의 기를 의미한다.
- [0034] 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급에서 '동일성'은 또 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산 또는 하나 이상의 이의 영역의 핵염기 서열과 일치하는 이러한 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 하나 이상의 영역의 핵염기 서

열을 의미한다. 또 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산에 대한 올리고뉴클레오타이드의 동일성은 각각의 핵염기가 일치할 필요는 없고, 하나 이상의 상이한 핵염기를 포함할 수 있다. 대조적으로, 올리고뉴클레오타이드에 대한 언급에서 ‘완전히 동일한’ 또는 ‘100% 동일성’은 이러한 올리고뉴클레오타이드가 다른 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산과 그 길이에 걸쳐 각각의 상대적인 위치에서 동일한 핵염기를 가짐을 의미한다.

- [0035] ‘개체’는 치료 또는 요법을 위해 선택된 인간 또는 비인간 동물을 의미한다.
- [0036] 표적 핵산 또는 단백질과 언급되는 ‘발현 또는 활성을 억제하는’은 비처리 또는 대조군 샘플의 발현 또는 활성에 비해 이러한 표적의 발현 또는 활성이 감소하거나 차단되는 것을 의미하고 발현 또는 활성의 완전한 제거를 나타내야만 하는 것은 아니다.
- [0037] 본원에서 사용되는 용어 ‘뉴클레오사이드 간 연결’은 올리고뉴클레오타이드에서 인접한 뉴클레오사이드 간 공유 연결을 의미한다. 본원에서 사용되는 ‘변형 뉴클레오사이드 간 연결’은 포스포다이에스터 뉴클레오사이드 간 연결 이외의 임의의 뉴클레오사이드 간 연결을 의미한다. ‘포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결’은 포스포다이에스터 뉴클레오사이드 간 연결의 비가교 산소 원자 중 하나가 황 원자로 대체된 변형 뉴클레오사이드 간 연결이다.
- [0038] 카이랄 중심을 갖는 대표적인 뉴클레오사이드 간 연결은 알킬포스포네이트 및 포스포로싸이오에이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 카이랄 중심을 갖는 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드는 입체무작위 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단으로서, 또는 추가로 후술되는 특정 입체화학적 배열의 포스포로싸이오에이트 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단으로서 제조될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에 기술되는 변형 올리고뉴클레오타이드의 카이랄 뉴클레오사이드 간 연결은 입체무작위 또는 특정 입체화학적 배열에 있을 수 있다.
- [0039] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 기술되는 변형 올리고뉴클레오타이드의 카이랄 뉴클레오사이드 간 연결은 입체무작위 또는 특정 입체화학적 배열에 있을 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어 삼중수소(^3H), 아이오딘-125(^{125}I), 또는 탄소-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소로 방사성 표지될 수 있다. 본 개시의 화합물의 모든 동위원소 변이는, 방사성인지 여부에 상관없이, 본 개시의 범위 내에 포함된다.
- [0040] 용어 ‘동위원소 변이체’는 이러한 치료제를 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적인 비율의 동위원소를 포함하는 치료제(예를 들어, 본원에 개시되는 화합물 및/또는 변형 올리고뉴클레오타이드)를 지칭한다. 특정 구현예에서, 치료제의 ‘동위원소 변이체’는 수소(H), 중수소(^2H), 삼중수소(^3H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 불소-18(^{18}F), 인-31(^{31}P), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-35(^{35}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브로민-79(^{79}Br), 브로민-81(^{81}Br), 아이오딘 123(^{123}I), 아이오딘-125(^{125}I), 아이오딘-127(^{127}I), 아이오딘-129(^{129}I) 및 아이오딘-131(^{131}I)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비자연적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 포함한다. 특정 구현예에서, 치료제의 ‘동위원소 변이체’는 수소(H), 중수소(^2H), 삼중수소(^3H), 탄소-11(^{11}C), 탄소-12(^{12}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-14(^{14}N), 질소-15(^{15}N), 산소-14(^{14}O), 산소-15(^{15}O), 산소-16(^{16}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 불소-17(^{17}F), 불소-18(^{18}F), 인-31(^{31}P), 인-32(^{32}P), 인-33(^{33}P), 황-32(^{32}S), 황-33(^{33}S), 황-34(^{34}S), 황-35(^{35}S), 황-36(^{36}S), 염소-35(^{35}Cl), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 브로민-79(^{79}Br), 브로민-81(^{81}Br), 아이오딘 123(^{123}I), 아이오딘-125(^{125}I), 아이오딘-127(^{127}I), 아이오딘-129(^{129}I) 및 아이오딘-131(^{131}I)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비자연적인 비율의 하나 이상의 동위원소를 포함한다.
- [0041] 치료제(예를 들어, 본원에 개시되는 화합물 및/또는 변형 올리고뉴클레오타이드)에서, 당업자의 판단에 따라 실현 가능한 경우, 임의의 수소는 예를 들어 2H일 수 있거나, 임의의 탄소는 예를 들어 13C일 수 있거나, 임의의 질소는 예를 들어 15N일 수 있거나, 임의의 산소는 예를 들어 18O일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정 구현예에서, 치료제의 ‘동위원소 변이체’는 비자연적인 비율의 중수소(D)를 포함한다.
- [0042] ‘불일치’ 또는 ‘비상보적’은 제1 올리고뉴클레오타이드/핵산 및 제2 올리고뉴클레오타이드/핵산이 역평행

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

[0043] ‘변형 올리고뉴클레오타이드’는 올리고뉴클레오타이드를 의미하되, 적어도 하나의 당, 핵염기, 또는 뉴클레오사이드 간 연결이 변형되어 있다.

[0044] ‘조절하는’은 세포, 조직, 기관, 또는 유기체에서 특징을 변화시키거나 조정하는 것을 지칭한다. 예를 들어, PKK RNA를 조절하는 것은 세포, 조직, 기관, 또는 유기체에서 PKK RNA 및/또는 PKK 단백질의 수준을 증가시키거나 감소시키는 것을 의미할 수 있다. ‘조절인자’는 세포, 조직, 기관, 또는 유기체에서 변화를 불러온다. 예를 들어, PKK 화합물은 세포, 조직, 기관, 또는 유기체에서 PKK RNA 및/또는 PKK 단백질의 양을 감소시키는 조절인자일 수 있다.

[0045] ‘모티프’는 올리고뉴클레오타이드에서 비변형 및 변형 당 모이어티, 핵염기 및/또는 뉴클레오사이드 간 연결의 패턴을 의미한다.

[0046] ‘핵산’은 단량체 뉴클레오타이드로 이루어진 분자를 지칭한다. 핵산은 리보핵산[ribonucleic acid, RNA], 디옥시리보핵산[deoxyribonucleic acid, DNA], 단일 가닥 핵산 및 이중 가닥 핵산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0047] ‘핵염기’는 또 다른 핵산의 염기와 쌍을 이룰 수 있는 헤테로고리 모이어티를 의미한다. 본원에서 사용되는 ‘자연 발생 핵염기’는 아데닌(A), 타이민(T), 사이토신(C), 유라실(U) 및 구아닌(G)이다. ‘변형 핵염기’는 화학적으로 변형된 자연 발생 핵염기이다. ‘변형 핵염기’는 화학적으로 변형된 자연 발생 핵염기이다. ‘보편적 염기’ 또는 ‘보편적 핵염기’는 자연 발생 핵염기 및 변형 핵염기 이외의 핵염기이고 임의의 핵염기와 쌍을 이룰 수 있다.

[0048] ‘핵염기 서열’은 임의의 당 또는 뉴클레오사이드 간 연결과 무관한 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드의 인접 핵염기의 순서를 의미한다.

[0049] ‘뉴클레오사이드’는 핵염기 및 당 모이어티를 포함하는 화합물을 의미한다. 핵염기 및 당 모이어티는 각각 독립적으로 변형되거나 비변형된다. ‘변형 뉴클레오사이드’는 변형 핵염기 및/또는 변형 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오사이드를 의미한다. 변형 뉴클레오사이드는 핵염기가 없는 무염기 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0050] ‘올리고머 화합물’은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 및 임의로 하나 이상의 추가 특징, 예컨대 접합기 또는 말단기를 포함하는 화합물을 의미한다. 올리고머 화합물의 예는 단일 가닥 및 이중 가닥 화합물, 예컨대 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 간섭 RNA 화합물[interfering RNA compound, RNAi compound], 마이크로RNA 표적화 올리고뉴클레오타이드, 점유 기반 화합물(예를 들어, mRNA 처리 또는 번역 차단 화합물 및 스플라이싱 화합물)을 포함한다. RNAi 화합물은 RNA 유도 침묵 복합체[RNA-induced silencing complex, RISC] 경로를 통해 적어도 부분적으로 작용하여 RNA 간섭[RNA interference, RNAi]으로 알려진 과정을 통해 표적 핵산의 서열 특이적 분해 및/또는 격리를 초래하는 이중 가닥 화합물(예를 들어, 짧은 간섭 RNA[short-interfering RNA, siRNA] 및 이중 가닥 RNA[double-stranded RNA, dsRNA]) 및 단일 가닥 화합물(예를 들어, 단일 가닥 siRNA[single-stranded siRNA, ssRNA], 단일 가닥 RNAi[single-stranded RNAi, ssRNAi], 짧은 머리핀 RNA[short hairpin RNA, shRNA] 및 마이크로RNA 모방체)을 포함한다. 용어 ‘RNAi 화합물’은 서열 특이적 RNA 간섭을 매개할 수 있는 핵산 화합물을 기술하기 위해 사용되는 다른 용어, 예를 들어, 간섭 RNA[interfering RNA, iRNA], iRNA 제제, RNAi 제제, 짧은 간섭 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 핵산, 짧은 간섭 변형 올리고뉴클레오타이드, 화학적으로 변형된 siRNA, 및 기타의 동등물을 의미한다. 또한, 용어 ‘RNAi’는 서열 특이적 RNA 간섭을 기술하는 데 사용되는 다른 용어에 대한 동등물을 의미한다.

[0051] ‘올리고뉴클레오타이드’는 연결된 뉴클레오사이드의 중합체를 의미하되, 이들 각각은 변형되거나 비변형될 수 있고 서로 무관하다.

[0052] 용어 ‘올리고머 이중체’는 상보적인 핵염기 서열을 갖는 두 개의 올리고머 화합물에 의해 형성된 이중체를 의미한다. 올리고머 이중체의 각각의 올리고머 화합물은 ‘이중체화 올리고머 화합물’로 지칭될 수 있다. 올리고머 이중체의 각각의 올리고머 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 비상보적 돌출 뉴클레오사이드를 포함할 수 있

다. 일부 구현예에서, 용어 ‘이중체화 올리고머 화합물’ 및 ‘변형 올리고뉴클레오타이드’ 는 상호 교환 가능하게 사용된다. 다른 구현예에서, 용어 ‘올리고머 이중체’ 및 ‘화합물’ 은 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0053] ‘비경구 투여’ 는 주사 또는 주입을 통한 투여를 의미한다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 동맥내 투여, 복강내 투여, 또는 두개내 투여, 예를 들어, 척추강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.

[0054] ‘약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제’ 는 개체에 투여하는 용도에 적합한 임의의 물질을 의미한다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제는 화합물의 개체에 대한 투여 및 개체에 의한 흡수를 돕고, 환자에게 유의미한 독성학적 유해효과를 야기하지 않으면서 본 개시의 조성물에 포함될 수 있다. 약학적으로 허용되는 부형제의 비제한적인 예는 물, NaCl, 생리식염수 등을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용되는 담체는 멸균 수용액, 예컨대 PBS 또는 주사용 증류수일 수 있다. 당업자는 다른 약학적 부형제가 본 개시에서 유용함을 인식할 것이다.

[0055] ‘약학적으로 허용되는 염’ 은 화합물의 생리학적으로 및 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 올리고머 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드, 즉, 모[parent] 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 보유하고 바람직하지 않은 독성학적 효과를 그에 제공하지 않는 염을 의미하거나 지칭한다.

[0056] 본원에서 사용되는 약학적으로 허용되는 염은 생물학적 특성을 보유하고 독성이 없거나 달리 약학적 용도로 바람직하지 않지 않은 본원에서 제공되는 화합물의 임의의 염이다. 본원에 개시되는 치료제의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기술되는 화합물 또는 변형 올리고뉴클레오타이드상에서 발견되는 특정 치환기에 따라, 비교적 무독성인 산 또는 염기로 제조되는 염을 포함한다.

[0057] 본 개시의 화합물이 상대적 산성 작용기를 포함하는 경우, 염기 부가염은 순수한[neat] 또는 적절한 불활성 용매에서 그러한 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 원하는 염기를 접촉시킴으로써 수득될 수 있다.

[0058] 본 개시의 화합물이 상대적 염기성 작용기를 포함하는 경우, 산 부가염은 순수한 또는 적절한 불활성 용매에서 그러한 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 원하는 산을 접촉시킴으로써 수득될 수 있다.

[0059] 따라서, 본 개시의 화합물은 예컨대 약학적으로 허용되는 산으로, 염으로서 존재할 수 있다. 이러한 염은 당업계에서 잘 알려진 다양한 유기 및 무기 반대-이온에서 유래할 수 있다. 이러한 염은 (1) 유기 또는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 설파산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 트라이클로로아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로헥틸프로피온산, 글라이콜산, 글루타르산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 소브산, 아스코브산, 말산, 말레산, 푸마산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 피크르산, 신남산, 만델산, 프탈산, 라우르산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-다이설폰산, 2-하이드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르산, 캄포설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 삼차-뷰틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 벤조산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 사이클로헥실설폰산, 퀴산, 뮤콘산 등의 산과 함께 형성된 산 부가염 또는 (2) 모[parent] 화합물에 존재하는 산성 양성자가 a) 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예컨대 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 리튬, 아연, 및 수산화바륨, 암모니아로 대체되거나, (b) 유기 염기, 예컨대 지방족, 지환족, 또는 방향족 유기 아민, 예컨대 암모니아, 메틸아민, 다이메틸아민, 다이에틸아민, 피콜린, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 라이신, 아르지닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌-다이아민, 클로로프로카인, 다이에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, N-메틸글루카민 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메테인, 테트라메틸암모늄 수산화물 등과 배위될 때 형성되는 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다(예를 들어, 문헌[Berge et al., “Pharmaceutical Salts,” Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19]을 참조한다).

[0060] 약학적으로 허용되는 염은, 단지 예로서 및 제한 없이, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 더 포함하고, 화합물이 염기성 작용기, 무독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 하이드로할라이드, 예를 들어 하이드로클로라이드 및 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 설페메이트, 나이트레이트, 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 트라이클로로아세테이트, 프로피오네이트, 헥사노에이트, 사이클로헥틸프로피오네이트, 글라이콜레이트, 글루타레이트, 피루베이트, 락테이트, 말로네이트, 석시네이트, 솔베이트, 아스코베이트, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르타레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조에이트, 피크레이트, 신나메이트, 만델레이트, 프탈레이트, 라우레이트, 메테인설포네이트(메실레이트), 에테인설포네이트, 1,2-에테인-다이설포네이트, 2-하이드록시에테인설포네이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 4-클로

로벤젠설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 4-톨루엔설포네이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실레이트, 글루코헥토네이트, 3-페닐프로피오네이트, 트라이메틸아세테이트, 삼차-뷰틸아세테이트, 라우릴 설페이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 하이드록시나프토에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 사이클로헥실설포네이트, 퀴네이트, 뮤코네이트 등을 포함하는 경우. 일부 구현예에서, 본원에 개시되는 화합물 및 변형 올리고뉴클레오타이드의 약학적으로 허용되는 염은 소듐 또는 포타슘 염이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시되는 화합물 및 변형 올리고뉴클레오타이드의 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염이다.

[0061] 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 염과 염기 또는 산을 접촉시키고 종래의 방식으로 모[parent] 화합물을 분리시킴으로써 재생된다. 화합물의 모체 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매에서의 용해성에서 다양한 염 형태와 상이할 수 있다. 구현예에서, 본 개시의 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 다를 포함한다. 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 종래의 방식으로 모[parent] 화합물을 분리시킴으로써 재생될 수 있다. 화합물의 모체 형태는 특정 물리적 특성, 예컨대 극성 용매에서의 용해성에서 다양한 염 형태와 상이하지만, 구체적으로 지시되지 않는 한, 본원에 개시되는 염은 본 개시의 목적상 화합물의 모체 형태와 동등하다.

[0062] ‘치료제’는 개체에 투여되는 경우 치료적 이점을 제공하는 화합물을 의미한다.

[0063] ‘포스포로싸이오에이트 연결’은 비가교 산소 원자 중 하나가 황 원자로 대체된 변형 포스페이트 연결을 의미한다.

[0064] ‘일부’는 핵산의 정의된 수의 인접(즉, 연결된) 핵염기를 의미한다. 특정 구현예에서, 일부는 표적 핵산의 정의된 수의 인접 핵염기이다. 특정 구현예에서, 일부는 올리고뉴클레오타이드의 정의된 수의 인접 핵염기이다.

[0065] ‘예방하다’는 일정 시간 동안 질환, 장애, 또는 병태의 발병, 발달, 또는 진행을 지연시키거나 미연에 방지함을 지칭한다.

[0066] ‘RNA 간섭 화합물’ 또는 ‘RNAi 화합물’은 적어도 부분적으로 RNA 유도 침묵 복합체[RISC] 경로 또는 Ago2를 통해 작용하지만, RNase H를 통해서 작용하지 않아, 표적 핵산 및/또는 표적 핵산에 의해 암호화된 단백질을 조절하는 화합물을 의미한다. RNAi 화합물은 이중 가닥 siRNA, 단일 가닥 siRNA 및 마이크로RNA 모방체를 포함하는 마이크로RNA를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0067] ‘센스 올리고뉴클레오타이드’ 또는 ‘센스 가닥’은 화합물의 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 이중 가닥 화합물의 가닥을 의미한다.

[0068] 표적 핵산 또는 단백질과 언급되는 ‘특이적으로 억제하다’는 비표적 핵산 또는 단백질에 대한 영향을 최소화하거나 제거하면서 표적 핵산 또는 단백질의 발현 또는 활성을 감소시키거나 차단하는 것을 의미한다.

[0069] 올리고뉴클레오타이드와 언급되는 ‘하위 단위’는 본원에 제공되는 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 핵염기, 또는 당 또는 변형 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 핵염기, 또는 당을 의미한다.

[0070] ‘표적 핵산,’ ‘표적 RNA,’ 및 ‘핵산 표적’은 모두, 본원에 기술되는 화합물에 의해 표적화될 수 있는 핵산을 의미한다.

[0071] ‘표적 영역’은 하나 이상의 화합물이 표적화된 표적 핵산의 일부를 의미한다.

[0072] ‘표적 모이어티’는, 예를 들어, 이러한 모이어티가 없는 화합물과 비교하여, 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포, 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 신체의 영역에 대해 향상된 친화도를 제공하는 접합기를 의미한다.

[0073] ‘말단기’는 올리고뉴클레오타이드의 말단에 공유 연결된 화학적 기 또는 원자의 기를 의미한다.

[0074] ‘치료 유효량’ 또는 ‘유효량’은 개체에 치료적 이점을 제공하는 화합물, 치료제, 또는 조성물의 양을 의미한다. ‘치료 유효량’ 또는 ‘유효량’은 화합물이 없는 경우와 비교해 언급된 목적을 달성하기에(예를 들어, 투여되는 효과를 달성하거나, 질환을 치료, 예방, 또는 개선하거나, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 감소 시킴) 충분한 양이다. ‘치료 유효량’ 또는 ‘유효량’은 질환의 하나 또는 복수의 증상의 치료, 예방, 개선, 또는 감소에 기여하기에 충분한 양이다. 하나 또는 복수의 증상의 ‘감소’(및 이 어구의 문법적 동등물)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 ‘방지 유효량’은, 대상에 투여되는 경우, 부상, 질환, 병리학, 또는 병태의 발병(또는 재발)을 예방 또는 지연하거나, 부상, 질환, 병리학,

또는 병태, 또는 이의 증상의 발병(또는 재발) 가능성을 감소시키는 것과 같은 의도된 방지 효과를 가질 약물의 양이다. 본원에서 사용되는 용어 ‘치료 유효량’은 전술한 바와 같이 질환 또는 장애 또는 이의 증상을 치료, 예방, 또는 개선하는 것과 같은, 개체에 치료적 이점을 제공하기에 충분한 치료제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 매개변수의 경우, 치료 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90%, 또는 적어도 100%의 증가 또는 감소를 나타낼 것이다. 치료 효능은 ‘배’ 증가 또는 감소로서 또한 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료 유효량은 대조군에 비해 적어도 1.2배, 1.5배, 2배, 5배 이상의 효과가 있을 수 있다.

[0075] 용어 ‘치료하는’ 또는 ‘치료’는 경감, 관해, 증상의 축소, 또는 부상, 병리학, 또는 병태를 환자가 더 용인 가능하도록 함, 퇴보 또는 감퇴 속도를 늦춤, 퇴보의 최종 지점을 덜 허약하게 함, 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙의 개선과 같은 임의의 주관적 또는 객관적 매개변수를 포함하는 부상, 질환, 병리학, 또는 병태의 요법에서의 임의의 성공 징후[indicia] 또는 개선을 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체검사 결과를 포함하는, 객관적인 또는 주관적인 매개변수에 기반할 수 있다. 용어 ‘치료하는’ 및 이의 활용형은 부상, 병리학, 병태, 또는 질환의 예방을 포함할 수 있다. 구현예에서, 치료는 예방하는 것이다. 구현예에서, 치료는 예방을 포함하지 않는다. 구현예에서, 치료는 예방하는 것이다. 구현예에서, 치료는 예방을 포함하지 않는다.

[0076] 본원에서 사용되는 (그리고 당업계에서 잘 이해되는) ‘치료하는’ 또는 ‘치료’는 임상 결과를 포함하는, 대상의 병태에서 유익하거나 바람직한 결과를 얻는 임의의 접근법을 넓은 의미에서 또한 포함한다. 유익하거나 바람직한 임상 결과는 하나 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 개선, 질환 범위의 축소, 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질환의 전과 또는 확산 예방, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 질환 재발의 축소, 및 부분적이거나 전체적이고 탐지 가능하거나 탐지 불가능한 완화를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 다시 말해서, 본원에서 사용되는 ‘치료’는 질환의 임의의 치유, 개선, 또는 예방을 포함한다. 치료는 질환의 발생을 예방하거나, 질환의 확산을 억제하거나, 질환의 증상을 완화하거나, 질환의 근본적인 원인을 완전히 또는 부분적으로 제거하거나, 질환의 지속 기간을 단축하거나, 이들을 조합할 수 있다.

[0077] 본원에서 사용되는 ‘치료하는’ 및 ‘치료’는 방지 치료를 포함한다. 치료 방법은 본원에 기술되는 화합물의 치료 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 투여 단계는 단회 투여로 구성되거나 일련의 투여를 포함할 수 있다. 치료 기간의 길이는 다양한 요인들, 예컨대 병태의 중증도, 환자의 연령, 화합물의 농도, 치료에 사용되는 조성물의 활성, 또는 이들의 조합에 좌우된다. 치료 또는 방지에 사용되는 제제의 유효 용량은 특정 치료 또는 방지 요법[regime] 과정 동안 증가되거나 또는 감소될 수 있음이 또한 이해될 것이다. 일부 경우에, 만성 투여가 필요할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 환자를 치료하기에 충분한 양과 지속 기간 동안 대상에게 투여된다.

[0078] ‘치료하다’는 동물에서 질환, 장애, 또는 병태의 변화 또는 호전의 효과를 보기 위해 동물에게 화합물 또는 약학적 조성물을 투여하는 것을 지칭한다.

[0079] 본 개시의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 또는 카이랄 중심) 또는 이중 결합, 거울상 이성질체, 라세미체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 기하 이성질체, 절대 입체 화학의 측면에서, (R)-또는 (S)-로서, 또는 아미노산에 대하여 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 입체 이성질체 형태를 갖고, 각각의 이성질체는 본 개시의 범위 내에 포괄된다. 본 개시의 화합물은 합성 및/또는 분리하기에 매우 불안정한 것으로 당업계에 알려진 것은 포함하지 않는다. 본 개시는 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하도록 의도된다. 광학 활성의 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 카이랄 합성 단위체 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조되거나, 종래의 기법을 사용하여 분할[resolve]된다. 본원에 기술되는 화합물이 올레핀 결합 또는 다른 기하 비대칭의 중심을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물이 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 ‘이성질체’는 동일한 개수 및 종류의 원자를 갖고, 따라서 동일한 분자량을 갖지만, 원자의 배열 또는 구조적 배열의 관점에서 상이한 화합물을 지칭한다.

[0081] 본원에서 사용되는 용어 ‘호변 이성질체’는 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질체 형태에서 또 다른 것으로 쉽게 전환되는 두 개 이상의 구조적 이성질체 중 하나를 지칭한다.

[0082] 본 개시의 특정 화합물이 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화합물의 그러한 모든 호변 이성질체 형태가 본 개시의 범위 내에 있음은 당업자에게 명백할 것이다.

[0083] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사되는 구조는 구조의 모든 입체 화학 형태(즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열)를 포함하는 것을 또한 의미한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체 화학 이성질체뿐만 아니라 거울상

이성질체 및 부분입체 이성질체의 혼합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

- [0084] 본원에서 사용되는 ‘카이랄 농축 집단’은 동일한 분자식의 복수의 분자를 의미하되, 특정 카이랄 중심에서 특정 입체화학적 배열을 포함하는 집단 내의 분자의 수 또는 백분율은 특정 카이랄 중심이 입체무작위라면 집단 내의 동일한 특정 카이랄 중심에서 동일한 특정 입체화학적 배열을 포함할 것으로 예상되는 분자의 수 또는 백분율을 초과한다. 각 분자 내에 다중 카이랄 중심을 갖는 분자의 카이랄 농축 집단은 하나 이상의 입체 무작위 카이랄 중심을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 분자는 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 분자는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물이다.
- [0085] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 묘사되는 구조는 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재라는 점에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 또한 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-농축 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고, 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시의 범위 내에 있다.
- [0086] 동일한 분자식의 분자 집단의 맥락에서 본원에서 사용되는 ‘입체무작위 카이랄 중심’은 무작위 입체화학적 배열을 갖는 카이랄 중심을 의미한다. 예를 들어, 입체무작위 카이랄 중심을 포함하는 분자 집단에서, 입체무작위 카이랄 중심의 (S) 배열을 갖는 분자의 수는 입체무작위 카이랄 중심의 (R) 배열을 갖는 분자의 수와 동일할 수 있지만 반드시 동일할 필요는 없다. 카이랄 중심의 입체화학적 배열은 입체화학적 배열을 제어하도록 설계되지 않은 합성 방법의 결과인 경우 무작위로 간주된다. 특정 구현예에서, 입체무작위 카이랄 중심은 입체무작위 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결이다.
- [0087] **특정 구현예**
- [0088] 특정 양태에서, 본 개시는 PKK를 억제하는 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, PKK는 특이적으로 억제된다. 특정 구현예에서, PKK는 특이적으로 저해된다. 특정 구현예에서, PKK 발현은 억제된다. 특정 구현예에서, PKK 번역은 억제된다. 특정 구현예에서, PKK 활성은 억제된다. 특정 구현예에서, PKK 발현, 번역, 또는 활성은 비처리 또는 대조군 샘플에서의 발현, 번역, 또는 활성에 비해 적어도 10% 감소된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, PKK 발현, 번역, 또는 활성은 비처리 또는 대조군 샘플에서의 발현, 번역, 또는 활성에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 10-50%, 25-50%, 25-75%, 50-75%, 50-99%, 또는 75-99% 감소된다. 특정 구현예에서, PKK 발현, 번역, 또는 활성은 면역검정, 혼성화 기반 검정, 또는 서열분석 기반 검정(예를 들어, RNA 서열)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 검정에 의해 측정된 바와 같이 감소된다.
- [0089] 특정 양태에서, 본 개시는 PKK 핵산을 표적으로 하는 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, PKK 핵산은 유전자은행 수탁번호 M_000892.5(본원에 서열 번호 1로서 포함됨), 23529..54493에서 절두된 NG_012095.2(본원에 서열 번호 2로서 포함됨), XM_017008181.1(본원에 서열 번호 3으로서 포함됨), 186215714 내지 186258477에서 절두된 NC_000004.12(본원에 서열 번호 4로서 포함됨), NM_001318394.2(본원에 서열 번호 5로서 포함됨) 및 NM_001318396.2(본원에 서열 번호 6으로서 포함됨)에 제시된 서열을 갖는다.
- [0090] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 단일 가닥이다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중 가닥이다.
- [0091] 특정 구현예는 서열 번호 10-313, 626, 627 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어 14개 내지 30개, 예를 들어 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0092] 특정 구현예는 서열 번호 10-313, 626, 627 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어, 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0093] 특정 구현예는 서열 번호 10-313, 626, 627 및 628 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0094] 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호 1, 3, 5, 또는 6에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 상보적인 핵염기 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현

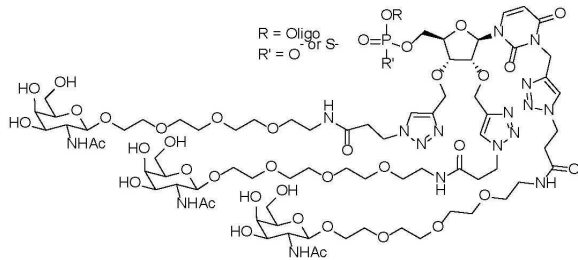
예에서, 화합물은 이중 가닥이다.

- [0095] 특정 구현예는 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어 14개 내지 30개, 예를 들어 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어, 14개 내지 30개, 예를 들어 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0096] 특정 구현예에서, 화합물은 표 2-4, 6 및 8에 제공되는 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어 14개 내지 30개, 예를 들어 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어, 14개 내지 30개, 예를 들어 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다.
- [0097] 특정 구현예는 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어, 14개 내지 30개, 예를 들어, 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어, 14개 내지 30개, 예를 들어 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0098] 특정 구현예는 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.
- [0099] 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312, 또는 626의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어 14개 내지 30개, 예를 들어 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619, 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(길이가 예를 들어 14개 내지 30개, 예를 들어 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619, 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0100] 특정 구현예에서, 임의의 선행 화합물의 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 그 길이에 걸쳐 서열 번호 1, 3, 5, 또는 6에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 상보성 또는 동일성을 갖는다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호 1, 3, 5, 또는 6의 영역에 대해 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개의 불일치를 갖는다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 가닥과 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 가닥 간 상보성 영역은 길이가 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 가닥과 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 가닥 간 상보성 영역은 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 가닥과 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 가닥 간 상보성 영역은 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 가닥과 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 가닥 사이의 상보성 영역은 길이가 21개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적이다.
- [0101] 특정 구현예에서, 임의의 선행 화합물의 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현

예에서, 임의의 선행 화합물의 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당 및 변형 핵염기로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결은 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있다. 특정 구현예에서, 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당으로 이루어진 군에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 2' -F 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 2' -OMe 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드는 변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드는 변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 2' -MOE, 2' -F 및 2' -OMe 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 10개 이하의 2' -F 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 5개 이하의 2' -F 당 변형을 포함한다.

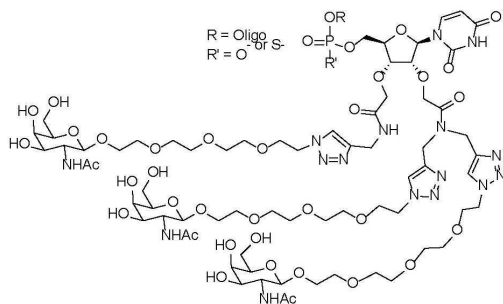
[0102] 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물은 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합기는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 접합기는 표적화 모이어티이다. 특정 구현예에서, 표적화 모이어티는 하나 이상의 GalNAc를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 또는 센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 리보실 고리의 2' 또는 3' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드에 부착된다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 다음의 화학식들 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물에서 선택되되, R은 5' 뉴클레오사이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드의 일부이다.

[0103] [화학식 I]



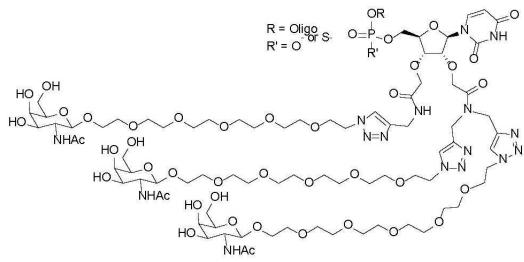
[0104]

[0105] [화학식 II]



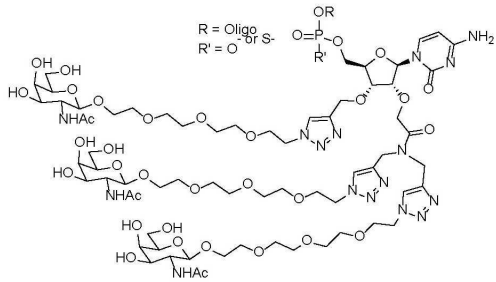
[0106]

[0107] [화학식 III]



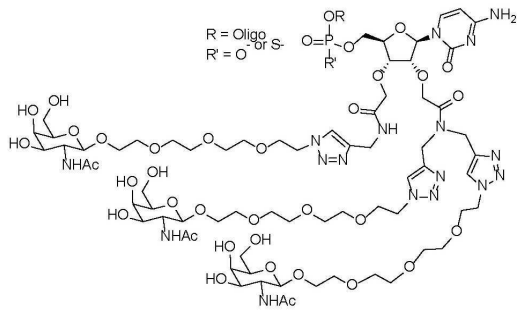
[0108]

[0109] [화학식 IV]



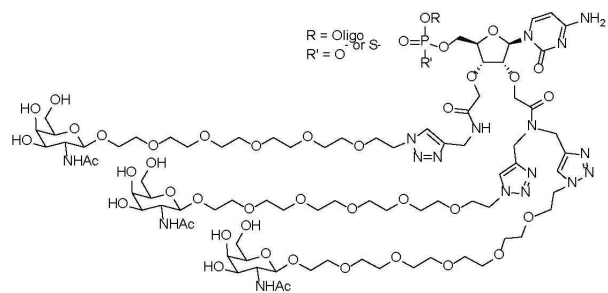
[0110]

[0111] [화학식 V]



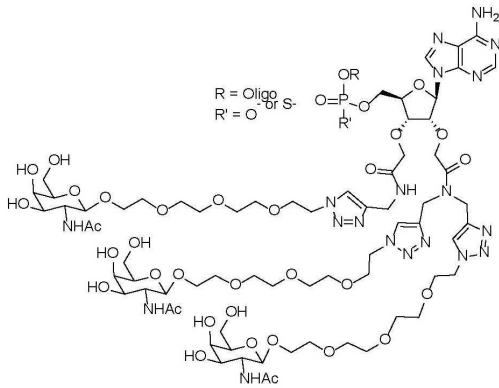
[0112]

[0113] [화학식 VI]



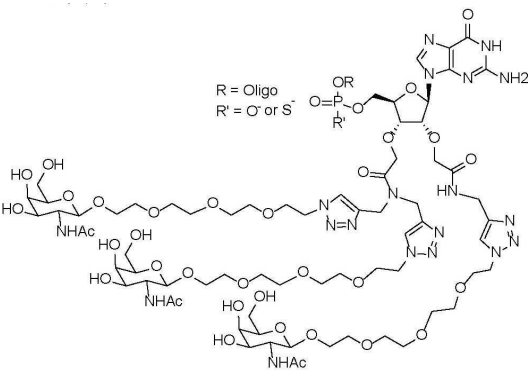
[0114]

[0115] [화학식 VII]



[0116]

[0117] [화학식 VIII]



[0118]

[0119] 특정 구현예에서, R'는 0이다. 특정 구현예에서, R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고, R'는 0이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I'이고, R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고, R'는 0이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II'이고, R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고, R'는 0이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III'이고, R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고, R'는 0이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV'이고, R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고, R'는 0이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V'이고, R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고, R'은 0이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI'이고, R'은 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고, R'은 0이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII'이고, R'은 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고, R'은 0이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII'이고, R'은 S이다.

[0120] 특정 구현예는 참조 번호 IA0812-821 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0121] 특정 구현예는 IA0813으로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1002로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0122] 특정 구현예는 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1007로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0123] 특정 구현예는 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1068로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레

오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0124] 특정 구현예는 참조 번호 IA0864-866 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

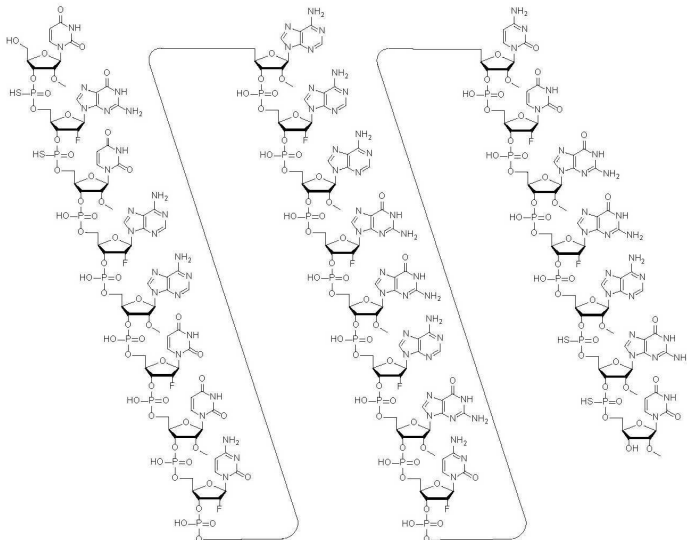
[0125] 특정 구현예는 참조 번호 IA0818 및 IA0864에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS1058 및 IS1059에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0126] 특정 구현예는 IA0864로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1059로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1058로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0127] 특정 구현예에서, 화합물은 IA0864로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1059로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1058로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0128] 특정 구현예에서, 임의의 진술한 구현예의 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 포타슘 염이다.

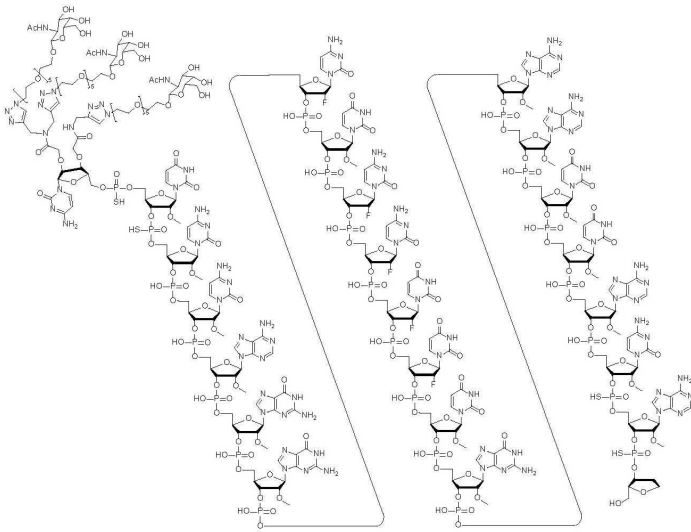
[0129] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0130]

[0131] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA0818은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

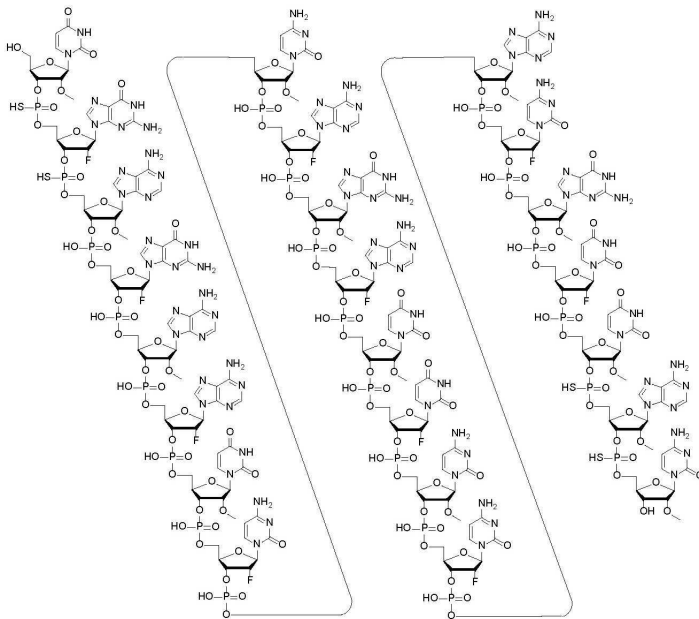
[0132] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0133]

[0134] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1058은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

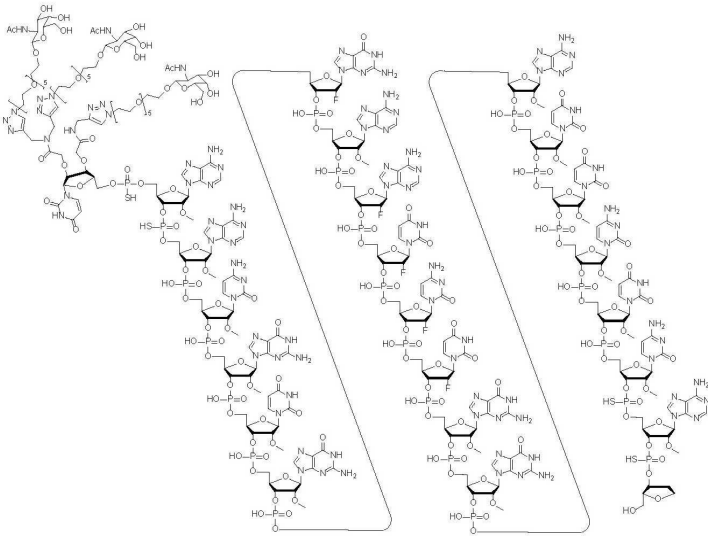
[0135] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,



[0136]

[0137] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA0864는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

[0138] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드,

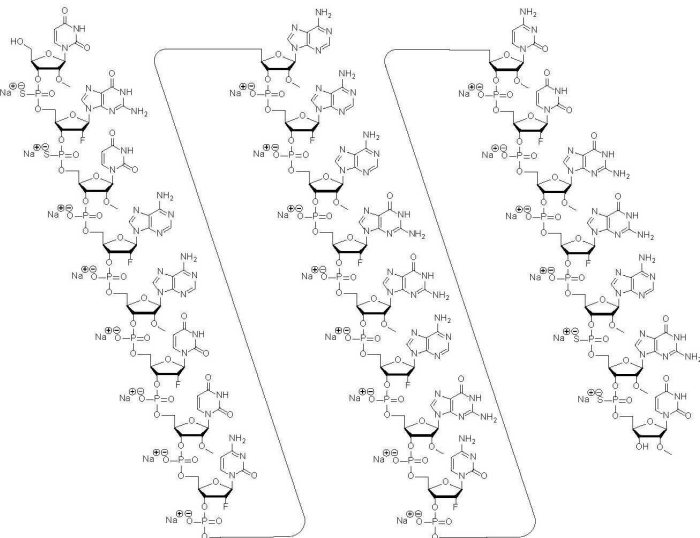


[0139]

[0140] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1059는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

[0141] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 변형 올리고뉴클레오타이드의 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염이다.

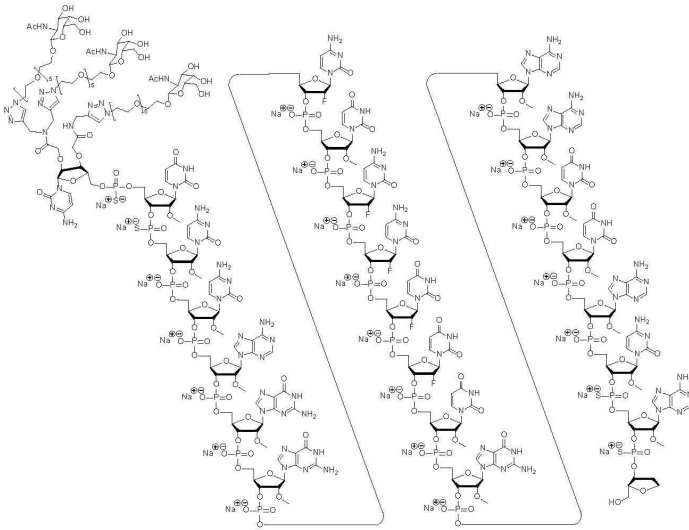
[0142] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0143]

[0144] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA0818은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

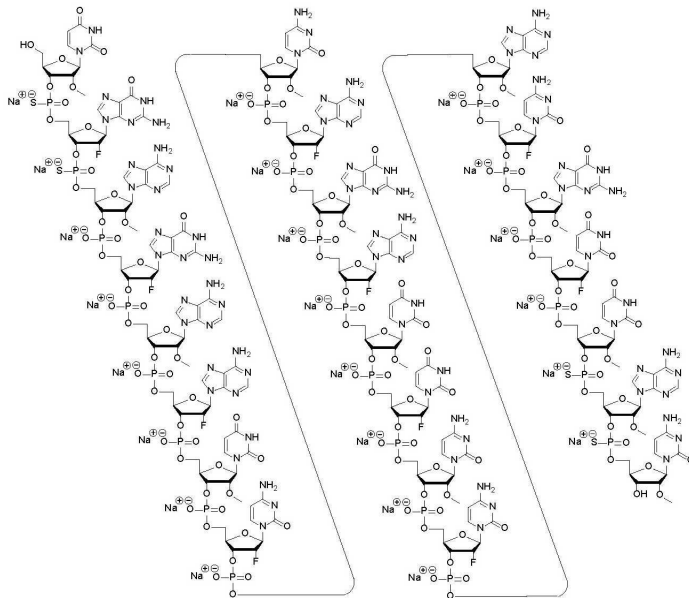
[0145] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0146]

[0147] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1058은 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

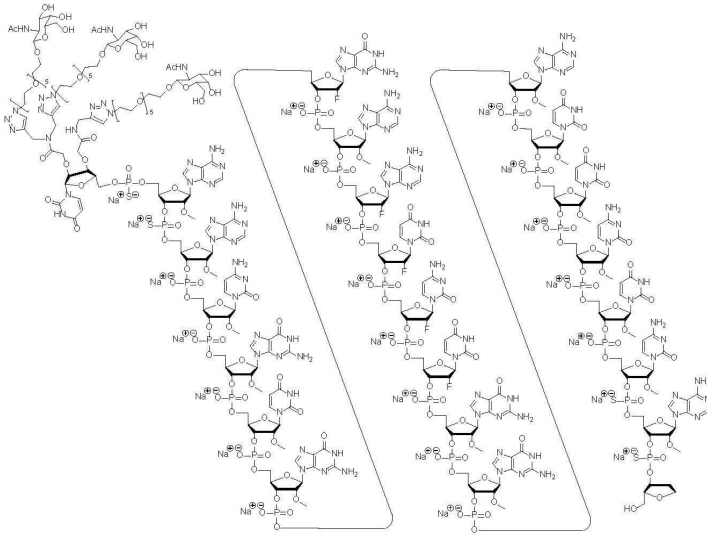
[0148] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0149]

[0150] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IA0864는 선행 화학 구조에 따른, 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

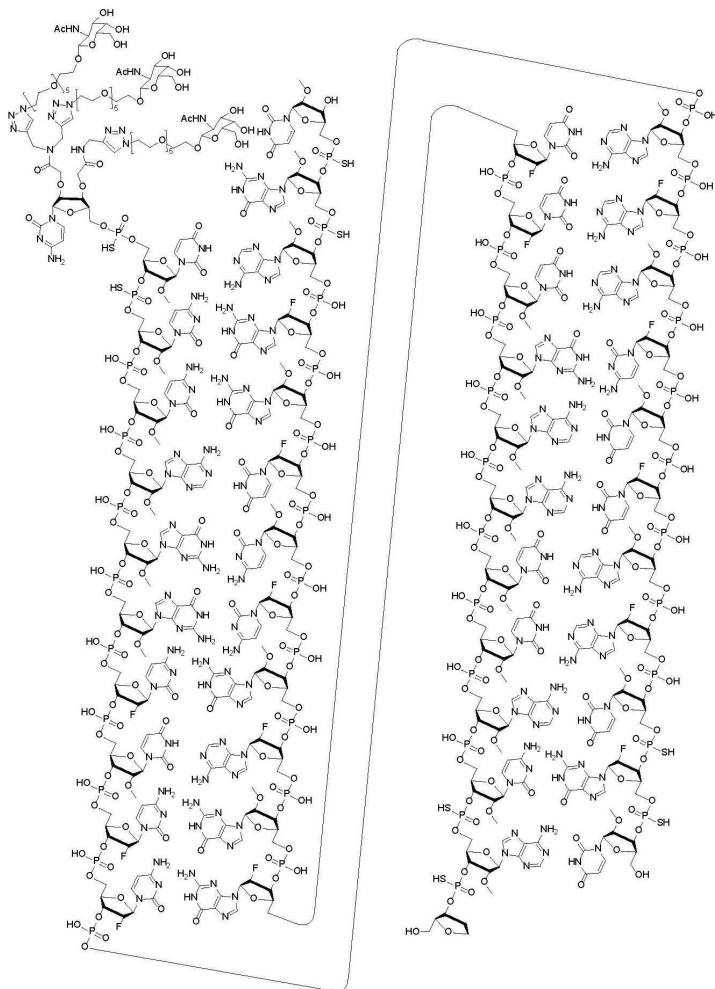
[0151] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드의 소듐 염



[0152]

[0153] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 참조 번호 IS1059는 선행 화학 구조에 따른 변형 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0154] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 입체 이성질체이다.

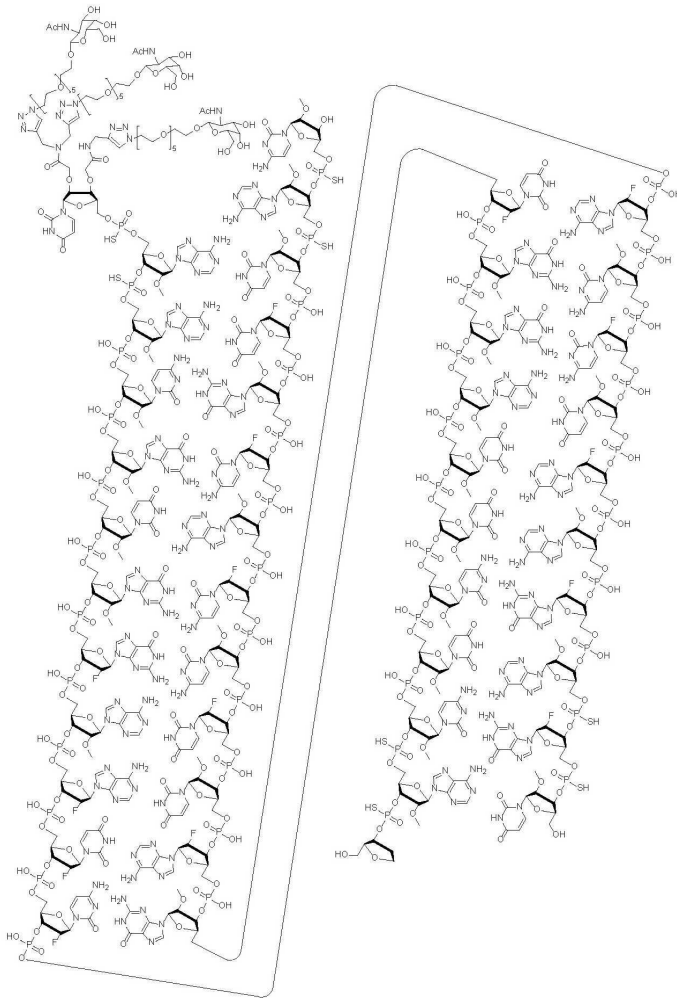


[0155]

[0156] 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2423은 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또

는 입체 이성질체이다.

[0157] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물,



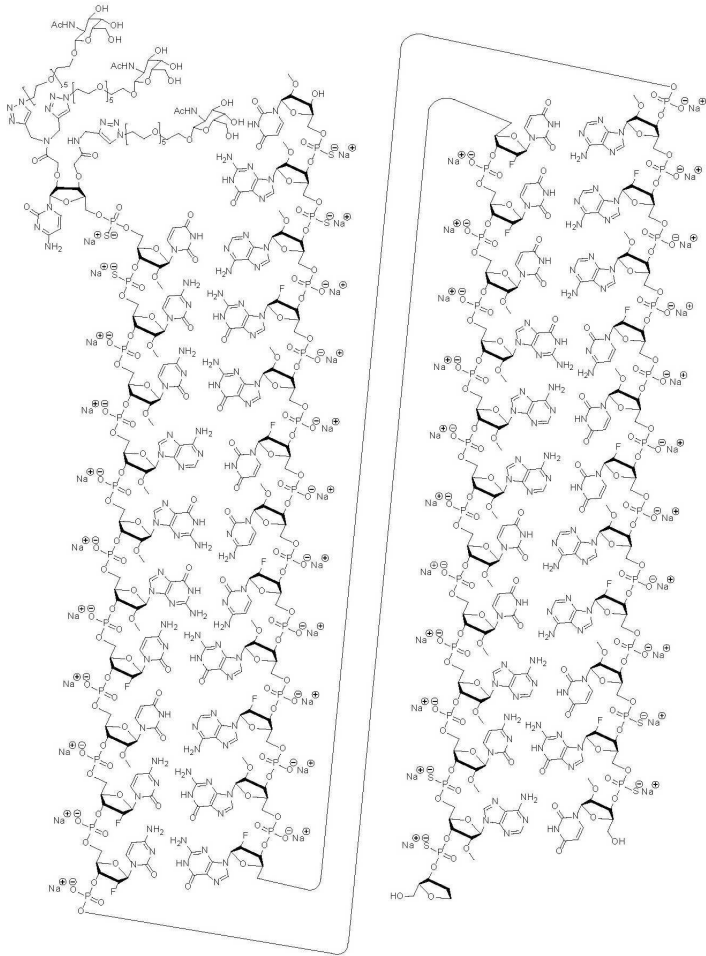
[0158]

[0159] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2424는 선행 화학 구조에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다.

[0160]

특정 구현예에서, 본원에 제공되는 변형된 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 소듐 염 또는 포타슘 염이다.

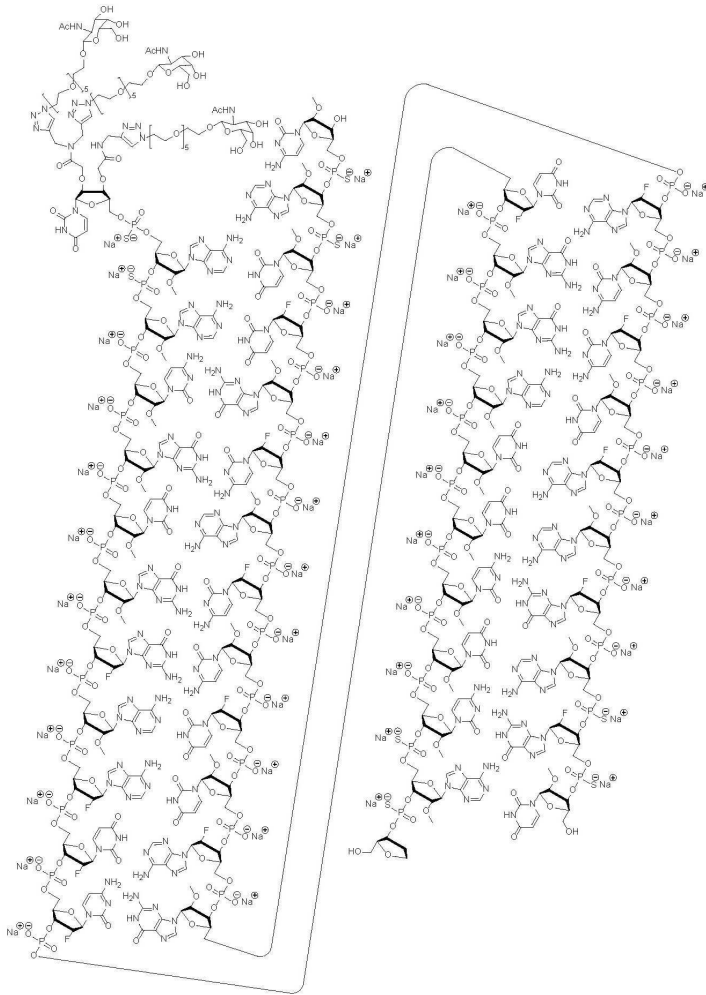
[0161] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물의 소듐 염



[0162]

[0163] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2423은 선행 화학 구조에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0164] 본원에 제공되는 양태에서, 은(는) 다음의 화학 구조에 따른 화합물의 소듐 염



[0165]

[0166] 또는 이의 입체 이성질체이다. 특정 구현예에서, 화합물 번호 RD2424는 선행 화학 구조에 따른 화합물 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0167] 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단이 본원에 제공되며, 변형 올리고뉴클레오타이드의 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결의 모두가 입체무작위이다. 특정 구현예에서, 화합물의 집단이 본원에 제공되며, 변형 올리고뉴클레오타이드의 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 모두가 입체무작위이다.

[0168] 특정 구현예는 전술한 구현예 중 어느 하나의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0169] 특정 구현예는 치료에 사용하기 위한 임의의 전술한 구현예의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0170] 특정 구현예는 PKK를 표적으로 하는 화합물을 개체에게 투여하여 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함하는, 개체에서 PKK 및/또는 조절 장애성 칼리크레인 경로와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 임의의 전술한 구현예의 화합물 또는 조성물은 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태이거나 이의 증상이다. 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 유전성 혈관 부종[hereditary angioedema, HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태나 이의 증상이 억제 또는 감소 또는 개선된다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이나 이의 증상이 억제 또는 감소 또는 개선된다.

- [0171] 특정 구현예에서, 임의의 전술한 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 치료 유효량으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 전술한 구현예의 화합물을 포함하는 조성물은 개체 체중의 약 1 내지 100 mg/kg을 전달하기에 충분한 용량 수준으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 임의의 전술한 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 및 조성물은 약 25 mg 내지 약 1,000 mg의 고정 용량으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 용량 수준 또는 고정 용량까지 하루에 1회 이상 개체에 투여된다.
- [0172] 특정 구현예에서, 임의의 전술한 구현예의 화합물을 포함하는 조성물은 매일, 매주, 매월, 매분기 또는 매년 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 전술한 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 분기당 1회(즉, 3개월마다 1회) 내지 약 1년에 1회 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 전술한 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 분기당 1회, 약 6개월마다 1회 또는 약 1년에 1회 개체에 투여된다.
- [0173] 특정 구현예는 세포를 PKK를 표적으로 하는 화합물과 접촉시켜 세포에서 PKK의 발현을 억제하는 단계를 포함하는, 세포에서 PKK의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 세포는 개체의 간에 존재한다. 특정 구현예에서, 개체는 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태나 이의 증상을 앓거나 앓게 될 위험이 있다. 특정 구현예에서, 개체는 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 앓거나 앓게 될 위험이 있다.
- [0174] 특정 구현예는 PKK를 표적으로 하는 화합물을 개체에 투여하여 개체의 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태나 이의 증상이 감소 또는 억제되는 단계를 포함하는, 개체의 염증성 또는 혈전성 질환, 장애 또는 병태나 이의 증상이 감소 또는 억제되는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 개체는 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 앓거나 앓게 될 위험이 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 임의의 전술한 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 비경구로 투여된다.
- [0175] 특정 구현예는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 PKK를 표적으로 하는 화합물의 용도를 제공한다. 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 임의의 전술한 화합물이다.
- [0176] 특정 구현예는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 의약의 제조에 있어서 PKK를 표적으로 하는 화합물의 용도를 제공한다. 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 임의의 전술한 화합물이다.
- [0177] **특정 적응증**
- [0178] 특정 양태에서, 본 개시는 PKK를 표적으로 하는 화합물을 투여하여, 개체에서 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 데 유용할 수 있는 PKK 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK 특이적 억제제일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 올리고머 화합물, 또는 올리고뉴클레오타이드일 수 있다.
- [0179] 특정 양태에서, 본 개시는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료, 예방, 또는 개선에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료 가능하고, 예방 가능하고/하거나 개선될 수 있는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태에는 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이 포함된다. 본원에 제공된 특정 화합물은 동물의 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 감소시키는 화합물 및 조성물에 관한 것이다.
- [0180] 특정 구현예에서, 개체의 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 방법은 PKK 특이적

역제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여하여 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있거나, 앓을 위험이 있는 것으로 확인된다. 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 염증성 질환 또는 혈전성 질환이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나로 이루어지는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0181] 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 특정 구현예에서, 단일 가닥 화합물은 길이가 14개 내지 30개, 14개 내지 23개, 14개 내지 20개, 16개 내지 20개, 또는 14개 내지 16개의 연결된 뉴클레오사이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 단일 가닥 화합물은 길이가 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 연결된 뉴클레오사이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이 동일하거나 상이한 길이의 두 개의 올리고뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0182] 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 동물의 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심

부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이 개선, 보존, 또는 예방된다.

[0183]

특정 구현예에서, 동물의 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 치료, 예방, 또는 개선하는 방법은 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에 투여하여 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 치료, 예방, 또는 개선하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제 1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제 2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제 1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제 2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 구현예 중에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제 1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제 1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제 2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제 1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제 1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제 2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제 1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제 1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제 2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 동물의 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이 개선, 보존, 또는 예방된다. 특정 구현예에서, 개체는 PKK와 연관된 질병을 앓거나 앓게 될 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0184]

특정 구현예에서, PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓거나 앓게 될 위험이 있는 개체에서 PKK의 발현을 억제하는 방법은 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여하여 개체에서 PKK의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 간에서 PKK의 발현이 억제된다. 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 염증성 질환 또는 혈전성 질환이다. 특정 구현예에서, 개체는 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 앓거나 앓게 될 위험이 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 구현예 중에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30개, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 화합물을 투여하면 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이 개선, 보존, 또는 예방된다.

[0185]

특정 구현예에서, 세포에서 PKK의 발현을 억제하는 방법은 세포를 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물과 접촉

시켜 세포에서 PKK의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 간세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 간에 존재한다. 특정 구현예에서, 세포는 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종 [HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 앓거나 앓게 될 위험이 있는 개체의 간에 존재한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0186] 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 구현예 중에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30개, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0187] 특정 구현예에서, PKK와 연관된 질환을 앓거나 앓게 될 위험이 있는 개체에서 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 감소 또는 억제시키는 방법은 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물을 개체에게 투여하여 개체에서 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 감소 또는 억제시키는 단계를 포

함한다. 특정 구현예에서, 개체는 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 앓거나 앓게 될 위험이 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30개, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오타이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 개체는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있거나, 앓을 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0188] 특정 구현예는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적

어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627 및 628 중 임의의 어느 하나에서 선택되는 변형 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30개, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 개체에게 비경구로 투여된다.

[0189]

특정 구현예는 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색을 감소 또는 억제시키기 위해 사용하기 위한 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를

포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30개, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0190]

특정 구현예는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조 또는 조제를 위한 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예는 PKK와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 조제를 위한 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 질환은 염증성 또는 혈전성 질환이다. 특정 구현예에서, 질환은 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열로부터 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오

사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14 내지 30개, 예컨대 14 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0191]

특정 구현예는 PKK와 연관된 염증성 질환 또는 혈전성 질환을 앓거나 앓게 될 위험이 있는 개체에서 염증성 질환, 혈전성 질환을 감소시키거나 억제하기 위한 의약의 제조 또는 제조를 위한, PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 염증성 질환 또는 혈전성 질환은 유전성 혈관부종[HAE], 부종, 혈관부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관부종, 눈의 부종, 황반 부종, 및 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이다. 특정 구현예는 PKK와 연관된 질환을 치료하기 위한 의약의 조제를 위한 PKK 특이적 억제제를 포함하는 화합물의 용도에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 질환은 염증성 질환, 혈전성 질환, 유전성 혈관 부종[HAE], 부종, 혈관 부종, 종창, 눈꺼풀의 혈관 부종, 안구 부종, 황반 부종, 뇌 부종, 혈전증, 색전증, 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 경색이다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 PKK를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627 및 628의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 어느 하나의 핵염기 서열에서 선택되는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 및 626 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 626의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접

핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 서열 번호 312 및 서열 번호 626의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 서열 번호 611, 서열 번호 616, 서열 번호 619 및 서열 번호 629의 핵염기 서열에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 619의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 서열 번호 629의 핵염기 서열을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고머 화합물일 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631의 임의의 핵염기 서열의 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 23개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나의 핵염기 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드) 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 14개 내지 30개, 예컨대 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드)를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-631 중 어느 하나에서 선택되는 핵염기 서열을 갖는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 상보성 영역을 갖는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0192] 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 올리고머 화합물일 수 있다. 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 PKK를 표적화할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 길이가 8개 내지 80개의 연결된 뉴클레오사이드, 길이가 10개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드, 길이가 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드, 길이가 14개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드, 또는 길이가 19개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 그 길이에 걸쳐 서열번호 1, 3, 5 또는 6에 언급된 임의의 핵염기 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 상보적이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 적어도 하나의 변형 당 및/또는 적어도 하나의 변형 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 변형 당은 이환식 당, 2' -MOE, 2' -F, 또는 2' -OMe이다. 특정 구현예에서, 변형 핵염기는 5-메틸사이토신이다. 임의의 전술한 구현예에서, 각각의 변형 올리고뉴클레오타이드는 독립적으로 길이가 12개 내지 30, 14개 내지 30, 14개 내지 25, 14개 내지 24, 14개 내지 23, 16개 내지 23, 17개 내지 23, 18개 내지 23, 19개 내지 23, 19개 내지 22, 또는 19개 내지 20개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 1, 3, 5 또는 6의 영역에 대해 적어도 한 개, 적어도 두 개, 적어도 세 개의 불일치를 갖는다.

[0193] 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제2 변형 올리고뉴클레오타이드 사이에 상보성 영역이 있는 제1 및 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 올리고뉴클레오타이드 및 제2 올리고뉴클레오타이드 사이의 상보성 영역은 길이가 14개 내지 23, 19개 내지 23, 또는 21개 내지 23개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적이다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당 및 변형 핵염기에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드 간 연결, 변형 당 및 변형 핵염기로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 있다. 특정 구현예에서, 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형

당을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드는 변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 할로젠, 알콕시기 및 이환식 당으로 이루어진 군에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 당은 2' -MOE, 2' -F, 및 2' -OMe 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 열 개 이하의 2' -F 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 다섯 개 이하의 2' -F 당 변형을 포함한다.

[0194] 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합기는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 접합기는 표적화 모이어티이다. 특정 구현예에서, 표적화 모이어티는 하나 이상의 GalNAc를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 리보실 고리의 2' 또는 3' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드에 부착된다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I 내지 VIII 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물에서 선택되며, R은 5' 뉴클레오사이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R'는 S이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R'는 O이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R'는 S이다.

[0195] 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 참조 번호 IA0812-821 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IA0813으로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1002로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1007로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1068로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0196] 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 화합물은 참조 번호 IA0864-866 중 어느 하나에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 완전히 상보적인 길이가 14개 내지 21개의 연결된 뉴클레오사이드인 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IA0864로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1059로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예는 참조 번호 IA0818 및 IA0864에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS1058 및 IS1059에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA0864로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1059로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다. 특정 구현예는 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1058로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 제공한다.

[0197] 특정 구현예에서, 화합물은 참조 번호 IA0818 및 IA0864에서 선택되는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 참조 번호 IS1058 및 IS1059에서 선택되는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IA0864로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1059로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 IA0818로 이루어진 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 IS1058로 이루어진 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0198] 특정 구현예에서, 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 소

듭 염이다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 염은 포타슘 염이다. 특정 구현예에서, 화합물은 전술한 구현예 중 어느 하나의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

- [0199] 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 치료 유효량으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 개체 체중의 약 1 내지 100 mg/kg을 전달하기에 충분한 용량 수준으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 25 mg 내지 약 1,000 mg의 고정 용량으로 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 조성물은 용량 수준 또는 고정 용량까지 하루에 1회 이상 개체에게 투여된다.
- [0200] 임의의 전술한 방법 또는 용도에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 매일, 매주, 매월, 매분기 또는 매년 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 분기당 1회(즉, 3개월마다 1회) 내지 약 1년에 1회 개체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 임의의 선행 구현예의 화합물을 포함하는 화합물 또는 조성물은 약 분기당 1회, 약 6개월마다 1회 또는 약 1년에 1회 개체에게 투여된다.
- [0201] **특정 화합물**
- [0202] 특정 양태에서, 본 개시는 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 올리고머 화합물은 표적 핵산의 핵염기 서열에 상보적인 핵염기 서열을 포함한다.
- [0203] 특정 양태에서, 본 개시는 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 핵염기 서열에 상보적인 핵염기 서열을 갖는다.
- [0204] 특정 양태에서, 본 개시는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 핵염기 서열에 상보적인 핵염기 서열을 갖는다.
- [0205] 특정 양태에서, 본 개시는 단일 가닥 화합물인 화합물에 관한 것이다. 특정 양태에서, 단일 가닥 화합물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 이러한 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오타이드 및 임의로, 접합기를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 단일 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 자기-상보적인 핵염기 서열을 포함한다.
- [0206] 특정 양태에서, 본 개시는 이중 가닥 화합물인 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 올리고머 화합물을 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 제1 올리고뉴클레오타이드 및 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산에 대해 영역 상보성을 갖고, 제2 올리고뉴클레오타이드는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 영역 상보성을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산에 대해 영역 상보성을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제2 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산에 대해 영역 상보성을 갖고, 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드에 대해 영역 상보성을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 RNA 올리고뉴클레오타이드이다. 이러한 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 타이민 핵염기는 유라실 핵염기로 대체된다.
- [0207] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 제1 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드는 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 제1 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드 및 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드는 각각 접합기를 포함한다.
- [0208] 특정 구현예에서, 화합물은 길이가 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 제1 올리고뉴클레오타이드 또는 제1 변형 올리고뉴클레오타이드의 길이는 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 제2 올리고뉴클레오타이드 또는 제2 변형 올리고뉴클레오타이드의 길이는 14개 내지 30개의 연결된 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 화합물의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 무딘 말단이다. 특정 구현예에서, 이중 가

다 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형 올리고뉴클레오타이드는 화합물의 한쪽 또는 양쪽 말단에 비상보적 돌출부 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0209] 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627, 및 628 중 임의의 것의 적어도 14개의 인접 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 하나는 서열 번호 10-313, 626, 627 및 628 중 임의의 것의 적어도 14개의 연속 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0210] 단일 가닥 및 이중 가닥 화합물의 예에는 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA, 마이크로RNA 표적화 올리고뉴클레오타이드, 점유 기반 화합물(예를 들어, mRNA 처리 또는 번역 차단 화합물 및 스플라이싱 화합물) 및 단일 가닥 RNAi 화합물(예를 들어, 짧은 머리핀 RNA[shRNA], 단일 가닥 siRNA[ssRNA] 및 마이크로RNA 모방체)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0211] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 5'에서 3' 방향으로 기록될 때 이것이 표적화되는 표적 핵산의 표적 영역의 역 상보적 서열을 포함하는 핵염기 서열을 갖는다.

[0212] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 12 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 12개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 14개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 14개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 15개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 15개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 16개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 16개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 17개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 17개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 18개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 18개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 19개 내지 30개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 19개 내지 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 즉, 이러한 올리고뉴클레오타이드는 각각 12개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 12개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 14개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 14개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 15개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 15개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 16개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 16개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 17개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 17개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 18개 내지 30개의 연결된 하위 단위, 18개 내지 23개의 연결된 하위 단위, 19개 내지 30개의 연결된 하위 단위 또는 19개 내지 23개의 연결된 하위 단위이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 14개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 16개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 17개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 18개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 19개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 20개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 21개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 22개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 23개의 연결된 하위 단위인 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 올리고뉴클레오타이드 8개 내지 80개, 12개 내지 50개, 13개 내지 30개, 13개 내지 50개, 14개 내지 30개, 14개 내지 50개, 15개 내지 30개, 15개 내지 50개, 16개 내지 30개, 16개 내지 50개, 17개 내지 30개, 17개 내지 50개, 18개 내지 23개, 18개 내지 24개, 18개 내지 25개, 18개 내지 50개, 19개 내지 23개, 19개 내지 30개, 19개 내지 50개, 20개 내지 23개 또는 20개 내지 30개의 연결된 하위 단위를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 길이가 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 연결된 하위 단위, 또는 앞선 값 중 임의의 두 개에 의해 정의된 범위의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

- [0213] 특정 구현예에서, 화합물은 추가 모이어티, 예컨대, 접합기 또는 전달 모이어티를 더 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 화합물은 올리고머 화합물이고, 추가 모이어티는 올리고뉴클레오타이드에 부착된다. 특정 구현예에서, 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오사이드에 부착된다.
- [0214] 특정 구현예에서, 화합물은 단축되거나 절두될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 하위 단위는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단(5' 절두), 또는 대안으로 3' 말단(3' 절두)에서 결실될 수 있다.
- [0215] 특정 구현예에서, 화합물은 연장될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 하위 단위는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 5' 말단에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나 이상의 하위 단위는 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 또는 5' 말단에 부착되어 3' 및/또는 5' 말단 돌출부를 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 둘 모두의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 하위 단위(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 하위 단위)는 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 둘 모두의 3' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 하위 단위는 동일한 말단에서 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 둘 다에 부착된다(예를 들어, 하위 단위는 올리고뉴클레오타이드 중 하나의 3' 말단에 부착되고, 하위 단위는 다른 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다). 특정 구현예에서, 동일한 말단에서 이중 가닥 화합물의 두 올리고뉴클레오타이드에 하위 단위가 부착되는 경우, 각 올리고뉴클레오타이드에 부착된 하위 단위의 수는 동일할 수도 있고 상이할 수도 있다. 특정 구현예에서, 동일한 말단에서 이중 가닥 화합물의 두 올리고뉴클레오타이드에 하위 단위가 부착되는 경우, 각 올리고뉴클레오타이드에 부착된 하위 단위의 수는 동일하다. 특정 구현예에서, 동일한 말단에서 이중 가닥 화합물의 두 올리고뉴클레오타이드에 하위 단위가 부착되는 경우, 각 올리고뉴클레오타이드에 부착된 하위 단위의 수는 상이하다. 동일한 말단에 있는 이중 가닥 화합물의 두 올리고뉴클레오타이드에 하위 단위가 부착되는 본 시나리오는 이중 가닥 화합물의 한쪽 또는 양쪽 말단에서 발생할 수 있다. 특정 구현예에서, 3' 및/또는 5' 말단에 부착된 하위 단위는 변형된다.
- [0216] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 올리고머 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 RNAi 화합물이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 siRNA 화합물이다.
- [0217] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 본원에 기술된 PKK를 표적으로 하는 임의의 올리고뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 이중 가닥일 수 있다.
- [0218] 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 10-313, 626, 627 및 628 중 어느 하나의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 307, 312 또는 606의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 468, 611, 616, 619 또는 629의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 312의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제1 올리고뉴클레오타이드, 및 서열 번호 619의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 서열 번호 626의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제1 올리고뉴클레오타이드, 및 서열 번호 629의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,

17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 인접 핵염기 부분을 포함하는 제2 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0219] 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오타이드가 본원에 제공된 임의의 서열에 대해 타이민(T) 대신에 유라실(U)을 갖는 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오타이드가 본원에 제공된 임의의 서열에 대해 유라실(U) 대신에 타이민(T)을 갖는 디옥시리보뉴클레오타이드를 포함한다.

[0220] **특정 기전**

[0221] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 올리고머 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 표적 핵산에 혼성화할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 선택적으로 영향을 미친다. 이러한 화합물은 하나 이상의 표적 핵산에 혼성화하며, 하나 이상의 원하는 활성을 초래하고 하나 이상의 비표적 핵산에 혼성화하지 않거나 유의한 원하지 않는 활성을 초래하는 방식으로 하나 이상의 비표적 핵산에 혼성화하지 않는 핵염기 서열을 포함한다.

[0222] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물과 표적 핵산의 혼성화는 표적 핵산의 절단을 일으키는 하나 이상의 단백질의 동원을 초래한다. 예를 들어, 본원에 기술된 특정 화합물 또는 화합물의 일부는 RNA 유도 침묵 복합체 [RISC]에 로딩되어 궁극적으로 표적 핵산이 절단된다. 예를 들어, 본원에 기술된 특정 화합물은 아고너트(Argonate)에 의한 표적 핵산의 절단을 초래한다. RISC에 로딩되는 화합물은 RNAi 화합물이다. RNAi 화합물은 이중 가닥(siRNA) 또는 단일 가닥(ssRNA)일 수 있다.

[0223] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물과 표적 핵산의 혼성화는 표적 핵산을 절단하는 단백질의 동원을 초래하지 않는다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산에 대한 화합물의 혼성화는 표적 핵산의 스플라이싱의 변경을 초래한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산에 대한 화합물의 혼성화는 표적 핵산과 단백질 또는 다른 핵산 사이의 결합 상호작용을 억제하는 결과를 초래한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산에 대한 화합물의 혼성화는 RNA 공정의 변경을 초래한다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산에 대한 화합물의 혼성화는 표적 핵산의 번역의 변경을 초래한다.

[0224] 화합물과 표적 핵산의 혼성화로 인해 발생하는 활동은 직접적으로 또는 간접적으로 관찰될 수 있다. 특정 구현예에서, 활성의 관찰 또는 검출은 표적 핵산 또는 이러한 표적 핵산에 의해 암호화된 단백질의 양 변화, 핵산이나 단백질의 스플라이싱 변이체 비율의 변화 및/또는 세포나 동물의 표현형 변화의 관찰 또는 검출을 포함한다.

[0225] **특정 변형**

[0226] 특정 양태에서, 본 개시는 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진 화합물에 관한 것이다. 올리고뉴클레오타이드는 연결된 뉴클레오사이드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 비변형 RNA 또는 DNA일 수 있거나 변형될 수 있다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 비변형 RNA 또는 DNA에 비해 적어도 하나의 변형 당, 변형 핵염기 또는 변형 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오사이드를 갖는다. 변형 뉴클레오사이드는 변형 당, 변형 핵염기, 또는 변형 당과 변형 핵염기를 모두 포함할 수 있다. 변형 올리고뉴클레오타이드는 또한 말단 변형, 예를 들어 5'-말단 변형 및 3'-말단 변형을 포함할 수 있다.

[0227] **당 변형 및 모티프**

[0228] 특정 구현예에서, 변형 당은 치환된 푸라노실 당 또는 비이환식 변형 당이다. 특정 구현예에서, 변형 당은 이환식 또는 삼환식 변형 당이다. 특정 구현예에서, 변형 당은 당 대체물이다. 당 대체물은 본원에 기술된 하나 이상의 치환을 포함할 수 있다.

[0229] 특정 구현예에서, 변형 당은 치환된 푸라노실 또는 비이환식 변형 당이다. 특정 구현예에서, 푸라노실 당은 리보실 당이다. 특정 구현예에서, 푸라노실 당은 2', 3', 4' 및 5' 위치의 치환기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치환기를 포함한다.

[0230] 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 F 및 OCH₃('OMe' , 'O-메틸' 또는 '메톡시')를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 비이환식 변형된 당에 적합한 2' 위치의 치환기는 할로, 알킬, 아미노, 아지도, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, 및 NH₂를 포함하지만 이에

제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 O-(C₁-C₁₀) 알콕시, 알콕시알킬, O-알킬, S-알킬, N-알킬, O-알켄일, S-알켄일, N-알켄일, O-알킨일, S-알킨일, N-알킨일, O-알킬-O-알킬, 알킨일을 포함하지만 이에 제한되지 않되, 알킬, 알켄일 및 알킨일은 치환되거나 치환되지 않는 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 또는 C₂ 내지 C₁₀ 알켄일 및 알킨일일 수 있다. 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 알칼릴, 아랄킬, O-알칼릴, 및 O-아랄킬을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 이들 2' 치환기는 하이드록실, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 나이트로(NO₂), 싸이올, 싸이오알콕시, 싸이오알킬, 할로겐, 알킬, 아릴, 알켄일, 및 알킨일에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nSCH₃, 및 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂를 포함하지만 이에 제한되지 않고, n 및 m은 독립적으로 1 내지 약 10이다. 특정 구현예에서, 2' 위치의 치환기는 OCH₂CH₂OCH₃ ('MOE'), O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ ('DMAOE'), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ ('DMAEOE'), 및 OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ('NMA')를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0231] 특정 구현예에서, 비이환식 변형된 당에 적합한 4' 위치의 치환기는 알콕시(예를 들어, 메톡시), 알킬, 및 [Manoharan 등의 WO 2015/106128]에 기재된 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 비이환식 변형 당에 적합한 5' 위치의 치환기에는 메틸('Me')(R 또는 S), 바이닐 및 메톡시가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 2', 4' 및 5' 위치에 대해 본원에 기술된 치환기는 당의 다른 특정 위치에 첨가될 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 치환기는 3' 말단 뉴클레오사이드상의 당의 3' 위치 또는 5' 말단 뉴클레오사이드의 5' 위치에 첨가될 수 있다. 특정 구현예에서, 비이환식 변형 당은 하나 초과와 비가교 당 치환기를 포함할 수 있다. 이러한 특정 구현예에서, 비이환식 변형 당 치환기는 (R 및 S 이성질체를 모두 포함하여) 5'-Me-2'-F, 5'-Me-2'-OMe를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 변형된 당 치환체는 [Migawa 등의 WO 2008/101157] 및 [Rajeev 등의 US2013/0203836]에 기재된 것을 포함한다.

[0232] 특정 구현예에서, 변형 당은 이환식 당이다. 이환식 당은 두 개의 고리를 포함하는 변형 당이 되, 제2 고리는 제1 고리의 원자 중 두 개를 연결하는 가교를 통해 형성되어 이환식 구조를 형성한다. 특정 구현예에서, 이환식 당은 푸라노실 고리의 두 원자를 연결하여 제2 고리를 형성하는 가교 치환기를 포함한다. 특정 구현예에서, 이환식 당은 푸라노실 모이어티를 포함하지 않는다. '이환식 뉴클레오사이드[bicyclic nucleoside, BNA]'는 이환식 당을 갖는 뉴클레오사이드이다. 특정 구현예에서, 이환식 당은 4' 및 2' 푸라노스 고리 원자 사이에 가교를 포함한다. 특정 구현예에서, 이환식 당은 5' 및 3' 푸라노스 고리 원자 사이에 가교를 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 리보스 고리이다. 특정 구현예에서, 4'에서 2'로의 가교 치환체는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2'('LNA'), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2'('ENA'), 4'-CH(CH₃)-O-2'(S 구성 내에 존재할 때 '제한된 에틸' 또는 'cEt'), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'('제한된 MOE' 또는 'cMOE') 및 이의 유사체(예를 들어, 미국 특허 제7,399,845호), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' 및 이의 유사체(예를 들어, 미국 특허 제8,278,283호), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' 및 이의 유사체(예를 들어, 미국 특허 제8,278,425호), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(예를 들어, 미국 특허 공개 제2004/0171570호), 4'-CH₂-N(R)-O-2'이 되, R은 H, C₁-C₁₂ 알킬, 또는 보호기(예를 들어, 미국 특허 제7,427,672호), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(예를 들어, 문헌[Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134]), 및 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' 및 이의 유사체(예를 들어, 미국 특허 제8,278,426호). 전술한 것 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다. 이환식 핵산 뉴클레오타이드의 제조를 교시하는 추가적인 대표적인 미국 특허 및 미국 특허 공개에는 다음이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제6,268,490호, 제6,525,191호, 제6,670,461호, 제6,770,748호, 제6,794,499호, 제6,998,484호, 제7,053,207호, 제7,034,133호, 제7,084,125호, 제7,399,845호, 제7,427,672호, 제7,569,686호, 제7,741,457호, 제8,022,193호, 제8,030,467호, 제8,278,425호, 제8,278,426호, 제8,278,283호, 제US2008/0039618호, 및 제US2009/0012281호, 제US2013/0190383호, 및 제WO2013/036868호. 임의의 전술한 이환식 뉴클레오사이드는 예를 들어, α-L-리보푸라노스 및 β-D-리보푸라노스를 포함하는 하나 이상의 입체화학적 당 구성을 갖도록 제조될 수 있다(예를 들어, 제WO99/14226호를 참조한다). 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 특정된 이환식 뉴클레오사이드는 β-D 배열로 존재한다.

[0233] 특정 구현예에서, 변형 당은 당 대체물이다. 특정 구현예에서, 당 대체물은 예를 들어 황, 탄소 또는 질소 원자

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

[0234] 일부 구현예에서, 당 대체물은 비환식 모이어티를 포함한다. 특정 구현예에서, 당 대체물은 잠금 해제된 핵산 [unlocked nucleic acid, UNA]이다. UNA는 잠금 해제된 비고리형 핵산으로, 당의 임의의 결합이 제거되어 잠금 해제된 ‘당’ 잔기를 형성한다. 일례에서, UNA는 C1'-C4' 사이의 결합이 제거된 단량체도 포괄한다(즉, C1'과 C4' 탄소 사이의 탄소-산소-탄소 공유 결합). 또 다른 예에서, 당의 C2'-C3' 결합(즉, C2'와 C3' 탄소 사이의 공유 탄소-탄소 결합)이 제거되었다. UNA 제조를 교시하는 대표적인 미국 간행물에는 다음이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제8,314,227호, 및 미국 특허 공개 제2013/0096289호, 제2013/0011922호, 및 제2011/0313020호. 특정 구현예에서, 당 대체물은 [Manoharan 등의 제 US2013/130378호]에 기재된 펩타이드 핵산(‘PNA’), 비고리형 뷰틸 핵산(예를 들어, 문헌[Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865]을 참조한다), 및 뉴클레오사이드 및 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다. 변형 뉴클레오사이드에 사용될 수 있는 많은 다른 이환식 및 삼환식 당 및 당 대체 고리 시스템이 당업계에서 알려져 있다.

[0235] 특정 양태에서, 본 개시는 적어도 하나의 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물에 관한 것이되, 이러한 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오사이드는 정의된 패턴 또는 ‘당 모티프’로 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 영역을 따라 배열된 하나 이상의 유형의 변형 당 및/또는 비변형 당을 포함한다. 특정 경우에, 이러한 당 모티프는 본원에 기술된 임의의 당 변형 패턴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0236] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 갭머(gapmer) 당 모티프를 포함한다. 갭머 올리고뉴클레오타이드는 두 개의 외부 ‘날개’ 영역과 중앙 또는 내부 ‘갭’ 영역을 갖는 영역을 포함하거나 이로 이루어진다. 갭 및 날개 영역은 인접한 뉴클레오사이드 서열을 형성하되, 각 날개의 뉴클레오사이드 당의 대부분은 갭의 뉴클레오사이드 당의 대부분과 상이하다. 특정 구현예에서, 날개 영역은 대부분의 변형 당을 포함하고, 갭은 대부분의 비변형 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 갭의 뉴클레오사이드는 디옥시뉴클레오사이드이다. 갭머 당 모티프를 갖는 화합물은 예를 들어 미국 특허 제8,790,919호에 기술되며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0237] 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다는 삼중 당 모티프를 포함한다. 삼중 당 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 세 개의 연속 뉴클레오사이드에 세 개의 동일한 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 삼중체는 올리고뉴클레오타이드의 절단 부위 또는 그 근처에 존재한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 삼중 당 모티프를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 삼중 당 모티프의 동일한 당 변형은 2'-F 변형이다. 삼중 당 모티프를 갖는 화합물은 예를 들어 미국 특허 제10,668,170호에 기술되며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0238] 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다는 사중 당 모티프를 포함한다. 사중 당 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 네 개의 연속 뉴클레오사이드에 네 개의 동일한 당 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 사중체는 절단 부위 또는 그 근처에 존재한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드는 하나 초과와 사중 당 모티프를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 사중 당 모티프의 동일한 당 변형은 2'-F 변형이다. 19개 내지 23개 뉴클레오타이드 길이의 이중 영역을 갖는 이중 가닥 화합물의 경우, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 절단 부위는 일반적으로 5' 말단에서 약 10, 11 및 12 위치이다. 특정 구현예에서, 사중 당 모티프는 센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단의 제1 뉴클레오사이드부터 계산하거나, 센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서 이중 영역 내의 제1 쌍을 이루는 뉴클레오타이드부터 계산하여 센스 올리고뉴클레오타이드의 8, 9, 10, 11 위치, 9, 10, 11, 12 위치, 10, 11, 12, 13 위치, 11, 12, 13, 14 위치, 또는 12, 13, 14, 15 위치에 있다. 특정 구현예에서, 사중 당 모티프는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단

의 제1 뉴클레오사이드부터 계산하거나, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서 이중 영역 내의 제1 쌍을 이루는 뉴클레오타이드부터 계산하여 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 8, 9, 10, 11 위치, 9, 10, 11, 12 위치, 10, 11, 12, 13 위치, 11, 12, 13, 14 위치, 또는 12, 13, 14, 15 위치에 있다. 절단 부위는 이중 가닥 화합물의 이중 영역의 길이에 따라 변할 수 있고 그에 따라 사중체의 위치도 변할 수 있다.

[0239] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 교대 당 모티프를 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다는 교대 당 모티프를 포함한다. 교대 당 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 적어도 두 개의 상이한 당 변형을 포함하되, 제1 당 변형을 포함하는 하나 이상의 연속 뉴클레오사이드는 제2 당 변형을 포함하는 하나 이상의 연속 뉴클레오사이드 및 제3 당 변형 등을 포함하는 하나 이상의 연속 뉴클레오사이드와 번갈아 나타난다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오사이드에 대한 한 가지 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 'ABABABABAB...', 'AABBAABBAABB...', 'AABAABAABAAB...', 'AAABAABAAB...', 'AAABBBAAABBB...', 또는 'ABCABCABCABC...' 등일 수 있다. 특정 구현예에서, 교대 당 모티프는 올리고뉴클레오타이드를 따라 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 인접 핵염기에 대해 반복된다. 특정 구현예에서, 교대 당 모티프는 두 개의 상이한 당 변형으로 구성된다. 특정 구현예에서, 교대 당 모티프는 2'-OMe 및 2'-F 당 변형을 포함한다.

[0240] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 각 뉴클레오사이드는 본원에 제공된 하나 이상의 당 변형으로 독립적으로 변형된다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 각 올리고뉴클레오타이드는 본원에 제공된 하나 이상의 당 모티프를 독립적으로 갖는다. 특정 구현예에서, 당 모티프를 함유하는 올리고뉴클레오타이드는 당 모티프를 포함하는 뉴클레오사이드 이외의 각 뉴클레오사이드가 당 변형을 포함한다는 점에서 완전히 변형된다.

[0241] **핵염기 변형 및 모티프**

[0242] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 핵염기를 포함하는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 무염기성 뉴클레오사이드라고 불리는 핵염기를 포함하지 않는 하나 이상의 뉴클레오사이드를 포함한다.

[0243] 특정 구현예에서, 변형 핵염기는 다음에서 선택된다. 5-치환 피리미딘, 6-아자피리미딘, 알킬 또는 알킬일 치환 피리미딘, 알킬 치환 퓨린, 및 N-2, N-6 및 O-6 치환 퓨린. 특정 구현예에서, 변형 핵염기는 다음에서 선택된다. 2-아미노프로필아데닌, 5-하이드록시메틸 사이토신, 5-메틸사이토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-N-메틸구아닌, 6-N-메틸아데닌, 2-프로필아데닌, 2-티오유라실, 2-티오타이민 및 2-티오사이토신, 5-프로피닐 (C≡C-CH₃) 유라실, 5-프로피닐사이토신, 6-아조유라실, 6-아조사이토신, 6-아조타이민, 5-리보실유라실 (슈도유라실), 4-티오유라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실, 8-아자 및 기타 8-치환 퓨린, 5-할로, 특히, 5-브로모, 5-트라이플루오로메틸, 5-할로유라실 및 5-할로사이토신, 7-메틸구아닌, 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노아데닌, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, 3-데아자구아닌, 3-데아자아데닌, 6-N-벤조일아데닌, 2-N-아이소부틸릴구아닌, 4-N-벤조일사이토신, 4-N-벤조일유라실, 5-메틸 4-N-벤조일시토신, 5-메틸 4-N-벤조일유라실, 범용 염기, 소수성 염기, 불규칙한 염기, 크기 연장 염기 및 불소화 염기. 추가적인 변형 핵염기는 삼환식 피리미딘, 예컨대 1,3-디아자페녹사진-2-온, 1,3-디아자페노티아진-2-온, 및 9-(2-아미노에톡시)-1,3-디아자페녹사진-2-온(G-클램프)을 포함한다. 변형 핵염기는 또한 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 헤테로고리, 예를 들어 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈으로 대체된 것들을 포함할 수 있다.

[0244] 추가 핵염기에는 이들 각각이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제3,687,808호, 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008], 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859], 문헌[Kroschwitz, J.L., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859], 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613], 문헌[Sanghvi, Y.S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302], 문헌 [Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288], 문헌[Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 및 442-443(챕터 6 및 15)]에 개시된 것이 포함된다.

[0245] 앞서 언급된 특정 변형 핵염기 및 기타 변형 핵염기의 제조를 교시하는 간행물에는 이에 제한되지 않고, 각각의 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 제2003/0158403호 및 제2003/0175906호, 미국 특허 제 4,845,205호, 제5,130,302호, 제5,134,066호, 제5,175,273호, 제5,367,066호, 제5,432,272호, 제5,434,257호,

제5,457,187호, 제5,459,255호, 제5,484,908호, 제5,502,177호, 제5,525,711호, 제5,552,540호, 제5,587,469호, 제5,594,121호, 제5,596,091호, 제5,614,617호, 제5,645,985호, 제5,681,941호, 제5,811,534호, 제5,750,692호, 제5,948,903호, 제5,587,470호, 제5,457,191호, 제5,763,588호, 제5,830,653호, 제5,808,027호, 제6,005,096호, 제6,015,886호, 제6,147,200호, 제6,166,197호, 제6,166,199호, 제6,222,025호, 제6,235,887호, 제6,380,368호, 제6,528,640호, 제6,639,062호, 제6,617,438호, 제7,045,610호, 제7,427,672호 및 제7,495,088호가 포함된다.

[0246] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 영역을 따라 정의된 패턴 또는 모티프로 배열된 변형 및/또는 비변형 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 각 핵염기는 변형된다. 특정 구현예에서, 핵염기 중 어느 것도 변형되지 않는다. 특정 구현예에서, 각 퓨린 또는 각 피리미딘은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 아데닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 구아닌은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 티아민은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 유라실은 변형된다. 특정 구현예에서, 각 사이토신은 변형된다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 사이토신 핵염기 중 일부 또는 전부는 5-메틸사이토신이다.

[0247] 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 변형 핵염기의 블록을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단의 세 개 뉴클레오사이드 내에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 존재한다. 특정 구현예에서, 블록은 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단의 세 개 뉴클레오사이드 내에 존재한다.

[0248] **뉴클레오사이드 간 연결 변형 및 모티프**

[0249] 3'에서 5' 포스포다이에스터 연결은 자연적으로 발생하는 RNA 및 DNA의 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 변형된, 즉 비자연 발생 뉴클레오사이드 간 연결을 갖는다. 특정 비자연 발생 뉴클레오사이드 간 연결은 예를 들어, 향상된 세포 흡수, 표적 핵산에 대한 향상된 친화성 및 뉴클레이스 존재 시 증가된 안정성과 같은 바람직한 특성을 부여할 수 있다. 대표적인 인 함유 변형 뉴클레오사이드 간 연결에는 포스포트라이에스터, 알킬포스포네이트(예를 들어, 메틸포스포네이트), 포스포라미데이트 및 포스포로싸이오에이트('P=S') 및 포스포로다이싸이오에이트('HS-P=S')가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 대표적인 비인 함유 뉴클레오사이드 간 연결기는 메틸렌메틸이미노 ($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$), 싸이오다이에스터, 싸이오노카바메이트 ($-O-C(=O)(NH)-S-$), 실록세인 ($-O-SiH_2-O-$) 및 N,N'-다이메틸하이드라진 ($-CH_2-N((CH_3)-N((CH_3)-)$ 을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 인 함유 및 비인 함유 뉴클레오사이드 간 연결의 제조 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 중성 뉴클레오사이드 간 연결은, 이에 제한되지 않고, 포스포트라이에스터, 메틸포스포네이트, MMI (3'- $CH_2-N(CH_3)-O-5'$), 아마이드-3 (3'- $CH_2-C(=O)-N(H)-5'$), 아마이드-4 (3'- $CH_2-N(H)-C(=O)-5'$), 폼아세탈 (3'- $O-CH_2-O-5'$), 메톡시프로필, 및 싸이오폼아세탈 (3'- $S-CH_2-O-5'$)을 포함한다. 추가의 중성 뉴클레오사이드 간 연결에는 실록세인(다이알킬실록세인), 카복실레이트 에스터, 카복사마이드, 황화물, 설포네이트 에스터 및 아마이드를 포함하는 비이온성 결합이 포함된다(예를 들어, 문헌[Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65]을 참조한다). 추가적인 중성 뉴클레오사이드 간 연결에는 혼합된 N, O, S 및 CH_2 성분 부분을 포함하는 비이온성 연결이 포함된다.

[0250] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 적어도 하나의 변형 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 변형된 뉴클레오사이드 간 연결은 올리고뉴클레오타이드의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 이중 가닥 화합물의 경우, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 이중 가닥 화합물의 센스 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 또는 두 올리고뉴클레오타이드 모두 내에 위치할 수 있다.

[0251] 특정 구현예에서, 뉴클레오사이드 간 연결 변형은 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오사이드에서 발생할 수 있다. 특정 구현예에서, 뉴클레오사이드 간 연결 변형은 올리고뉴클레오타이드를 따라 교대 패턴으로 발생할 수 있다. 특정 구현예에서, 본질적으로 각각의 뉴클레오사이드 간 연결기는 포스페이트 뉴클레오사이드 간 연결(P=O)이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드 간 연결기는 포스포로싸이오에이트(P=S)이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 각각의 뉴클레오사이드 간 연결기는 포스포로싸이오에이트 및 포스페이트 뉴클레오사이드 간 연결에서 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 각 올리고뉴클레오타이드상의 뉴클레오사이드 간 연결 변형의 패턴은 동일하다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물의 각 올리고뉴클레오타이드상의 뉴클레오사이드 간 연결 변형의 패턴은 상이하다. 특정

구현예에서, 이중 가닥 화합물은 6 내지 8개의 변형 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 6 내지 8개의 변형뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 센스 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단과 3'-말단 중 하나 또는 둘 모두에 적어도 두 개의 변형 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단과 3'-말단 중 하나 또는 둘 모두에 적어도 두 개의 변형된 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 이러한 특정 구현예에서, 변형 뉴클레오사이드 간 연결은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결이다.

[0252] 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 돌출부 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 돌출부 영역에 포스포로싸이오에이트 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오사이드 간 연결 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 화합물은 돌출부 뉴클레오타이드를 돌출부 뉴클레오타이드 옆에 있는 쌍을 이루는 뉴클레오타이드와 연결하는 포스포로싸이오에이트 또는 알킬포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함한다. 예를 들어, 말단 세 개의 뉴클레오사이드 사이에는 적어도 두 개의 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결이 있을 수 있고, 세 개의 뉴클레오사이드 중 두 개는 돌출부 뉴클레오사이드이며, 세 번째는 돌출부 뉴클레오사이드 옆에 쌍을 이루는 뉴클레오사이드이다. 이들 말단 세 개의 뉴클레오사이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단, 센스 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단, 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 있을 수 있다.

[0253] 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드는 카이랄 중심을 갖는 하나 이상의 뉴클레오사이드 간 연결을 포함한다. 대표적인 카이랄 뉴클레오사이드 간 연결에는 알킬포스포네이트 및 포스포로싸이오에이트가 포함되지 않기에 제한되지 않는다. 카이랄 중심을 갖는 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드는 입체무작위 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단으로서, 또는 특정 입체화학적 배열의 포스포로싸이오에이트 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단으로서 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드 집단은 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하되, 모든 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결은 입체무작위이다. 이러한 변형 올리고뉴클레오타이드는 각각의 포스포로싸이오에이트 연결의 입체화학적 배열을 무작위로 선택하는 합성 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 당업자가 잘 이해하는 바와 같이, 각각의 개별 올리고뉴클레오타이드 분자의 각각의 개별 포스포로싸이오에이트는 정의된 입체배열을 갖는다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단은 특정하고 독립적으로 선택된 입체화학적 배열로 하나 이상의 특정 포스포로싸이오에이트 뉴클레오사이드 간 연결을 포함하는 변형 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 65%에 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 70%에 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 80%에 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 90%에 존재한다. 특정 구현예에서, 특정 포스포로싸이오에이트 연결의 특정 배열은 집단 내 분자의 적어도 99%에 존재한다. 이러한 변형 올리고뉴클레오타이드의 풍부한 집단은 당업계에 공지된 합성 방법, 예를 들어 문헌[Oka et al., JACS 125, 8307 (2003), Wan et al. Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014)] 및 제W02017/015555호에 기술된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단은 (Sp) 구성에서 적어도 하나의 포스포로싸이오에이트를 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 집단은 (Rp) 구성에서 적어도 하나의 포스포로싸이오에이트를 갖는 변형 올리고뉴클레오타이드가 풍부하다.

[0254] **접합기**

[0255] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 및 임의로, 하나 이상의 접합기를 포함하거나 이로 이루어진다. 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 한쪽 또는 양쪽 끝 및/또는 임의의 내부 위치에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 접합기에 공유적으로 부착된다.

[0256] 특정 구현예에서, 접합기는 올리고뉴클레오타이드의 한쪽 또는 양쪽 말단에 부착된 말단기이다. 이러한 특정 구현예에서, 말단기는 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에 부착된다. 이러한 특정 구현예에서, 말단기는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다. 특정 구현예에서, 말단기는 캡핑 기, 포스페이트 모이어티, 보호기, 변형 또는 비변형 뉴클레오사이드, 및 돌출부와 같이 독립적으로 변형되거나 변형되지 않은 두 개 이상의 뉴클레오사

이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0257] 특정 구현예에서, 접합기는 약동학, 약력학, 안정성, 활성, 반감기, 결합, 흡수, 조직 분포, 세포 분포, 세포 흡수, 전하 및 제거를 포함하지만 이에 제한되지 않는 부착된 올리고뉴클레오타이드의 하나 이상의 성질을 변형시킨다. 일부 구현예에서, 접합기는 예를 들어, 이러한 접합기가 없는 화합물과 비교하여, 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포, 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 신체의 영역에 대한 화합물의 친화성을 향상시킨다. 특정 구현예에서, 접합기는 부착된 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 올리고뉴클레오타이드의 검출을 가능하게 하는 형광단 또는 리포터기에 새로운 특성을 부여한다.
- [0258] 특정 구현예에서, 접합기는, 이에 제한되지 않고, 인터칼레이터, 리포터 분자, 폴리아민, 폴리아미드, 펩타이드, 탄수화물, 비타민 모이어티, 폴리에틸렌 글리콜, 싸이오에터, 폴리에터, 콜레스테롤, 싸이오콜레스테롤, 콜산 모이어티, 플레이트, 지질, 인지질, 비오틴, 페나진, 페난트리딘, 안트라퀴논, 아다만탄, 아크리딘, 플루오레신, 로다민, 쿠마린, 형광단, 및 염료를 포함한다.
- [0259] 특정 구현예에서, 접합기는 원료의약품, 예를 들어, 아스피린, 와파린, 페닐뷰타존, 이부프로펜, 수프로펜, 펜부펜, 케토프로펜, (S)-(+)-프라노프로펜, 카프로펜, 단실사코신, 2,3,5-트리아이오도벤조산, 핑골리모드, 플루페남산, 폴린산, 벤조싸이아디아자이드, 클로로싸이아자이드, 디아제핀, 인도-메티신, 바비투레이트, 세팔로스포린, 설파제, 항당뇨병제, 항균제, 또는 항생제를 포함한다.
- [0260] 특정 구현예에서, 접합기는 표적화 모이어티이다. 특정 구현예에서, 표적화 모이어티는, 이에 제한되지 않고, 렉틴, 당단백질, 지질, 단백질, 펩타이드, 펩타이드 모방체, 수용체 리간드, 항체, 감상선 자극 호르몬, 멜라노트로핀, 계면활성제 단백질 A, 탄수화물, 탄수화물 유도체, 변형 탄수화물, 탄수화물 클러스터, 다당류, 변형 다당류, 또는 다당류 유도체, 뮤신 탄수화물, 다가 유당, 다가 갈락토스, N-아세틸갈락토사민(GalNAc), N-아세틸글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 글리코실화된 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루탐산, 폴리아스파테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 염산, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴, 또는 RGD 펩타이드 또는 RGD 펩타이드 모방체를 포함한다.
- [0261] 특정 구현예에서, 접합기는, 이에 제한되지 않고, 다음 참조에 기재된 접합기, 예컨대, 콜레스테롤(예를 들어, 문헌[Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556]), 콜릭 산(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053-1060]), 싸이오에터, 예를 들어, 핵심-S-트라이틸 싸이올(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Ann. NY. Acad. Sci., 1992, 660:306-309], 문헌[Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3:2765-2770]), 싸이오콜레스테롤(예를 들어, 문헌[Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538]), 지방족 사슬, 예를 들어, 두-테칸-다이올 또는 운테실 잔기(예를 들어, 문헌[Saison-Behmoaras et al., EMB O J, 1991, 10:1111-1118], 문헌[Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327-330], 문헌[Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49-54]), 포스포지질, 예를 들어, 다이핵사데실-rac-글리세롤 또는 트리아에틸-암모늄 1,2-다이-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654], 문헌[Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973]), 아다만탄 아세트산(예를 들어, 문헌[Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654]), 팔미틸(예를 들어, 문헌[Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237]), 옥타데실아민 또는 핵심아미노-카보닐옥시콜 스테롤 모이어티(예를 들어, 문헌[Crooke et al. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937]), 토코페롤(예를 들어, 문헌[Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220] 및 문헌[Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16:734-740]), GalNAc 및 다른 탄수화물(예를 들어, 문헌[Maier et al., Bioconjugate Chemistry, 2003, 14, 18-29], 문헌[Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808], 제W02009/073809호 및 미국 특허 제 8,106,022호, 제8,450,467호 및 제8,828,957호, 및 제W02014/179445호, 제W02014/179620호 및 미국 특허 제 9,127,276호, 제9,181,549호, 및 제10,844,379호)를 포함하고, 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0262] 접합기는 접합 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 사슬 구조, 예컨대 하이드로카빌 사슬, 또는 반복 단위의 올리고머 또는 이러한 반복 단위의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 알킬, 아미노, 옥소, 아마이드, 이황화물, 폴리에틸렌 글리콜, 에터, 싸이오에터 및 하이드록실아미노에서 선택된 하나 이상의 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 적어도 하나의 인 기 [phosphorus group]를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 적어도 하나의 포스페이트 기를 포함한다. 특정

구현예에서, 접합 링커는 적어도 하나의 중성 연결기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 피롤리딘, 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산[ADO], 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥세인-1-카복실레이트(SMCC) 및 6-아미노헥세인 산(AHEX 또는 AHA)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 접합 링커는, 이에 제한되지 않고, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬, 치환된 또는 비치환된 C₂-C₁₀ 알켄일, 또는 치환된 또는 비치환된 C₂-C₁₀ 알킨일을 포함하되, 바람직한 치환기의 비제한적 목록은 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카복시, 벤질, 페닐, 나이트로, 싸이올, 싸이오알콕시, 할로젠, 알킬, 아릴, 알켄일 및 알킨일을 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 링커는 1개 내지 10개의 링커-뉴클레오사이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 이러한 링커-뉴클레오사이드는 변형 또는 비변형 뉴클레오사이드일 수 있다. 링커-뉴클레오사이드가 표적 조직에 도달한 후 화합물에서 절단되는 것이 일반적으로 바람직하다. 따라서, 본원의 링커-뉴클레오사이드는 절단성 결합을 통해 서로 연결될 수 있고 화합물의 나머지에도 연결될 수 있다. 본원에서, 링커-뉴클레오사이드는 올리고뉴클레오타이드의 일부로 간주되지 않는다. 따라서, 화합물이 지정된 수 또는 범위의 연결된 뉴클레오사이드 및/또는 기준 핵산에 대해 지정된 상보성 백분율로 구성된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고 화합물이 또한 링커-뉴클레오사이드를 포함하는 접합 링커를 포함하는 접합기를 포함하는 구현예에서, 이러한 링커-뉴클레오사이드는 올리고뉴클레오타이드의 길이로 계산되지 않으며 기준 핵산에 대한 올리고뉴클레오타이드의 상보성 백분율을 결정하는 데 사용되지 않는다.

[0263]

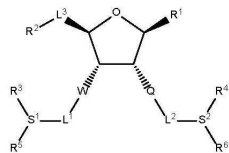
특정 구현예에서, 접합기 및 접합 링커뿐만 아니라 다른 변형에는, 이에 제한되지 않고, 다음 참조에 기술된 것들이 포함된다. 미국 특허 제5,994,517호, 미국 특허 제6,300,319호, 미국 특허 제6,660,720호, 미국 특허 제6,906,182호, 미국 특허 제7,262,177호, 미국 특허 제7,491,805호, 미국 특허 제8,106,022호, 미국 특허 제7,723,509호, 미국 특허 제9,127,276호, 미국 특허 제2006/0148740호, 미국 특허 제2011/0123520호, 제W02013/033230호, 제W02012/037254호, 문헌[Biessen et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852], 문헌[Lee et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011,19, 2494-2500], 문헌[Rensen et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584], 문헌[Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808], 문헌[Slidregt et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618], 문헌[Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770], 문헌[Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514], 문헌[Connolly et al., J Biol Chem, 1982, 257, 939-945], 문헌[Pavia et al., Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548], 문헌[Lee et al., Biochem, 1984, 23, 4255-4261], 문헌[Lee et al., Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328], 문헌[Toyokuni et al., Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676], 문헌[Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546], 문헌[Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770], 문헌[Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490], 문헌[Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765], 문헌[Kato et al., Glycohiol, 2001, 11, 821-829], 문헌[Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584], 문헌[Lee et al., Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43], 문헌[Westerlind et al., Glycoconj J, 2004, 21, 227-241], 문헌[Lee et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135], 문헌[Maierhofer et al., Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676], 문헌[Khorev et al., Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231], 문헌[Lee et al., Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500], 문헌[Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46], 문헌[Pujol et al., Angew Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448], 문헌[Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852], 문헌[Slidregt et al., J Med Chem, 1999, 42, 609-618], 문헌[Rensen et al., J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808], 문헌[Rensen et al., Arterioscler Thromb Vase Biol, 2006, 26, 169-175], 문헌[van Rossenberg et al., Gene Ther, 2004, 11, 457-464], 문헌[Sato et al., JAm Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022], 문헌[Lee et al., J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571], 문헌[Biessen et al., FASEB J, 2000, 14, 1784-1792], 문헌[Rajur et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940], 문헌[Duff et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321], 문헌[Maier et al., Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29], 문헌[Jayaprakash et al., Org Lett, 2010, 12, 5410-5413], 문헌[Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128], 문헌[Merwin et al., Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620], 문헌[Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281], 국제 출원 제W01998/013381호, 제W02011/038356호, 제W01997/046098호, 제W02008/098788호, 제W02004/101619호, 제W02012/037254호, 제W02011/120053호, 제W02011/100131호, 제W02011/163121호, 제W02012/177947호, 제W02013/033230호, 제W02013/075035호, 제W02012/083185호, 제W02012/083046호, 제W02009/082607호, 제W02009/134487호, 제W02010/144740호, 제W02010/148013호, 제W01997/020563호, 제W02010/088537호, 제W02002/043771호, 제W02010/129709호, 제W02012/068187호, 제W02009/126933호, 제W02004/024757호, 제W02010/054406호, 제W02012/089352호, 제W02012/089602호, 제W02013/166121호, 제W02013/165816호, 미국 특허 제4,751,219호, 제7,582,744호, 제8,552,163호, 제8,137,695호, 제6,908,903호, 제6,383,812호, 제7,262,177호, 제6,525,031호, 제5,994,517호, 제6,660,720호, 제6,300,319호, 제7,723,509호,

제8,106,022호, 제7,491,805호, 제7,491,805호, 제8,541,548호, 제8,344,125호, 제8,313,772호, 제8,349,308호, 제8,450,467호, 제8,501,930호, 제8,158,601호, 제7,262,177호, 제6,906,182호, 제6,620,916호, 제8,435,491호, 제8,404,862호, 제7,851,615호, 공개된 미국 특허 출원 공개 제US2011/0097264호, 제US2011/0097265호, 제US2013/0004427호, 제US2003/0119724호, 제US2011/0207799호, 제US2012/0035115호, 제US2012/0230938호, 제US2005/0164235호, 제US2006/0183886호, 제US2012/0136042호, 제US2012/0095075호, 제US2013/0109817호, 제US2006/0148740호, 제US2008/0206869호, 제US2012/0165393호, 제US2012/0101148호, 제US2013/0121954호, 제US2011/0123520호, 제US2003/0077829호, 제US2008/0108801호, 및 제US2009/0203132호, 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0264] **특정 표적화 모이어티**

[0265] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 접합기를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합기는 표적화 모이어티이다. 특정 구현예에서, 표적화 모이어티는 하나 이상의 GalNAc를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 푸라노스 고리의 하나 이상의 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 GalNAc는 푸라노스 고리의 2' 또는 3' 위치에 부착된다. 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 올리고뉴클레오타이드의 하위 단위이다. 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드 당이다. 특정 구현예에서, 푸라노스 고리는 센스 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드 당이다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 아래 화학식을 갖는 하나 이상의 하위 단위, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0266] **[화학식 IX]**



[0267]

[0268] 화학식 IX에서

[0269] R¹은 H, 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 유라실, 카보사이클릴, 헤테로고리, 아릴, 헤테로아릴 또는 핵염기 등배 전자체이고,

[0270] R²는 올리고뉴클레오타이드 서열이고,

[0271] L¹는 알킬, 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고,

[0272] L²는 알킬, 또는 알킬-C(=O)-NH-알킬이고,

[0273] L³은 결합, 포스포다이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아마이드, 역아마이드, 카바메이트, 카보네이트, 요소, O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, 치환된 N기, 알킬, 알켄일, 디엔일, 알킨일, 헤테로알킬, 포스페이트이고,

[0274] R³은 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고,

[0275] R⁴는 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_k-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고,

[0276] R⁵는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고,

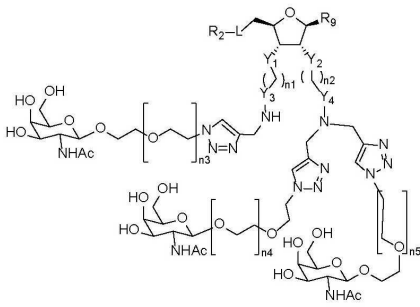
[0277] R⁶은 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고,

[0278] W 및 Q는 각각 독립적으로 O, NH, CH₂, 또는 CH₂O이고,

[0279] S¹ 및 S²는 각각 독립적으로 C(R⁷) 또는 N이되, R⁷의 각 경우는 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬 또는 할로젠이고,

- [0280] j는 1부터 10까지의 정수이고,
- [0281] k는 1부터 10까지의 정수이고,
- [0282] m는 1부터 10까지의 정수이고,
- [0283] n은 1부터 10까지의 정수이다.
- [0284] 특정 구현예에서, R³, R⁴, R⁵, 및 R⁶은 동일하다. 특정 구현예에서, R³, R⁵, 및 R⁶은 동일하다. 특정 구현예에서, R³ 또는 R⁴는 H이다.
- [0285] 특정 구현예에서, L¹ 및 L²는 동일하다.
- [0286] 특정 구현예에서, L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 알킬이고, R³은 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁴는 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_k-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁵는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁶은 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.
- [0287] 특정 구현예에서, L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 알킬-C(=O)-NH-알킬이고, R³은 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁴는 H, -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_k-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁵는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁶은 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc, or -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.
- [0288] 특정 구현예에서, R⁴는 H이다.
- [0289] 특정 구현예에서, L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 알킬이고, R³은 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁴는 H이고, R⁵는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁶는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.
- [0290] 특정 구현예에서, L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 알킬-C(=O)-NH-알킬이고, R³은 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁴는 H이고, R⁵는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁶는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc, 또는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.
- [0291] 특정 구현예에서, R³은 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc이고, R⁴는 H이고, R⁵는 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc이고, R⁶은 -C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc이다.
- [0292] 특정 구현예에서, R³은 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁴는 H이고, R⁵는 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이고, R⁶은 -C(=O)-NH-알킬-NH-C(=O)-알킬-O-GalNAc이다.
- [0293] 특정 구현예에서, 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 다음의 화학식을 갖는 하나 이상의 하위 단위, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0294] [화학식 X]



[0295]

[0296] 화학식 X에서

[0297] R⁹는 H, 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 또는 유라실, 또는 아데닌, 구아닌, 타이민, 사이토신, 또는 유라실이고, 각각은 보호기[Protecting Group, PG], 변형 핵염기, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 헤테로고리, 또는 핵염기 등배 전자체를 포함하고,

[0298] L은 결합, 인산다이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아아졸, 테트라졸, 아마이드, 반전 아마이드, 카바민산염, 탄산염, 요소, 알킬, 또는 헤테로알킬이고,

[0299] R²는 올리고뉴클레오타이드 서열이고,

[0300] Y₁는 O, CH₂, CH₂O, 또는 임의로 치환된 NH이고,

[0301] Y₂는 O, CH₂, CH₂O, 또는 임의로 치환된 NH이고,

[0302] Y₃는 CO, SO₂, P(O)O, CH₂-O-C(O), CH₂-NH-C(O), CH₂-NH-SO₂, 또는 CH₂이고,

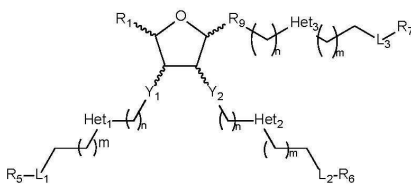
[0303] Y₄는 CO, SO₂, P(O)O, CH₂-O-C(O), CH₂-NH-C(O), CH₂-NH-SO₂, 또는 CH₂이고,

[0304] n₂는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

[0305] 각각의 n₁, n₃, n₄ 및 n₅는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0306] 특정 구현예에서, 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 다음의 화학식을 갖는 하나 이상의 하위 단위, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0307] [화학식 XI]



[0308]

[0309] 화학식 XI에서

[0310] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

[0311] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

[0312] 각각의 o는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

[0313] 각각의 L₁, L₂, 및 L₃는 독립적으로 부재하거나, C(=O), 또는 C(=O)NH이고,

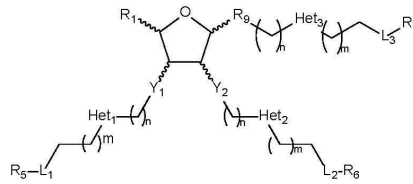
[0314] 각각의 Y₁는 독립적으로 O, CH(R^a), S, S(=O), S(=O)₂, NH, 치환된 N기, NHC(=O), C(=O)NH, P(=O)₂-O-,

$P(=O)(=S)-O-$, $P(=S)_2-O-$, $-O-P(=O)_2-O-$, $-O-P(=O)(=S)-O-$, $-O-P(=S)_2-O-$, $-O-P(=O)_2-$, $-O-P(=O)(=S)-$, $-O-P(=S)_2-$ 이고,

[0315] 각각의 Y_2 는 독립적으로 O , $CH(R^b)$, S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, NH , 치환된 N 기, $NHC(=O)$, $C(=O)NH$, $P(=O)_2-O-$, $P(=O)(=S)-O-$, $P(=S)_2-O-$, $-O-P(=O)_2-O-$, $-O-P(=O)(=S)-O-$, $-O-P(=S)_2-O-$, $-O-P(=O)_2-$, $-O-P(=O)(=S)-$, $-O-P(=S)_2-$ 이고,

[0316] 각각의 Het_1 , Het_2 , 및 Het_3 은 독립적으로 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로고리이고,

[0317] R^1 은 결합, 포스포다이에스터 결합, 포스포로싸이오에이트 결합, 트리아졸, 테트라졸, 아미이드, 역아미이드, 카바메이트, 카보네이트, 우레아, 알킬 또는 헤테로알킬에 의해 연결된 올리고뉴클레오타이드 서열이고,



[0318] 각각의 R_5 , R_6 , 및 R_7 은 독립적으로 이고,

[0319] R_9 는 임의로 치환된 헤테로고리이고,

[0320] 각각의 R^a 는 독립적으로 H , 알킬, 할로, OR^c , 또는 SR^c 이고,

[0321] 각각의 R^b 는 독립적으로 H , 알킬, 할로, OR^c 또는 SR^c 이고,

[0322] 각각의 R^c 는 독립적으로 H 또는 알킬이다.

[0323] 특정 구현예에서, 하위 단위는 화학식 I 내지 VIII 또는 이의 염, 용매화물, 또는 수화물에서 선택되되, R 은 5' 뉴클레오사이드 이외의 변형 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R' 는 O 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 I이고 R' 는 S 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R' 는 O 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 II이고 R' 는 S 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R' 는 O 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 III이고 R' 는 S 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R' 는 O 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 IV이고 R' 는 S 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R' 는 O 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 V이고 R' 는 S 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R' 는 O 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VI이고 R' 는 S 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R' 는 O 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VII이고 R' 는 S 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R' 는 O 이다. 특정 구현예에서, 변형 올리고뉴클레오타이드의 5' 뉴클레오사이드는 화학식 VIII이고 R' 는 S 이다.

[0324] **표적 핵산 및 표적 영역**

[0325] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 표적 핵산에 상보적인 영역을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 내인성 RNA 분자이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 단백질을 암호화한다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 비코딩 영역이다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 핵산은 mRNA 및 인트론, 엑손 및 비번역 영역을 포함하는 전-mRNA에서 선택된다. 특정 구현예에서, 표적 RNA는 mRNA이다. 특정 구현예에서, 표적 핵산은 전-mRNA이다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 영역은 완전히 엑손 내에 있다. 이러한 특정 구현예에서, 표적 영역은 완전히 인트론 내에 있다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론/엑손 접합에 걸쳐 있다. 특정 구현예에서, 표적 영역은 인트론 내에 적어도 50% 존재한다.

[0326] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 PKK 핵산과 혼성화된다. 혼성화의 가장 일반적인 기전은 핵산 분자의 상보적인 핵염기 사이의 수소 결합을 포함한다. 혼성화는 다양한 조건에서 발생할 수 있다. 혼성화 조건은 서열 의존적이며 혼성화될 핵산 분자의 성질과 구성에 의해 결정된다. 서열이 표적 핵산에 특이적으로 혼성화되는지 여부를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 PKK 핵산과 특이적으로 혼성화된다.

[0327] PKK를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 비제한적으로 다음을 포함한다. GENBANK 수탁 번호 Nm_000892.5(본원에 서열 번호 1로서 포함됨), 23529..54493에서 절두된 NG_012095.2(본원에 서열 번호 2로서 포함됨), XM_017008181.1(본원에 서열 번호 3으로서 포함됨), 186215714에서 186258477까지 절두된 NC_000004.12(본원에 서열 번호 4로서 포함됨), NM_001318394.2(본원에 서열 번호 5로서 포함됨) 및 NM_001318396.2(본원에 서열 번호 6으로서 포함됨).

[0328] **상보성**

[0329] 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 특정 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 부분에 대해 정의된 상보성 백분율을 가질 수 있다. 비상보적 핵염기는 올리고뉴클레오타이드가 핵산, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 부분에 특이적으로 혼성화할 수 있는 상태로 유지될 경우 허용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특이적 부분에 적어도 또는 최대 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 상보적이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특이적 부분에 70% 내지 75%, 75% 내지 80%, 80% 내지 85%, 85% 내지 90%, 90% 내지 95%, 95% 내지 100%, 또는 이들 범위 사이의 임의의 수로 상보적이다. 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분과 올리고뉴클레오타이드의 상보성 백분율은 일상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드의 20개 핵염기 중 18개가 표적 영역에 상보적이므로 특이적으로 혼성화하는 올리고뉴클레오타이드는 90% 상보성을 나타낼 것이다. 이 예에서, 나머지 비상보적 핵염기는 상보적 핵염기와 클러스터링되거나 산재될 수 있으며 서로에 또는 상보적 핵염기에 인접할 필요는 없다. 따라서, 표적 핵산과 완전한 상보성을 갖는 두 개의 영역이 측면에 있는 네 개의 비상보적 핵염기를 갖는 길이가 18개의 핵염기인 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산과 77.8%의 전체 상보성을 가질 것이다. 표적 핵산의 영역, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분과 올리고뉴클레오타이드의 상보성 백분율은 당업계에 공지된 BLAST 프로그램(기본적인 국소 정렬 검색 도구)을 사용하여 일상적으로 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분은 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분에 완전히 상보적이다(즉, 100% 상보적이다). 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분에 완전히 상보적일 수 있다. 본원에 사용된 ‘완전히 상보적인’은 올리고뉴클레오타이드의 각 핵염기가 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분의 상응하는 핵염기와 상보적임을 의미한다. 예를 들어, 20개의 핵염기 올리고뉴클레오타이드는 화합물에 완전히 상보적인 표적 핵산의 상응하는 20개의 핵염기 부분이 존재하는 한, 400개의 핵염기 길이인 표적 서열에 완전히 상보적이다. ‘완전히 상보적인’은 또한 제1 및/또는 제2 핵산의 특정 부분과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 30개 핵염기 올리고뉴클레오타이드의 20개 핵염기 부분은 400개 핵염기 길이인 표적 서열의 20개 핵염기 영역에 ‘완전히 상보적’일 수 있다. 30개 핵염기 화합물의 20개 핵염기 부분은 표적 서열이 상응하는 20개 핵염기 부분을 갖는 경우 표적 서열에 완전히 상보적이되, 각 핵염기는 화합물의 20개 핵염기 부분에 상보적이다. 동시에, 전체 30개 핵염기 화합물은 화합물의 나머지 10개 핵염기도 표적 서열에 상보적인지 여부에 따라 표적 서열에 완전히 상보적일 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

[0330] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분에 비해 하나 이상의 불일치 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 길이가 최대 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개 핵염기이거나 그 길이인 본원에 기술된 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산 또는 이의 특정 부분에 대해 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 비상보적 핵염기(들)를 포함한다. 특정 구현예에서, 길이가 최대 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 핵염기이거나 그 길이인 본원에 기술된 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 특정 부분에 대해 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 비상보적 핵염기(들)를 포함한다. 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14에 존재한다. 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에서 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14에 존재한다. 특정 구현예에서, 불일치는 표적 핵산상의 상응하

는 핵염기와 워블 염기쌍[wobble base pair]을 형성한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 불일치는 하이포잔틴(이노신의 핵염기) 및 유라실(I:U 염기쌍), 구아닌 및 유라실(G:U 염기쌍), 하이포잔틴 및 아데닌(I:A 염기쌍), 및 하이포잔틴 및 사이토신(I:C 염기쌍)에서 선택된 워블 염기쌍을 형성한다. 따라서, 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드상의 불일치 핵염기는 하이포잔틴, 구아닌 또는 유라실을 포함한다.

[0331] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 일부에 상보적일 수 있다. 본원에 사용된 ‘부분’은 핵산 영역 내의 정의된 수의 인접 핵염기를 지칭한다. ‘부분’은 또한 올리고뉴클레오타이드의 인접한 핵염기의 정의된 수를 의미할 수 있다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 8개 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 9개 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 10개 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 11개 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 12개 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 13개 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 14개 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 15개 핵염기 부분에 상보적이다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 핵산의 적어도 16개 핵염기 부분에 상보적이다. 또한, 핵산의 적어도 9, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23개 이상의 핵염기 부분, 또는 이들 값 중 임의의 두 개에 의해 정의된 범위에 상보적인 올리고뉴클레오타이드가 고려된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 핵염기 부분은 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 센스 뉴클레오타이드의 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 핵염기 부분은 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 동일한 길이 부분과 비교된다.

[0332] **동일성**

[0333] 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 또한 특정 핵산, 표적 영역, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 특정 부분에 대해 정의된 동일성 백분율을 가질 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 만약 올리고뉴클레오타이드가 동일한 핵염기 쌍 형성 능력을 가질 경우 이는 본원에 개시된 서열과 동일하다. 예를 들어, 개시된 RNA 서열에서 유라실 대신 타이미딘을 함유하는 DNA는 유라실과 타이미딘 둘 다 아데닌과 쌍을 이루기 때문에 RNA 서열과 동일한 것으로 간주된다. 본 출원에 기술된 화합물뿐만 아니라 본 출원에서 제공되는 화합물에 대해 비동일성 염기들을 가지는 화합물의 단축형 및 연장형 형태들 또한 고려된다. 비동일성 염기들은 서로 인접하거나 화합물 전체에 걸쳐 분산될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드의 동일성 백분율은 비교되는 서열에 대해 동일한 염기 쌍 형성을 갖는 염기들의 수에 따라 계산된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 부분은 본원에 개시된 하나 이상의 핵산, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 부분과 동일하거나 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 올리고뉴클레오타이드는 특정 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드, 또는 이의 부분과 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하거나, 이러한 값 사이의 임의의 백분율이다.

[0334] 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 불일치 핵염기를 가질 수 있다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14에 존재한다. 이러한 특정 구현예에서, 불일치는 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에서 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14에 존재한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 핵염기 부분은 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 센스 올리고뉴클레오타이드의 부분은 표적 핵산의 동일한 길이의 부분과 비교된다. 특정 구현예에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 핵염기 부분은 표적 핵산의 동일한 길이 부분과 비교된다.

[0335] **약학적 조성물 및 제형**

[0336] 본원에 기술된 화합물은 약학적 조성물 또는 제형의 제조를 위해 약학적으로 허용되는 활성 또는 불활성 물질과 혼합될 수 있다. 조성물 및 약학적 조성물의 제형화 방법은 수많은 기준에 따라 달라지고, 이 기준은, 비제한적

으로, 투여 경로, 질환 정도, 또는 투여될 용량을 포함한다. 특정 구현예는 하나 이상의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 이러한 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용되는 적합한 희석제 또는 담체를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균 식염수 용액을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균 식염수 용액으로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균한 염수는 약품 등급 염수이다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균수를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균수로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균수는 약학적 등급의 물이다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 인산염 완충 식염수[phosphate-buffered saline, PBS]를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 화합물 및 멸균 PBS로 이루어진다. 특정 구현예에서, 멸균 PBS는 약학적 등급의 PBS이다.

[0337] PKK를 표적으로 하는 본원에 기술된 화합물은 약학적으로 허용되는 적합한 희석제 또는 담체와 화합물을 조합함으로써 약학적 조성물에 활용될 수 있다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 희석제는 물, 예컨대, 적합한 주사용 멸균수이다. 따라서, 일 구현예에서, PKK에 표적화된 화합물 및 약학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 기술된 방법에 이용된다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 희석제는 물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 제공된 하나 이상의 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0338] 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스터, 또는 이와 같은 에스터의 염, 또는 인간을 포함하는 동물에게 투여 시, (직접적으로 또는 간접적으로) 생물학적 활성 대사물 또는 이의 잔류물을 제공할 수 있는 임의의 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고머 화합물이다. 특정 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 변형 올리고뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 따라서, 예를 들어, 본 개시는 또한 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 이러한 전구약물의 약학적으로 허용되는 염, 및 기타 생물학적 동등물에 관한 것이다. 약학적으로 허용되는 적합한 염에는 소듐 및 포타슘 염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 전구약물은 활성 화합물을 형성하기 위해 신체 내의 내인성 핵산분해효소에 의해 절단된 화합물의 하나 또는 둘 모두의 말단에서 추가 뉴클레오사이드의 혼입 또한 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 더 포함한다.

[0339] **실시예**

[0340] 다음의 실시예는 PKK를 표적으로 하는 선도 물질을 식별하기 위한 공정을 기술한다. 특정 화합물은 높은 효력과 내약성을 갖는 것으로 구별한다.

[0341] 다음의 실시예는 단지 본원에 기술된 화합물을 예시하는 역할을 하고 이를 제한하려는 의도는 아니다. 이러한 제출을 수반하는 다음의 실시예 및 관련 서열 목록에서는 서열을 'RNA' 또는 'DNA'로 확인할 수 있지만, 본원에 개시된 바와 같이, 이들 서열은 화학적 변형의 임의의 조합으로 변형될 수 있다. 당업자는 서열을 'RNA' 또는 'DNA'로 지정하는 것이 어떤 경우에는 임의적이라는 것을 쉽게 인식할 것이다. 예를 들어, 2'-OH 당 모이어티 및 타이민 염기를 포함하는 뉴클레오사이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 변형 당(DNA의 천연 2'-H에 대한 2'-OH)을 갖는 DNA로서 또는 변형 염기(RNA의 천연 유라실에 대한 메틸화된 유라실)를 갖는 RNA로서 기술할 수 있다. 따라서, 서열 목록에 있는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 핵산 서열은 변형 핵염기를 갖는 그와 같은 핵산을 포함하나 이에 제한되지 않는 천연 또는 변형 RNA 및/또는 DNA의 임의의 조합을 함유하는 핵산을 포함하는 것으로 의도된다.

[0342] 본 출원에서 인용한 문헌들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0343] 아래의 별도 화합물 화학 표에 달리 명시하지 않는 한, 화합물은 변형되지 않는다. 화학적 변형에 대한 약어는 아래의 표 1에 제공한다. 참조 번호의 IA 및 IS는 각각 화합물의 안티센스 가닥과 센스 가닥을 식별한다.

[표 2] 서열 번호 1 을 표적으로 하는 이중 가닥 화합물에 의한 PKK mRNA 의 억제

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 정지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD1839	171	191	UUACAUCUCCCAUCCUGAAGA	10	UCUUCAGAGGUGGGGAUGUAA	314	70
RD1840	172	192	UCUACAUCUCCCAUCCUGAAG	11	CUUCAGAGGUGGGGAUGUAGA	315	56
RD1841	173	193	AGCUACAUCUCCCAUCCUGAA	12	UUCAGAGGUGGGGAUGUAGCU	316	34
RD1842	174	194	AAGCUACAUCUCCCAUCCUGA	13	UCAGAGGUGGGGAUGUAGCUU	317	53
RD1843	175	195	UAAGCUACAUCUCCCAUCCUG	14	CAGAGGUGGGGAUGUAGCUUA	318	64
RD1844	176	196	UGAAGCUACAUCUCCCAUCCUCU	15	AGAGGUGGGGAUGUAGCUUCA	319	71
RD1845	177	197	UGGAAGCUACAUCUCCCAUCCUC	16	GAGGUGGGGAUGUAGCUUCCA	320	70
RD1846	178	198	AUGGAAGCUACAUCUCCCAUCCU	17	AGGUGGGGAUGUAGCUUCCA	321	81
RD1847	179	199	UAUGGAAGCUACAUCUCCCAUCC	18	GGUGGGGAUGUAGCUUCCAUA	322	74
RD1848	180	200	ACAUGGAAGCUACAUCUCCCAUCC	19	GUGGGGAUGUAGCUUCCAUGU	323	64
RD1849	181	201	UACAUGGAAGCUACAUCUCCCAUCC	20	UGGGGAUGUAGCUUCCAUGUA	324	74
RD1850	182	202	UUACAUGGAAGCUACAUCUCCCAUCC	21	GGGAUGUAGCUUCCAUGUAA	325	70
RD1851	232	252	UACCUUGGGUGGAAUGUGCAC	22	GUGCACAUUCCACCCAAGGUA	326	77
RD1852	233	253	ACACCUUGGGUGGAAUGUGCA	23	UGCACAUUCCACCCAAGGUGU	327	62
RD1853	234	254	AACACCUUGGGUGGAAUGUGC	24	GCACAUUCCACCCAAGGUGU	328	72
RD1854	237	257	UCAAAACACCUUGGGUGGAAUG	25	CAUCCACCCAAGGUGUUUGA	329	61
RD1855	238	258	AGCAAACACCUUGGGUGGAAU	26	AUCCACCCAAGGUGUUUGCU	330	51
RD1856	241	261	AAUAGCAAACACCUUGGGUGG	27	CCACCAAGGUGUUUGCUAUU	331	82
RD1857	242	262	UAUAGCAAACACCUUGGGUG	28	CACCAAGGUGUUUGCUAUUA	332	62
RD1858	243	263	UGAAUAGCAAACACCUUGGGU	29	ACCAAGGUGUUUGCUAUUCA	333	91
RD1859	245	265	ACUGAAUAGCAAACACCUUGG	30	CCAAGGUGUUUGCUAUUCAGU	334	91
RD1860	246	266	AAUCUGAAUAGCAAACACCUUG	31	CAAGGUGUUUGCUAUUCAGU	335	94
RD1861	247	267	AAACUGAAUAGCAAACACCUU	32	AAGGUGUUUGCUAUUCAGUU	336	90
RD1862	248	268	AAAACUGAAUAGCAAACACCU	33	AGGUGUUUGCUAUUCAGUUU	337	91
RD1863	249	269	UAAAACUGAAUAGCAAACAC	34	GGUGUUUGCUAUUCAGUUUA	338	92
RD1864	250	270	AGAAAACUGAAUAGCAAACAC	35	GUGUUUGCUAUUCAGUUUCU	339	90
RD1865	254	274	UGGAAGAAAACUGAAUAGCAA	36	UUGCUAUUCAGUUUUCUCCA	340	91
RD1866	262	282	UAACUUGCUGGAAGAAAACUG	37	CAGUUUCUCCAGCAAGUUA	341	89
RD1867	284	304	UCUUUCUCCCAUGUCAUUGAU	38	AUCAUUGACAUGGAGAAAAGA	342	93

[0344]

[0345]

실시예 1 - HEK-293T 세포에서 PKK의 억제

[0346]

HEK-293T 세포를 흰색 벽 96 웰 판에서 20,000개 세포/웰로 항생제가 없는 배지에 접종하였다. 다음 날, 세포를 리포펙타민 2000을 사용하여 50 ng의 PKK-siCHECK-2 및 10 nM PKK 화합물로 공동 형질감염시켰다(각 형질감염을 3회 수행함). 그런 다음 세포를 37° C/5% CO₂에서 48시간 동안 배양하였다.

[0347]

키트 지침에 따라 반딧불이 및 레닐라 발광 효소의 발현을 평가하기 위해 이중 발광 효소 리포터 1000 검정(프로메가 Cat#E1980)을 사용하였다. 반딧불이 및 레닐라 발광 효소 발현은 루미노미터를 사용하여 측정하였다. 레닐라 발광 효소는 PKK 유전자 발현에 대한 판독값이었고 반딧불이는 내부 대조군으로 사용하였다. 각 웰의 모든 레닐라 판독값을 해당 반딧불이 판독값으로 정규화하여 레닐라:반딧불이 비율을 얻었다. 이어서, 형질감염한 화합물의 각 웰에 대해 얻은 비율을 화합물로 형질감염하지 않은 세포에 대해 얻은 비율에 대해 추가로 정규화하였다. 이러한 형질감염하지 않은 세포는 100% 대조군으로 사용하였다. PKK 억제는 PKK 발현을 형질감염하지 않은 세포와 비교하여 결정하였고 % PKK 억제로서 보고하였다(표 2-4).

[표 2] 서열 번호 1 을 표적으로 하는 이중 가닥 화합물에 의한 PKK mRNA 의 억제

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 정지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD1839	171	191	UUACAUCUCCCAUCCUGAAGA	10	UCUUCAGAGGUGGGGAUGUAA	314	70
RD1840	172	192	UCUACAUCUCCCAUCCUGAAG	11	CUUCAGAGGUGGGGAUGUAGA	315	56
RD1841	173	193	AGCUACAUCUCCCAUCCUGAA	12	UUCAGAGGUGGGGAUGUAGCU	316	34
RD1842	174	194	AAGCUACAUCUCCCAUCCUGA	13	UCAGAGGUGGGGAUGUAGCUU	317	53
RD1843	175	195	UAAGCUACAUCUCCCAUCCUG	14	CAGAGGUGGGGAUGUAGCUUA	318	64
RD1844	176	196	UGAAGCUACAUCUCCCAUCCUCU	15	AGAGGUGGGGAUGUAGCUUCA	319	71
RD1845	177	197	UGGAAGCUACAUCUCCCAUCCUC	16	GAGGUGGGGAUGUAGCUUCCA	320	70
RD1846	178	198	AUGGAAGCUACAUCUCCCAUCCU	17	AGGUGGGGAUGUAGCUUCCA	321	81
RD1847	179	199	UAUGGAAGCUACAUCUCCCAUCC	18	GGUGGGGAUGUAGCUUCCAUA	322	74

[0348]

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 정지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD1848	180	200	ACAUGGAAGCUACAUCCCCAC	19	GUGGGGAUGUAGCUUCCAUGU	323	64
RD1849	181	201	UACAUGGAAGCUACAUCCCCA	20	UGGGGAUGUAGCUUCCAUGUA	324	74
RD1850	182	202	UUACAUGGAAGCUACAUCCCC	21	GGGGGAUGUAGCUUCCAUGUAA	325	70
RD1851	232	252	UACCUUGGGUGGAAUGGCAC	22	GUGCACAUUCCACCAAGGUA	326	77
RD1852	233	253	ACACCUUGGGUGGAAUGGCA	23	UGCACAUUCCACCAAGGUGU	327	62
RD1853	234	254	AACACCUUGGGUGGAAUGGC	24	GCACAUUCCACCAAGGUGUU	328	72
RD1854	237	257	UCAAACACCUUGGGUGGAAUG	25	CAUUCCACCAAGGUGUUUGA	329	61
RD1855	238	258	AGCAAACACCUUGGGUGGAAU	26	AUUCCACCAAGGUGUUUGCU	330	51
RD1856	241	261	AAUAGCAAACACCUUGGGUGG	27	CCACCAAGGUGUUUGCUAUU	331	82
RD1857	242	262	UAAUAGCAAACACCUUGGGUG	28	CACCAAGGUGUUUGCUAUUA	332	62
RD1858	243	263	UGAAUAGCAAACACCUUGGGU	29	ACCAAGGUGUUUGCUAUUCA	333	91
RD1859	245	265	ACUGAAUAGCAAACACCUUGG	30	CCAAGGUGUUUGCUAUUCAGU	334	91
RD1860	246	266	AACUGAAUAGCAAACACCUUG	31	CAAGGUGUUUGCUAUUCAGUU	335	94
RD1861	247	267	AAACUGAAUAGCAAACACCUU	32	AAGGUGUUUGCUAUUCAGUUU	336	90
RD1862	248	268	AAAACUGAAUAGCAAACACCU	33	AGGUGUUUGCUAUUCAGUUUU	337	91
RD1863	249	269	UAAAACUGAAUAGCAAACACC	34	GGGUGUUUGCUAUUCAGUUUUA	338	92
RD1864	250	270	AGAAAACUGAAUAGCAAACAC	35	GUGUUUGCUAUUCAGUUUUUCU	339	90
RD1865	254	274	UGGAAGAAAACUGAAUAGCAA	36	UUGCUAUUCAGUUUUUCUCCA	340	91
RD1866	262	282	UAACUUGCUGGAAGAAAACUG	37	CAGUUUUCUCCAGCAAGUUA	341	89
RD1867	284	304	UCUUUCUCCAUGUCAUUGAU	38	AUCAUGACAUGGAGAAAAGA	342	93

[표 3] 서열 번호 1 을 표적으로 하는 이중 가닥 화합물에 의한 PKK mRNA 의 억제

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD1868	287	307	AAACCUUUUCUCCAUUGUCAU	39	AAUGACAUGGAGAAAAGGUUU	343	65
RD1869	288	308	UAAACCUUUUCUCCAUUGUCAU	40	AUGACAUGGAGAAAAGGUUA	344	44
RD1870	484	504	UACCUUUUUGGCAUUCUUA	41	UGAAGAAUGCCAAAAAGGUA	345	66
RD1871	489	509	UGGUGCACUUUUUGGCAU	42	AAUGCCAAAAAGGUGCACA	346	45
RD1872	662	682	ACCAAUUUCUGAAAGGGCACA	43	UGUGCCUUCUGAAAAUUGGU	347	66
RD1873	663	683	AAACCAUUUCUGAAAGGGCAC	44	GUGCCUUUCAGAAAUUGGU	348	50
RD1874	691	711	UCAAGAUUCUGAAGAUUUC	45	GAAACUUCUCCAGCAUCUGA	349	49
RD1875	867	887	AGGAACUUGGUGGCCACUU	46	AAAGUGGCACCAAGUUCU	350	17
RD1876	868	888	UAGGAACUUGGUGGCCACUU	47	AAGUGGCACCAAGUUCUUA	351	52
RD1877	869	889	AGAGGAACUUGGUGGCCACU	48	AGUGGCACCAAGUUCUUCU	352	70
RD1878	870	890	UAGAGGAACUUGGUGGCCAC	49	GUGGCACCAAGUUCUUCUA	353	68
RD1879	871	891	UUAGAGAACUUGGUGGCCA	50	UGGCACCAAGUUCUUCUUA	354	38
RD1880	876	896	UAGGAGUAGAGGAACUUGGUG	51	CACCAAGUUCUUCUUCUUA	355	75
RD1881	877	897	UGAGGAGUAGAGGAACUUGGU	52	ACCAAGUUCUUCUUCUUCUA	356	69
RD1882	878	898	UUAGGAGUAGAGGAACUUGG	53	CCAGUUCUUCUUCUUCUUA	357	85
RD1883	879	899	UUUGAGGAGUAGAGGAACUUG	54	CAAGUUCUUCUUCUUCUUA	358	82
RD1884	880	900	UCUUGAGGAGUAGAGGAACUU	55	AAGUUCUUCUUCUUCUUA	359	69
RD1885	881	901	UUCUUGAGGAGUAGAGGAACU	56	AGUUCUUCUUCUUCUUA	360	68
RD1886	882	902	UUUCUUGAGGAGUAGAGGAAC	57	GUUCUUCUUCUUCUUA	361	63
RD1887	883	903	UUUCUUGAGGAGUAGAGGAAC	58	UUCUUCUUCUUCUUA	362	71
RD1888	886	906	UUGUUUCUUGAGGAGUAGAG	59	CUCUUCUUCUUCUUA	363	64
RD1889	887	907	UGUGUUUCUUGAGGAGUAGAG	60	UCUUCUUCUUCUUA	364	75
RD1890	888	908	UGGUGUUUCUUGAGGAGUAG	61	CUUCUUCUUCUUCUUA	365	88
RD1891	920	940	UCUUUUGCAGGUUAAAGGGCU	62	AGCCUUUUAACCGUAAAAGA	366	88
RD1892	936	956	AGGGUUCAGGUAAAGUUCUU	63	AAAGAACUUUACCGUAAACCU	367	58
RD1893	937	957	UAGGGUUCAGGUAAAGUUCUU	64	AAGAACUUUACCGUAAACCU	368	83
RD1894	938	958	UCAGGGUUCAGGUAAAGUUCU	65	AGAACUUUACCGUAAACCU	369	78
RD1895	939	959	UGCAGGUUCAGGUAAAGUUC	66	GAAACUUUACCGUAAACCU	370	76
RD1924	1060	1080	UAAGUGAAAAACUGACAGCGA	95	UCGUGUCAGUUUUACUUA	399	77
RD1925	1061	1081	AUAAGUGAAAAACUGACAGCG	96	CGUGUCAGUUUUACUUAU	400	73
RD1926	1062	1082	AAUAAGUGAAAAACUGACAGC	97	GUGUCAGUUUUACUUAUU	401	81
RD1927	1065	1085	AAGAAUAAGUGAAAAACUGAC	98	GUCAGUUUUACUUAUUUU	402	58
RD1928	1066	1086	AAAGAAUAAGUGAAAAACUGA	99	UCAGUUUUACUUAUUUUU	403	43
RD1929	1070	1090	UAGUAAAGAAUAAGUGAAAA	100	UUUUACUUAUUUUUUUA	404	0
RD1930	1071	1091	UGAGUAAAGAAUAAGUGAAAA	101	UUUUACUUAUUUUUAUCA	405	4
RD1931	1072	1092	UGGAGUAAAGAAUAAGUGAAA	102	UUUCACUUAUUUUUAUCCA	406	8
RD1932	1073	1093	UGGGAGUAAAGAAUAAGUGAA	103	UUCACUUAUUUUUAUCCCA	407	65
RD1933	1074	1094	UUGGGAGUAAAGAAUAAGUGA	104	UCACUUAUUUUUAUCCCAA	408	75
RD1934	1075	1095	UCUGGGAGUAAAGAAUAAGUG	105	CACUUAUUUUUAUCCCCAGA	409	85
RD1935	1076	1096	UUCUGGGAGUAAAGAAUAAGU	106	ACUUAUUUUUAUCCCCAGAA	410	69
RD1936	1077	1097	UUUCUGGGAGUAAAGAAUAAG	107	CUUAUUUUUAUCCCCAGAAA	411	75
RD1937	1078	1098	UCUUCUGGGAGUAAAGAAUAA	108	UUAUUUUUAUCCCCAGAGA	412	55
RD1938	1080	1100	AGUCUUCUGGGAGUAAAGAAU	109	AUUUUUAUCCCCAGAGACU	413	53
RD1939	1081	1101	UAGUCUUCUGGGAGUAAAGAA	110	UUUUUAUCCCCAGAGACUA	414	58
RD1940	1085	1105	UUUACAGUCUUCUGGGAGUAA	111	UUUACUCCAGAGACUGUAAA	415	75
RD1941	1086	1106	UCUUACAGUCUUCUGGGAGUAA	112	UACUCCAGAGACUGUUAAGA	416	80
RD1942	1087	1107	UCCUUACAGUCUUCUGGGAGU	113	ACUCCAGAGACUGUUAAGGA	417	53
RD1943	1109	1129	UAAGAAACACUUAACUUCUC	114	GAGAAGUGUAAAGUUUUCUA	418	85
RD1944	1110	1130	UUAAGAAACACUUAACUUCU	115	AGAAGUGUAAAGUUUUCUUA	419	87
RD1945	1111	1131	UUUAGAAACACUUAACUUC	116	GAAGUGUAAAGUUUUCUAAA	420	77
RD1946	1117	1137	UAUAUUCUUAAGAAACACUUA	117	UAAGUGUUUCUUAAGAUUA	421	84
RD1947	1141	1161	AUCCUAGUUGGAGAACCAUCC	118	GGAUGGUUCUCCAAUAGGAU	422	77
RD1948	1142	1162	AAUCCUAGUUGGAGAACCAUC	119	GAUGGUUCUCCAAUAGGAU	423	82
RD1949	1167	1187	UAGAGCUCCUUGUGUCCCAU	120	AUGGGACACAAGGGAGCUCUA	424	86
RD1950	1168	1188	UCAGAGCUCCUUGUGUCCCA	121	UGGGACACAAGGGAGCUCUA	425	73
RD1951	1170	1190	AACAGAGCUCCUUGUGUCC	122	GGACACAAGGGAGCUCUGGU	426	74

[0349]

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD1952	1171	1191	UAACAGAGCCUUGUGUC	123	GACACAAGGGAGCUCUGUUA	427	32
RD1953	1172	1192	UUAACAGAGCUCUUGUGU	124	ACACAAGGGAGCUCUGGUUA	428	64
RD1954	1174	1194	UAUAACAGAGCUCUUGUGU	125	ACAAGGGAGCUCUGGUUAUA	429	78
RD1955	1175	1195	AGAGUAACAGAGCUCUUGU	126	CAAGGGAGCUCUGGUUAUCU	430	81
RD1956	1179	1199	UCAAGAGUAACAGAGCUCC	127	GGAGCUCUGGUUAUCUUUGA	431	61
RD1957	1196	1216	UCCAGUGUUAACAUAUCUAA	128	UUGAGAUUGUUAACACUGGA	432	85
RD1958	1197	1217	UCCAGUGUUAACAUAUCUAA	129	UGAGAUUGUUAACACUGGA	433	71
RD1959	1200	1220	UGUCCCAAGUUAACAUAUC	130	GAUUGUUAACAUCUGGGACA	434	70
RD1960	1261	1281	UCCCAAGAAGAUUUGUCCU	131	AGGAACAAACUCUUCUUGGA	435	37
RD1961	1262	1282	UCCCAAGAAGAUUUGUCCU	132	GGAAACAAACUCUUCUUGGA	436	40
RD1962	1263	1283	UUCCCAAAGAAGAUUUGUCC	133	GAACAAACUCUUCUUGGGAA	437	25
RD1963	1264	1284	UCUCCCAAGAAGAUUUGUCC	134	AAACAAACUCUUCUUGGGAGA	438	2
RD1964	1265	1285	UUCUCCCAAGAAGAUUUGU	135	ACAAACUCUUCUUGGGAGAA	439	0
RD1965	1266	1286	ACUCUCCCAAGAAGAUUUG	136	CAAAACUCUUCUUGGGAGAGU	440	0
RD1966	1268	1288	UCACUCUCCCAAGAAGAUU	137	AAACUCUUCUUGGGAGAGUGA	441	12
RD1967	1269	1289	UCCACUCUCCCAAGAAGAGU	138	ACUCUUCUUGGGAGAGUGGA	442	8
RD1968	1272	1292	AGGGCCACUCUCCCAAGAAG	139	CUUCUUGGGAGAGUGGCCU	443	0
RD1969	1273	1293	UAGGGCCACUCUCCCAAGAA	140	UUCUUGGGAGAGUGGCCCUA	444	11
RD1970	1274	1294	UCAGGGCCACUCUCCCAAGA	141	UCUUGGGAGAGUGGCCCUGA	445	42
RD1971	1343	1363	UUGGUGUCCUAUGAGUGACC	142	GGGUCACUAUAGGACACCA	446	60
RD1972	1344	1364	ACUGGUGUCCUAUGAGUGACC	143	GGUCACUAUAGGACACCAAGU	447	37
RD1973	1347	1367	UCCACUGGUGUCCUAUGAGUG	144	CACUCAUAGGACACCAUGGA	448	43
RD1974	1348	1368	ACCCACUGGUGUCCUAUGAGU	145	ACUCAUAGGACACCAUGGGU	449	8
RD1975	1349	1369	UACCCACUGGUGUCCUAUGAG	146	CUCAUAGGACACCAUGGGUA	450	59
RD1976	1381	1401	UGAAGCCCAUCAAGAGAGUGG	147	CCAUCUGUUAUGGGCCUCA	451	77
RD1977	1425	1445	ACAGAUUUAAAAUGCCACUAU	148	AUAGUGGCAUUUUAAAUCUGU	452	78
RD1978	1426	1446	UACAGAUUUAAAAUGCCACUA	149	UAGUGGCAUUUUAAAUCUGUA	453	91
RD1979	1427	1447	UGACAGAUUUAAAAUGCCACUA	150	AGUGGCAUUUUAAAUCUGUCA	454	90
RD1980	1428	1448	UUGACAGAUUUAAAAUGCCAC	151	GUGGCAUUUUAAAUCUGCAA	455	83
RD1981	1429	1449	UCUGACAGAUUUAAAAUGCCA	152	UGGCAUUUUAAAUCUGUCAGA	456	90
RD1982	1430	1450	UUCUGACAGAUUUAAAAUGCC	153	GGCAUUUUAAAUCUGUCAGAA	457	68
RD1983	1431	1451	UGUCUGACAGAUUUAAAAUGCC	154	GCAUUUUAAAUCUGUCAGACA	458	72
RD1984	1436	1456	UGUAUUGUCUGACAGAUUUAAA	155	UUAAAUCUGUCAGACAUUACA	459	92
RD1985	1441	1461	UCUUUUGUAAUGUCUGACAGA	156	UCUUGUCAGACAUUAAAAGAA	460	92
RD1986	1513	1533	AUAUCAUGAUUCCUUCUGAG	157	CUCAGAAGGGAAUCAUGAUUAU	461	63
RD1987	1516	1536	UCGAUAUCAUGAUUCCUUCU	158	AGAAGGGAAUCAUGAUUUGA	462	71
RD1988	1517	1537	UGCGAUUCAUGAUUCCUUC	159	GAAGGGAAUCAUGAUUUGCA	463	80
RD1989	1518	1538	AGGGGAUAUCAUGAUUCCUUC	160	AAGGGAAUCAUGAUUUGCCU	464	77
RD1990	1545	1565	AAUUCAAAAGGAGCCUGGAGU	161	AACUCCAGGCUCCUUGAAUU	465	61
RD1991	1546	1566	UAUUUCAAAAGGAGCCUGGAGU	162	ACTUCAGGCUCCUUGAAUUUA	466	55
RD1992	1547	1567	UUAAUCAAAGGAGCCUGGAG	163	CUCAGGCUCCUUGAAUUUA	467	65
RD1993	1548	1568	UGUAUUUCAAAAGGAGCCUGGA	164	UCCAGGCUCCUUGAAUUUA	468	51
RD1994	1549	1569	UUGUAAUUCAAAAGGAGCCUGG	165	CCAGGCUCCUUGAAUUUA	469	82
RD1995	1550	1570	AGUGUAUUCAAAAGGAGCCUG	166	CAGGCUCCUUGAAUUUA	470	74
RD1996	1551	1571	UAGUGUAAUUCAAAAGGAGCCU	167	AGGCUCCUUGAAUUUA	471	80
RD1997	1552	1572	UCAGUGUAUUCAAAAGGAGCC	168	GGCUCCUUGAAUUUA	472	71
RD1998	1557	1577	UGAAUUCAGUGUAAUUCAAAG	169	CUUUGAAUUCAGUAAUUA	473	0
RD1999	1567	1587	AUUGGUUUUUGGAAUUCAGUG	170	CACUGAAUUCAAAACCAAU	474	88
RD2000	1568	1588	UAUUGGUUUUUGGAAUUCAGU	171	ACUGAAUUCAAAACCAUA	475	91
RD2001	1570	1590	UAUAUUGGUUUUUGGAAUUA	172	UGAAUUCAAAACCAUAUA	476	77
RD2002	1571	1591	UCAUAUUGGUUUUUGGAAUUC	173	GAAUUCAAAACCAUAUUA	477	83
RD2003	1575	1595	UUAGGCAUAUUGGUUUUUGGA	174	UCCAAAACCAUAUUGCCUA	478	70
RD2004	1576	1596	UGUAGGCAUAUUGGUUUUUGG	175	CCAAAACCAUAUUGCCUA	479	63
RD2005	1577	1597	AGGUAGGCAUAUUGGUUUUUG	176	CAAAAACCAUAUUGCCUA	480	52
RD2006	1578	1598	AAGGUAGGCAUAUUGGUUUU	177	AAAAACCAUAUUGCCUA	481	71
RD2007	1579	1599	UAAGGUAGGCAUAUUGGUUUU	178	AAAAACCAUAUUGCCUA	482	77
RD2008	1580	1600	UGAAGGUAGGCAUAUUGGUUU	179	AAACCAUAUUGCCUA	483	0
RD2009	1581	1601	UGGAAGGUAGGCAUAUUGGUUU	180	AACCAUAUUGCCUA	484	66
RD2010	1588	1608	UCACCUUUGGAAGGUAGGCAU	181	AUGCCUACCUUCAAAGGUGA	485	65

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD2011	1591	1611	UUGUCACCUUUGGAAGGUAGG	182	CCUACCUUCCAAAGGUGACAA	486	37
RD2012	1592	1612	UGUGUCACCUUUGGAAGGUAG	183	CUACCUUCCAAAGGUGACACA	487	57
RD2013	1593	1613	UUGUGUCACCUUUGGAAGGUUA	184	UACCUUCCAAAGGUGACACAA	488	22
RD2014	1849	1869	UUGAUGCCACCAAAACGCCAC	185	GUGGCGUUGUGGGCAUCAAA	489	18
RD2015	1880	1900	UUCCUGCGGGCACAGCCUUC	186	GAAGGCGUGCCCGCAGGGAA	490	36
RD2016	1889	1909	ACCAGGUUGCUCCUGCGGGC	187	GCCCGCAGGAGCAACCUUGU	491	-6
RD2017	1890	1910	UACCAGGUUGCUCCUGCGGG	188	CCCGCAGGAGCAACCUUGUUA	492	45
RD2018	1891	1911	ACACCAGGUUGCUCCUGCGG	189	CCGAGGAGCAACCUUGUGU	493	51
RD2019	1892	1912	UACACCAGGUUGCUCCUGCG	190	CGCAGGAGCAACCUUGUGUA	494	51
RD2020	1893	1913	AGACACCAGGUUGCUCCUGC	191	GCAGGAGCAACCUUGUGUCU	495	2
RD2021	1894	1914	UAGACACCAGGUUGCUCCUG	192	CAGGAGCAACCUUGUGUCUA	496	67
RD2022	1895	1915	UAGACACCAGGUUGCUCCU	193	AGGAGCAACCUUGUGUCUAA	497	85
RD2023	1896	1916	UGUAGACACCAGGUUGCUCCC	194	GGAGCAACCUUGUGUCUACA	498	75
RD2024	1897	1917	UUGUAGACACCAGGUUGCUCC	195	GGAGCAACCUUGUGUCUAAA	499	55
RD2025	1907	1927	ACGACUUGGUGUAGACACC	196	GGUGUCUACCAAAAGUCGU	500	66
RD2026	1922	1942	UCAGUCCAUGUACUAGCGAC	197	GUCGCUAGUACUAGGACUGA	501	69
RD2027	1923	1943	UCAGUCCAUGUACUAGCGA	198	UCGCUAGUACUAGGACUGGA	502	71
RD2028	1924	1944	AUCCAGUCCAUGUACUAGCG	199	CGCUAGUACUAGGACUGGAU	503	75
RD2029	1941	1961	UCGUGUUUUUCUAAAAUCC	200	GGUUUUUAGAAAAACACAGA	504	73
RD2030	1942	1962	UUCUGUUUUUCUAAAAUC	201	GAUUUUUAGAAAAACACAGAA	505	67
RD2031	1943	1963	UCUCUGUUUUUCUAAAAU	202	AUUUUUAGAAAAACACAGAA	506	68
RD2032	1944	1964	UUCUGUUUUUCUAAAAU	203	UUUUUAGAAAAACACAGAGA	507	71
RD2033	1945	1965	UUGCUCUGUUUUUCUAAA	204	UUUAGAAAAACACAGAGCAA	508	82
RD2034	1950	1970	UAUCACUGCUCUGUUUUUCU	205	AGAAAAACACAGAGCAGUUA	509	72
RD2035	1953	1973	UUCCAUCACUGCUCUGUUUU	206	AAACACAGAGCAGUUAUGGAA	510	81

[표 4] 서열 번호 1 을 표적으로 하는 이중 가닥 화합물에 의한 PKK mRNA 의 억제

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD1896	940	960	UGGCAGGGUUCAGGUAAAAGUU	67	AACUUUACCGUAACCCUGCCA	371	44
RD1897	941	961	AUGGCAGGGUUCAGGUAAAAGU	68	ACUUUACCGUAACCCUGCCAU	372	41
RD1898	943	963	UAAUGGCAGGGUUCAGGUAAA	69	UUUACCGUAACCCUGCCAUUA	373	75
RD1899	944	964	AGAAUGGCAGGGUUCAGGUAA	70	UUACCGUAACCCUGCCAUUCU	374	67
RD1900	945	965	UAGAAUGGCAGGGUUCAGGUA	71	UACCGUAACCCUGCCAUUCUA	375	73
RD1901	946	966	UUAGAAUGGCAGGGUUCAGGU	72	ACCGUAACCCUGCCAUUCUAA	376	72
RD1902	947	967	UUUAGAAUGGCAGGGUUCAGG	73	CCUGAACCCUGCCAUUCUAAA	377	79
RD1903	948	968	UUUUAGAAUGGCAGGGUUCAG	74	CUGAACCCUGCCAUUCUAAAA	378	80
RD1904	949	969	AUUUUAGAAUGGCAGGGUUCA	75	UGAACCCUGCCAUUCUAAAAU	379	79
RD1905	950	970	AAUUUUAGAAUGGCAGGGUUC	76	GAACCCUGCCAUUCUAAAAUU	380	67
RD1906	951	971	AAAUUUUAGAAUGGCAGGGUU	77	AACCCUGCCAUUCUAAAAUUU	381	57
RD1907	952	972	UAAAUUUUAGAAUGGCAGGGU	78	ACCCUGCCAUUCUAAAAUUUA	382	74
RD1908	953	973	UUAAAUUUUAGAAUGGCAGGG	79	CCUGCCAUUCUAAAAUUUUA	383	84
RD1909	954	974	UGUAAAUUUUAGAAUGGCAGG	80	CCUGCCAUUCUAAAAUUUACA	384	83
RD1910	957	977	UCGGUAAAUUUUAGAAUGGC	81	GCCAUUCUAAAAUUUACCCGA	385	81
RD1911	958	978	UCCGGUAAAUUUUAGAAUGG	82	CCAUCUAAAAUUUACCCGGA	386	78
RD1912	989	1009	UACAUCACAUCUCCUCCUC	83	GGAGGAGAAGAAUGAAUGUA	387	73
RD1913	990	1010	UCACAUCACAUCUCCUCCUC	84	GAGGAGAAGAAUGAAUGUGA	388	91

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD1914	992	1012	AGUCACAUCAAUUCUUCUC	85	GGAGAAGAAUUGAUGGACU	389	77
RD1915	1017	1037	UGCACAAUUCACUCCUUAAA	86	UUAAGGAGUGAAUUGGCA	390	85
RD1916	1050	1070	ACUGACAGCGAAUCAUUCUUG	87	CAAAGAUGAUUCGUCUGAGU	391	93
RD1917	1051	1071	AACUGACAGCGAAUCAUUCU	88	AAAAGAUGAUUCGUCUGAGU	392	92
RD1918	1052	1072	AAACUGACAGCGAAUCAUUCU	89	AAGAUGAUUCGUCUGAGUU	393	91
RD1919	1053	1073	AAAAUCGACAGCGAAUCAUCU	90	AGAUGAUUCGUCUGAGUUU	394	81
RD1920	1054	1074	AAAAUCGACAGCGAAUCAUC	91	GAUGAUUCGUCUGAGUUUU	395	93
RD1921	1057	1077	UUGAAAAUCGACAGCGAAUC	92	GAUUCGUCUGAGUUUUCAA	396	91
RD1922	1058	1078	AGUGAAAAUCGACAGCGAAU	93	AUUCGUCUGAGUUUUCAUCU	397	85
RD1923	1059	1079	AAUGAAAAUCGACAGCGAA	94	UUCGUCUGAGUUUUCAUCU	398	93
RD2036	1954	1974	UUUCCAUACUGUCUUGUUGU	207	AACACAGCAGUGAUGGAAA	511	69
RD2037	2037	2057	UGCUCAGAAUUUGACUUGAAC	208	GUUCAAGUCAAAUUCUGAGCA	512	0
RD2038	2038	2058	AGGCUCAGAAUUGACUUGAA	209	UUCAAGUCAAAUUCUGAGCCU	513	0
RD2039	2039	2059	UAGGCUCAGAAUUGACUUGA	210	UCAAGUCAAAUUCUGAGCCUA	514	0
RD2040	2040	2060	UCAGGCUCAGAAUUGACUUG	211	CAAGUCAAAUUCUGAGCCUGA	515	0
RD2041	2041	2061	UCCAGGCUCAGAAUUGACUUC	212	AAGUCAAAUUCUGAGCCUGGA	516	0
RD2042	2043	2063	UCCCCAGGCUCAGAAUUGAGC	213	GUCAAAUUCUGAGCCUGGGGA	517	0
RD2043	2067	2087	UCUCCAUUCUUGCAGUUGAG	214	CUCAUCUGCAAGCAGUGAGGA	518	0
RD2044	2070	2090	UACUUCUCCAUUGCAGAU	215	AUCUGCAAGCAGUGAGAGUA	519	0
RD2045	2071	2091	UCACUCUCACUUGCAGAU	216	UCUGCAAGCAGUGAGAGUGA	520	11
RD2046	2072	2092	UCCAUUCUCCAUUGCAG	217	CUGCAAGCAGUGAGAGUGGA	521	16
RD2047	2073	2093	UGCCACUCUCCAUUGCAG	218	UGCAAGCAGUGAGAGUGGCA	522	28
RD2048	2074	2094	AUGCCACUCUCCAUUGCAG	219	GCAAGCAGUGAGAGUGGCAU	523	28
RD2049	2075	2095	UAUGCCACUCUCCAUUGCAG	220	CAAAGCAGUGAGAGUGGCAUA	524	35
RD2050	2076	2096	AGAUCUCCAUUGCAGU	221	AAAGCAGUGAGAGUGGCAUCU	525	0
RD2051	2131	2151	UAUUGUCCUCCAGCUCUGA	222	UCAGAGCUCUGAGGACAAUA	526	0
RD2064	172	192	UCUACUCCCCAUUCUGAAG	223	CUUCAGAAUGGGGAGUUGA	527	48
RD2065	173	193	AGCUACUCCCCAUUCUGAAG	224	UUCAGAGAAUGGGGAGUUGA	528	45
RD2066	175	195	UAAGCUACUCCUACUCCUUG	225	CAGAGUAGGAGUAGUACUUA	529	47
RD2067	176	196	UGAAGCUACUCCUACUCCU	226	AGAGGUGAGAGUAGUACUUA	530	65
RD2068	177	197	UGGAAGCUACUCCUACUCCU	227	GAGGUGAGAGUAGUACUUA	531	66
RD2069	178	198	AUGGAAGCUACUCCUACUCCU	228	AGGUGGAAUAGUAGUACUUA	532	83
RD2070	181	201	UACAUAGGAGCUAAUCCCA	229	UGGGAAUAGUACUCCUUGA	533	79
RD2071	242	262	UAUAGCAAAACAUCUUGGGUG	230	CACCAAGAGUUGUUCUUAUA	534	10
RD2072	243	263	UGAAUAGCAAAACAUCUUGGGU	231	ACCCAAGAUGUUGCUUAUCA	535	90
RD2073	245	265	ACUGAAUAGCAAAAUCCUUGG	232	CCAAGGAAUUGCUUAUCAGU	536	82
RD2074	249	269	UAAAACUGAAUAGUAAACACC	233	GGUGUUACUUAUCAGUUUA	537	74
RD2075	288	308	UAAACCUUUUCUAGUUAU	234	AUGCAUAGGAAAGGUUA	538	48
RD2076	312	332	UAAACCUUUUCUAGUUAU	235	GCUCUUAAAAGUAGUUA	539	0
RD2077	316	336	UCUGUAAACCUUUUCUAG	236	CUUGAAAAUAGUUAACAGA	540	0
RD2078	438	458	AAUAGCUCCUUAUAUCAA	237	UUGAUUAAGAGGAGUCAAUU	541	85
RD2079	440	460	AAAAUAGCUCCUUAUAUCAA	238	GAUUAAGAAAGGAGUCAAUUU	542	76
RD2080	442	462	UUAAAAUAGCUCCUUAUA	239	UAUGAGAGAGUCAAUUUUA	543	63
RD2081	443	463	AUUAAAAUAGCUCCUUAU	240	AUGAGAGAGUCAAUUUUAU	544	29
RD2082	445	465	ACAUAAAAUAGAUCCUUCUC	241	GAGAGGAAUCAAUUUUAUGU	545	28
RD2083	473	493	UCAUUCUACAACUUGCUAAC	242	GUUAGCAUUGUAGAAGADGA	546	82
RD2084	475	495	UGGCAUUCUACAACUUGCUA	243	UAGCAGAUUGAAGAUGCCA	547	71
RD2085	478	498	UUUUGGCAUUCUUAACAUCG	244	CAGUGUUAAAAGUAGCAAAA	548	86
RD2086	631	651	UAGAUCAGAUUUCACGUUA	245	UAACGUGAAUUCUGAUUCUA	549	52
RD2087	637	657	UUCAGUGAGAAUCUAGAUUC	246	GGAAUCUAGAUUCUACUGAA	550	65
RD2088	926	946	UAAAGUUCUUUGUAGGUUA	247	UUAAACCUCAAAAAGACUUUA	551	0
RD2089	932	952	UUCAGUAAAGUUUUUGCA	248	UGCAAAAAAUCUUUCCUGAA	552	8
RD2090	943	963	UAUUGGCAAGGUUAGGUAAA	249	UUUACCUAAAACCUUGCCAUUA	553	82
RD2091	950	970	AAUUUAGAAUGGUAGGUUC	250	GAAACCUACCAUUCUAAAAUU	554	81
RD2092	969	989	UAAAAGUCAACUCUGGGUAAA	251	UUUACCCAGGAGUAGCUUA	555	50
RD2093	970	990	UCAAGUCAACUCUGGGUAAA	252	UUACCCGAGAGUAGCUUUGA	556	65
RD2094	971	991	UCCAAAGUCAACUCUGGGUAAA	253	UAACCCGAGAGUAGCUUUGGA	557	84
RD2095	985	1005	UCCAATUCUUCUCCAAAG	254	CUUUGGAAAGAGAAUUGAA	558	91
RD2096	986	1006	AUCCAATUCUUCUCCAAAG	255	UUUGGAAAGAGAAUUGAAU	559	80

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호	PKK % 억제
RD2097	1020	1040	UUUGGCAACAUUACUCUU	256	AAGGAGUAAAUGUUUGCCAAA	560	92
RD2098	1050	1070	ACUGACAGCGAAUAUCUUUG	257	CAAAGAUAUUUGGUGUACAGU	561	92
RD2099	1058	1078	AGUGAAAAACUGAUAGCGAAU	258	AUUCGCUAUCAGUUUUUCACU	562	74
RD2100	1062	1082	AAUAAGUGAAAAAUGACAGC	259	GCUGCAUUUUUCAUUUAU	563	78
RD2101	1087	1107	UCCUUAACAGUCUUUUGGAGU	260	ACUCCAAAAGACUGUAAGGA	564	36
RD2103	1171	1191	UAACCAGAGCCUUCUUGUGUC	261	GACACAAGGAGCUCUGGUUA	565	67
RD2104	1172	1192	UUAACCAGAGCCUCUUGUGU	262	ACACAAGAGAGCUCUGGUUA	566	89
RD2105	1175	1195	AGAGUACCAGAGUCCCUUG	263	CAAGGGAAUCUGGUUAUCUCU	567	93
RD2106	1181	1201	UCUCAAGAGAUUCAGAGCU	264	AGCUCUGAUUAUCUUUGAGA	568	77
RD2107	1197	1217	UCCAGUGUUAUAUAUCUCA	265	UGAGAUUAUGUAACAUGGGA	569	44
RD2108	1249	1269	UUUGUUCUCCAAUAUUGCGU	266	ACGCAUAUUGGAGGAAACAAA	570	70
RD2109	1252	1272	UAGUUUGUCCCUAACAUAUG	267	CAUUGUUAAGGAAACAAUA	571	49
RD2110	1253	1273	AGAGUUUUCUUAACAUAU	268	AUUGUGAAGGAAACAACUCU	572	69
RD2111	1255	1275	UAAGAGUUGUUCUUAACA	269	UGUUGAAGAAACAACUCUUA	573	48
RD2112	1256	1276	AGAAGAGUUGUUCUUAACA	270	GUUGGAGAAACAACUCUUA	574	78
RD2113	1272	1292	AGGGCCACUCUCAAGAAG	271	CUUCUGAGGAGAGUGGCCU	575	33
RD2114	1273	1293	UAGGGCCACUCUCAAGAAG	272	UUCUUGGAGAGUGGCCCUA	576	59
RD2115	1274	1294	UCAGGGCCACUCUCAAGAAG	273	UCUUGGAAAGAGUGGCCUUA	577	61
RD2116	1331	1351	UAGUACCCUUAUAAGGUG	274	CACCGUUAUGGAGGUGACUA	578	58
RD2117	1334	1354	UAUGAGUGACCCUACACAG	275	CUGUGAAGGUGUACUCAUA	579	90
RD2118	1336	1356	UCUAUGAGUGACUUAACAC	276	GUGUGAAGGUGUACUCAUA	580	76
RD2119	1337	1357	UCCUAUGAGUGACUUAACAC	277	UGUGGAGAGUACUCAUAAGGA	581	76
RD2120	1338	1358	UCCUAUGAGUGACUUAACAC	278	GUGGAGGUAUCAUCAUAAGGA	582	81
RD2121	1348	1368	ACCCACUGGUGUUAUUGAGU	279	ACUCAUAAGAACCAGUGGGU	583	42
RD2122	1349	1369	UACCACUGGUGUUAUUGAG	280	CUCAUAAGAACCAGUGGGUA	584	54
RD2123	1441	1461	UCUUUUGUAAUGUUAACAGA	281	UCUGUAAAACUAUAAAAGA	585	90
RD2124	1513	1533	AUAUCAUGAUUCUUUCUGAG	282	CUCAGAAAAGUAUCAUGAUU	586	59
RD2125	1545	1565	AAUUCAAAAGGAGUUGGAGU	283	AACUCCAAGCUUUGAAAUU	587	78
RD2126	1546	1566	UAUUCAAAAGGAGUUGGAGU	284	ACUCCAGACUUCUUGAAUUA	588	78
RD2127	1844	1864	UCCCAACAAACGUAUAUCC	285	GGAAUGUAGCGUUUGGUGGA	589	40
RD2128	1845	1865	UGCCCAACAAACGUAUAUCC	286	GAAUGUAGCGUUUGGUGGA	590	64
RD2129	1847	1867	UAUGCCCAACAAACGUAUAUCC	287	AUGUGGAUUUGGUGGUAUA	591	76
RD2130	1880	1900	UUCUCCGCGGCAUAGCCUUC	288	GAAGGCUAUGCCCGAGGAA	592	71
RD2131	1889	1909	ACCAGGUUGCUCUUGCGGGC	289	GCCCGCAAGGAGCAACUUGU	593	36
RD2132	1890	1910	UAACAGGUUGCUCUUGCGGG	290	CCCGAGAGGCAACUUGGUA	594	63
RD2133	1891	1911	ACACCAGGUUGCUCUUGCGG	291	CCGAGGAAAGCAACUUGUGU	595	52
RD2134	1893	1913	AGACACCAGGUUGUCCUGC	292	GCAAGGAAACAACUUGGUGU	596	6
RD2135	1915	1935	AUGUACUCAGCGAUUUUGGUG	293	CACCAAAUUCGUGAGUACAU	597	82
RD2136	1918	1938	UCCAUGUAUCAGUGACUUUG	294	CAAAGUACUGAGUAUAUGGA	598	83
RD2137	1921	1941	UAGUCCAUGUACUUAAGGACU	295	AGUCGCUAAGUACUAGGACUA	599	71
RD2138	1923	1943	UCCAGUCCAUGUUAUCAGCGA	296	UCGCGAAUAUAUGGACUGGA	600	68
RD2139	1929	1949	UUAAAAUCCAGUUAUUGUACU	297	AGUACAUAGACUGGAUUUUA	601	57
RD2140	1930	1950	UCUAAAAUCCAGUUAUUGUAC	298	GUACAUGAACUGGAUUUUA	602	68
RD2141	1942	1962	UUCUGUGUUUCUUAAAAUC	299	GAUUUUAAAAGAAACACAGAA	603	26
RD2142	1944	1964	UGCUCUGUGUUUUUUAUAAA	300	UUUUAAGAAAAACACAGGCA	604	68
RD2143	1953	1973	UUCCAUAUCUGCUUUGUGUU	301	AAAACAAGACAGUAGGAA	605	85
RD2144	2067	2087	UCUCCAUGCUUUGAGUAGAG	302	CUCAUCUACAAGGACUGGAGA	606	39
RD2145	2072	2092	UCCACUCUCCAUGUUUGCAG	303	CUGCAAAAACUAGGAGUGGA	607	28
RD2146	2076	2096	AGAUGCCACUCUUAUGCUUU	304	AAAGCAUAGAGAGUGGCAUCU	608	0

[0350] 실시예 2 - HEK-293T 세포에서 인간 PKK의 용량 의존 억제

[0351] PKK mRNA의 유의미한 시험관 내 억제를 나타내는 전술한 시험에서의 화합물을 선택하고 전술한 대로 HEK-293T 세포에서 다양한 용량으로 시험하였다. 화합물을 0.01, 0.1, 1 및 10 nM의 농도에서 시험하였고 IC50 값을 계산하였다(표 5).

[표 5]

화합물 번호	IC50(nM)
RD1872	0.33
RD1874	0.41
RD1913	0.033
RD1923	0.044
RD1948	0.16
RD1956	0.11
RD1978	0.14
RD1993	0.033
RD1996	0.086
RD2022	0.16
RD2028	0.10

[0352]

[0353] 실시예 3: 사이노물구스 원숭이에서 인간 PKK를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0354] 시험관 내 유전자 발현 선별에서 확인한 관심 화합물을 사이노물구스 원숭이에서 평가하였다(표 7). 시험에 앞서, 원숭이를 격리하는 동안 일반적인 건강 상태를 매일 관찰하였다. 시험 1일 차에 사이노물구스 원숭이 한 마리로 구성된 열 개 군 각각에 단일 6 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 원숭이의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 혈청 수집 및 분석을 위해 -6일 차 및 1(투약 전), 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 및 64일 차에 동물을 채혈하였다. 기술한 프로토콜은 동물실험윤리위원회 [Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC]에 의해서 승인되었다. 순환 PKK 수준은 제조업체의 프로토콜(IBM 아메리카 #27412)에 따라 인간 안지오텐시노젠(및 사이노물구스와 교차 반응성)에 특이적인 ELISA를 사용하여 정량화하였다. PKK 억제 정보는 기준선 값(투약 전 1일 차)의 백분율로 표현하였다(표 8).

[표 6] 화합물 서열

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호
RD2305	660	682	ACCAAUUUCUGAAAGGGCACAGG	306	UCCUGUGCCCUUUCAGAAAUUGGU	610
RD2306	988	1010	UCACAUUCAAUUCUUCUCCUCCA	307	CGGAGGAGAAGAAUUGAALUGUA	611
RD2307	1057	1079	AAGUGAAAAACUGACAGCGAAACC	308	UGGUUCGUCUGUCAGUUUUCAUU	612
RD2308	1140	1162	AAUCCUAGUUGGGAACCAUCGG	309	CGGAUGGUUUCUCCAAACUAGGAUU	613
RD2309	1177	1199	UCAAAAGAUAAACCAGAGCUCCCU	310	UGGAGCUCUGGUUAUCUUUGA	614
RD2310	1424	1446	UACAGAUUAAAAGUCCACUCCG	311	UCCAGUGGCAUUUAAAUCUGUA	615
RD2311	1546	1568	UGUAAUUCAAAAGGAGCCUUGGAGU	312	UCUCCAGGGUCCUUUGAALUACA	616
RD2312	1895	1915	UUAGACACCAGGUGUCUCCCU	193	UAGGGAGCAACCUUGGUCUUA	617
RD2313	1924	1944	AUCCAGUCCAUUGUACUCAGCG	199	UCGCUAGAUACAUGGACUGGAU	618
RD2192	1549	1571	UAGUGUAUUCAAAAGGAGCCUGG	305	CCAGGCUCCUUUGAAUUAACACUA	609

[0355]

[표 7] 화합물 화학

화합물	변형 가닥(5'-3')	참조 번호	서열 번호
RD2305	mA* fC*mC, fA, mA, fU, mU, fU, mC, fU, mG, fA, mA, fA, mG, fG, mG, fC, mA, fC, mA*mG*mG	IA0812	306
	H1, mC*mC*mU*mG*mU, mG, mC, mC, fC, mU, fU, fC, fA, mG, mA, mA, mU, mU, mG, mG*mU*dQ	IS1001	610
RD2306	mU* fC*mA, fC, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mU, fU, mC, fU, mU, fC, mU, fC, mC, fU, mC*mC*mA	IA0813	307
	H7, mG*mG*mA, mG, mG, mA, mG, fA, mA, fG, fA, fA, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mG, mU, mG*mA*dQ	IS1002	611
RD2307	mA* fA*mG, fU, mG, fA, mA, fA, mA, fA, mC, fU, mG, fA, mC, fA, mG, fC, mG, fA, mA*mC*mC	IA0814	308
	H1, mG*mG*mU, mU, mC, mG, mC, mU, fG, mU, fC, fA, fG, fU, mU, mU, mU, mC, mA, mC, mU*mU*dQ	IS1003	612
RD2309	mU* fC*mA, fA, mA, fG, mA, fG, mU, fA, mC, fA, mG, fA, mG, fC, mU, fC, mC*mC*mU	IA0816	310
	H1, mG*mG*mA, mG, mC, mU, fC, mU, fG, fG, fU, fU, mA, mC, mU, mC, mU, mU, mG*mA*dQ	IS1005	614
RD2308	mA* fA*mU, fC, mC, fU, mA, fG, mU, fU, mG, fG, mA, fA, mC, fC, mA, fU, mC*mC*mG	IA0815	309
	H7, mG, mG*mA*mU, mG, mG, mU, fU, mC, fU, fC, fA, mA, mC, mU, mA, mG, mG, mA, mU*mU*dQ	IS1004	613
RD2310	mU* fA*mC, fA, mG, fA, mU, fU, mU, fA, mA, fA, mA, fU, mG, fC, mA, fC, fU, mG*mC*mG	IA0817	311
	H1, mC*mG*mC, mA, mG, mU, mG, fC, mA, fU, fU, fU, mA, mA, mA, mU, mC, mU, mG, mU*mA*dQ	IS1006	615
RD2311	mU* fG*mU, fA, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mA, fG, mG, fA, mG, fC, mC, fU, mG, fG, mA*mG*mU	IA0818	312
	H1, mC*mU*mC, mC, mA, mG, mG, fC, mU, fC, fC, fU, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mU, mA, mC*mA*dQ	IS1007	616
RD2192	mU* fA*mG, fU, mG, fU, mA, fA, mU, fU, mC, fA, mA, fA, mG, fG, mA, fG, mC, fC, mU*mG*mG	IA0819	305
	H6, mC*mA*mG, mG, mC, mU, mC, fC, mU, fU, fG, fA, mA, mU, mU, mA, mC, mA, mC, mU*mA*dQ	IS0925	609
RD2312	mU* fU*mA, fG, mA, fC, mA, fC, mC, fA, mG, fG, mU, fU, mG, fC, mU, fC, mC* fC*mU	IA0820	193
	H1, mA*mG*mG, mG, mA, mG, fC, mA, fA, fC, fC, fU, mG, mG, mU, mC, mU, mA*mA*dQ	IS1008	617
RD2313	mA* fU*mC, fC, mA, fG, mU, fC, mC, fA, mU, fG, mU, fA, mC, fU, mC, fA, mG* fC*mG	IA0821	199
	H1, mC*mG*mC, mU, mG, mA, fG, mU, fA, fC, fA, fU, mG, mG, mA, mC, mU, mG, mG, mA*mU*dQ	IS1009	618

[0356]

[표 8] 평균 PKK 억제

화합물	일									
	4	8	15	22	29	36	43	50	57	64
RD2305	1	0	2	37	11	5	0	0	0	0
RD2306	43	60	74	88	89	84	72	70	72	63
RD2307	35	54	60	69	70	79	55	54	55	50
RD2309	18	58	47	69	58	71	44	54	49	45
RD2308	47	32	33	42	44	45	28	24	20	18
RD2310	4	37	46	64	69	72	59	62	58	53
RD2311	29	55	74	85	92	92	80	75	71	63
RD2192	20	-6	-46	26	2	18	-4	5	-6	0
RD2312	34	42	74	78	75	72	59	51	57	54
RD2313	33	50	75	90	84	93	82	82	83	84

[0357]

[0358] 실시예 4: 사이노물구스 원숭이에서 인간 PKK를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0359] 시험관 내 유전자 발현 선별에서 확인한 관심 화합물을 사이노물구스 원숭이에서 평가하였다(표 10). 시험에 앞

서, 원숭이를 격리하는 동안 일반적인 건강 상태를 매일 관찰하였다. 시험 1일 차에 사이노폴구스 원숭이 두 마리로 구성된 여덟 개 군 각각에 단일 4 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 원숭이의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 혈청 수집 및 분석을 위해 -6일 차 및 1(투약 전), 4, 8, 및 15일 차에 동물을 채혈하였다. 향후 수집은 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 및 85일 차에 있을 것이다. 제2 세트의 실험에서, 혈청 수집 및 분석을 위해 -6일 차 및 1(투약 전), 4, 8, 15 및 22일 차에 동물을 채혈하였다. 제2 세트의 실험에 대한 향후 수집은 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 및 85일 차에 있을 것이다. 제3 세트의 실험에서, 혈청 수집 및 분석을 위해 -6일 차 및 1(투약 전), 4, 8, 15, 22, 29 및 36일 차에 동물을 채혈하였다. 제3 세트의 실험에 대한 향후 수집은 43, 50, 57, 64, 71, 78 및 85일 차에 있을 것이다. 제4 세트의 실험에서, 혈청 수집 및 분석을 위해 -6일 차 및 1(투약 전), 4, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78 및 85일 차에 동물을 채혈하였다. 기술한 프로토콜은 동물실험윤리위원회[IACUC]에 의해서 승인되었다. 순환 PKK 수준은 제조업체의 프로토콜(IBM 아메리카 #27412)에 따라 인간 안지오텐시노젠(및 사이노폴구스와 교차 반응성)에 특이적인 ELISA를 사용하여 정량화하였다. PKK 억제 정보는 기준선 값(투약 전 1일 차)의 백분율과 각 화합물에 대한 군의 평균으로 표현하였다. 네 개 세트의 실험에서의 결과를 표 11, 12, 13 및 14에 나타내었다. 임상 화학은 -1일 차 또는 -6일 차 및 63일 차 또는 64일 차 및 92일 차에 수행하였다. 체중에 대한 시험 항목 관련 효과는 없었고(표 15) 모든 혈청 화학 값은 기준 범위 내에 있었다(표 16 및 17).

[표 9] 화합물 서열

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호
RD2423	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGAGCCUGGAGU	312	CUCCAGGCCUUCUUGAAUACA	619
RD2436	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGAGCCUGGAGU	312	UCUCCAGGCCUUCUUGAAUACA	616
RD2437	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGAGCCUGGAGU	312	UCUCCAGGCCUUCUUGAAUACA	620
RD2438	1546	1568	UGUAAUUCAAAGGAGCCUGGAGU	312	UCCAGGCCUUCUUGAAUACA	468
RD2439	988	1010	UCACAUUCAAUUCUUCUCCUCCA	307	UGGAGGAGAAGAUUGAAUGUGA	622
RD2440	988	1010	UCACAUUCAAUUCUUCUCCUCCA	307	UGGAGGAGAAGAUUGAAUGUGA	623
RD2442	1569	1591	UCAUAIUGGUUUUUGGAAUUCAG	313	CUGAAUUCAAAACCAUUAUGA	624
RD2492	1548	1568	UGUAAUUCAAAGGAGCCUGGA	164	UUCUUGAAUACA	625

[0360]

[표 10] 화합물 화학

화합물	변형 가닥(5'-3')	참조 번호	서열 번호
RD2423	mU*FG*mU, fA, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mA, fG, mG, fA, mG, fC, mC, fU, mG, fG, mA*mG*mU	IA0818	312
	H9*mU*mC, mC, mA, mG, mG, fC, mU, fC, fC, fU, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mU, mA, mC*mA*dQ	IS1058	619
RD2436	mU*FG*mU, fA, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mA, fG, mG, fA, mG, fC, mC, fU, mG, fG, mA*mG*mU	IA0818	312
	H2*mC*mU, mC, mA, mG, mG, fC, mU, fC, fC, fU, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mU, mA, mC*mA*dQ	IS1066	616
RD2437	mU*FG*mU, fA, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mA, fG, mG, fA, mG, fC, mC, fU, mG, fG, mA*mG*mU	IA0818	312
	H2*mC*mU, mC, mA, mG, mG, fC, mU, fC, fC, fU, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mU, mA, mC*mA*dQ	IS1067	620
RD2438	mU*FG*mU, fA, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mA, fG, mG, fA, mG, fC, mC, fU, mG, fG, mA*mG*mU	IA0818	312
	H2*mC*mC, mA, mG, mG, fC, mU, fC, fC, fU, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mU, mA, mC*mA*dQ	IS1068	468
RD2439	mU*FG*mU, fA, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mA, fG, fA, fA, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mG, mU, mG*mA*dQ	IA0813	307
	H2*mG*mG, mA, mG, mG, mG, fA, mA, fG, fA, fA, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mG, mU, mG*mA*dQ	IS1069	622
RD2440	mU*FG*mU, fA, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mA, fG, fA, fA, fU, mU, fC, mU, fC, mC, fU, mC*mC*mA	IA0813	307
	H2*mG*mG, mA, mG, mG, mA, mG, fA, mA, fG, fA, fA, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mG, mU, mG, mA*mU*dQ	IS1070	623
RD2442	mU*FG*mU, fA, mA, fU, mU, fG, mG, fU, mU, fU, mU, fU, mG, fA, mA, fU, mU, mC*mA*mG	IA0828	313
	H9*mU*mG, mA, mA, mU, mU, mC, fC, mA, fA, fA, fA, fA, mC, mC, mA, mA, mU, mA, mU, mG*mA*dQ	IS1072	624
RD2492	mU*FG*mU, fA, mA, fU, mU, fC, mA, fA, mA, fG, mG, fA*mG*fC*mC*fU*mG*fG*mA	IA0867	164
	H2*mU, fC, fC, fU, fU, mU, mG, mA, mA, mU, mU, mA, mC, mA*dQ	IS1074	625

[0361]

[표 11] 평균 PKK 억제

화합물	일		
	4	8	15
RD2423	28	52	66
RD2436	22	43	67
RD2437	62	45	66
RD2438	21	50	77
RD2439	26	43	55
RD2440	21	31	46
RD2442	20	41	71
RD2492	23	37	55

[0362]

[표 12] 평균 PKK 억제

화합물	일			
	4	8	15	22
RD2423	26	51	79	85
RD2436	20	40	69	76
RD2437	5	33	64	75
RD2438	30	49	74	81
RD2439	4	36	58	64
RD2440	4	27	46	39
RD2442	9	39	63	70
RD2492	17	33	52	54

[0363]

[표 13] 평균 PKK 억제

화합물	일					
	4	8	15	22	29	36
RD2423	26	51	79	85	85	84
RD2436	20	40	69	76	77	79
RD2437	5	33	64	75	77	79
RD2438	30	49	74	81	76	76
RD2439	4	36	58	64	63	-
RD2440	4	27	46	39	47	-
RD2442	9	39	63	70	67	-
RD2492	17	33	52	54	52	-

[0364]

[표 14] 평균 PKK 억제

화합물	4 일	8 일	15 일	22 일	29 일	36 일	43 일	50 일	57 일	64 일	71 일	78 일	85 일
RD2423	14	41	74	88	91	90	88	92	81	85	87	80	68
RD2436	20	40	69	76	77	79	73	77	76	69	61	64	37
RD2437	5	33	64	75	77	79	70	80	79	71	70	68	54
RD2438	30	49	74	81	76	76	68	71	60	52	42	36	
RD2439	4	36	58	64	63	58	65	66					
RD2440	4	27	46	39	47								
RD2442	9	39	63	70	67	73	72	72	71	59	60	62	56
RD2492	17	33	52	54	52								

[0365]

[표 15] 체중(kg)

화합물	-1 일	63 일	91 일
RD2423 사이노#1	2.4	2.4	2.4
RD2423 사이노#2	2.6	2.6	2.7
RD2436 사이노#1	2.9	3.1	3.2
RD2436 사이노#2	2.5	2.6	2.7
RD2437 사이노#1	3.1	3.2	3.2
RD2437 사이노#2	2.6	2.7	2.9
RD2438 사이노#1	3.2	3.2	3.4
RD2438 사이노#2	2.5	2.6	2.6
RD2439 사이노#1	3.6	4.1	해당 없음
RD2439 사이노#2	2.7	2.8	해당 없음
RD2440 사이노#1	3.9	4.3	해당 없음
RD2440 사이노#2	2.3	2.4	해당 없음
RD2442 사이노#1	4.4	4.5	4.6
RD2442 사이노#2	2.3	2.4	2.5
RD2492 사이노#1	4	4	해당 없음
RD2492 사이노#2	2.3	2.3	해당 없음

[0366]

[표 16] 간 기능 마커

화합물	ALT(U/L)			AST(U/L)			빌리루빈(mg/dL)			알부민(g/dL)		
	-6 일	64 일	92 일	-6 일	64 일	92 일	-6 일	64 일	92 일	-6 일	64 일	92 일
RD2423 사이노#1	47	47	51	53	46	46	0.25	0.26	0.28	4.3	4.5	4.5
RD2423 사이노#2	76	75	58	69	65	46	0.15	0.36	0.27	4.0	4.3	3.9
RD2436 사이노#1	25	22	25	45	48	39	0.24	0.34	0.32	4.5	4.3	4.1
RD2436 사이노#2	65	73	78	64	41	42	0.19	0.23	0.25	4.4	4.5	4.5
RD2437 사이노#1	41	40	51	39	43	43	0.24	0.28	0.27	4.3	4.5	4.4
RD2437 사이노#2	55	51	50	55	57	48	0.14	0.24	0.26	4.5	4.6	4.4
RD2438 사이노#1	66	64	64	101	62	50	0.18	0.17	0.17	4.2	4.5	4.2
RD2438 사이노#2	25	21	25	38	33	33	0.33	0.44	0.53	4.8	4.6	4.5
RD2439 사이노#1	80	64	해당 없음	87	48	해당 없음	0.16	0.16	해당 없음	4.4	4.6	해당 없음
RD2439 사이노#2	105	88	해당 없음	49	54	해당 없음	0.15	0.23	해당 없음	4.5	4.4	해당 없음
RD2440 사이노#1	66	48	해당 없음	115	52	해당 없음	0.32	0.30	해당 없음	4.4	4.6	해당 없음
RD2440 사이노#2	50	58	해당 없음	45	48	해당 없음	0.25	0.39	해당 없음	4.8	5.0	해당 없음
RD2442 사이노#1	66	61	69	54	38	55	0.17	0.17	0.30	4.1	4.2	4.1
RD2442 사이노#2	63	70	70	51	54	56	0.21	0.23	0.17	4.3	4.4	4.3
RD2492 사이노#1	57	39	해당 없음	84	38	해당 없음	0.12	0.17	해당 없음	4.2	4.2	해당 없음
RD2492 사이노#2	92	78	해당 없음	72	85	해당 없음	0.18	0.27	해당 없음	4.7	4.5	해당 없음

[0367]

[표 17] 신장 기능 마커

화합물	혈액 요소 질소(mg/dL)			크레아티닌(mg/dL)		
	-6 일	64 일	92 일	-6 일	64 일	92 일
RD2423 사이노#1	24	20	18	0.51	0.62	0.58
RD2423 사이노#2	34	30	28	0.51	0.61	0.55
RD2436 사이노#1	27	26	23	0.48	0.49	0.47
RD2436 사이노#2	22	19	19	0.46	0.51	0.56
RD2437 사이노#1	31	24	21	0.61	0.71	0.75
RD2437 사이노#2	25	21	23	0.48	0.48	0.43
RD2438 사이노#1	23	27	20	0.46	0.64	0.61
RD2438 사이노#2	21	18	22	0.50	0.47	0.46
RD2439 사이노#1	21	21	해당 없음	0.53	0.63	해당 없음
RD2439 사이노#2	28	27	해당 없음	0.39	0.36	해당 없음
RD2440 사이노#1	23	24	해당 없음	0.53	0.74	해당 없음
RD2440 사이노#2	24	19	해당 없음	0.32	0.44	해당 없음
RD2442 사이노#1	30	26	25	0.57	0.75	0.62
RD2442 사이노#2	28	30	27	0.50	0.61	0.59
RD2492 사이노#1	23	22	해당 없음	0.52	0.59	해당 없음
RD2492 사이노#2	33	26	해당 없음	0.66	0.44	해당 없음

[0368]

[0369]

실시예 5: 사이노물구스 원숭이에서 인간 PKK를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0370]

관심 화합물을 사이노물구스 원숭이에서 평가하였다(표 19). 시험에 앞서, 원숭이를 격리하는 동안 일반적인 건강 상태를 매일 관찰하였다. 시험 1일 차에 사이노물구스 원숭이 두 마리로 구성된 여덟 개 군 각각에 단일 4 mg/kg 피하 용량의 올리고뉴클레오타이드를 주사하였다. 시험 기간 동안에, 원숭이의 질병이나 고통의 징후를 매일 관찰하였다. 혈청 수집 및 분석을 위해 -6일 차 및 1(투약 전), 8, 15 및 22일 차에 동물을 채혈하였다. 향후 수집은 29, 36, 43, 50, 57, 64 및 71일 차에 있을 것이다. 제2 세트의 실험에서, -6일 차 및 1(투약 전), 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64 및 71일 차에 동물을 채혈하였다. 기술한 프로토콜은 동물실험윤리위원회[IACUC]에 의해서 승인되었다. 순환 PKK 수준은 제조업체의 프로토콜(IBL 아메리카 #27412)에 따라 인간 안지오텐시노젠(및 사이노물구스와 교차 반응성)에 특이적인 ELISA를 사용하여 정량화하였다. PKK 억제 정보는 기준선 값(투약 전 1일 차)의 백분율과 각 화합물에 대한 군의 평균으로 표현하였다. 두 개 세트의 실험에서의 결과를 표 20 및 21에 나타내었다. 임상 화학은 -1일 차 또는 -6일 차 및 64일 차 및 92일 차에 수행하였다. 체중에 대한 시험 항목 관련 효과는 없었고(표 22) 모든 혈청 화학 값은 기준 범위 내에 있었다(표 23 및 24)

[표 18] 화합물 서열

화합물 번호	서열 번호 1 개시 부위	서열 번호 1 종지 부위	안티센스 서열 (5' -3')	서열 번호	센스 서열 (5' -3')	서열 번호
RD2424	630	652	UGAGAAUCCAGAUUCCACGUUAC	626	U AACGUGGAAUCUGGAUUCUCA	629
RD2425	689	711	UCAAGAUGCUGGAAGAUUUCAU	627	UGAACAUUCUCCAGCAUCUUGA	630
RD2426	1183	1205	ACAUCUCAAGAGUAACCAGAG	628	CUCUGUUCUCUUUGAGAUUGU	631

[0371]

[표 19] 화합물 화학

화합물	변형 가닥(5'-3')	참조 번호	서열 번호
RD2424	mU*fG*mA, fG, mA, fA, mU, fC, mC, fA, mG, fA, mU, fU, mC, fC, mA, fC, mG, fU, mU*mA*mC	IA0864	626
	H4*mA*mA, mC, mG, mU, mG, fG, mA, fA, fU, fC, fU, mG, mG, mA, mU, mU, mC, mU, mC*mA*dQ	IS1059	629
RD2425	mU*fC*mA, fA, mG, fA, mU, fG, mC, fU, mG, fG, mA, fA, mU, fG, mU, fU, mC*mA*mU	IA0865	627
	H4*mG*mA, mA, mC, mA, mU, fC, mU, fU, fC, fC, fA, mG, mC, mA, mU, mC, mU, mU, mG*mA*dQ	IS1060	630
RD2426	mA*fC*mA, fA, mU, fC, mU, fC, mA, fA, mA, fG, mA, fG, mU, fA, mA, fC, mC, fA, mG*mA*mG	IA0866	628
	H9*mU*mC, mU, mG, mG, mU, mU, fA, mC, fU, fC, fU, fU, mU, mG, mA, mG, mA, mU, mU, mG*mU*dQ	IS1061	631

[0372]

[표 20] 평균 PKK 억제

화합물	일		
	8	15	22
RD2424	53	80	87
RD2425	31	60	69
RD2426	30	54	58

[0373]

[표 21] 평균 PKK 억제

화합물	8 일	15 일	22 일	29 일	36 일	43 일	50 일	57 일	64 일	71 일
RD2424	71	87	94	91	91	84	88	80	79	74
RD2425	42	60	76	73	80	75	72	72	68	
RD2426	30	54	58	57		57	65	58	58	

[0374]

[표 23] 간 기능 마커

화합물	ALT(U/L)			AST(U/L)			빌리루빈(mg/dL)			알부민(g/dL)		
	-6 일	64 일	92 일	-6 일	64 일	92 일	-6 일	64 일	92 일	-6 일	64 일	92 일
RD2424 사이노#1	58	해당 없음	65	50	해당 없음	45	< 0.2	해당 없음	< 0.2	4.3	해당 없음	4.4
RD2424 사이노#2	50	해당 없음	42	34	해당 없음	32	0.3	해당 없음	0.2	4.5	해당 없음	4.5
RD2425 사이노#1	57	49	해당 없음	49	38	해당 없음	0.2	< 0.2	해당 없음	4.2	4.2	해당 없음
RD2425 사이노#2	37	42	해당 없음	39	39	해당 없음	0.4	0.2	해당 없음	4.5	4.5	해당 없음
RD2426 사이노#1	46	40	해당 없음	46	40	해당 없음	0.2	0.3	해당 없음	4.2	4.6	해당 없음
RD2426 사이노#2	68	52	해당 없음	68	52	해당 없음	0.3	< 0.2	해당 없음	4.4	4.4	해당 없음

[0375]

[표 24] 신장 기능 마커

화합물	혈액 요소 질소(mg/dL)			크레아티닌(mg/dL)		
	-6 일	64 일	92 일	-6 일	64 일	92 일
RD2424 사이노#1	22	해당 없음	14	0.5	해당 없음	0.5
RD2424 사이노#2	22	해당 없음	18	0.8	해당 없음	0.8
RD2425 사이노#1	21	15	해당 없음	0.4	0.4	해당 없음
RD2425 사이노#2	28	22	해당 없음	0.6	0.5	해당 없음
RD2426 사이노#1	23	20	해당 없음	0.6	0.6	해당 없음
RD2426 사이노#2	31	26	해당 없음	0.7	0.5	해당 없음

[0376]

[0377]

실시예 6: 루이스 래트에서 인간 PKK를 표적으로 하는 화합물의 효과

[0378]

암컷 루이스 래트(5마리의 암컷/군, 8주령)에게 1일 차에 군 1-3에 각각 0[비히클 대조군(인산염 완충 식염수 [phosphate buffered saline, PBS])], 200 mg/kg RD2423 또는 200 mg/kg RD2438의 단일 피하 SC 주사를 각각 mL/kg의 용량 부피로 제공하였다. 관찰에는 생존력, 임상 징후 및 체중(1일 차 및 10일 차)이 포함되었다. 임상 화학[0(투약 전), 3 및 10일 차], 혈액학(10일 차) 및 응고(10일 차)를 위해 혈액 시료를 수집하였다. 10일 차에, 심장, 간, 및 양쪽 신장을 각각의 래트에서 채취하고 체중을 측정 후 10% 중성 완충 포르말린에 고정하였다.

[0379]

결과: 생존력, 임상 관찰, 체중 또는 장기 체중(심장, 간, 및 신장), 임상 화학, 혈액학 또는 응고(프로트롬빈 응고 시간) 매개 변수에 대한 약물 관련 효과는 없었다. 암컷 루이스 래트에게 200 mg/kg의 화합물 RD2423 또는 RD2438의 단일 피하 투여는 내약성이 매우 좋았다.

[0380] 서열 번호 1

AGTGCCACATTAGAACAGCTTGAAGACCGTTCAATTTTAAAGTGACAAGAGACTCACCTCCAAGAAGCAATTGTGTTTTTCAG
 AATGATTTTATTCAAGCAAGCAACTTATTTTCATTTCTTTGTTTGTACAGTTTCTGTGGATGTCTGACTCAACTCTATGAAA
 ACGCCTTCTTCAAGAGTGGGGATGTAGCTTCCATGTACACCCCAATGCCAATACTGCCAGATGAGGTGCACATTCACC
 CAAGGTGTTTGTATTAGTTTTTCCAGCAAGTTCAATCAATGACATGGAGAAAAGTTTGGTTGCTTCTTGAAGATA
 GTGTTACAGGAACCCCTGCCAAAAGTACATCGAACAGGTGCAGTTTCTGGACATTCCTTGAAGCAATGTGGTCATCAAATA
 AGTGCTTGCATCGAGACATTTATAAAGGAGTTGATATGAGAGGAGTCAATTTTAAATGTGTCTAAGGTTAGCAGTGTGA
 AGAATGCCAAAAAAGGTGCACCAGTAACATTCGCTGCCAGTTTTTTTTCATATGCCACGCAAAACATTCACAAGGCAGAGTA
 CCGGAACAATTGCCTATTAAGTACAGTCCCGGAGGAACACCTACCCTATAAAGGTGCTGAGTAACGTGGAATCTGGAT
 TCTCACTGAAGCCCTGTGCCCTTTCAGAAATTGGTTGCCACATGAACATCTTCCAGCATCTTGCCTTCTCAGATGTGGATGT
 TGCCAGGGTTCTCACTCCAGATGCTTTTGTGTGCGGACCATCTGCACCTATCACCCCACTGCCTCTTCTTACATTTCTATA
 CAAATGTATGGAAAATCGAGTCACAAAGAAATGTTTGTCTTCTTAAAACATCTGAAAGTGGCACACCAAGTTCTCTACTC
 CTAAGAAAAACCATATCTGGATATAGCCTTTTAACTGCAAAAGAATTTACCTGAACCTGCCATTTCTAAAATTTACCC
 GGGAGTTGACTTTGGAGGAGAAGAAATGAATGTGACTTTTGTAAAGGAGTGAATGTTTGGCAAGAGACTTGCACAAAG
 ATGATTCGCTGTCAAGTTTTTCACTTATTCTTACTCCAGAAAGACTGTAAGGAAGAGAAGTGAAGTGTCTTAAGATTAT
 CTATGGATGTTCTCCAACAGGATTGCGTATGGGACACAAGGGAGCTCTGTTACTCTTGTAGATTGTGTAACACTGGG
 GACAACCTCTGTCTGCACAAACAAAACAGCACACGCAATGTTGGAGGAACAACTCTTCTTGGGGAGAGTGGCCCTGGCA
 GGTGAGCCTGCAGGTGAAGCTGACAGCTCAGAGGCACCTGTGTGGAGGGTCACTCATAGGACACCAGTGGGTCCTCACT
 GCTGCCACTGCTTTGATGGGCTTCCCTGCAGGATGTTGGCGCATCTATAGTGGCATTTTAAATCTGTGAGACATTACA
 AAAGATACACCTTCTCACAAATAAAGAGATTATTATCACCAAAACTATAAAGTCTCAGAAGGGAATCATGATATCGCC
 TTGATAAAACTCCAGGCTCCTTTGAATTACACTGAATTCAAAAACCAATATGCCTACCTTCAAAGGTGACACAAAGCACA
 ATTTATACCAACTGTTGGGTAACCGGATGGGGCTTCTCGAAGGAGAAAGGTGAAATCCAAAATATTCTACAAAAGGTA
 TATTCCTTGGTAACAAATGAAGAATGCCAGAAAAGATATCAAGATTATAAAATAACCAACGGATGGTCTGTGCTGGCT
 ATAAAGAAGGGGAAAAGATGCTTGTAAAGGAGATTCAAGTGGTCCCTTAGTTTGCAAAACAAATGGAATGTGGCGTTT
 GGTGGGCATACCAAGCTGGGGTGAAGGCTGTGCCCGCAGGGAGCAACCTGGTGTCTACACCAAAAGTCGCTGAGTACATG
 GACTGGATTTAGAGAAAACACAGAGCAGTGTGAAAAGCTCAGATGCAGTCACCAGCATGAGAAGCAGTCCAGAGTC
 TAGGCAATTTTACAACCTGAGTTCAGTCAAATCTGAGCCTGGGGGTCCTCATCTGCAAAGCATGGAGAGTGGCATC
 TTCTTGCATCCTAAGGACGAAAACACAGTGCCTCAGAGCTGCTGAGGACAATGTCTGGCTGAAGCCCGCTTTCAGCA
 CGCCGTAACCAAGGGGCTGACAATGCGAGGTGCGAACTGAGATCTCCATGACTGTGTGTTGTGAAATAAAATGGTGAAG
 ATCA

[0381]

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.