



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0082361
(43) 공개일자 2024년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 21/02 (2006.01) A61K 47/54 (2017.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07H 19/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 21/02 (2013.01)
A61K 47/549 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2024-7013107
(22) 출원일자(국제) 2022년09월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년04월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/044377
(87) 국제공개번호 WO 2023/049258
국제공개일자 2023년03월30일
(30) 우선권주장
63/246,870 2021년09월22일 미국(US)

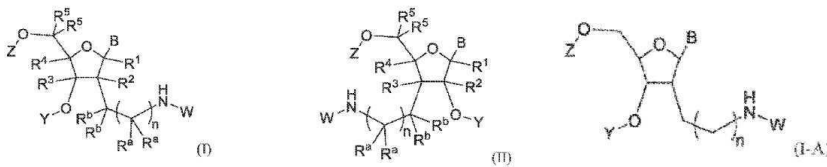
(71) 출원인
사네진 바이오 유에스에이 인크.
미국 02142 매사추세츠 캄브리지 브로드웨이 1 플
로어 14
(72) 발명자
왕, 웨이민
미국 02142 매사추세츠 캄브리지 브로드웨이 1 플
로어 14
카이, 시아오촨
미국 02142 매사추세츠 캄브리지 브로드웨이 1 플
로어 14
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 40 항

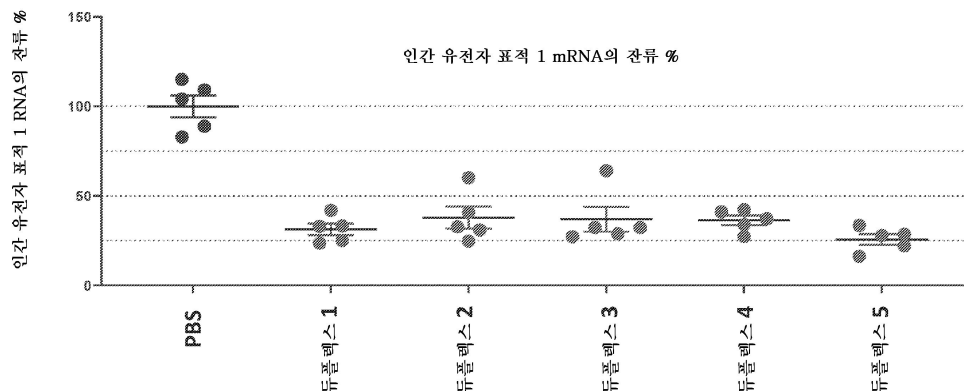
(54) 발명의 명칭 올리고뉴클레오타이드의 생체내 전달에 사용하기 위한 2'-알킬 또는 3'-알킬 변형된 리보스 유
도체

(57) 요약

본 개시내용은 화학식 (I) 또는 (II)의 링커 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 및 관련 스캐폴드 및 접합체를 제공한다. 보다 구체적으로, 화학식 (I-A)의 링커 화합물이 개시된다. 본 개시내용은 또한, 예를 들어 핵산을 전달하고/거나 질환을 치료 또는 예방하는 데 있어서의 링커 화합물, 스캐폴드 및 접합체의 용도에 관한 것이다.



대표도



(52) CPC특허분류

A61P 43/00 (2018.01)

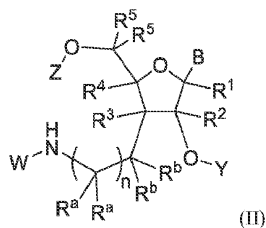
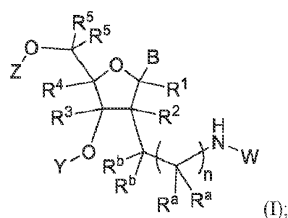
C07H 19/06 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

B는 H 또는 핵염기 모이어티이고;

W는 H, 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 아미노 치환 기이고;

Y는 H, 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -P(R^Y)₂, -P(OR^Y)(N(R^Y)₂), -P(=O)(OR^Y)R^Y, -P(=S)(OR^Y)R^Y, -P(=O)(SR^Y)R^Y, -P(=S)(SR^Y)R^Y, -P(=O)(OR^Y)₂, -P(=S)(OR^Y)₂, -P(=O)(SR^Y)₂, -P(=S)(SR^Y)₂ 또는 히드록시 보호기이고;

각각의 R^y는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

Z는 H, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -P(R^Z)₂, -P(OR^Z)(N(R^Z)₂), -P(=O)(OR^Z)R^Z, -P(=S)(OR^Z)R^Z, -P(=O)(SR^Z)R^Z, -P(=S)(SR^Z)R^Z, -P(=O)(OR^Z)₂, -P(=S)(OR^Z)₂, -P(=O)(SR^Z)₂, -P(=S)(SR^Z)₂ 또는 히드록시 보호기이고;

각각의 R^z는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나;

또는 화학식 (I)에서 Y 및 Z는 함께 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 를 형성하고, 여기서 각각의 R^{L} 은 독립적으로 H 또는 C_6H_5 알킬이고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나; 또는 2개의 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^a는 2개의 인접한 탄소 원자와 함께 이중 결합을 형성하고;

각각의 R^b는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹은 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

R^2 는 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^3 은 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^4 는 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

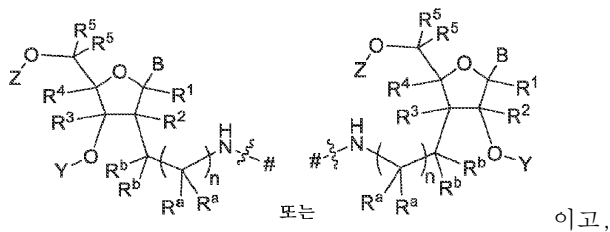
n은 약 0 내지 약 10 범위의 정수이다.

청구항 2

하기를 포함하는 스캐폴드 또는 그의 제약상 허용되는 염:

(i) 리간드; 및

(ii) 링커 단위, 여기서 링커 단위는



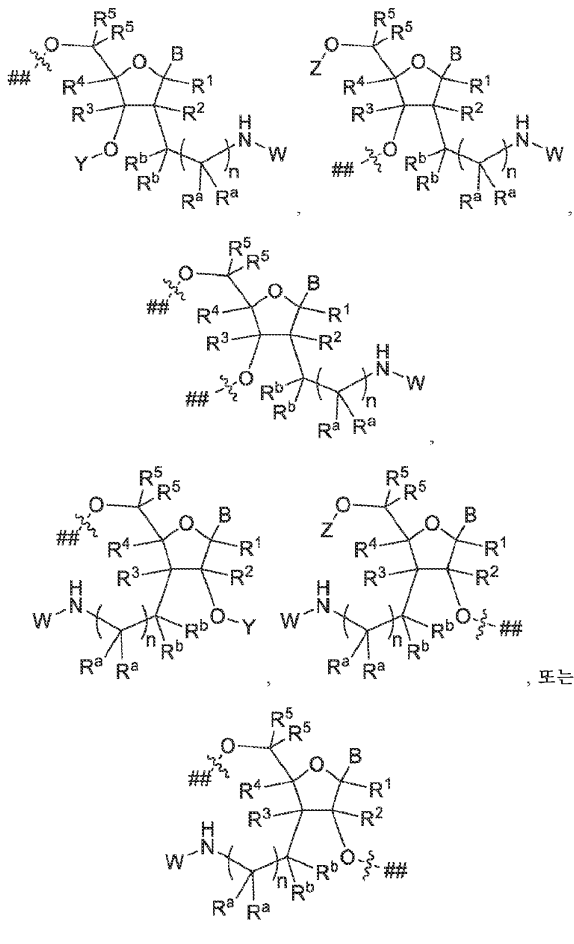
여기서 가변기 B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y, Z, R^a , R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, #은 리간드에 대한 부착을 나타냄.

청구항 3

하기를 포함하는 스캐폴드 또는 그의 제약상 허용되는 염:

(i) 1개 이상의 핵산 작용제; 및

(ii) 1개 이상의 링커 단위, 여기서 각각의 링커 단위는 독립적으로

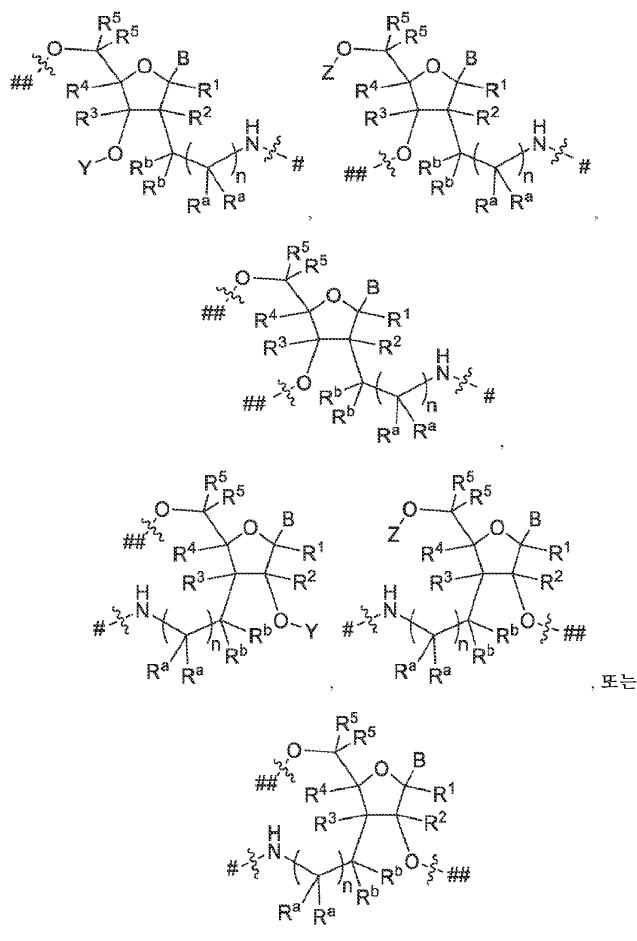


여기서 가변기 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, W, Y, Z, R^a, R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, ##은 hexan 작용제에 대한 부착을 나타냄.

청구항 4

스캐폴드가 하기를 포함하는 것인 집합체 또는 그의 제약상 허용되는 염:

- (i) 1개 이상의 hexan 작용제;
- (ii) 1개 이상의 리간드; 및
- (iii) 1개 이상의 링커 단위, 여기서 각각의 링커 단위는 독립적으로



여기서 가변기 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y, Z, R^a, R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, #은 리간드에 대한 부착을 나타내고, ##은 핵산 작용제에 대한 부착을 나타냄.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, B가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, B가 핵염기 모이어티인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 핵염기 모이어티가 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U)인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, W가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, W가 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, W가 아미노 치환 기인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, W가 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), tert-부틸옥시카르보닐

(BOC), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 임의로 치환된 아실, 트리플루오로아세틸 (TFA), 벤질, 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr) 또는 톨루엔술포닐 (Ts)인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 $-P(R^Y)_2$, $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$, $-P(=O)(OR^Y)R^Y$, $-P(=S)(OR^Y)R^Y$, $-P(=O)(SR^Y)R^Y$, $-P(=S)(SR^Y)R^Y$, $-P(=O)(OR^Y)_2$, $-P(=S)(OR^Y)_2$, $-P(=O)(SR^Y)_2$, $-P(=S)(SR^Y)_2$ 인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 히드록시 보호기인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 $-P(R^Z)_2$, $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$, $-P(=O)(OR^Z)R^Z$, $-P(=S)(OR^Z)R^Z$, $-P(=O)(SR^Z)R^Z$, $-P(=S)(SR^Z)R^Z$, $-P(=O)(OR^Z)_2$, $-P(=S)(OR^Z)_2$, $-P(=O)(SR^Z)_2$, $-P(=S)(SR^Z)_2$ 인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 18

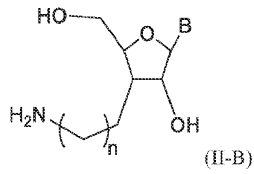
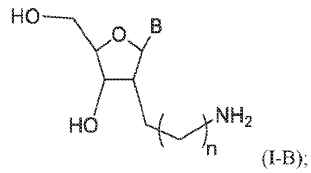
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 히드록시 보호기인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)에서의 Y 및 Z가 함께 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$ 를 형성하는 것인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

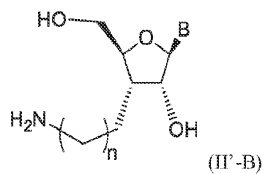
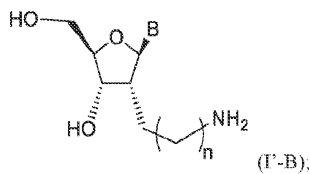
청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (I') 또는 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (I'-B) 또는 (II'-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 표 L에 기재된 화합물로부터 선택되는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 스캐폴드가 (링커 단위)_p-((핵산 작용제)-(링커 단위)_s)_r-(핵산 작용제)_q이고, 여기서

각각의 링커 단위는 또 다른 링커 단위와 독립적이고, 각각의 핵산 작용제는 또 다른 핵산 작용제와 독립적이고;

각각의 r은 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;

각각의 s는 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;

p는 0 내지 10 범위의 정수이고;

q는 0 또는 1이고;

스캐폴드는 적어도 1개의 링커 단위 및 적어도 1개의 핵산 작용제를 포함하는 것인

스캐폴드.

각각의 링커 단위는 또 다른 링커 단위와 독립적이고, 각각의 핵산 작용제는 또 다른 핵산 작용제와 독립적이고, 각각의 리간드는 또 다른 리간드와 독립적이고;

각각의 r은 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;

각각의 s는 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;

p는 0 내지 10 범위의 정수이고;

q는 0 또는 1이고;

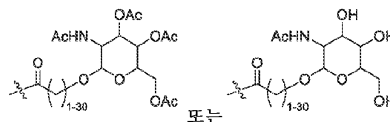
접합체는 적어도 1개의 링커 단위, 적어도 1개의 핵산 작용제 및 적어도 1개의 리간드를 포함하는 것인 접합체.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 표 C에 기재된 접합체로부터 선택되는 접합체.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드가



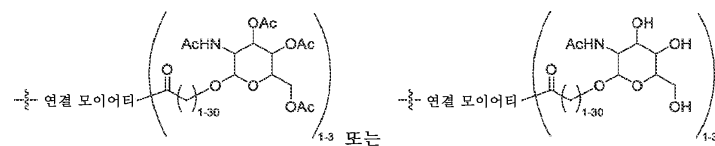
또는

을 포함하는 것인 스

캐폴드 또는 접합체.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드가



을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드가 지질, 펩티드 모이어티 또는 항체 모이어티를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산 작용제가 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물, 스캐폴드 또는 접합체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 38

대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정하거나, 대상체에게 핵산 작용제를 전달하거나, 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 접합체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정하거나, 대상체에게 핵산 작용제를 전달하거나, 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하기 위한 접합체.

청구항 40

대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정하거나, 대상체에게 핵산 작용제를 전달하거나, 또는 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 접합체의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2021년 9월 22일에 출원된 미국 출원 번호 63/246,870의 우선권 및 이익을 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

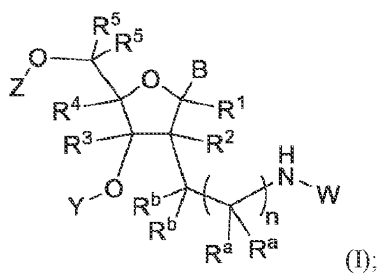
배경 기술

[0003] 유전 물질, 예컨대 RNA의 생체내 세포로의 효율적인 전달은 특이적 표적화, 및 세포의 환경, 특히 혈청 단백질로부터의 보호를 필요로 한다. 특이적 표적화를 달성하는 한 방법은 표적화 모이어티를 핵산 (예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)에 접합시키는 것이다. 표적화 모이어티는 핵산이 관심 부위로 향하도록 돕는다. 표적화 모이어티는 수용체-매개 세포내이입에 의한 전달을 개선시킬 수 있다. 이 과정은 수용체에 대한 특이적 리간드의 결합 후 세포-표면 또는 막 수용체의 활성화를 통해 개시된다. 당, 예컨대 갈락토스, 만노스, 만노스-6-포스페이트, 펩티드 및 단백질, 예컨대 트랜스페린, 아시알로당단백질, 비타민 B12, 인슐린 및 표피 성장 인자 (EGF)를 인식하는 것을 비롯한 많은 수용체-매개 세포내이입 시스템이 공지되어 있다. 아시알로당단백질 수용체 (ASGP-R)는 고용량 수용체이고, 간세포 상에 고도로 풍부하다. ASGP-R은 D-Gal보다 N-아세틸-D-갈락토실아민 (GalNAc)에 대해 높은 친화도를 나타낸다. 최근에, 특정 탄수화물 접합체가 핵산 전달을 위한 리포솜에 대한 가치있는 대안인 것으로 밝혀졌다. 또한, 세포 내로의 성공적인 전달 후 세포 환경에서의 핵산의 안정성은 바람직한 치료 효과를 달성하는 데 중요하다.

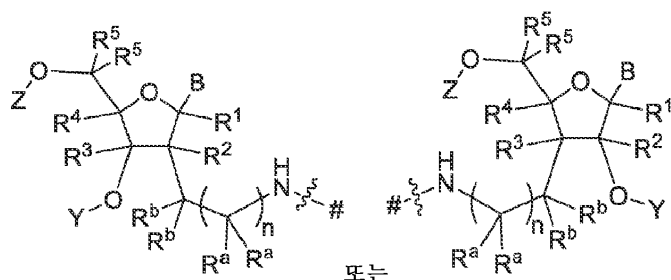
[0004] 따라서, 핵산 전달을 위한 신규 링커 및 접합체에 대한 필요성이 계속 존재한다. 본 개시내용은 이러한 필요성을 다룬다.

발명의 내용

[0005] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



- [0009] W는 H, 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 아미노 치환 기이고;
- [0010] Y는 H, 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -P(R^Y)₂, -P(OR^Y)(N(R^Y)₂), -P(=O)(OR^Y)R^Y, -P(=S)(OR^Y)R^Y, -P(=O)(SR^Y)R^Y, -P(=S)(SR^Y)R^Y, -P(=O)(OR^Y)₂, -P(=S)(OR^Y)₂, -P(=O)(SR^Y)₂, -P(=S)(SR^Y)₂ 또는 히드록시 보호기이고;
- [0011] 각각의 R^Y는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0012] Z는 H, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -P(R^Z)₂, -P(OR^Z)(N(R^Z)₂), -P(=O)(OR^Z)R^Z, -P(=S)(OR^Z)R^Z, -P(=O)(SR^Z)R^Z, -P(=S)(SR^Z)R^Z, -P(=O)(OR^Z)₂, -P(=S)(OR^Z)₂, -P(=O)(SR^Z)₂, -P(=S)(SR^Z)₂ 또는 히드록시 보호기이고;
- [0013] 각각의 R^Z는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나;
- [0014] 또는 화학식 (I)에서 Y 및 Z는 함께 -Si(R^L)₂-O-Si(R^L)₂-를 형성하고, 여기서 각각의 R^L은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0015] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나; 또는 2개의 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^a는 2개의 인접한 탄소 원자와 함께 이중 결합을 형성하고;
- [0016] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0017] R¹은 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0018] R²는 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0019] R³은 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0020] R⁴는 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0021] 각각의 R⁵는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0022] n은 약 0 내지 약 10 범위의 정수이다.
- [0023] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물의 동위원소 유도체인 화합물을 제공한다.
- [0024] 일부 측면에서, 본 개시내용은 스캐폴드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 스캐폴드는 하기를 포함한다:
- [0025] (i) 리간드; 및
- [0026] (ii) 링커 단위, 여기서 링커 단위는

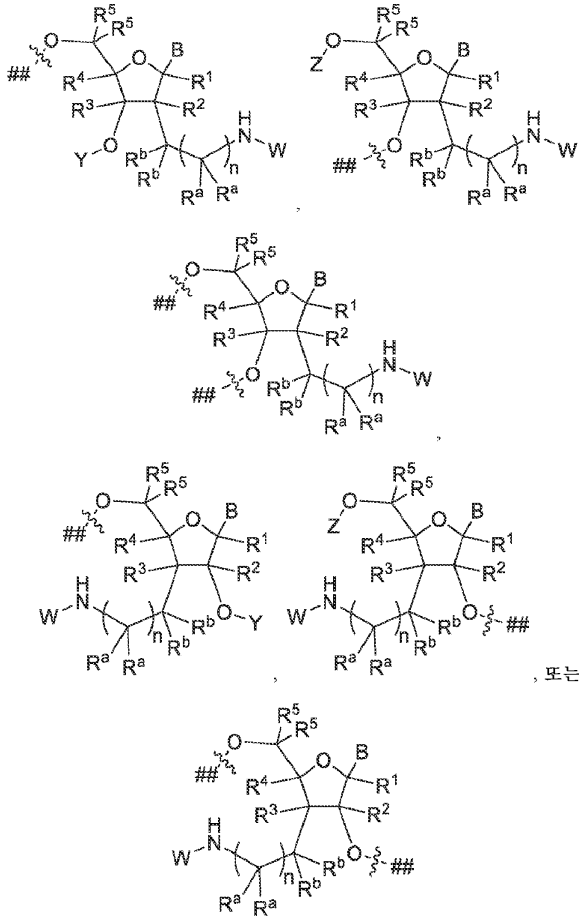


[0028] 여기서 가변기 B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y, Z, R^a , R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, #은 리간드에 대한 부착을 나타냄.

[0029] 일부 측면에서, 본 개시내용은 스캐폴드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 스캐폴드는 하기를 포함한다:

[0030] (i) 1개 이상의 핵산 작용제; 및

[0031] (ii) 1개 이상의 링커 단위, 여기서 각각의 링커 단위는 독립적으로



[0032] 이고,

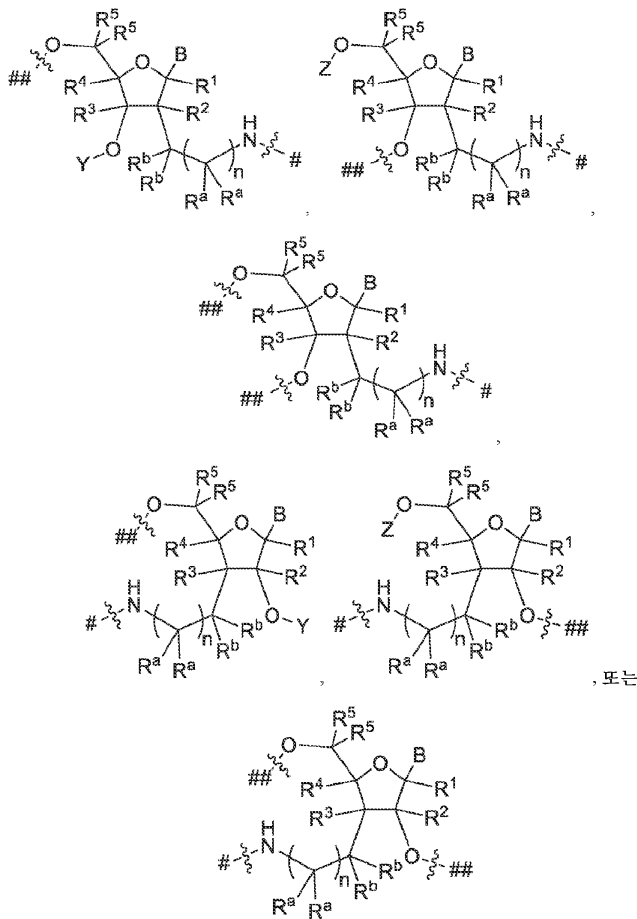
[0033] 여기서 가변기 B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W, Y, Z, R^a , R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, ##은 핵산 작용제에 대한 부착을 나타냄.

[0034] 일부 측면에서, 본 개시내용은 접합체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 접합체는 하기를 포함한다:

[0035] (i) 1개 이상의 핵산 작용제;

[0036] (ii) 1개 이상의 리간드; 및

[0037] (iii) 1개 이상의 링커 단위, 여기서 각각의 링커 단위는 독립적으로



[0038] 이고,

[0039] 여기서 가변기 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y, Z, R^a, R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, #은 리간드에 대한 부착을 나타내고, ##은 핵산 작용제에 대한 부착을 나타냄.

[0040] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물의 동위원소 유도체인 화합물을 제공한다.

[0041] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물, 스캐폴드 또는 접합체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0042] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 집합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정하는 방법을 제공한다.

[0043] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본원에 기재된 집합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에게 핵산 작용제를 전달하는 방법을 제공한다.

[0044] 일부 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0045] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정하기 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 접합체의 용도를 제공한다.

[0046] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 핵산 작용제를 전달하기 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 접합체의 용도를 제공한다.

[0047] 일부 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본원에 기재된 접합체의 용도를 제공한다.

[0048] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수를 포함한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기재된다. 본원에 언급된 모든 간

행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 발명에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다. 상충되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 화학 구조와 본원에 개시된 화합물의 명칭 사이에 상충되는 경우에, 화학 구조가 우선할 것이다.

[0049] 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

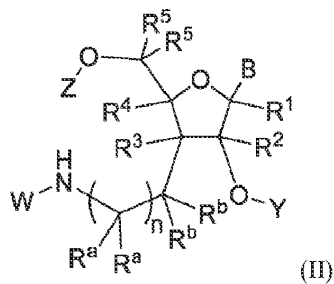
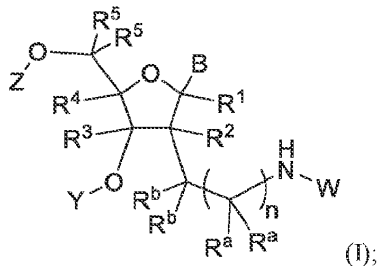
[0050] 도 1은 CD-1 암컷 마우스의 단일 0.5 mg/kg s.c. 주사, 이어서 제4일에 HDI 투여 (인간 표적 유전자의 플라스미드 1, 10 μ g) 후 제5일에 간에서의 siRNA 듀플렉스의 유전자 침묵 활성을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 본 개시내용은 핵산 전달을 위한 본원에 기재된 화합물, 링커, 스캐폴드 및 접합체를 제공한다. 본 개시내용은 또한, 예를 들어 핵산을 전달하고/거나 질환을 치료 또는 예방하는 데 있어서의 화합물, 링커, 스캐폴드 및 접합체의 용도에 관한 것이다.

[0052] 본 개시내용의 링커 화합물

[0053] 일부 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0054]

여기서

[0055]

B는 H 또는 핵염기 모이어티이고;

[0056]

W는 H, 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 아미노 치환 기이고;

[0057]

Y는 H, 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -P(R^Y)₂, -P(OR^Y)(N(R^Y)₂), -P(=O)(OR^Y)R^Y, -P(=S)(OR^Y)R^Y, -P(=O)(SR^Y)R^Y, -P(=S)(SR^Y)R^Y, -P(=O)(OR^Y)₂, -P(=S)(OR^Y)₂, -P(=O)(SR^Y)₂, -P(=S)(SR^Y)₂ 또는 히드록시 보호기이고;

[0058]

각각의 R^Y는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로겐 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0059]

Z는 H, 또는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -P(R^Z)₂, -P(OR^Z)(N(R^Z)₂), -P(=O)(OR^Z)R^Z, -P(=S)(OR^Z)R^Z, -P(=O)(SR^Z)R^Z, -P(=S)(SR^Z)R^Z, -P(=O)(OR^Z)₂, -P(=S)(OR^Z)₂, -P(=O)(SR^Z)₂, -P(=S)(SR^Z)₂ 또는 히드록시 보호기이고;

[0060]

- [0061] 각각의 R^Z 는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;
- [0062] 또는 화학식 (I)에서 Y 및 Z는 함께 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$ 를 형성하고, 여기서 각각의 R^L 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0063] 각각의 R^a 는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 2개의 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^a 는 2개의 인접한 탄소 원자와 함께 이중 결합을 형성하고;
- [0064] 각각의 R^b 는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0065] R^1 은 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0066] R^2 는 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0067] R^3 은 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0068] R^4 는 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0069] 각각의 R^5 는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0070] n은 약 0 내지 약 10 범위의 정수이다.
- [0071] 본 개시내용의 화합물에 대해, 가변기 B, W, Y, Z, R^Y , R^Z , R^L , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 n은 각각 적용가능한 경우에 본원에 기재된 군으로부터 선택될 수 있고, 가변기 B, W, Y, Z, R^Y , R^Z , R^L , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 n 중 임의의 것에 대해 본원에 기재된 임의의 군은 적용가능한 경우에 나머지 가변기 B, W, Y, Z, R^Y , R^Z , R^L , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 n 중 1개 이상에 대해 본원에 기재된 임의의 군과 조합될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0072] 가변기 B
- [0073] 일부 실시양태에서, B는 H이다.
- [0074] 일부 실시양태에서, B는 핵염기 모이어티이다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "핵염기 모이어티"는, 예를 들어 핵염기의 원자 또는 그의 관능기를 통해 화합물의 나머지에 부착된 핵염기를 지칭한다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 핵염기 모이어티는 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U)이다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 핵염기 모이어티는 변형된 핵염기이다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 하이포크산틴, 크산틴 또는 7-메틸구아닌이다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기는 5,6-디히드로우라실, 5-메틸시토신 또는 5-히드록시메틸시토신이다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 핵염기 모이어티는 인공 핵염기이다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 인공 핵염기는 이소구아닌, 이소시토신, 2-아미노-6-(2-티에닐)퓨린 또는 피롤-2-카르보알데하이드이다.
- [0083] 가변기 W, Y, R^Y , Z, R^Z 및 R^L
- [0084] 일부 실시양태에서, W는 H이다.

[0085] 일부 실시양태에서, W는 1개 이상의 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0086] 일부 실시양태에서, W는 C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

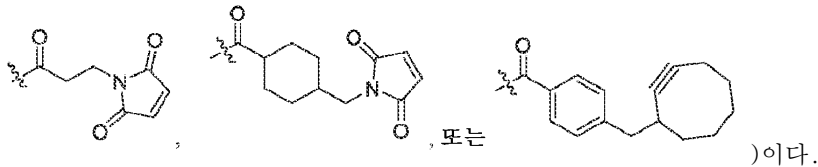
[0087] 일부 실시양태에서, W는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0088] 일부 실시양태에서, W는 아미노 치환 기, 즉 아미노 모이어티의 수소를 치환하기에 적합한 기, 예컨대 아미노 보호기이다.

[0089] 일부 실시양태에서, W는 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), tert-부틸옥시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 임의로 치환된 아실, 트리플루오로아세틸 (TFA), 벤질, 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr) 또는 톨루엔술포닐 (Ts)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 아미노 보호기이다.

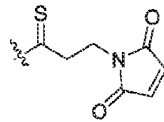
[0090] 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 아실 (예를 들어, -C(=O)(C₁-C₃₀ 알킬), 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨)이다.

[0091] 일부 실시양태에서, W는 치환된 아실 (예를 들어,



[0092] 일부 실시양태에서, W는 트리플루오로아세틸 (TFA)이다.

[0093] 일부 실시양태에서, W는 임의로 치환된 티오아실 (예를 들어, -C(=S)(C₁-C₃₀ 알킬)이고, 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨)이다.



[0094] 일부 실시양태에서, W는 치환된 티오아실 (예를 들어,)이다.

[0095] 일부 실시양태에서, Y는 H이다.

[0096] 일부 실시양태에서, Y는 1개 이상의 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0097] 일부 실시양태에서, Y는 C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0098] 일부 실시양태에서, Y는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0099] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(R^Y)_2$, $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$, $-P(=O)(OR^Y)R^Y$, $-P(=S)(OR^Y)R^Y$, $-P(=O)(SR^Y)R^Y$, $-P(=S)(SR^Y)R^Y$, $-P(=O)(OR^Y)_2$, $-P(=S)(OR^Y)_2$, $-P(=O)(SR^Y)_2$, $-P(=S)(SR^Y)_2$ 이다.

[0100] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(R^Y)_2$ 이다.

[0101] 일부 실시양태에서, Y는 $-PH_2$ 이다.

[0102] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$ 이다.

[0103] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(OH)(NH_2)$ 이다.

[0104] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(O(C_1-C_6 \text{ 알킬}))(N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2)$ 이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 1개 이상의 할로겐 또는

시아노로 임의로 치환된다.

- [0105] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=O)(OR^Y)R^Y$ 이다.
- [0106] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=O)(OH)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=S)(OR^Y)R^Y$ 이다.
- [0108] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=S)(OH)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.
- [0109] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=O)(SR^Y)R^Y$ 이다.
- [0110] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=O)(SH)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.
- [0111] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=S)(SR^Y)R^Y$ 이다.
- [0112] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=S)(SH)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 C_1-C_6 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.
- [0113] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=O)(OR^Y)_2$ 이다.
- [0114] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=O)(OH)_2$ 이다.
- [0115] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=S)(OR^Y)_2$ 이다.
- [0116] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=S)(OH)_2$ 이다.
- [0117] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=O)(SR^Y)_2$ 이다.
- [0118] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=O)(SH)_2$ 이다.
- [0119] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, Y는 $-P(=S)(SH)_2$ 이다.
- [0121] 일부 실시양태에서, Y는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴, Tr, DMTr, 아실 또는 벤질)이다.
- [0122] 일부 실시양태에서, Y는 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리아이소프로필실릴)이다.
- [0123] 일부 실시양태에서, Y는 트리페닐메틸 (Tr) 또는 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr)이다.
- [0124] 일부 실시양태에서, Y는 임의로 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질이다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^Y 는 H이다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 각각의 R^Y 는 H이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^Y 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I) 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 각각의 R^Y 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I) 또는 시아노로 임의로 치환

된 C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^Y는 H이고, 적어도 1개의 R^Y는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0130] 일부 실시양태에서, Z는 H이다.

[0131] 일부 실시양태에서, Z는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0132] 일부 실시양태에서, Z는 C₁-C₆ 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0133] 일부 실시양태에서, Z는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

[0134] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(R^Z)_2$, $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$, $-P(=O)(OR^Z)R^Z$, $-P(=S)(OR^Z)R^Z$, $-P(=O)(SR^Z)R^Z$, $-P(=S)(SR^Z)R^Z$, $-P(=O)(OR^Z)_2$, $-P(=S)(OR^Z)_2$, $-P(=O)(SR^Z)_2$, $-P(=S)(SR^Z)_2$ 이다.

[0135] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(R^Z)_2$ 이다.

[0136] 일부 실시양태에서, Z는 $-PH_2$ 이다.

[0137] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$ 이다.

[0138] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(OH)(NH_2)$ 이다.

[0139] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(O(C_1-C_6 \text{ 알킬}))(N(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2)$ 이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.

[0140] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=O)(OR^Z)R^Z$ 이다.

[0141] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=O)(OH)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.

[0142] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=S)(OR^Z)R^Z$ 이다.

[0143] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=S)(OH)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.

[0144] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=O)(SR^Z)R^Z$ 이다.

[0145] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=O)(SH)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.

[0146] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=S)(SR^Z)R^Z$ 이다.

[0147] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=S)(SH)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된다.

[0148] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=O)(OR^Z)_2$ 이다.

[0149] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=O)(OH)_2$ 이다.

- [0150] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=S)(OR^Z)_2$ 이다.
- [0151] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=S)(OH)_2$ 이다.
- [0152] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=O)(SR^Z)_2$ 이다.
- [0153] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=O)(SH)_2$ 이다.
- [0154] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 이다.
- [0155] 일부 실시양태에서, Z는 $-P(=S)(SH)_2$ 이다.
- [0156] 일부 실시양태에서, Z는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴, Tr, DMTr, 아실 또는 벤질)이다.
- [0157] 일부 실시양태에서, Z는 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리아이소프로필실릴)이다.
- [0158] 일부 실시양태에서, Z는 트리페닐메틸 (Tr) 또는 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr)이다.
- [0159] 일부 실시양태에서, Z는 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질이다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^Z 는 H이다.
- [0161] 일부 실시양태에서, 각각의 R^Z 는 H이다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^Z 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I) 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 각각의 R^Z 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I) 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^Z 는 H이고, 적어도 1개의 R^Z 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I) 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)에서 Y 및 Z는 함께 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$ 를 형성한다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)에서 Y 및 Z는 함께 $-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2-O-Si(C_1-C_6 \text{ 알킬})_2-$ 를 형성한다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)에서 Y 및 Z는 함께 $-Si(iPr)_2-O-Si(iPr)_2-$ 를 형성한다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^L 은 H이다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 각각의 R^L 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 각각의 R^L 은 독립적으로 메틸, 에틸 또는 프로필 (예를 들어, iPr)이다.
- [0171] 가변기 R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 n
- [0172] 일부 실시양태에서, 각각의 R^a 는 H이다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^a 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I), 또는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸,

i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0174] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^a 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^a 는 F 또는 Cl이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^a 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^a 는 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^a 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 R^a 상의 2개의 인접한 탄소 원자는 2개의 인접한 탄소 원자와 함께 이중 결합을 형성한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 각각의 R^b 는 H이다.

[0181] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^b 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I), 또는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0182] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^b 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^b 는 F 또는 Cl이다.

[0184] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^b 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0185] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^b 는 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0186] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^b 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0187] 일부 실시양태에서, R^1 은 H이다.

[0188] 일부 실시양태에서, R^1 은 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다.

[0189] 일부 실시양태에서, R^1 은 F 또는 Cl이다.

[0190] 일부 실시양태에서, R^1 은 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0191] 일부 실시양태에서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0192] 일부 실시양태에서, R^1 은 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된 C_1 - C_6 알킬 (예를 들어,

메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0193] 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다.

[0194] 일부 실시양태에서, R^2 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다.

[0195] 일부 실시양태에서, R^2 는 F 또는 Cl이다.

[0196] 일부 실시양태에서, R^2 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0197] 일부 실시양태에서, R^2 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0198] 일부 실시양태에서, R^2 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0199] 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다.

[0200] 일부 실시양태에서, R^3 은 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다.

[0201] 일부 실시양태에서, R^3 은 F 또는 Cl이다.

[0202] 일부 실시양태에서, R^3 은 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0203] 일부 실시양태에서, R^3 은 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0204] 일부 실시양태에서, R^3 은 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0205] 일부 실시양태에서, R^4 는 H이다.

[0206] 일부 실시양태에서, R^4 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다.

[0207] 일부 실시양태에서, R^4 는 F 또는 Cl이다.

[0208] 일부 실시양태에서, R^4 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0209] 일부 실시양태에서, R^4 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

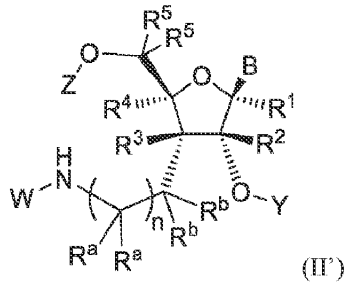
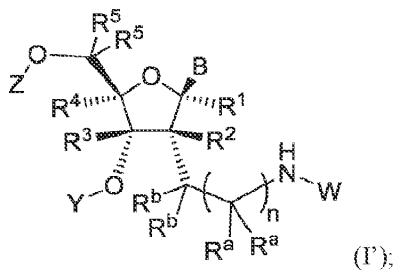
[0210] 일부 실시양태에서, R^4 는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

[0211] 일부 실시양태에서, 각각의 R^5 는 H이다.

[0212] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^5 는 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I), 또는 1개 이상의 할로젠 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.

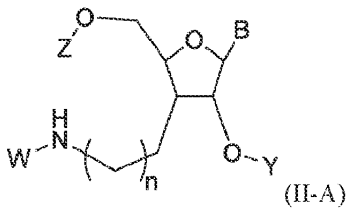
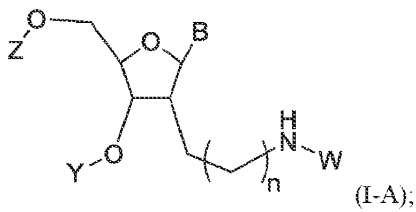
- [0213] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^5 는 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)이다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^5 는 F 또는 Cl이다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^5 는 1개 이상의 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^5 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 R^5 는 1개 이상의 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br 또는 I)으로 치환된 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 또는 헥실)이다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 각각의 R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 H이다.
- [0219] 일부 실시양태에서, n은 약 1 내지 약 10 범위의 정수이다.
- [0220] 일부 실시양태에서, n은 약 2 내지 약 10 범위의 정수이다.
- [0221] 일부 실시양태에서, n은 약 3 내지 약 10, 약 4 내지 약 10, 약 5 내지 약 10, 또는 약 6 내지 약 10 범위의 정수이다.
- [0222] 일부 실시양태에서, n은 약 1 내지 약 8, 약 1 내지 약 7, 약 1 내지 약 6, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 4, 또는 약 1 내지 약 3 범위의 정수이다.
- [0223] 일부 실시양태에서, n은 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 7, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 5, 약 2 내지 약 4, 또는 약 2 내지 약 3 범위의 정수이다.
- [0224] 일부 실시양태에서, n은 0이다.
- [0225] 일부 실시양태에서, n은 1이다.
- [0226] 일부 실시양태에서, n은 2이다.
- [0227] 일부 실시양태에서, n은 3이다.
- [0228] 일부 실시양태에서, n은 4이다.
- [0229] 일부 실시양태에서, n은 5이다.
- [0230] 일부 실시양태에서, n은 6이다.
- [0231] 일부 실시양태에서, n은 7이다.
- [0232] 일부 실시양태에서, n은 8이다.
- [0233] 일부 실시양태에서, n은 9이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, n은 10이다.
- [0235] 화합물의 예시적인 실시양태

[0236] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I') 또는 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



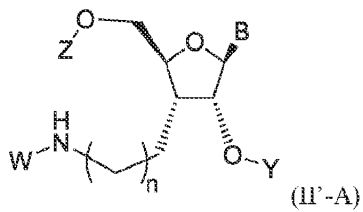
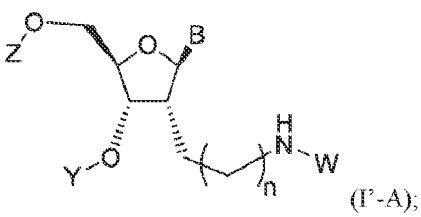
[0237]

[0238] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I-A) 또는 (II-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



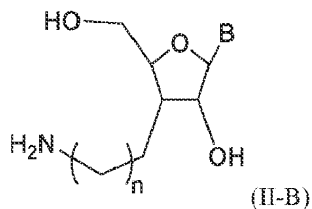
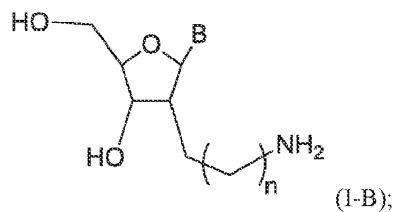
[0239]

[0240] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I'-A) 또는 (II'-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



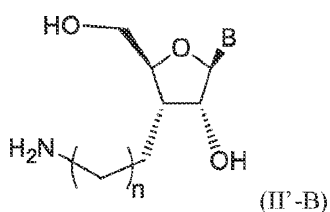
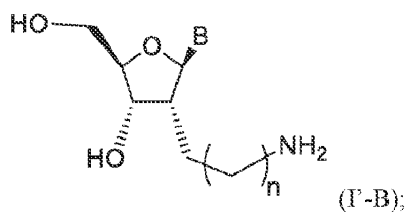
[0241]

[0242] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I-B) 또는 (II-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0243]

[0244] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (I'-B) 또는 (II'-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.



[0245]

[0246] 일부 실시양태에서, Y는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴, Tr, DMTr, 아실 또는 벤질)이고, Z는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴, Tr, DMTr, 아실 또는 벤질)이거나; 또는 화학식 (I), (I'), (I-A), (I'-A), (I-B) 또는 (I'-B)에서의 Y 및 Z는 함께 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 를 형성하고, 여기서 각각의 R^{L} 은 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

[0247] 일부 실시양태에서, Y는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴, Tr, DMTr, 아실 또는 벤질)이고, Z는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴, Tr, DMTr, 아실 또는 벤질)이다.

[0248] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (I'), (I-A), (I'-A), (I-B) 또는 (I'-B)에서의 Y 및 Z는 함께 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 를 형성하고, 여기서 각각의 R^{L} 은 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

$-P(=S)(OR^Z)_2$, $-P(=O)(SR^Z)_2$, $-P(=S)(SR^Z)_2$ 또는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리이소프로필실릴), 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질)이고;

[0266] 각각의 R^Z 는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로겐 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

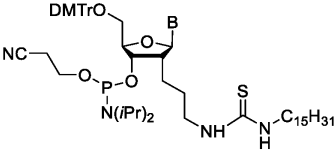
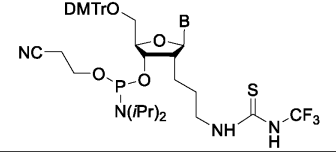
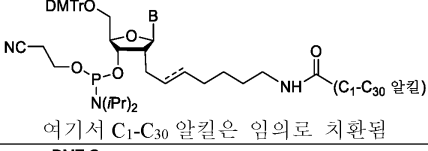
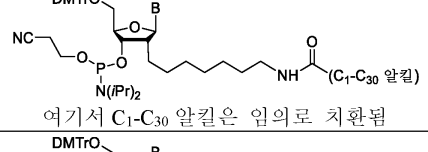
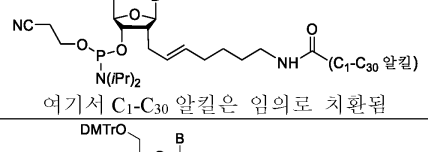
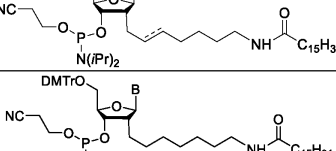
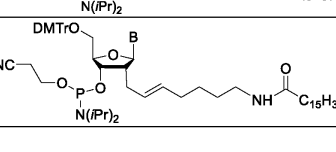
[0267] 여기서 C_1-C_{30} 알킬은 임의로 치환된다.

[0268] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 L에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

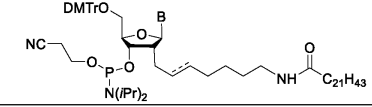
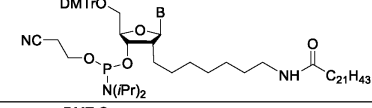
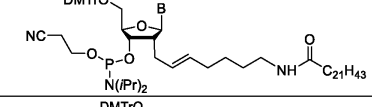
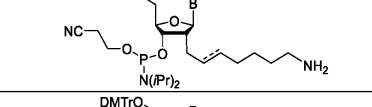
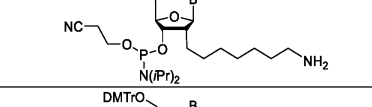
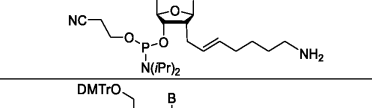
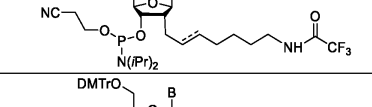
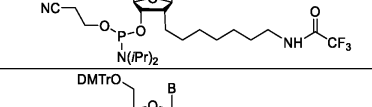
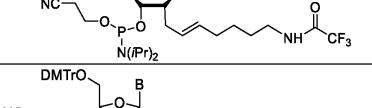
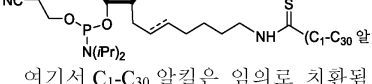
[0269] 표 L

화합물 번호	구조
L-1	
L-2	
L-3	
L-4	
L-5	
L-6	
L-7	

[0270]

L-8	
L-9	
L-10	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-11	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-12	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-13	
L-14	
L-15	

[0271]

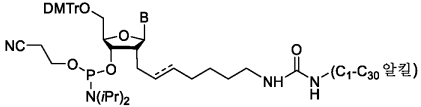
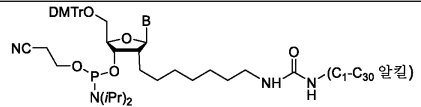
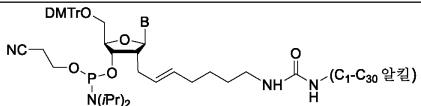
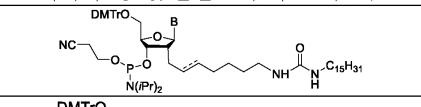
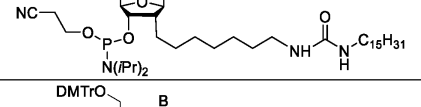
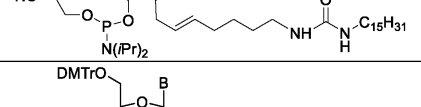
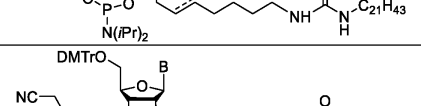
L-16	
L-17	
L-18	
L-19	
L-20	
L-21	
L-22	
L-23	
L-24	
L-25	

여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

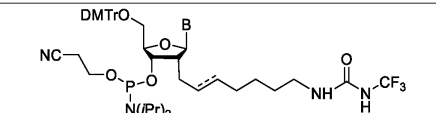
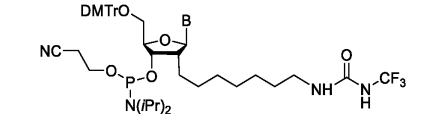
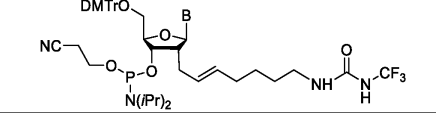
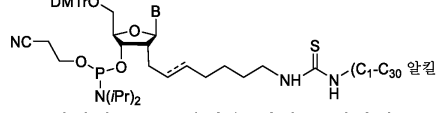
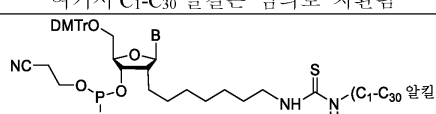
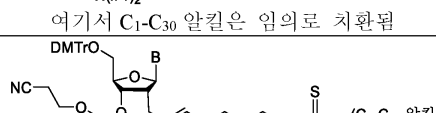
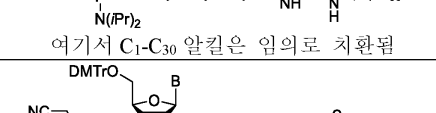
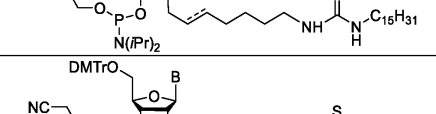
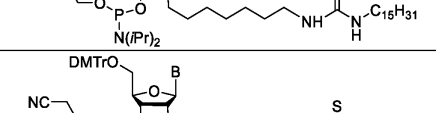
[0272]

L-26	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-27	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-28	
L-29	
L-30	
L-31	
L-32	
L-33	
L-34	
L-35	
L-36	

[0273]

L-37	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-38	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-39	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-40	
L-41	
L-42	
L-43	
L-44	
L-45	

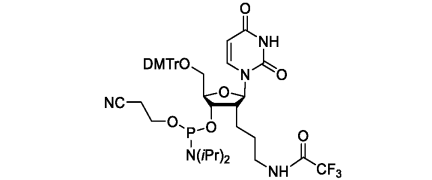
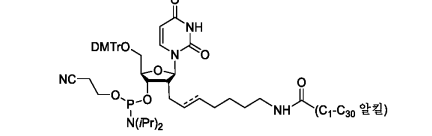
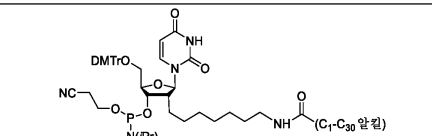
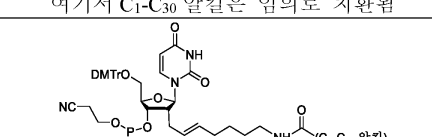
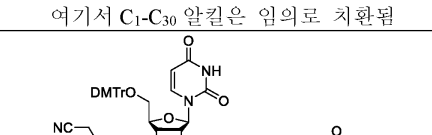
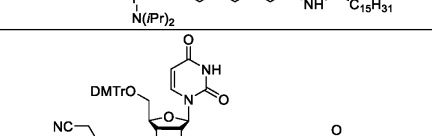
[0274]

L-46	
L-47	
L-48	
L-49	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-50	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-51	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-52	
L-53	
L-54	

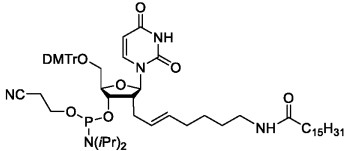
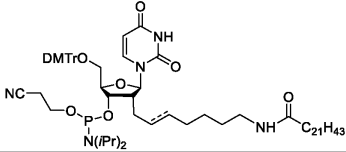
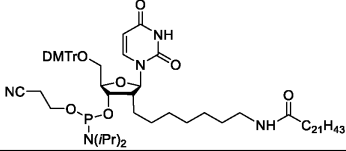
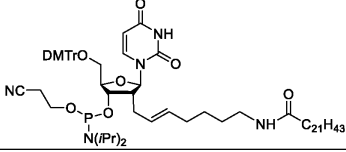
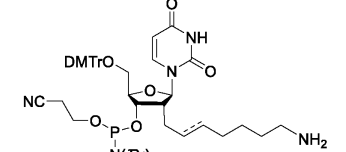
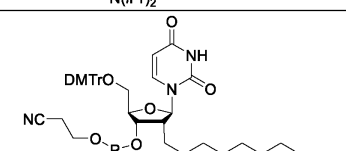
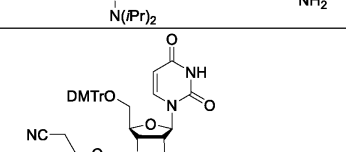
[0275]

L-55	
L-56	
L-57	
L-58	
L-59	
L-60	
L-61	
L-62	

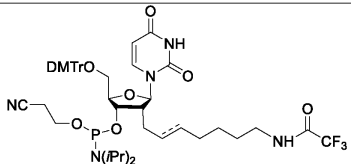
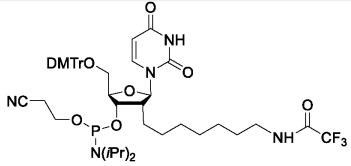
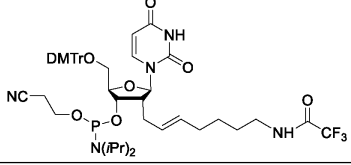
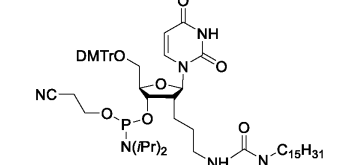
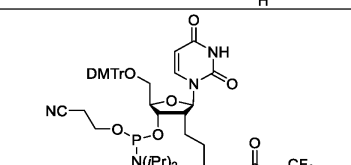
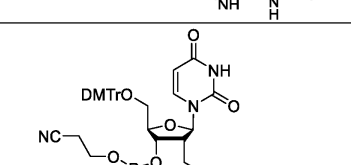
[0276]

L-63	
L-64	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-65	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-66	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-67	
L-68	

[0277]

L-69	
L-70	
L-71	
L-72	
L-73	
L-74	
L-75	

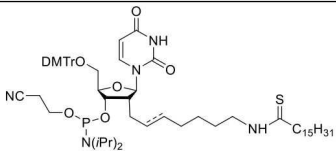
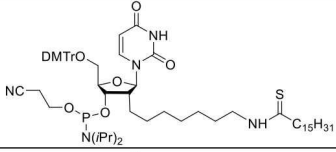
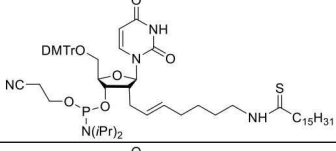
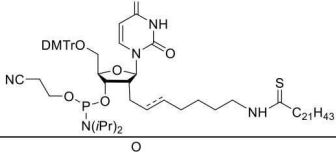
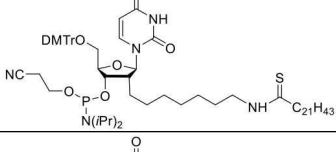
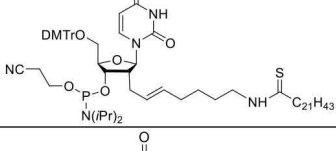
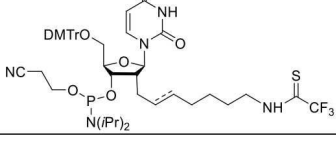
[0278]

L-76	
L-77	
L-78	
L-79	
L-80	
L-81	

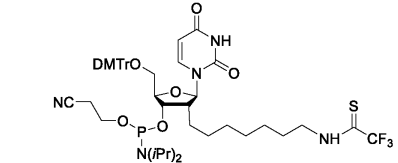
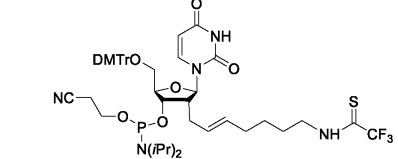
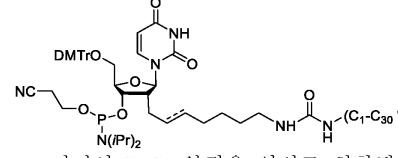
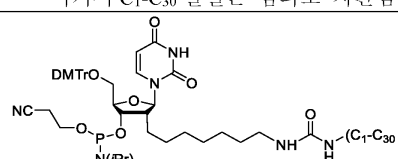
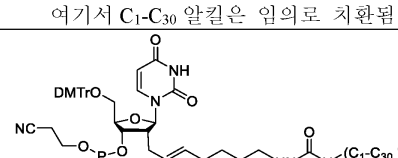
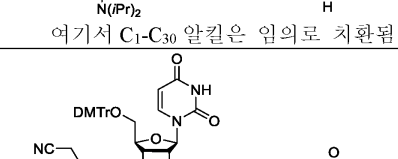
[0279]

L-82	
L-83	
L-84	
L-85	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-86	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-87	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

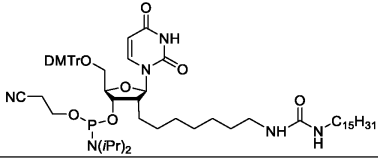
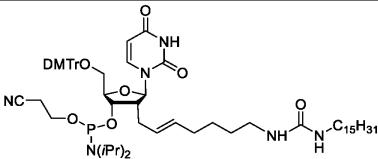
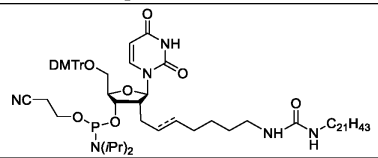
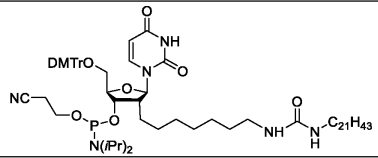
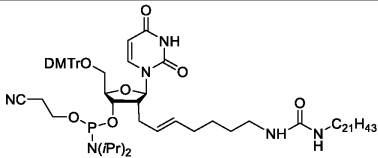
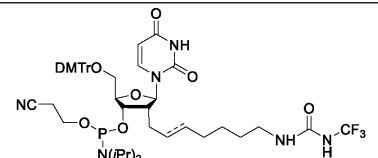
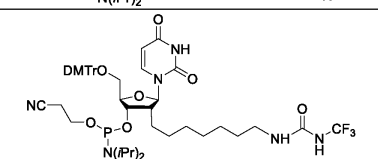
[0280]

L-88	
L-89	
L-90	
L-91	
L-92	
L-93	
L-94	

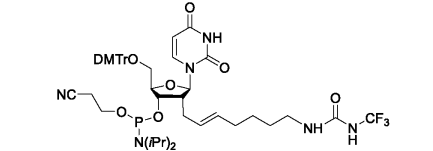
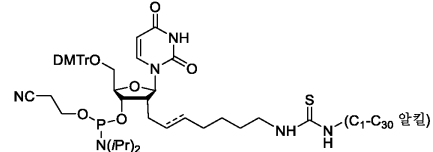
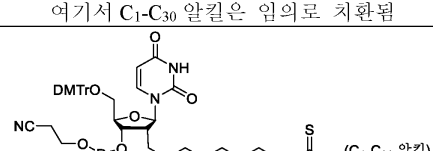
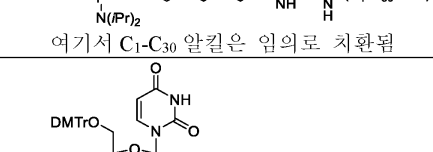
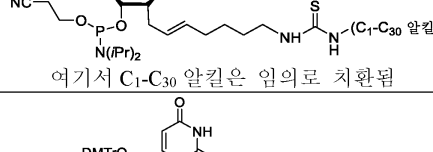
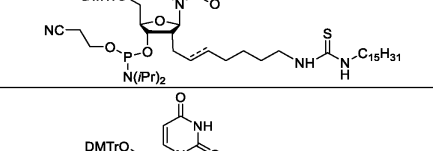
[0281]

L-95	
L-96	
L-97	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-98	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-99	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-100	

[0282]

L-101	
L-102	
L-103	
L-104	
L-105	
L-106	
L-107	

[0283]

L-108	
L-109	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-110	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-111	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
L-112	
L-113	

[0284]

L-114	
L-115	
L-116	
L-117	
L-118	
L-119	
L-120	

[0285]

[0286]

일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 동위원소 유도체 (예를 들어, 동위원소 표지된 화합물)인 화합물을 제공한다.

[0287]

동위원소 유도체는 관련 기술분야에서 인지된 임의의 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 동위원소 유도체는 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 본원의 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0288]

일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지된 화합물이다.

[0289]

일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 본원에 개시된 화학식의 화합물 중 어느 하나의 중수소 표지된 화합물이다.

[0290]

본원에 사용된 용어 "동위원소 유도체"는 1개 이상의 원자가 동위원소 농축 또는 표지된 화합물의 유도체를 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 동위원소 유도체는 상응하는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물과 비교하여 1개 이상의 동위원소와 관련하여 동위원소 농축되거나, 또는 그로 표지된다. 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 ^2H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{29}Si , ^{32}P 및 ^{34}S 로부터 선택된 1개 이상의 원자가 풍부하거나, 또는 그로 표지된다. 일부 실시양태에서, 동위원소 유도체는 중수소 표지된 화합물 (즉, 그의 1개 이상의 원자와 관련하여 ^2H 로 풍부화됨)이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^2H 표지된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^{13}C 표지된 화합물 또는 ^{14}C 표지된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^{18}O 표지된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^{123}I 표지된 화합물, ^{124}I 표지된 화합물, ^{125}I 표지된 화합물, ^{129}I 표지된 화합물, ^{131}I 표지된 화합물, ^{135}I 표지된 화합물 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^{32}P 표지된

화합물 또는 ^{32}P 표지된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 ^{33}S 표지된 화합물, ^{34}S 표지된 화합물, ^{35}S 표지된 화합물, ^{36}S 표지된 화합물 또는 그의 임의의 조합이다.

- [0291] 동위원소 유도체는 관련 기술분야에 인지된 임의의 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 동위원소 유도체는 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0292] 또한, 동위원소 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특성의 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0293] 의심을 피하기 위해, 본 명세서에서 하나의 기가 "본원에 기재된"에 의해 한정되는 경우에, 상기 기는 최초의 발생 및 가장 넓은 정의뿐만 아니라 그 기에 대한 각각의 그리고 모든 특정한 정의를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0294] 본원에 개시된 화합물은 하나의 특정한 배위로 제시될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이러한 특정한 배위는 본 개시내용을 하나의 이성질체 또는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 배제하지도 않는다. 일부 실시양태에서, 특정한 배위의 본원의 화합물의 제시는 화합물의 각각의 이용가능한 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 및 입체이성질체 또는 그의 임의의 혼합물을 포괄하고 지칭하는 것으로 의도되며; 제시는 추가로 화합물의 구체적 배위를 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0295] 본원에 개시된 화합물은 명시된 배위 없이 (예를 들어, 명시된 입체화학 없이) 제시될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이러한 제시는 화합물의 모든 이용가능한 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 및 입체이성질체를 포괄하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 본원에 명시된 배위 없이 화합물의 제시는 화합물의 각각의 이용가능한 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 및 입체이성질체 또는 그의 임의의 혼합물을 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0296] 본원에 사용된 용어 "이성질현상"은 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물을 의미한다. 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭된다. 그의 원자의 공간 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸(Cahn) 및 프렐로그(Prellog)의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 본자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체)으로서 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.
- [0297] 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 보유할 수 있고; 따라서 이러한 화합물은 개별 (R)- 또는 (S)-입체이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 제조될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 특정한 화합물의 기재 또는 명명은 개별 거울상이성질체 및 그의 라세미 혼합물 또는 기타의 혼합물 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리를 위한 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며 (문헌 ["Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 챕터 4에서의 논의 참조), 예를 들어 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 또는 라세미 형태의 분리에 의해 결정된다. 본 개시내용의 화합물 중 일부는 기하 이성질체 중심 (E- 및 Z- 이성질체)을 가질 수 있다. 본 개시내용은 인플라마솜 억제 활성을 보유하는 모든 광학, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체 및 그의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0298] 본원에 사용된 용어 "키랄 중심"은 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자를 지칭한다.
- [0299] 본원에 사용된 용어 "키랄 이성질체"는 적어도 1개의 키랄 중심을 갖는 화합물을 의미한다. 1개 초과인 키랄 중심을 갖는 화합물은 개별 부분입체이성질체로서 또는 "부분입체이성질체 혼합물"로 지칭되는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 1개의 키랄 중심이 존재하는 경우에, 입체이성질체는 그 키랄 중심의 절대 배위 (R 또는 S)를 특징으로 할 수 있다. 절대 배위는 키랄 중심에 부착된 치환기의 공간에서의 배열을 지칭한다. 고려되는 키랄 중심에 부착된 치환기는 칸, 인골드 및 프렐로그의 순서 규칙에 따라 순위화된다 (문헌

[Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116]).

- [0300] 본원에 사용된 용어 "기하 이성질체"는 그의 존재가 이중 결합 또는 시클로알킬 링커 (예를 들어, 1,3-시클로부틸)에 대한 회전을 방해하는 부분입체이성질체를 의미한다. 이들 배위는 칸-인골드-프렐로그 규칙에 따라 기하 분자 내의 이중 결합의 동일한 측 또는 반대 측에 있는 것을 나타내는 접두어 시스 및 트랜스, 또는 Z 및 E에 따라 그의 명칭으로 구별된다.
- [0301] 본 개시내용의 화합물은 상이한 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체로서 도시될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 화합물이 키랄 이성질체 또는 기하 이성질체 형태를 갖는 경우에, 모든 이성질체 형태는 본 개시내용의 범주에 포함되는 것으로 의도되고, 화합물의 명명은 임의의 이성질체 형태를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 하며, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수는 없는 것으로 이해된다.
- [0302] 본 개시내용에서 논의된 구조 및 다른 화합물은 그의 모든 아트로픽 이성질체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 모든 아트로픽 이성질체가 동일한 수준의 활성을 가질 수 있는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다.
- [0303] 본원에 사용된 용어 "아트로픽 이성질체"는 2종의 이성질체의 원자가 공간에서 상이하게 배열된 입체이성질체의 유형이다. 아트로픽 이성질체는 중심 결합에 대한 대형 기의 회전 방해에 의해 유발된 제한된 회전으로 인해 존재한다. 이러한 아트로픽 이성질체는 전형적으로 혼합물로서 존재하지만, 크로마토그래피 기술에서의 최근의 진보로, 선택적 경우에 2종의 아트로픽 이성질체의 혼합물을 분리하는 것이 가능해졌다.
- [0304] 본원에 사용된 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하고 하나의 이성질체 형태로부터 또 다른 것으로 용이하게 전환되는 2종 이상의 구조 이성질체 중 하나이다. 이러한 전환은 인접한 공액 이중 결합의 전환을 동반하는 수소 원자의 형식적 이동을 초래한다. 호변이성질체는 용액 중 호변이성질체 세트의 혼합물로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 도달될 것이다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체화에 의해 상호전환가능한 호변이성질체의 개념은 호변이성질현상으로 불린다. 가능한 다양한 유형의 호변이성질현상 중에서, 2종이 통상적으로 관찰된다. 케토-엔올 호변이성질현상에서, 전자 및 수소 원자의 동시 이동이 발생한다. 고리-쇄 호변이성질현상은 당 쇄 분자 내의 알데히드 기 (-CHO)가 동일한 분자 내의 히드록시 기 (-OH) 중 1개와 반응하여 글루코스에 의해 나타나는 바와 같은 시클릭 (고리-형상) 형태를 제공하는 것의 결과로서 발생한다.
- [0305] 본 개시내용의 화합물은 상이한 호변이성질체로서 도시될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우에, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시내용의 범주에 포함되는 것으로 의도되고, 화합물의 명명은 임의의 호변이성질체 형태를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 특정 호변이성질체가 다른 것보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0306] 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물은 화합물 자체, 뿐만 아니라 적용가능한 경우에 그의 염 및 그의 용매화물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 염은 음이온과 본원에 개시된 치환된 화합물 상의 양으로 하전된 기 (예를 들어, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 술페이트, 비술페이트, 술파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄술포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌술포네이트 및 아세테이트 (예를 들어, 트리플루오로아세테이트)를 포함한다.
- [0307] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 음이온"은 제약상 허용되는 염을 형성하는 데 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 또한 양이온과 본원에 개시된 치환된 화합물 상의 음으로 하전된 기 (예를 들어, 카르복실레이트) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 암모늄 양이온, 예컨대 테트라메틸암모늄 이온 또는 디에틸아민 이온을 포함한다. 본원에 개시된 치환된 화합물은 또한 4급 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다.
- [0308] 본 개시내용의 화합물, 예를 들어 화합물의 염은 수화 또는 비수화 (무수) 형태로 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 수화물의 비제한적 예는 1수화물, 2수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.
- [0309] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미

한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태로 고정 몰비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우에, 형성된 용매화물은 수화물이고; 용매가 알콜인 경우에, 형성된 용매화물은 알콜레이트이다. 수화물은 1개 이상의 물 분자와 1개의 물질 분자의 조합에 의해 형성되며, 여기서 물은 그의 분자 상태를 H_2O 로서 유지한다.

[0310] 본원에 사용된 용어 "유사체"는 (1개의 원자를 상이한 원소의 원자로 대체하거나 또는 특정한 관능기의 존재 하에 대체하거나, 또는 1개의 관능기를 또 다른 관능기로 대체한 경우와 같이) 다른 것과 구조적으로 유사하지만 조성이 약간 상이한 화학적 화합물을 지칭한다. 따라서, 유사체는 기능 및 외관이 유사하거나 대등하지만, 구조 기원이 참조 화합물과 유사하거나 대등하지 않은 화합물이다.

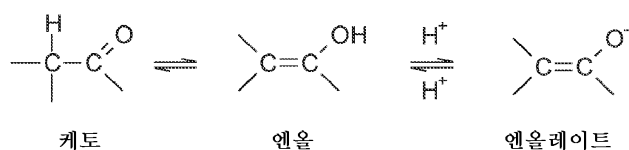
[0311] 본원에 사용된 용어 "유도체"는 공통 코어 구조를 갖고 본원에 기재된 바와 같은 다양한 기로 치환된 화합물을 지칭한다.

[0312] 본원에 사용된 용어 "생동배체"는 원자 또는 원자단의 또 다른 폭넓게 유사한 원자 또는 원자단과의 교환으로부터 생성된 화합물을 지칭한다. 생동배체 대체의 목적은 모 화합물과 유사한 생물학적 특성을 갖는 신규 화합물을 생성하는 것이다. 생동배체 대체는 물리화학 또는 위상학에 기초할 수 있다. 카르복실산 생동배체의 예는 아실 술폰아미드, 테트라졸, 술폰네이트 및 포스포네이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌 [Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996]을 참조한다.

[0313] 또한, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 특정 화합물은 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태, 예컨대 예를 들어 수화 형태로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 적합한 제약상 허용되는 용매화물은, 예를 들어 수화물, 예컨대 반수화물, 1수화물, 2수화물 또는 3수화물이다. 본 개시내용은 인플라마솜 억제 활성을 보유하는 모든 이러한 용매화된 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0314] 또한, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 특정 화합물은 다형성을 나타낼 수 있고, 본 개시내용은 인플라마솜 억제 활성을 보유하는 모든 이러한 형태 또는 그의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 결정질 물질은 일반적으로 통상적인 기술, 예컨대 X선 분말 회절 분석, 시차 주사 열량측정, 열 중량측정 분석, 확산 반사 적외선 푸리에 변환 (DRIFT) 분광분석법, 근적외선 (NIR) 분광분석법, 용액 및/또는 고체 상태 핵 자기 공명 분광분석법을 사용하여 분석될 수 있는 것으로 공지되어 있다. 이러한 결정질 물질의 물 함유량은 칼 피셔 (Karl Fischer) 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0315] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 중 어느 하나의 화합물에 대한 언급은 모든 이러한 형태를 포함한다. 의심을 피하기 위해, 화합물이 여러 호변이성질체 형태 중 1종으로 존재할 수 있고, 1종만이 구체적으로 기재되거나 또는 제시된 경우에, 그럼에도 불구하고 모든 다른 것이 본원에 개시된 화학식에 의해 포괄된다. 호변이성질체 형태의 예는, 예를 들어 하기 호변이성질체 쌍에서와 같은 케토-, 엔올- 및 엔올레이트-형태를 포함한다: 케토/엔올 (하기 예시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오키톤/엔티올, 및 니트로/아시-니트로.



[0316]

[0317] 아민 관능기를 함유하는 본원에 개시된 화학식 중 임의의 하나의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 아민 관능기를 함유하는 본원의 화학식 중 어느 하나의 화합물에 대한 본원에서의 언급은 또한 N-옥시드를 포함한다. 화합물이 여러 아민 관능기를 함유하는 경우에, 1개 또는 1개 초과 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정한 예는 질소-함유 헤테로사이클의 3급 아민 또는 질소 원자의 N-옥시드이다. N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과산 (예를 들어 퍼옥시카르복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있으며, 예를 들어 문헌 [Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조한다. 보다 특히, N-옥시드는 아민 화합물을, 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 메타-클로로퍼옥시벤조산 (mCPBA)과 반응시키는 문헌 [L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)]의 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0318] 본원에 개시된 화학식 중 임의의 하나의 화합물은 인간 또는 동물 신체에서 분해되어 본 개시내용의 화합물을 방출하는 전구약물의 형태로 투여될 수 있다. 전구약물은 본 개시내용의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약동학

적 특성을 변경시키는 데 사용될 수 있다. 전구약물은 본 개시내용의 화합물이 특성-변형 기가 부착될 수 있는 적합한 기 또는 치환기를 함유하는 경우에 형성될 수 있다.

[0319] 따라서, 본 개시내용은 유기 합성에 의해 이용가능하게 되는 경우 및 그의 전구약물의 절단에 의해 인간 또는 동물 신체 내에서 이용가능하게 되는 경우에 상기 정의된 바와 같은 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 유기 합성 수단에 의해 생산된 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 및 인간 또는 동물 신체에서 전구체 화합물의 대사에 의해 생산된 이러한 화합물을 또한 포함하며, 즉 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 합성적으로-생산된 화합물 또는 대사적으로-생산된 화합물일 수 있다.

[0320] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 전구약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성 없이 및 과도한 독성 없이 인간 또는 동물 신체에 투여하기에 적합한 것으로서 합리적인 의학적 판단에 기초한 것이다. 다양한 형태의 전구약물이, 예를 들어 하기 문헌에 기재되어 있다: a) 문헌 [Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)]; b) 문헌 [Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)]; c) 문헌 [A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)]; d) 문헌 [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)]; e) 문헌 [H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; f) 문헌 [N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984)]; g) 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14]; 및 h) 문헌 [E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987].

[0321] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 효과는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 투여 후에 인간 또는 동물 신체 내에서 형성되는 1종 이상의 대사물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체내 효과는 또한 전구체 화합물 (전구약물)의 대사에 의해 발휘될 수 있다.

[0322] 적합하게는, 본 개시내용은 본원에 정의된 생물학적 활성을 보유하지 않는 임의의 개별 화합물을 배제한다.

[0323] 링커를 함유하는 스캐폴드 및 접합체

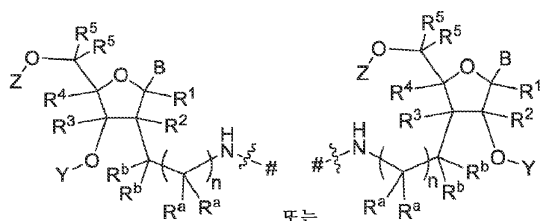
[0324] 본원에 사용된 용어 "스캐폴드"는 본 개시내용의 링커를 포함하는 화합물 또는 복합체를 지칭하며, 여기서 링커는 리간드 또는 핵산 작용제에 공유 부착된다.

[0325] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 본 개시내용의 링커를 통해 리간드에 공유 부착된 핵산 작용제를 포함하는 화합물 또는 복합체를 지칭한다.

[0326] 일부 측면에서, 본 개시내용은 스캐폴드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 스캐폴드는 하기를 포함한다:

[0327] (i) 리간드; 및

[0328] (ii) 링커 단위, 여기서 링커 단위는



[0329] 이고,

[0330] 여기서 가변기 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y, Z, R^a, R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, #은 리간드에 대한 부착을 나타냄.

[0331] 일부 실시양태에서, 부착 "#"은 리간드에 대한 직접 부착, 즉 임의의 연결 모이어티가 없는 부착이다.

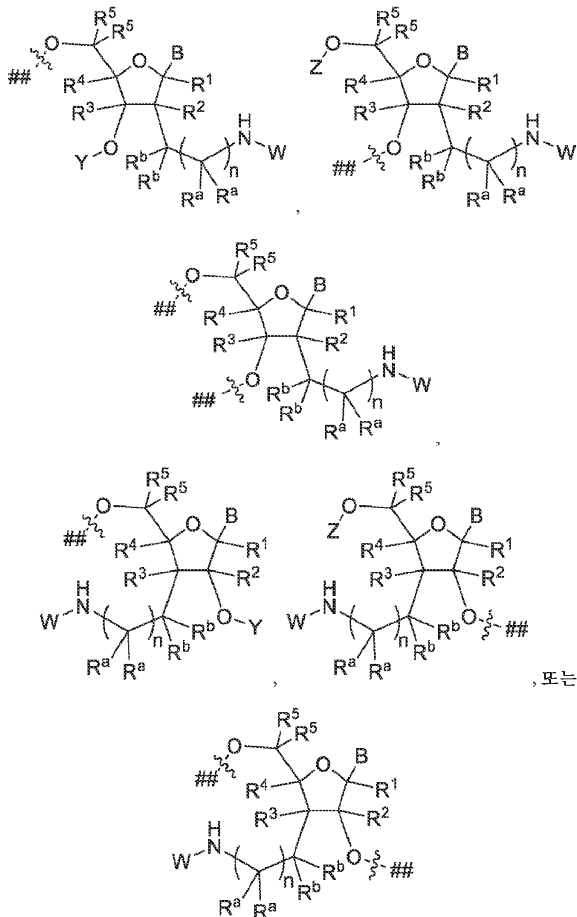
[0332] 일부 실시양태에서, 부착 "#"은 리간드에 대한 간접 부착이며, 즉 링커 단위와 리간드 사이에 연결 모이어티가 존재한다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 C₁-C₁₅ 알킬렌쇄이고, 여기서 임의로 알킬렌쇄 내의 1개 이상

의 탄소 원자는 독립적으로 1개 이상의 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-NHC(S)-$ 또는 $-NHC(S)NH-$ 로 대체될 수 있고, 여기서 알킬렌쇄는, 예를 들어 C_1-C_6 알킬, 할로젠, OH, NH_2 , C_1-C_6 알콕시, CN 및 COOH로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 2, 3개 또는 그 초과와 C_1-C_{15} 알킬렌쇄를 포함하는 분지형 알킬렌쇄이고, 여기서 임의로 각각의 알킬렌쇄 내의 1개 이상의 탄소 원자는 독립적으로 1개 이상의 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-NHC(S)-$ 또는 $-NHC(S)NH-$ 로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 알킬렌쇄는 독립적으로, 예를 들어 C_1-C_6 알킬, 할로젠, OH, NH_2 , C_1-C_6 알콕시, CN 및 COOH로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 2개의 C_1-C_{15} 알킬렌쇄를 포함하는 분지형 알킬렌쇄이다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 3개의 C_1-C_{15} 알킬렌쇄를 포함하는 분지형 알킬렌쇄이다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 4개의 C_1-C_{15} 알킬렌쇄를 포함하는 분지형 알킬렌쇄이다.

[0333] 일부 측면에서, 본 개시내용은 스캐폴드 또는 그의 제약상 허용되는 임을 제공하며, 여기서 스캐폴드는 하기를 포함한다:

[0334] (i) 1개 이상의 핵산 작용제; 및

[0335] (ii) 1개 이상의 링커 단위, 여기서 각각의 링커 단위는 독립적으로



[0336] 이고,

[0337] 여기서 가변기 $B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W, Y, Z, R^a, R^b$ 및 n 은 본원에 기재되어 있고, ##은 핵산 작용제에 대한 부착을 나타냄.

[0338] 일부 실시양태에서, 부착 "##"은 핵산 작용제에 대한 직접 부착, 즉 임의의 연결 모이어티가 없는 부착이다.

[0339] 일부 실시양태에서, 부착 "##"은 핵산 작용제에 대한 간접 부착이고, 즉, 링커 단위와 핵산 작용제 사이에 연결 모이어티가 존재한다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 본원에서 Y 또는 Z 에 대해 정의된 바와 같은 임의

의 기로부터 형성된 라디칼이다. 예를 들어, 연결 모이어티는 $-P(N(CH_3)_2)(O)-$, 즉 $-P(N(CH_3)_2)(OH)$ 로부터 형성된 라디칼이다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 $-P(R^Y)_2$, $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$, $-P(=O)(OR^Y)R^Y$, $-P(=S)(OR^Y)R^Y$, $-P(=O)(SR^Y)R^Y$, $-P(=S)(SR^Y)R^Y$, $-P(=O)(OR^Y)_2$, $-P(=S)(OR^Y)_2$, $-P(=O)(SR^Y)_2$ 또는 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 중 임의의 것으로부터, 또는 $-P(R^Z)_2$, $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$, $-P(=O)(OR^Z)R^Z$, $-P(=S)(OR^Z)R^Z$, $-P(=O)(SR^Z)R^Z$, $-P(=S)(SR^Z)R^Z$, $-P(=O)(OR^Z)_2$, $-P(=S)(OR^Z)_2$ 또는 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 중 임의의 것으로부터 형성된 라디칼이다.

[0340] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)를 포함한다.

[0341] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA) 및 1개 이상의 링커 단위를 포함한다.

[0342] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA) 및 1 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 10개, 1 내지 9개, 1 내지 8개, 1 내지 7개, 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 링커 단위), 2 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 2 내지 10개, 2 내지 9개, 2 내지 8개, 2 내지 7개, 2 내지 6개, 2 내지 5개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 3개의 링커 단위), 3 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 3 내지 10개, 3 내지 9개, 3 내지 8개, 3 내지 7개, 3 내지 6개, 3 내지 5개, 또는 3 내지 4개의 링커 단위), 4 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 4 내지 10개, 4 내지 9개, 4 내지 8개, 4 내지 7개, 4 내지 6개, 또는 4 내지 5개의 링커 단위), 5 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 5 내지 10개, 5 내지 9개, 5 내지 8개, 5 내지 7개, 또는 5 내지 6개의 링커 단위), 또는 6 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 6 내지 10개, 6 내지 9개, 6 내지 8개, 또는 6 내지 7개의 링커 단위)를 포함한다.

[0343] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA) 및 1개의 링커 단위, 2개의 링커 단위, 3개의 링커 단위, 4개의 링커 단위, 5개의 링커 단위, 6개의 링커 단위, 7개의 링커 단위, 8개의 링커 단위, 9개의 링커 단위 또는 10개의 링커 단위를 포함한다.

[0344] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA) 및 1개 이상의 링커 단위를 포함하며, 여기서

[0345] 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 별개로 부착되고;

[0346] 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치 (3'- 및 5'- 말단 위치 사이의 위치)에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드가 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체되고;

[0347] 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)가 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 안티센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 이산적으로 부착되고/거나;

[0348] 안티센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.

[0349] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA) 및 1개 이상의 링커 단위를 포함하며, 여기서

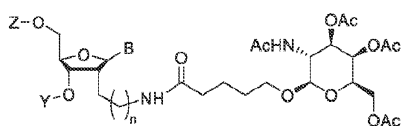
[0350] 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 별개로 부착되고;

[0351] 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치 (3'- 및 5'- 말단 위치 사이의 위치)에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.

[0352] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA) 및 1개 이상의 링커 단위를 포함하며, 여기서

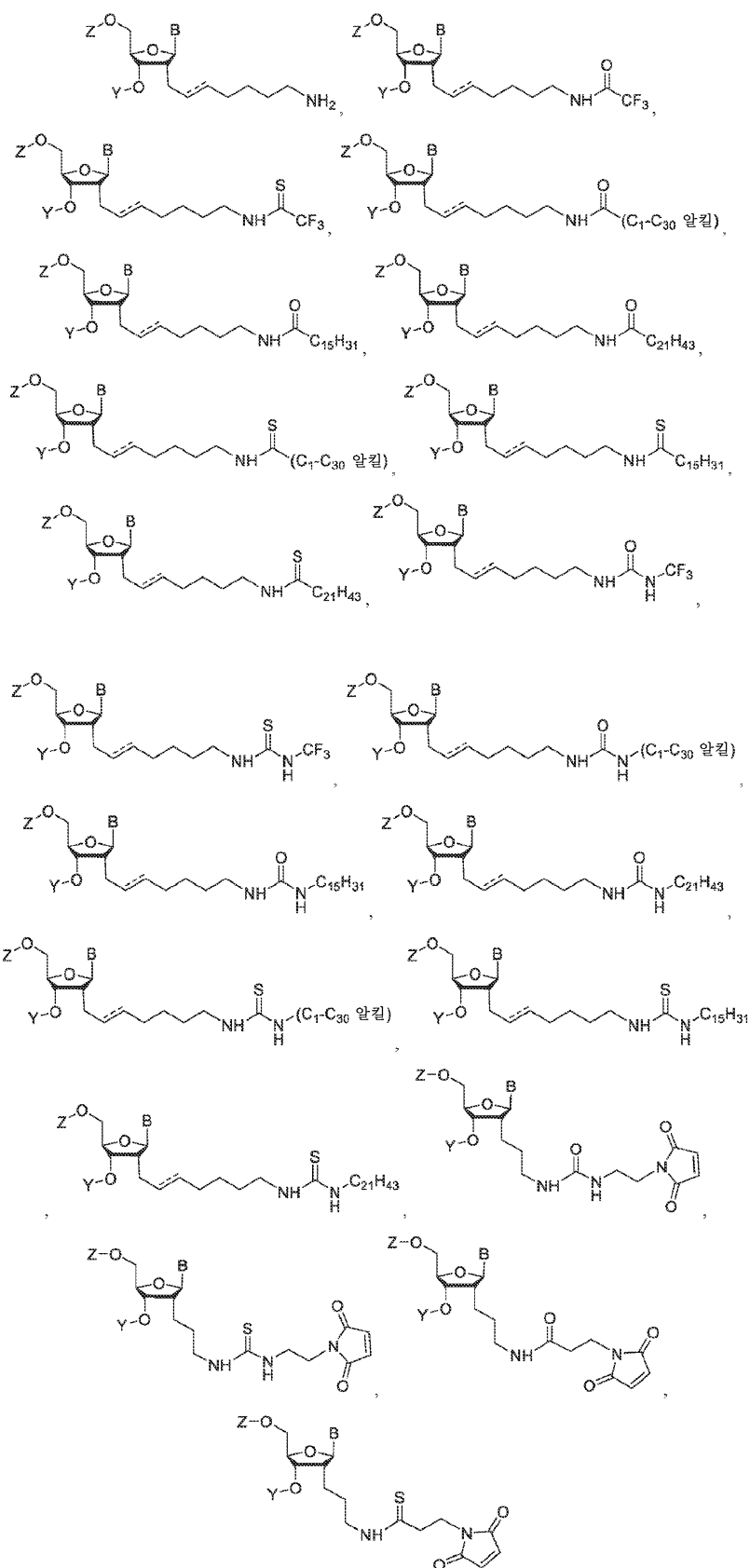
[0353] 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 안티센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 이산적으로 부착되고;

- [0354] 안티센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.
- [0355] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 별개로 부착된다.
- [0356] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 3'-말단 위치에서 센스 가닥에 연속적으로 또는 별개로 부착된다.
- [0357] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 5'-말단 위치에서 센스 가닥에 연속적으로 또는 별개로 부착된다.
- [0358] 일부 실시양태에서, 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥의 1개 이상의 연속 또는 이산 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.
- [0359] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 안티센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 별개로 부착된다.
- [0360] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 3'-말단 위치에서 안티센스 가닥에 연속적으로 또는 이산적으로 부착된다.
- [0361] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 5'-말단 위치에서 안티센스 가닥에 연속적으로 또는 이산적으로 부착된다.
- [0362] 일부 실시양태에서, 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 안티센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.
- [0363] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 (링커 단위)_p-((핵산 작용제)-(링커 단위)_s)_r-(핵산 작용제)_q이고, 여기서
- [0364] 각각의 링커 단위는 또 다른 링커 단위와 독립적이고, 각각의 핵산 작용제는 또 다른 핵산 작용제와 독립적이고;
- [0365] 각각의 r은 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0366] 각각의 s는 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0367] p는 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0368] q는 0 또는 1이고;
- [0369] 스캐폴드는 적어도 1개의 링커 단위 및 적어도 1개의 핵산 작용제를 포함한다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 (링커 단위)_p-((핵산 작용제)-(링커 단위)_s)_r-(핵산 작용제)이다.
- [0371] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 (링커 단위)_p-((핵산 작용제)-(링커 단위)_s)_r이다.
- [0372] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 (링커 단위)_p-(핵산 작용제)이다.
- [0373] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 (핵산 작용제)-(링커 단위)_s-(핵산 작용제)이다.
- [0374] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는



- [0375]
- [0376] 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 여기서

- [0377] B는 핵염기 모이어티 (예를 들어, 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U))이고;
- [0378] Y는 $-P(R^Y)_2$, $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$, $-P(=O)(OR^Y)R^Y$, $-P(=S)(OR^Y)R^Y$, $-P(=O)(SR^Y)R^Y$, $-P(=S)(SR^Y)R^Y$, $-P(=O)(OR^Y)_2$, $-P(=S)(OR^Y)_2$, $-P(=O)(SR^Y)_2$, $-P(=S)(SR^Y)_2$ 또는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 또는 트라이소프로필실릴), 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질)이고;
- [0379] 각각의 R^Y 는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0380] Z는 $-P(R^Z)_2$, $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$, $-P(=O)(OR^Z)R^Z$, $-P(=S)(OR^Z)R^Z$, $-P(=O)(SR^Z)R^Z$, $-P(=S)(SR^Z)R^Z$, $-P(=O)(OR^Z)_2$, $-P(=S)(OR^Z)_2$, $-P(=O)(SR^Z)_2$, $-P(=S)(SR^Z)_2$ 또는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트라이소프로필실릴), 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질)이고;
- [0381] 각각의 R^Z 는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0382] n은 약 0 내지 약 10 범위의 정수이다.
- [0383] 일부 실시양태에서, n은 1 내지 7 범위의 정수이다.
- [0384] 일부 실시양태에서, n은 1 내지 6 범위의 정수이다.
- [0385] 일부 실시양태에서, n은 2 내지 7 범위의 정수이다.
- [0386] 일부 실시양태에서, n은 2 내지 6 범위의 정수이다.
- [0387] 일부 실시양태에서, n은 3 내지 7 범위의 정수이다.
- [0388] 일부 실시양태에서, n은 3 내지 6 범위의 정수이다.
- [0389] 일부 실시양태에서, n은 4 내지 7 범위의 정수이다.
- [0390] 일부 실시양태에서, n은 4 내지 6 범위의 정수이다.
- [0391] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수이다.
- [0392] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9로부터 선택된 정수이다.
- [0393] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로부터 선택된 정수이다.
- [0394] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7로부터 선택된 정수이다.
- [0395] 일부 실시양태에서, n은 2, 3, 4, 5, 6 및 7로부터 선택된 정수이다.
- [0396] 일부 실시양태에서, n은 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이다.
- [0397] 일부 실시양태에서, n은 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이다.
- [0398] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 본원에 기재된 임의의 링커 화합물을 기반으로 하는 링커 단위를 리간드와 연결함으로써 형성된다.
- [0399] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 하기로부터 선택된 임의의 링커 화합물을 기반으로 하여 링커 단위를 리간드와 연결함으로써 형성된다.



[0401]

[0402] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 표 L로부터 선택된 임의의 링커 화합물을 기반으로 하는 링커 단위를 리간드와 연결함으로써 형성된다.

[0403] 일부 실시양태에서, 리간드는 GalNAc이다.

[0404] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 표 S1에 기재된 스캐폴드로부터 선택된다.

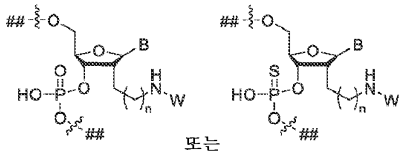
화합물 번호	구조
S1-8	
S1-9	
S1-10	
S1-11	
S1-12	

[0407]

화합물 번호	구조
S1-13	
S1-14	
S1-15	
S1-16	

[0408]

[0409] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는

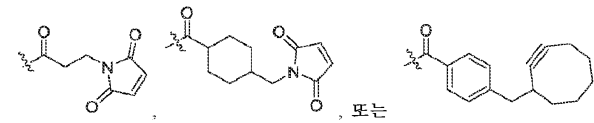


[0410]

[0411] 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 여기서

[0412] B는 핵염기 모이어티 (예를 들어, 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U))이고;

[0413] W는 아미노 치환 기 (예를 들어, 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), tert-부틸옥시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 임의로 치환된 아실, 트리플루오로아세틸 (TFA), 벤질, 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr) 또는 톨루엔술포닐 (Ts), 아실 (예를 들어, $-C(=O)(C_1-C_{30})$ 알킬), 치환된 아실 (예를 들어,

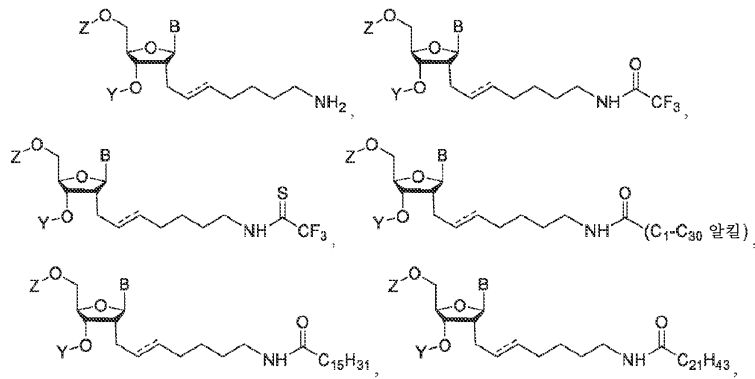


), 트리플루오로아세틸 (TFA), $-C(=O)(C_1-C_{30})$ 알킬), $-C(=O)NH(C_1-C_{30})$ 알킬), $-C(=S)(C_1-C_{30})$ 알킬 또는 $-C(=S)NH(C_1-C_{30})$ 알킬, 여기서 C_1-C_{30} 알킬은 임의로 치환됨) 이고;

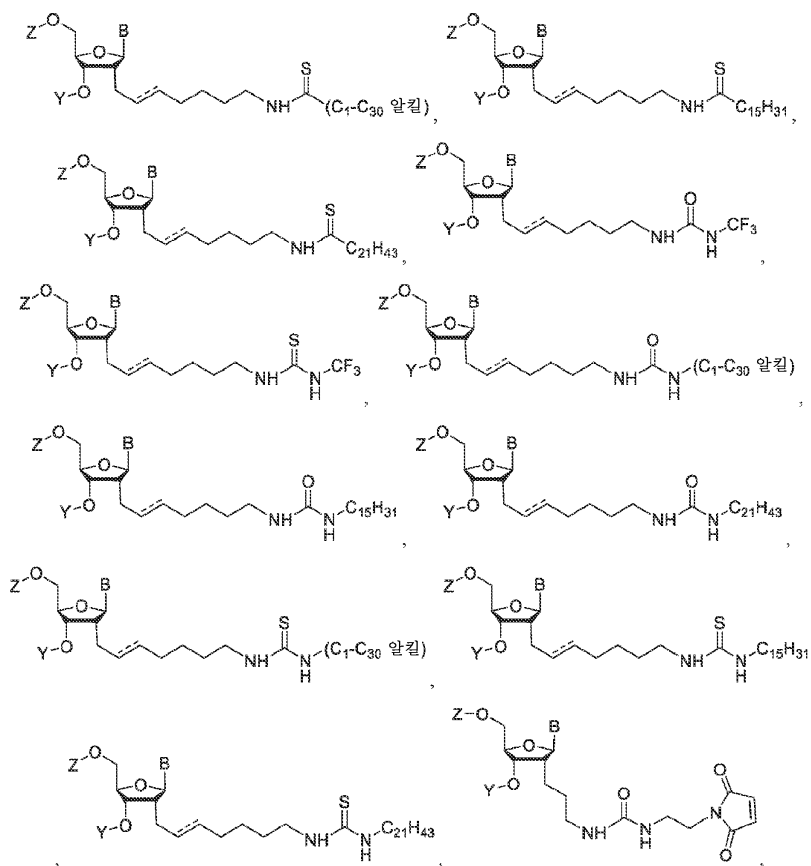
[0414] n은 약 0 내지 약 10 범위의 정수이다.

[0415] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 본원에 기재된 임의의 링커 화합물을 기반으로 하는 링커 단위를 핵산 작용제와 연결함으로써 형성된다.

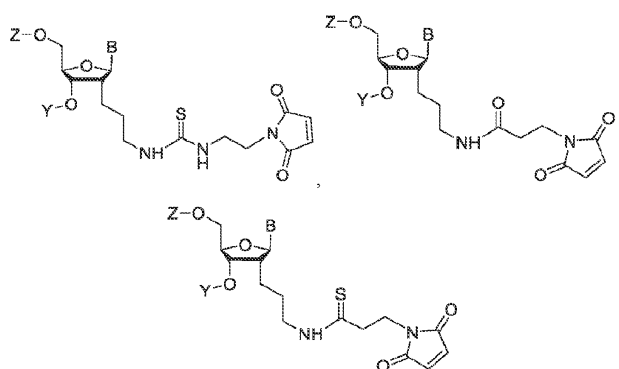
[0416] 일부 실시양태에서, 스캐폴드는 하기로부터 선택된 임의의 링커 화합물을 기반으로 하여 링커 단위를 핵산 작용제와 연결함으로써 형성된다.



[0417]



[0418]



[0419]

[0420]

일부 실시양태에서, 스캐폴드는 표 L로부터 선택된 링커 화합물 중 임의의 것에 기초한 링커 단위를 핵산 작용제와 연결함으로써 형성된다.

[0421]

일부 실시양태에서, 스캐폴드는 표 S2에 기재된 스캐폴드로부터 선택된다.

[0422]

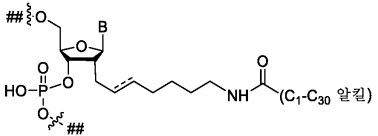
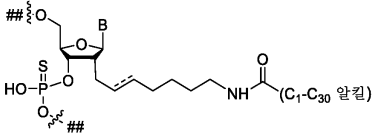
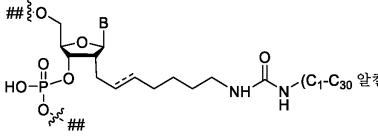
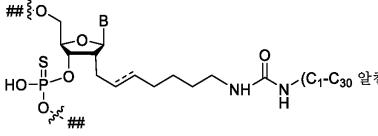
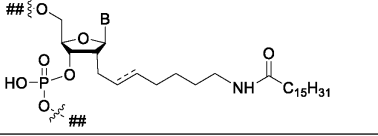
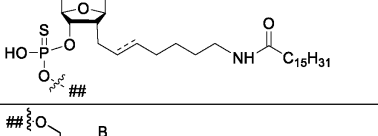
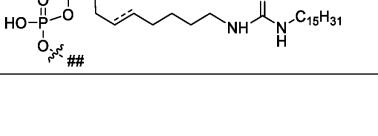
丑 S2

화합물 번호	구조
S2-1	
S2-2	
S2-3	

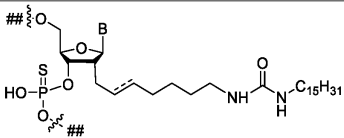
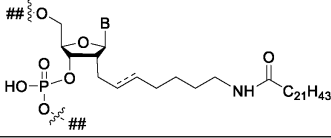
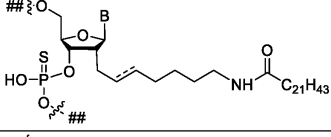
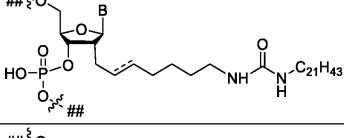
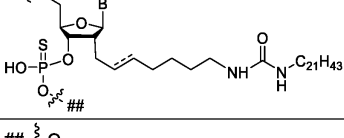
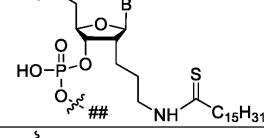
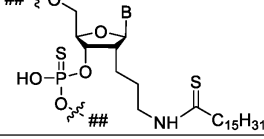
[0423]

S2-4	
S2-5	
S2-6	
S2-7	
S2-8	
S2-9	
S2-10	

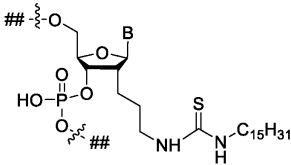
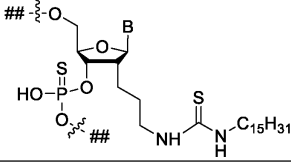
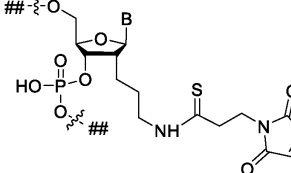
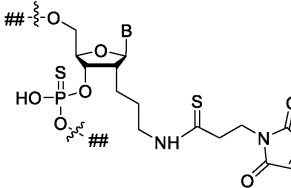
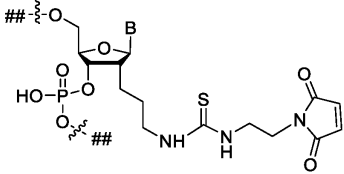
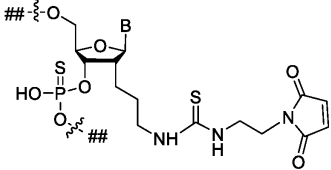
[0424]

S2-11	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-12	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-13	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-14	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-15	
S2-16	
S2-17	

[0425]

S2-18	
S2-19	
S2-20	
S2-21	
S2-22	
S2-23	
S2-24	

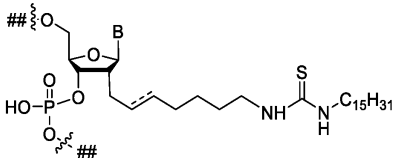
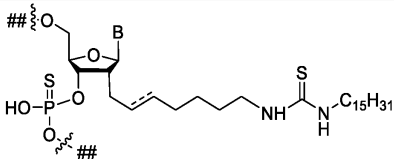
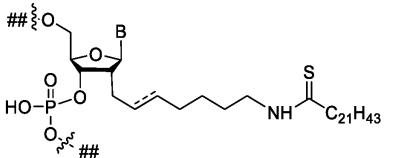
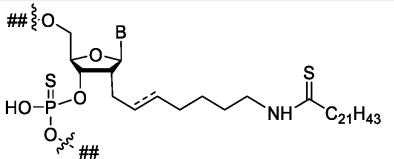
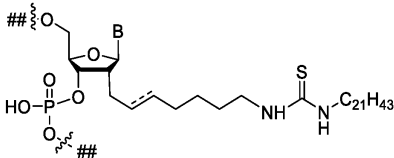
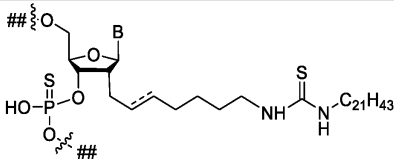
[0426]

S2-25	
S2-26	
S2-27	
S2-28	
S2-29	
S2-30	

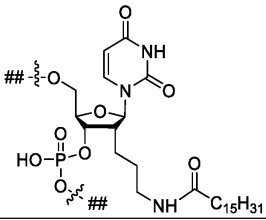
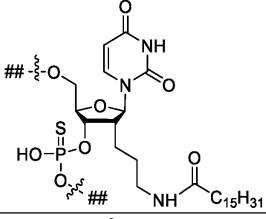
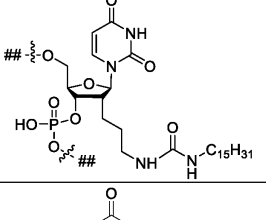
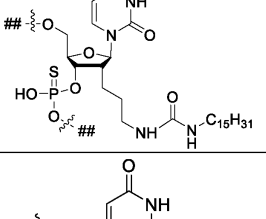
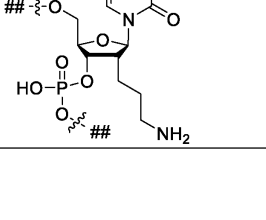
[0427]

S2-31	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-32	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-33	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-34	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-35	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-36	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

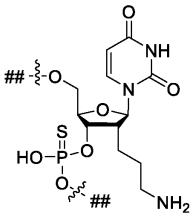
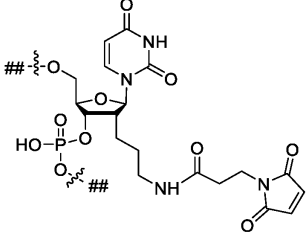
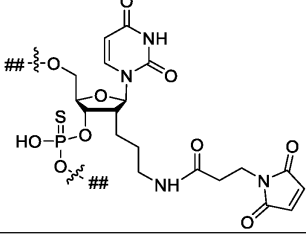
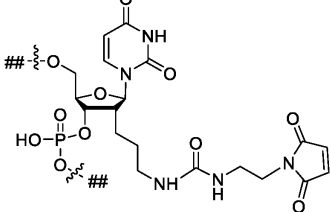
[0428]

S2-37	
S2-38	
S2-39	
S2-40	
S2-41	
S2-42	

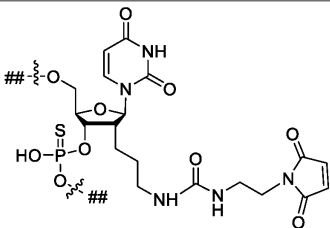
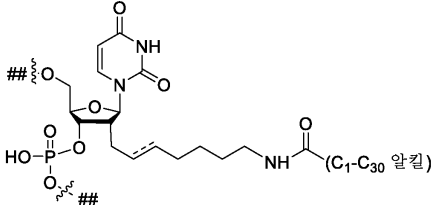
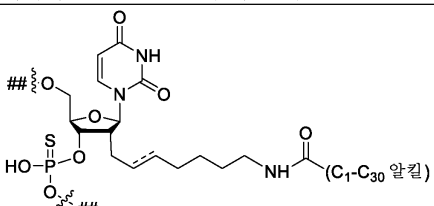
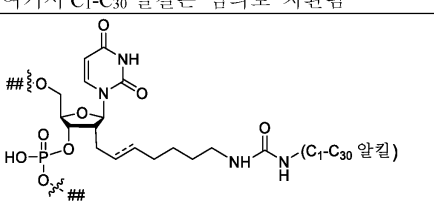
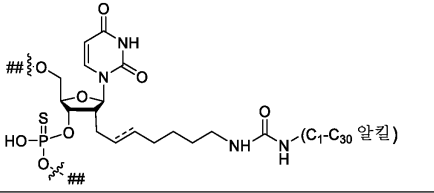
[0429]

S2-43	
S2-44	
S2-45	
S2-46	
S2-47	

[0430]

S2-48	
S2-49	
S2-50	
S2-51	

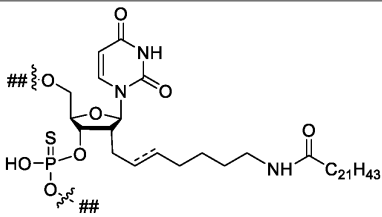
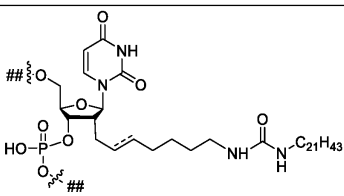
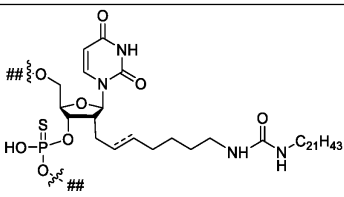
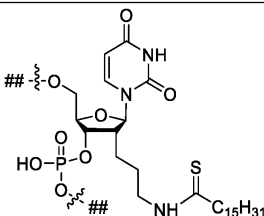
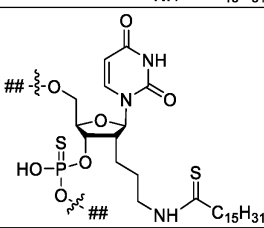
[0431]

S2-52	
S2-53	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-54	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-55	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-56	

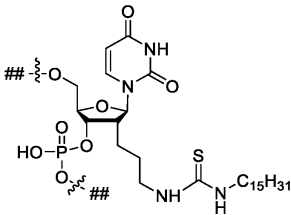
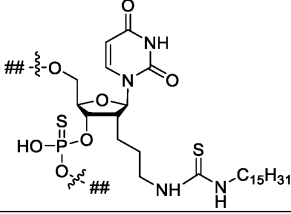
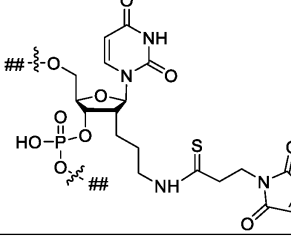
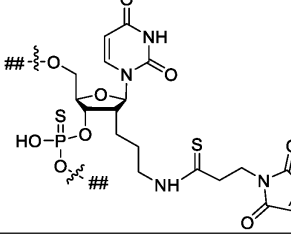
[0432]

	여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-57	
S2-58	
S2-59	
S2-60	
S2-61	

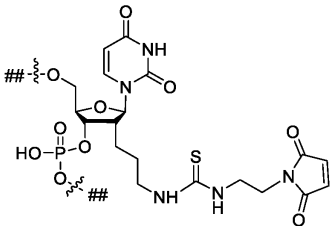
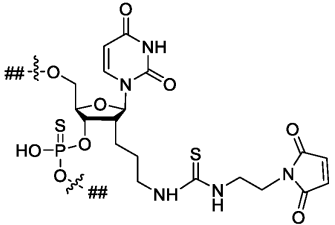
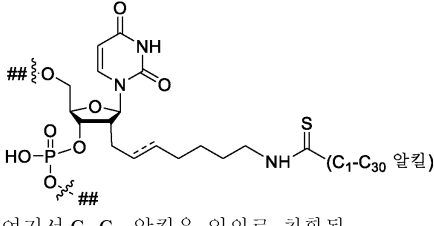
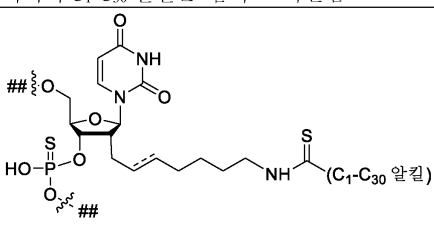
[0433]

S2-62	
S2-63	
S2-64	
S2-65	
S2-66	

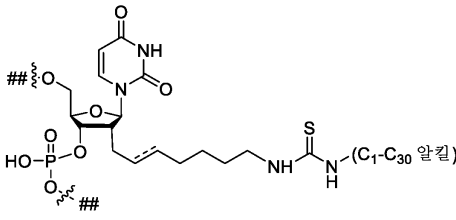
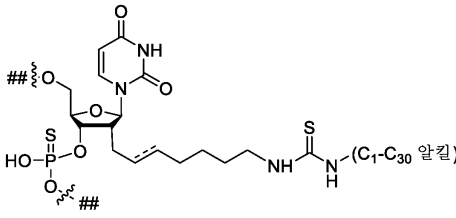
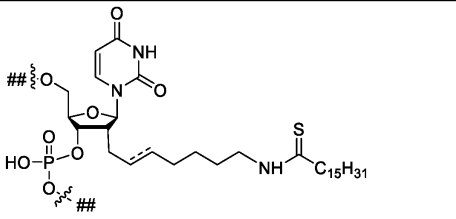
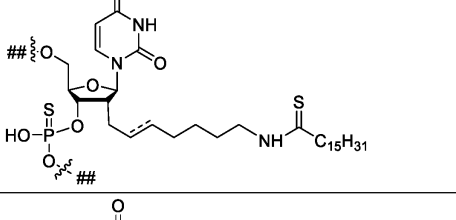
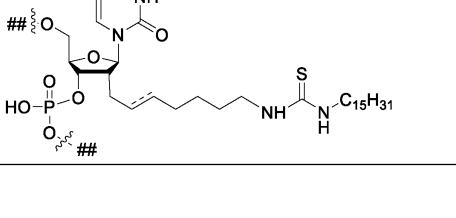
[0434]

S2-67	
S2-68	
S2-69	
S2-70	

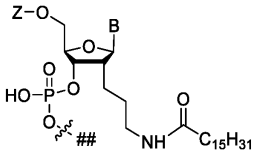
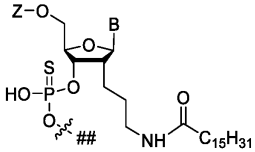
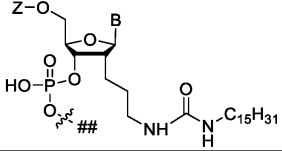
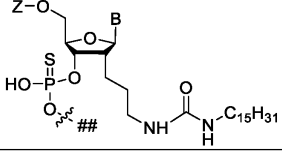
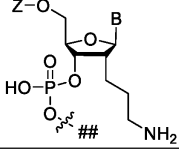
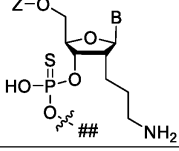
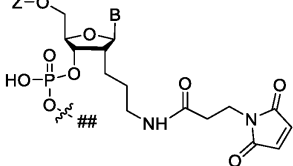
[0435]

S2-71	
S2-72	
S2-73	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-74	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

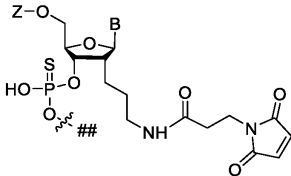
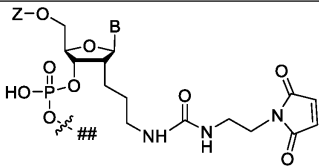
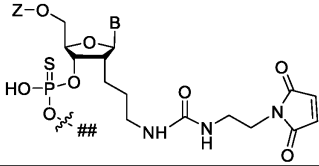
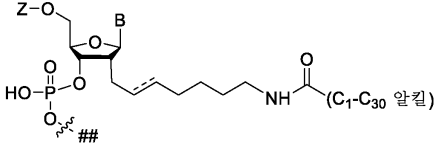
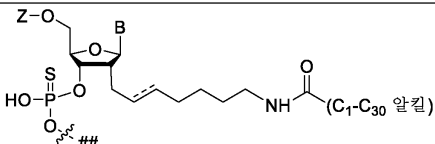
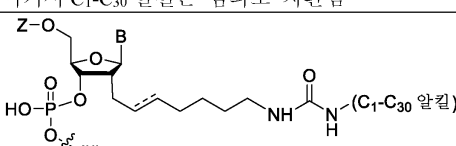
[0436]

S2-75	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-76	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-77	
S2-78	
S2-79	

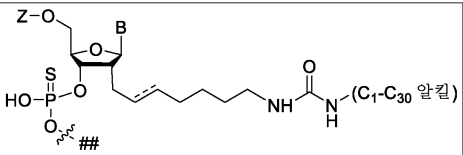
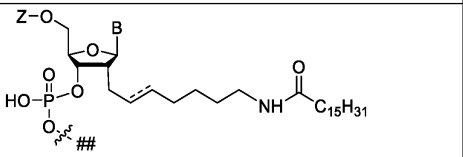
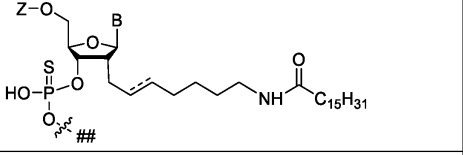
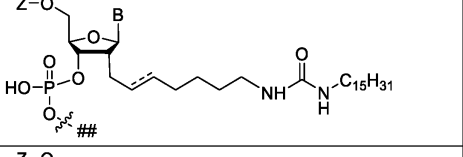
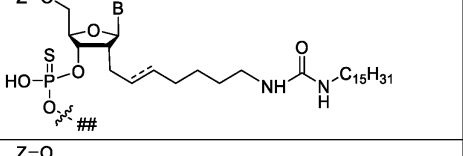
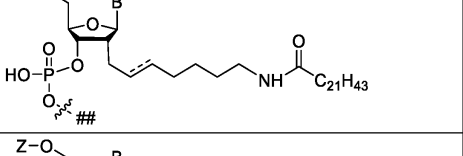
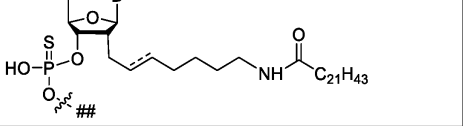
[0437]

S2-85	
S2-86	
S2-87	
S2-88	
S2-89	
S2-90	
S2-91	

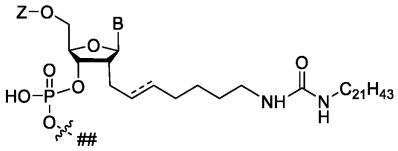
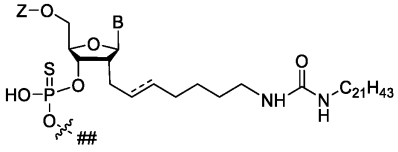
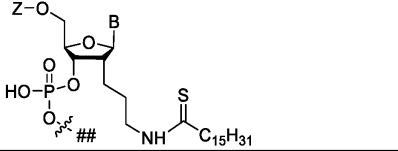
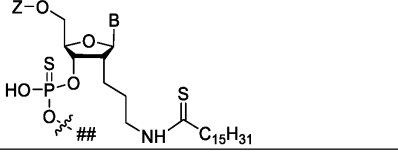
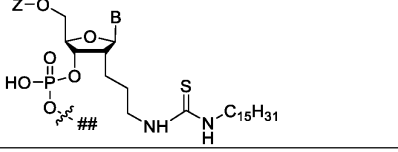
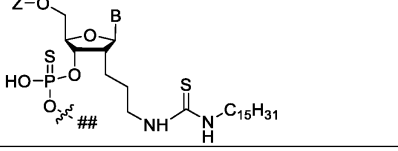
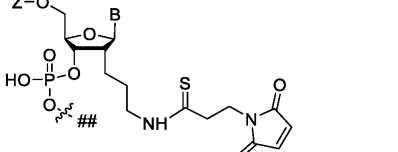
[0439]

S2-92	
S2-93	
S2-94	
S2-95	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-96	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-97	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

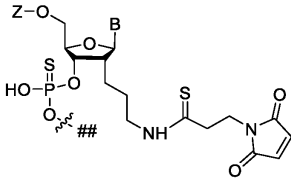
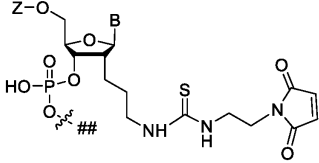
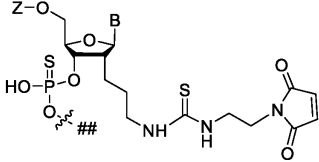
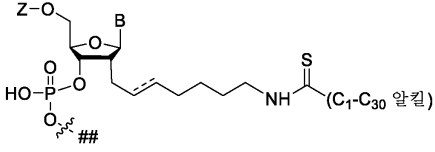
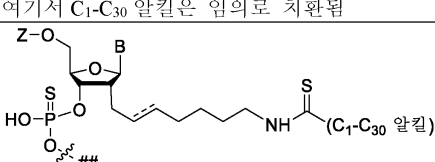
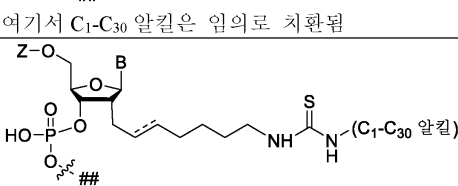
[0440]

S2-98	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-99	
S2-100	
S2-101	
S2-102	
S2-103	
S2-104	

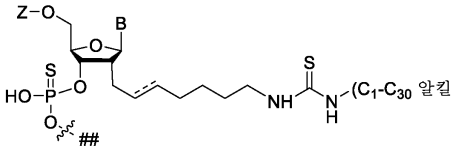
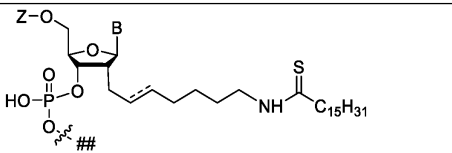
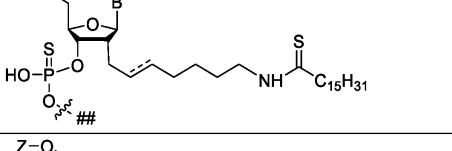
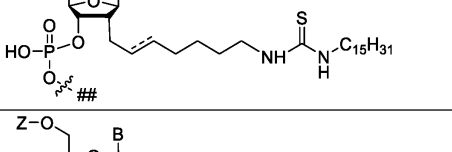
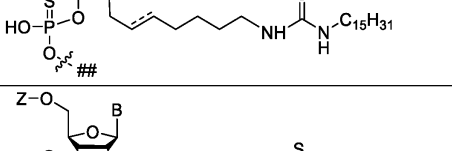
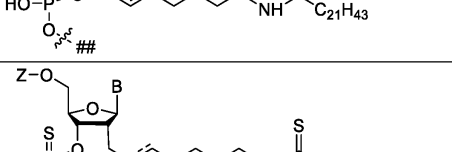
[0441]

S2-105	
S2-106	
S2-107	
S2-108	
S2-109	
S2-110	
S2-111	

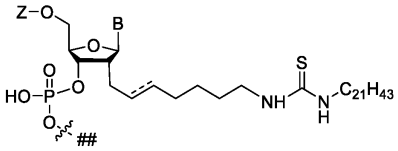
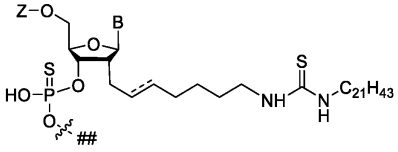
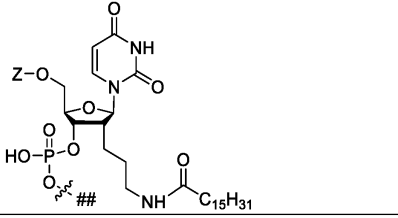
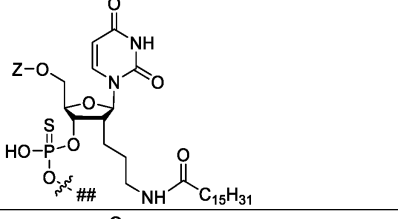
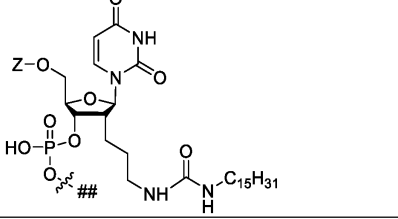
[0442]

S2-112	
S2-113	
S2-114	
S2-115	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-116	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-117	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

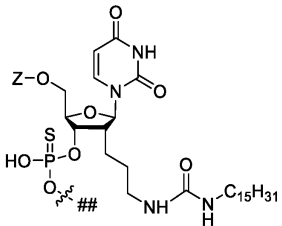
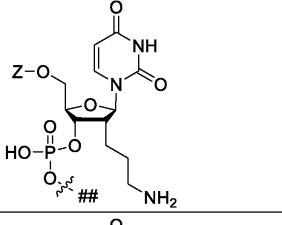
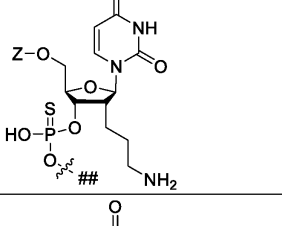
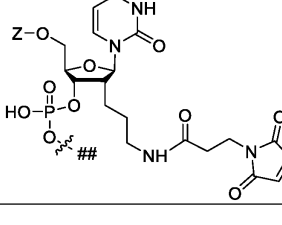
[0443]

S2-118	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-119	
S2-120	
S2-121	
S2-122	
S2-123	
S2-124	

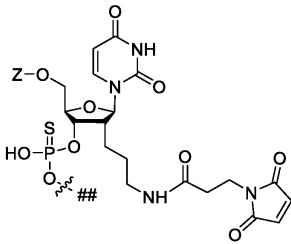
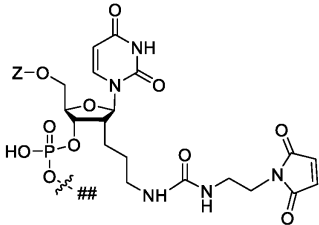
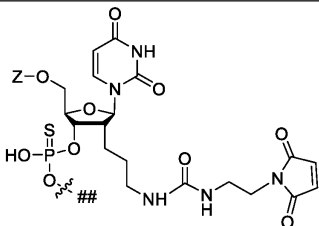
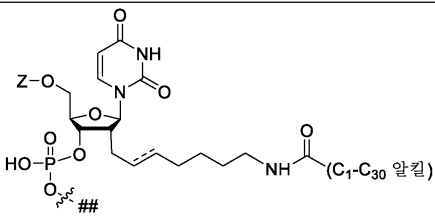
[0444]

S2-125	
S2-126	
S2-127	
S2-128	
S2-129	

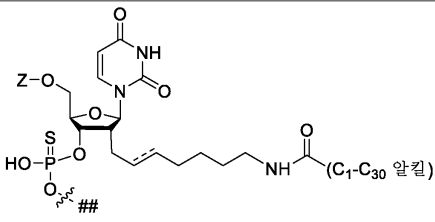
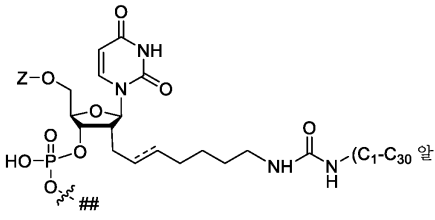
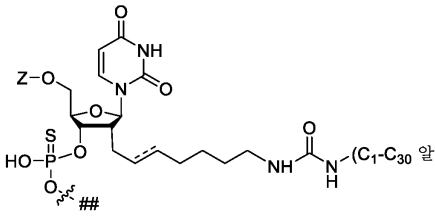
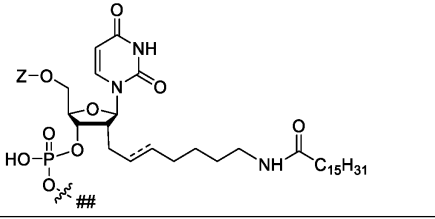
[0445]

S2-130	
S2-131	
S2-132	
S2-133	

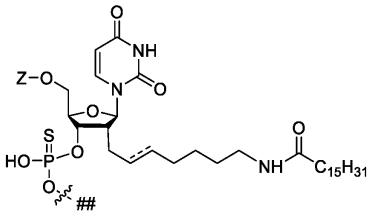
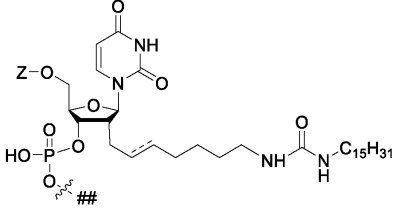
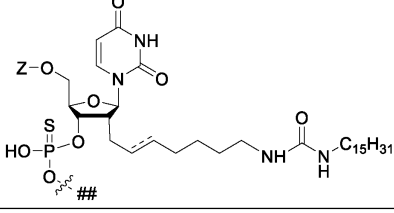
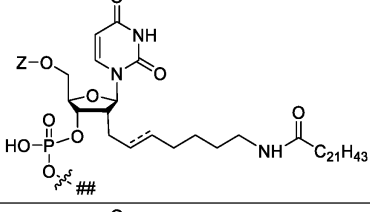
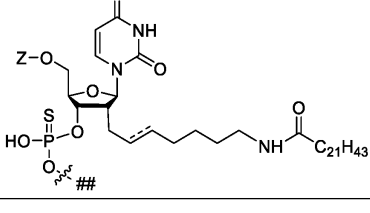
[0446]

S2-134	
S2-135	
S2-136	
S2-137	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

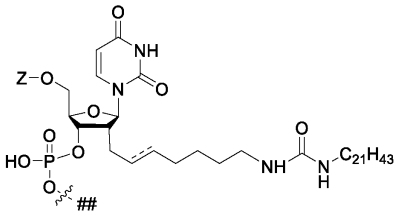
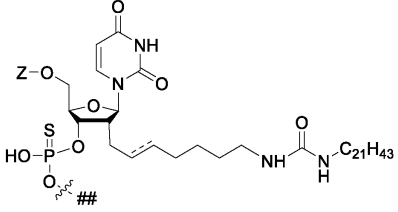
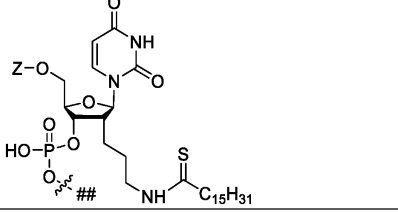
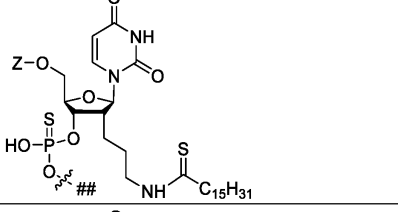
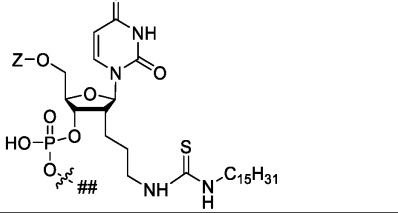
[0447]

S2-138	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-139	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-140	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-141	

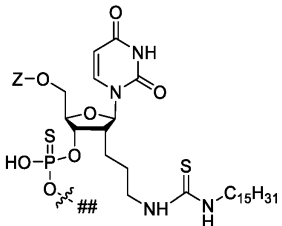
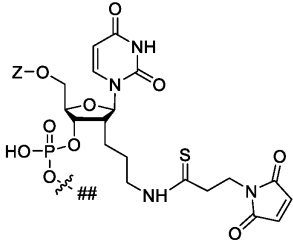
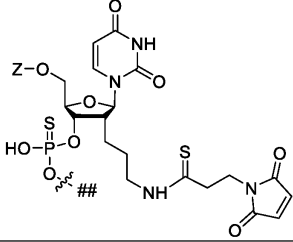
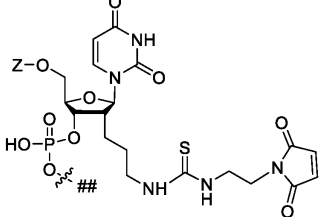
[0448]

S2-142	
S2-143	
S2-144	
S2-145	
S2-146	

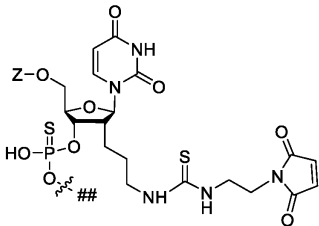
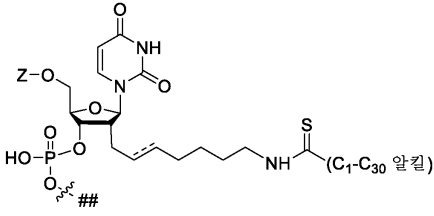
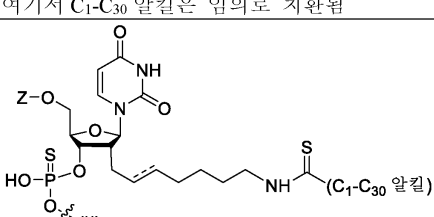
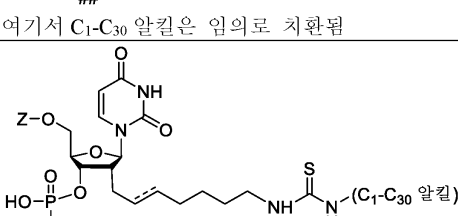
[0449]

S2-147	
S2-148	
S2-149	
S2-150	
S2-151	

[0450]

S2-152	
S2-153	
S2-154	
S2-155	

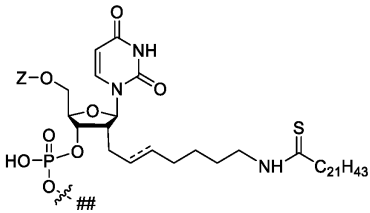
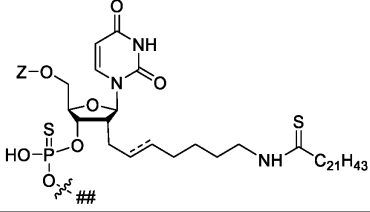
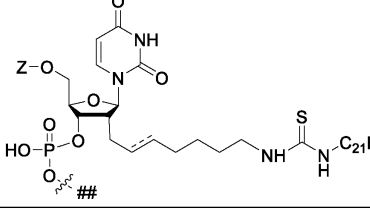
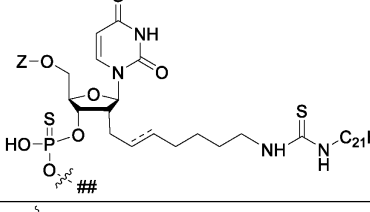
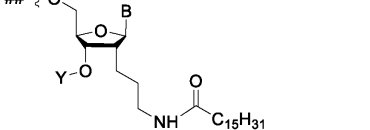
[0451]

S2-156	
S2-157	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-158	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-159	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

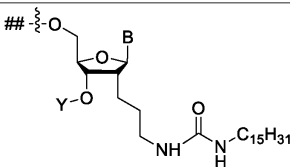
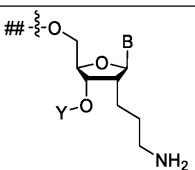
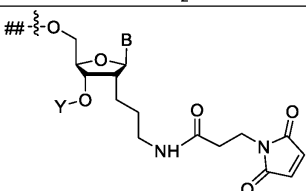
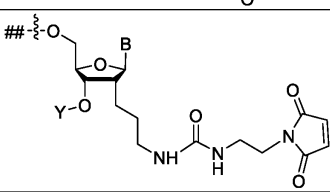
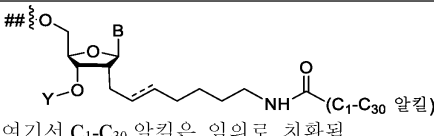
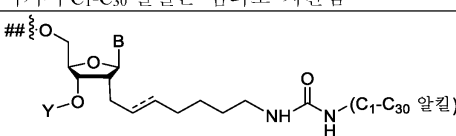
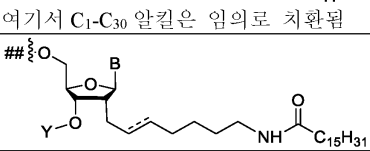
[0452]

S2-160	여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-161	
S2-162	
S2-163	
S2-164	

[0453]

S2-165	
S2-166	
S2-167	
S2-168	
S2-169	

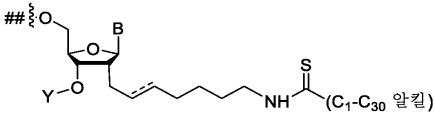
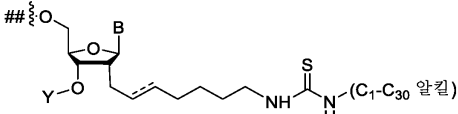
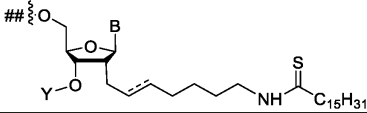
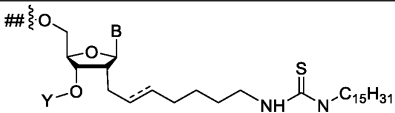
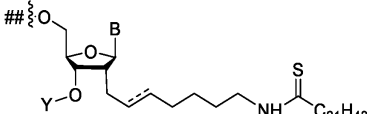
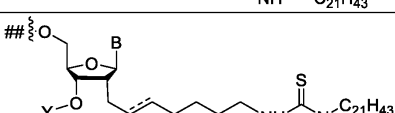
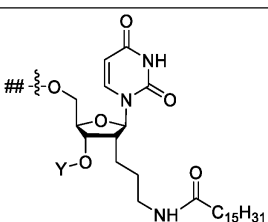
[0454]

S2-170	
S2-171	
S2-172	
S2-173	
S2-174	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-175	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-176	

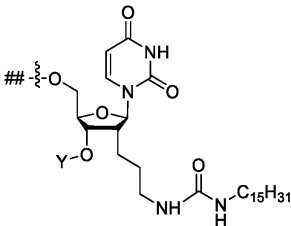
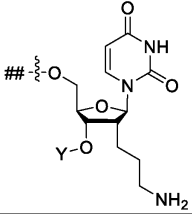
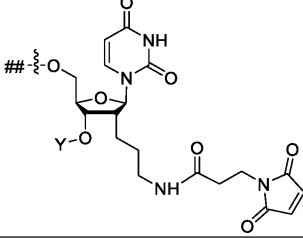
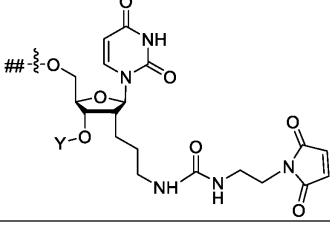
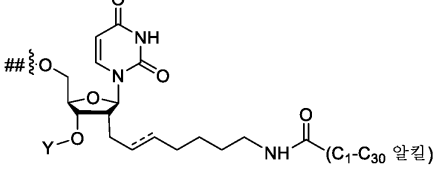
[0455]

S2-177	
S2-178	
S2-179	
S2-180	
S2-181	
S2-182	
S2-183	

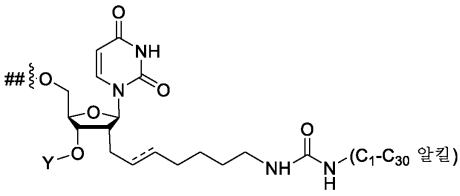
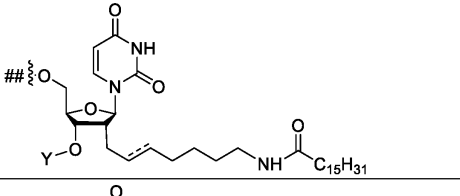
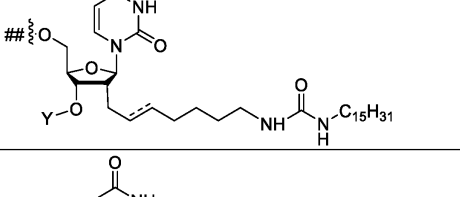
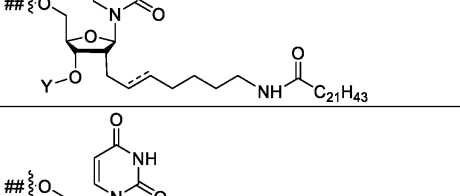
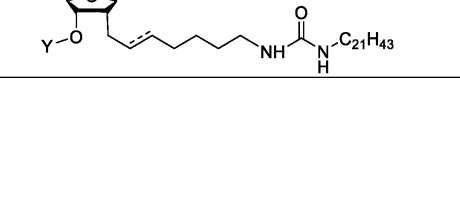
[0456]

S2-184	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-185	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-186	
S2-187	
S2-188	
S2-189	
S2-190	

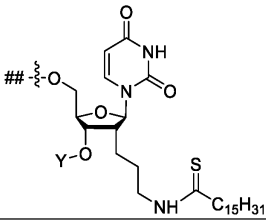
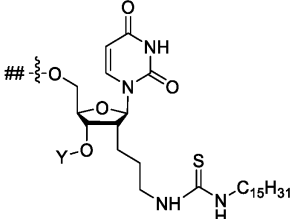
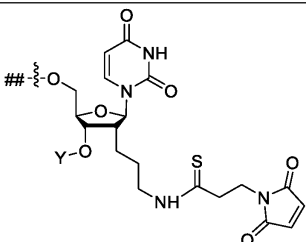
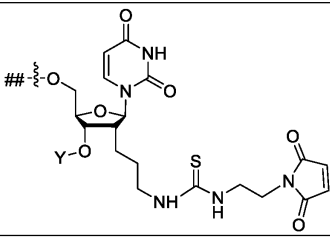
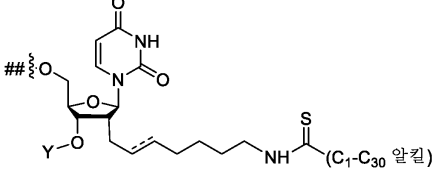
[0457]

S2-191	
S2-192	
S2-193	
S2-194	
S2-195	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

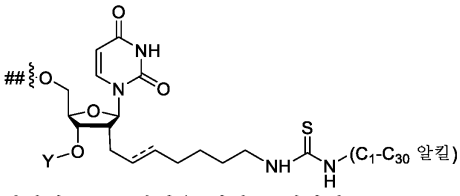
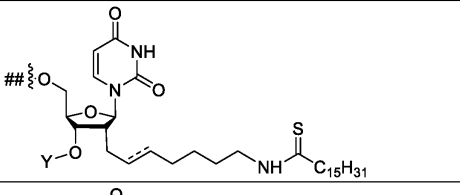
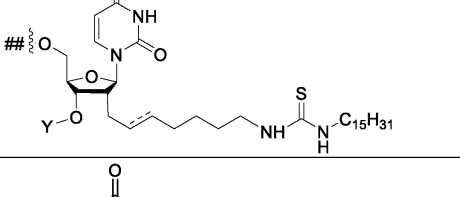
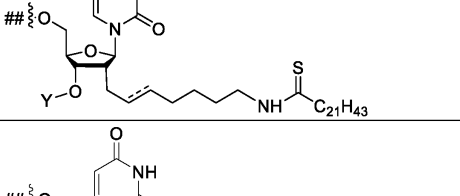
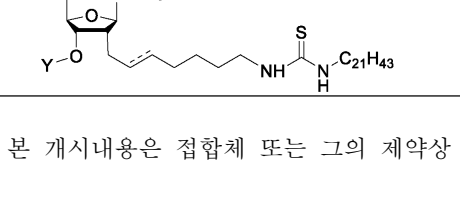
[0458]

S2-196	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-197	
S2-198	
S2-199	
S2-200	

[0459]

S2-201	
S2-202	
S2-203	
S2-204	
S2-205	 여기서 C ₁ -C ₃₀ 알킬은 임의로 치환됨

[0460]

S2-206	 여기서 C₁-C₃₀ 알킬은 임의로 치환됨
S2-207	
S2-208	
S2-209	
S2-210	

[0461]

[0462]

일부 측면에서, 본 개시내용은 접합체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 접합체는 하기를 포함한다:

[0463]

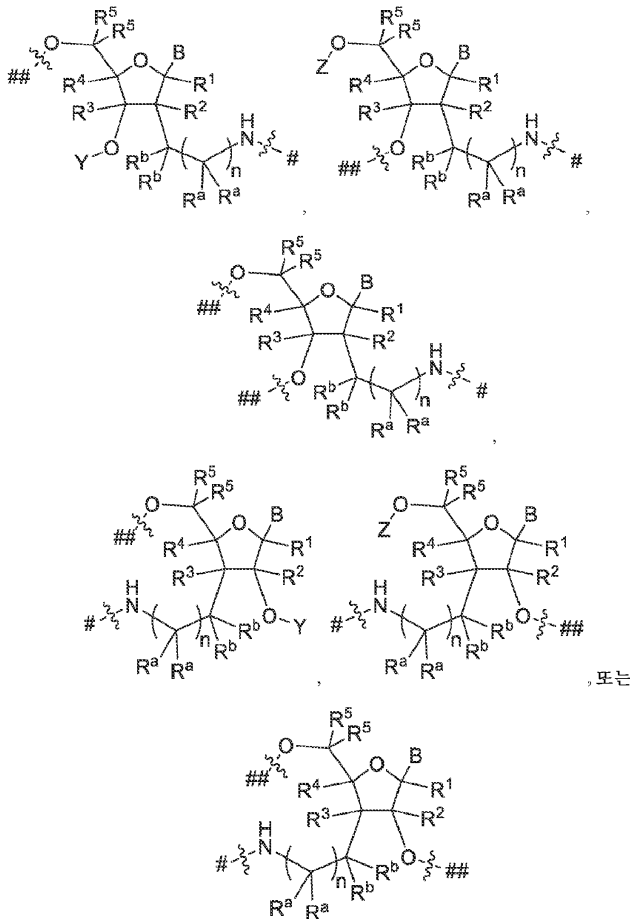
(i) 1개 이상의 핵산 작용제;

[0464]

(ii) 1개 이상의 리간드; 및

[0465]

(iii) 1개 이상의 링커 단위, 여기서 각각의 링커 단위는 독립적으로



[0466] 이고,

[0467] 여기서 가변기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y, Z, R^a , R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, #은 리간드에 대한 부착을 나타내고, ##은 핵산 작용제에 대한 부착을 나타냄.

[0468] 일부 실시양태에서, 부착 "#"은 리간드에 대한 직접 부착, 즉 임의의 연결 모이어티가 없는 부착이다.

[0469] 일부 실시양태에서, 부착 "#"은 리간드에 대한 간접 부착이며, 즉 링커 단위와 리간드 사이에 연결 모이어티가 존재한다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 C_1 - C_{15} 알킬렌 쇠이고, 여기서 임의로 알킬렌 쇠 내의 1개 이상의 탄소 원자는 독립적으로 1개 이상의 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-NHC(S)-$ 또는 $-NHC(S)NH-$ 로 대체될 수 있고, 여기서 알킬렌 쇠는, 예를 들어 C_1 - C_6 알킬, 할로젠, OH, NH_2 , C_1 - C_6 알콕시, CN 및 COOH로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 2, 3개 또는 그 초과 C_1 - C_{15} 알킬렌 쇠를 포함하는 분지형 알킬렌 쇠이고, 여기서 임의로 각각의 알킬렌 쇠 내의 1개 이상의 탄소 원자는 독립적으로 1개 이상의 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)NH-$, $-NHC(S)-$ 또는 $-NHC(S)NH-$ 로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 알킬렌 쇠는 독립적으로, 예를 들어 C_1 - C_6 알킬, 할로젠, OH, NH_2 , C_1 - C_6 알콕시, CN 및 COOH로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 2개의 C_1 - C_{15} 알킬렌 쇠를 포함하는 분지형 알킬렌 쇠이다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 3개의 C_1 - C_{15} 알킬렌 쇠를 포함하는 분지형 알킬렌 쇠이다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 4개의 C_1 - C_{15} 알킬렌 쇠를 포함하는 분지형 알킬렌 쇠이다.

[0470] 일부 실시양태에서, 부착 "##"은 핵산 작용제에 대한 직접 부착, 즉 임의의 연결 모이어티가 없는 부착이다.

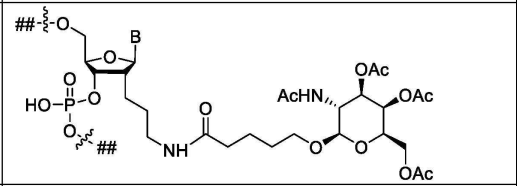
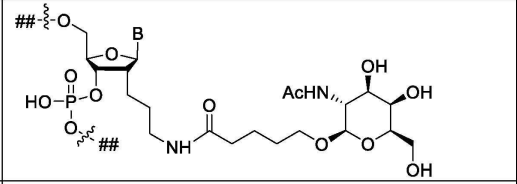
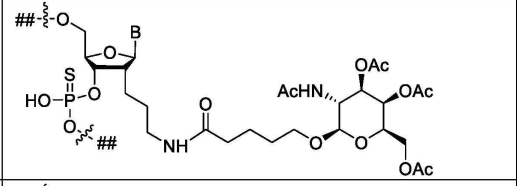
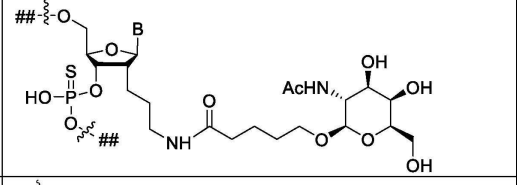
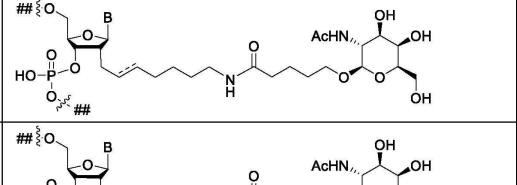
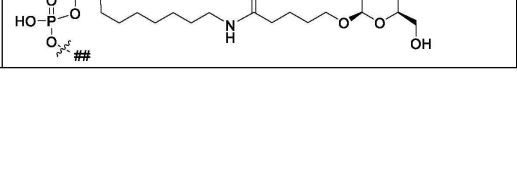
[0471] 일부 실시양태에서, 부착 "##"은 핵산 작용제에 대한 간접 부착이고, 즉, 링커 단위와 핵산 작용제 사이에 연결 모이어티가 존재한다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 본원에서 Y 또는 Z에 대해 정의된 바와 같은 임의의 기로부터 형성된 라디칼이다. 예를 들어, 연결 모이어티는 $-P(N(CH_3)_2)(O)-$, 즉 $-P(N(CH_3)_2)(OH)$ 로부터 형성

된 라디칼이다. 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 $-P(R^Y)_2$, $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$, $-P(=O)(OR^Y)R^Y$, $-P(=S)(OR^Y)R^Y$, $-P(=O)(SR^Y)R^Y$, $-P(=S)(SR^Y)R^Y$, $-P(=O)(OR^Y)_2$, $-P(=S)(OR^Y)_2$, $-P(=O)(SR^Y)_2$ 또는 $-P(=S)(SR^Y)_2$ 중 임의의 것으로부터, 또는 $-P(R^Z)_2$, $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$, $-P(=O)(OR^Z)R^Z$, $-P(=S)(OR^Z)R^Z$, $-P(=O)(SR^Z)R^Z$, $-P(=S)(SR^Z)R^Z$, $-P(=O)(OR^Z)_2$, $-P(=S)(OR^Z)_2$, $-P(=O)(SR^Z)_2$ 또는 $-P(=S)(SR^Z)_2$ 중 임의의 것으로부터 형성된 라디칼이다.

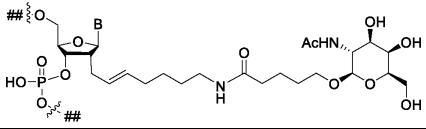
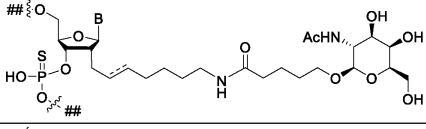
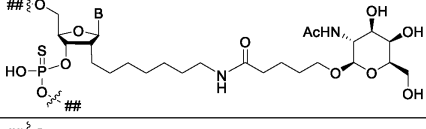
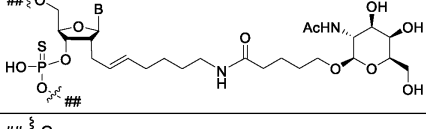
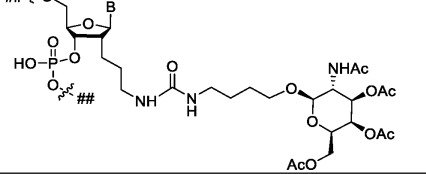
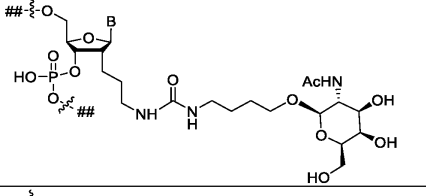
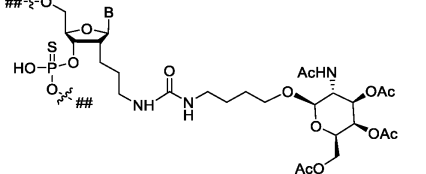
- [0472] 일부 실시양태에서, 접합체는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA), 1개 이상의 리간드 및 1개 이상의 링커 단위를 포함한다.
- [0473] 일부 실시양태에서, 접합체는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA) 및 1 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 10개, 1 내지 9개, 1 내지 8개, 1 내지 7개, 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 링커 단위), 2 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 2 내지 10개, 2 내지 9개, 2 내지 8개, 2 내지 7개, 2 내지 6개, 2 내지 5개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 3개의 링커 단위), 3 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 3 내지 10개, 3 내지 9개, 3 내지 8개, 3 내지 7개, 3 내지 6개, 3 내지 5개, 또는 3 내지 4개의 링커 단위), 4 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 4 내지 10개, 4 내지 9개, 4 내지 8개, 4 내지 7개, 4 내지 6개, 또는 4 내지 5개의 링커 단위), 5 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 5 내지 10개, 5 내지 9개, 5 내지 8개, 5 내지 7개, 또는 5 내지 6개의 링커 단위), 또는 6 내지 10개의 링커 단위 (예를 들어, 6 내지 10개, 6 내지 9개, 6 내지 8개, 또는 6 내지 7개의 링커 단위)를 포함한다.
- [0474] 일부 실시양태에서, 접합체는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA) 및 1개의 링커 단위, 2개의 링커 단위, 3개의 링커 단위, 4개의 링커 단위, 5개의 링커 단위, 6개의 링커 단위, 7개의 링커 단위, 8개의 링커 단위, 9개의 링커 단위 또는 10개의 링커 단위를 포함한다.
- [0475] 일부 실시양태에서, 접합체는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA), 1개 이상의 리간드, 및 1개 이상의 링커 단위를 포함하며, 여기서
- [0476] 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 별개로 부착되고;
- [0477] 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥의 1개 이상의 연속적인 또는 별개의 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드가 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1개 내지 3개의 링커 단위)로 교체되고;
- [0478] 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)가 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 안티센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 이산적으로 부착되고/거나;
- [0479] 안티센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.
- [0480] 일부 실시양태에서, 접합체는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA), 1개 이상의 리간드, 및 1개 이상의 링커 단위를 포함하며, 여기서
- [0481] 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 별개로 부착되고;
- [0482] 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.
- [0483] 일부 실시양태에서, 접합체는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA), 1개 이상의 리간드, 및 1개 이상의 링커 단위를 포함하며, 여기서
- [0484] 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 안티센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 이산적으로 부착되고;
- [0485] 안티센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.

- [0486] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 별개로 부착된다.
- [0487] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)은 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥 3'-말단 위치에 연속적으로 또는 이산적으로 부착된다.
- [0488] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)은 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥 5'-말단 위치에 연속적으로 또는 이산적으로 부착된다.
- [0489] 일부 실시양태에서, 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.
- [0490] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)는 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 안티센스 가닥에 (예를 들어, 3'- 또는 5'- 말단 위치에서) 연속적으로 또는 별개로 부착된다.
- [0491] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)은 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 3'-말단 위치에서 안티센스 가닥에 연속적으로 또는 이산적으로 부착된다.
- [0492] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)은 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 5'-말단 위치에서 안티센스 가닥에 연속적으로 또는 이산적으로 부착된다.
- [0493] 일부 실시양태에서, 이중 가닥 RNA (예를 들어, 이중 가닥 siRNA)의 안티센스 가닥의 1개 이상의 연속적 또는 이산적 내부 위치에서의 1개 이상의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드는 1개 이상의 링커 단위 (예를 들어, 1 내지 3개의 링커 단위)로 대체된다.
- [0494] 일부 실시양태에서, 집합체는 (링커 단위-(리간드)₀₋₁)_p-((핵산 작용제)-(링커 단위-(리간드)₀₋₁)_s)_r-(핵산 작용제)_q이고, 여기서
- [0495] 각각의 링커 단위는 또 다른 링커 단위와 독립적이고, 각각의 핵산 작용제는 또 다른 핵산 작용제와 독립적이고, 각각의 리간드는 또 다른 리간드와 독립적이고;
- [0496] 각각의 r은 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0497] 각각의 s는 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0498] p는 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0499] q는 0 또는 1이고;
- [0500] 집합체는 적어도 1개의 링커 단위, 적어도 1개의 핵산 작용제 및 적어도 1개의 리간드를 포함한다.
- [0501] 일부 실시양태에서, 집합체는 (링커 단위-(리간드)₀₋₁)_p-((핵산 작용제)-(링커 단위-(리간드)₀₋₁)_s)_r-(핵산 작용제)이다.
- [0502] 일부 실시양태에서, 집합체는 (링커 단위-(리간드)₀₋₁)_p-((핵산 작용제)-(링커 단위-(리간드)₀₋₁)_s)_r이다.
- [0503] 일부 실시양태에서, 집합체는 (링커 단위-(리간드)₀₋₁)_p-(핵산 작용제)이다.
- [0504] 일부 실시양태에서, 집합체는 (핵산 작용제)-(링커 단위-(리간드)₀₋₁)_s-(핵산 작용제)이다.
- [0505] 일부 실시양태에서, 집합체는 표 C에 기재된 집합체로부터 선택되며, 여기서 핵산 작용제는 ##에서 부착되고, ##은 본원에 기재된 직접 또는 간접 부착이다.

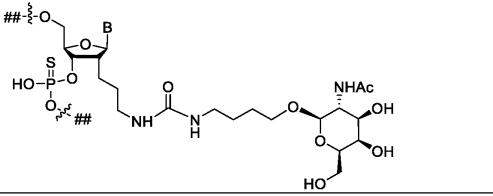
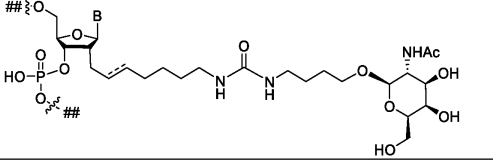
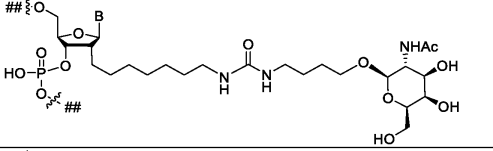
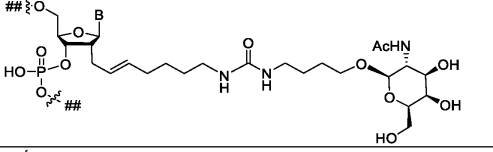
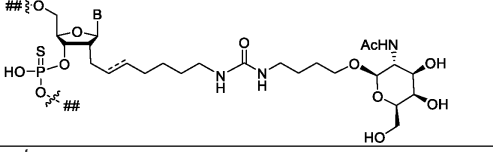
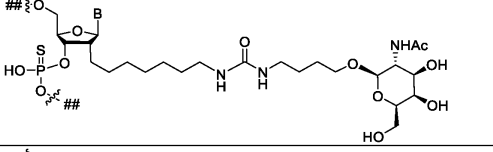
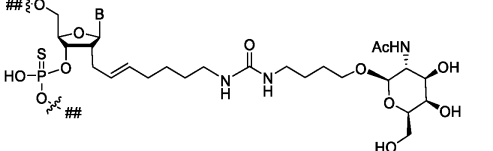
[0506] 표 C

화합물 번호	구조
C-1	
C-2	
C-3	
C-4	
C-5	
C-6	

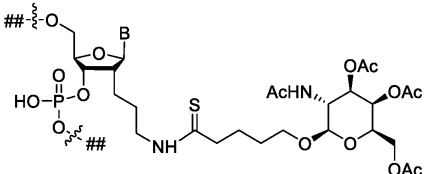
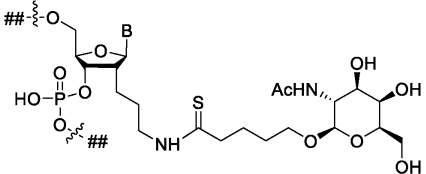
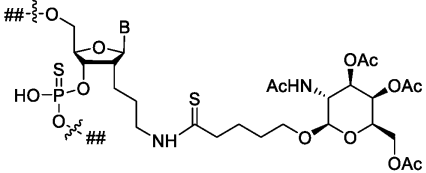
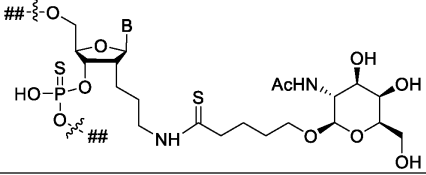
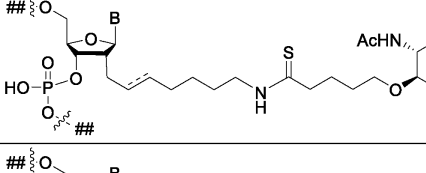
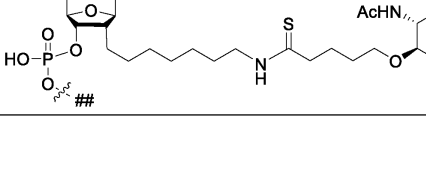
[0507]

C-7	
C-8	
C-9	
C-10	
C-11	
C-12	
C-13	

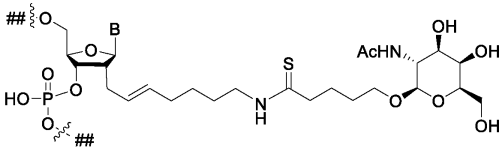
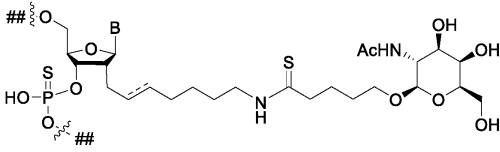
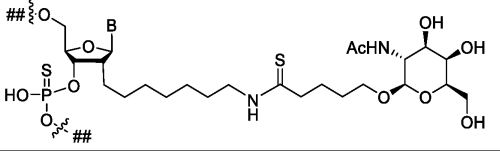
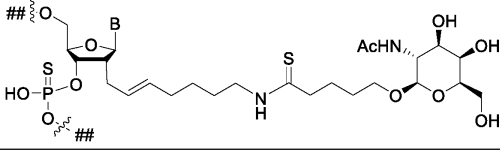
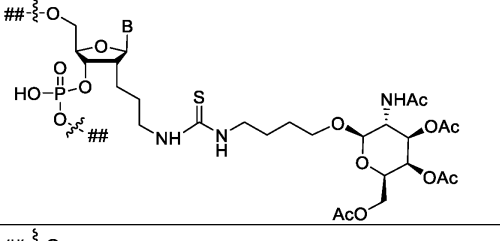
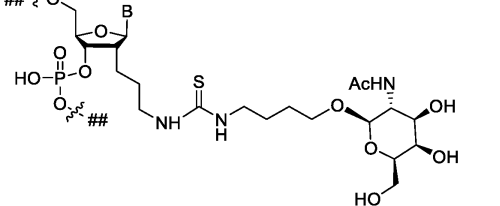
[0508]

C-14	
C-15	
C-16	
C-17	
C-18	
C-19	
C-20	

[0509]

C-21	
C-22	
C-23	
C-24	
C-25	
C-26	

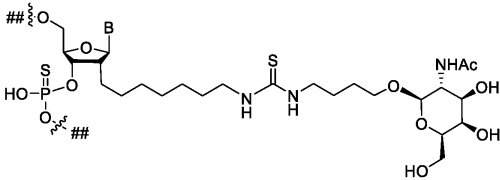
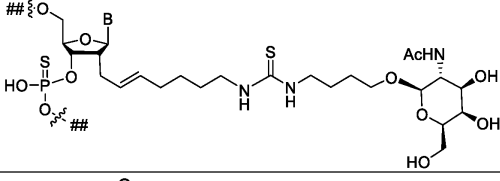
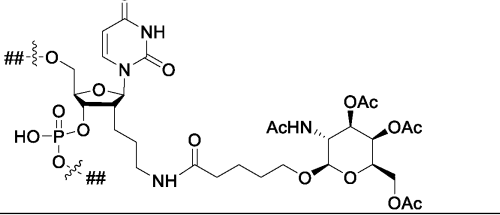
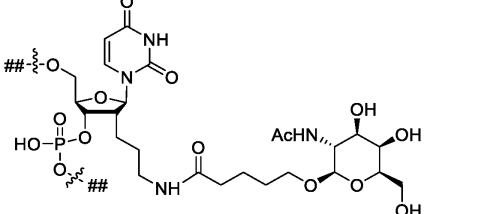
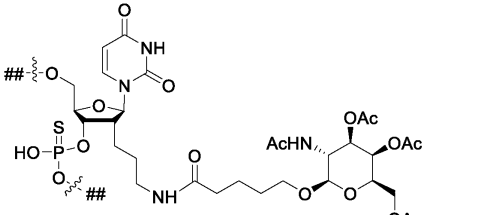
[0510]

C-27	
C-28	
C-29	
C-30	
C-31	
C-32	

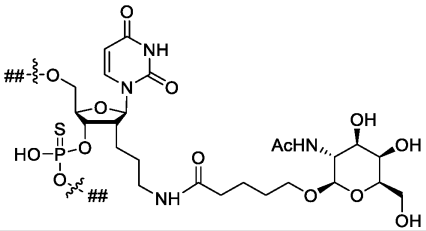
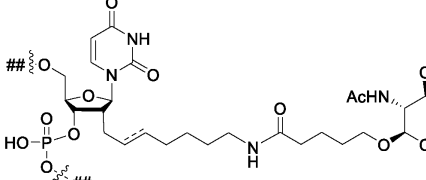
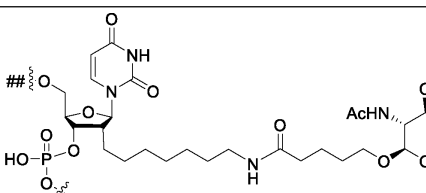
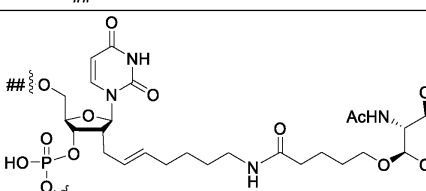
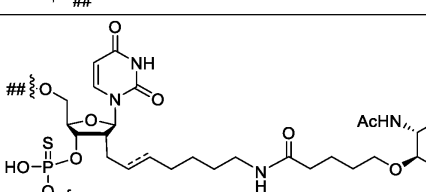
[0511]

C-33	
C-34	
C-35	
C-36	
C-37	
C-38	

[0512]

C-39	
C-40	
C-41	
C-42	
C-43	

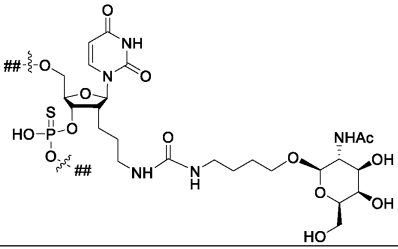
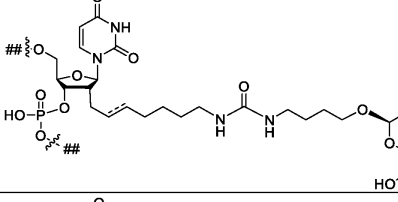
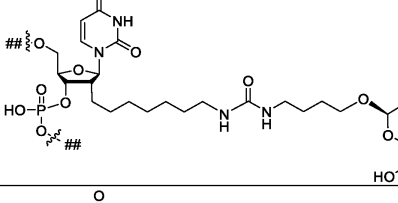
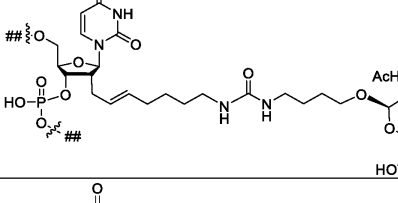
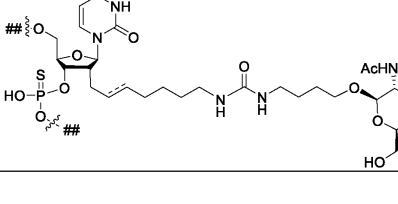
[0513]

C-44	
C-45	
C-46	
C-47	
C-48	

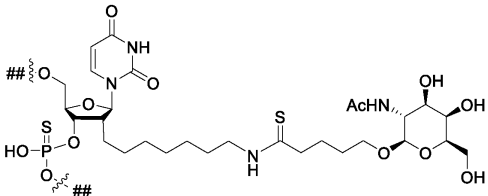
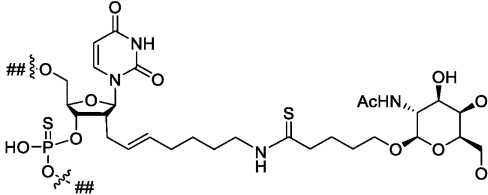
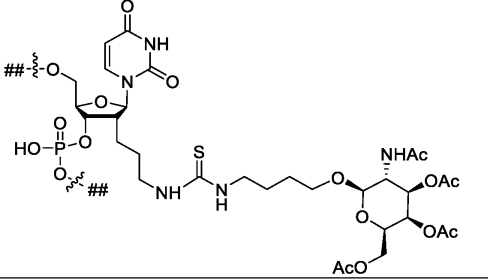
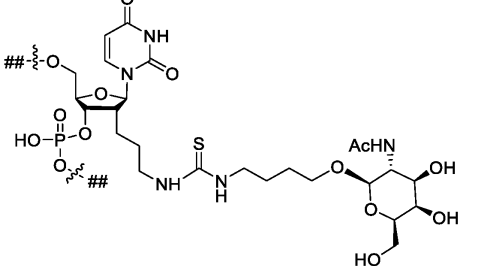
[0514]

C-49	
C-50	
C-51	
C-52	
C-53	

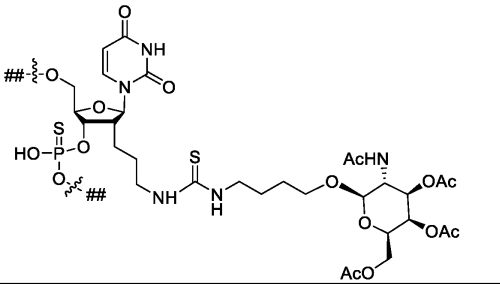
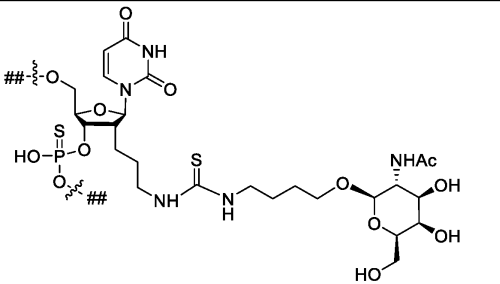
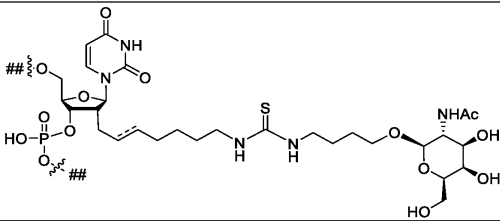
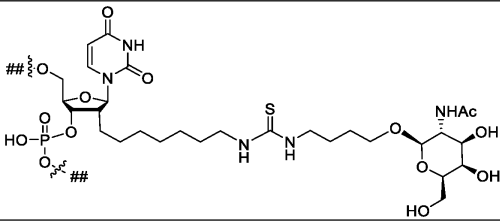
[0515]

C-54	
C-55	
C-56	
C-57	
C-58	

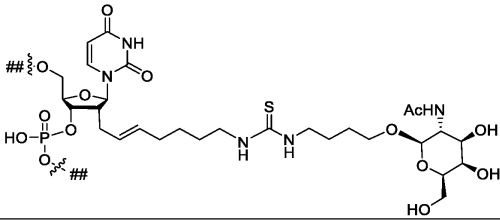
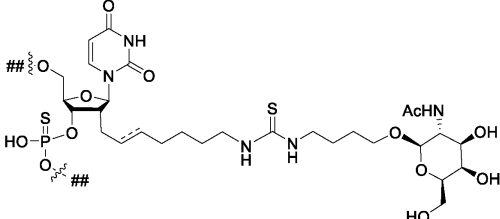
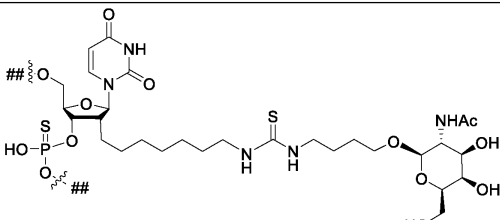
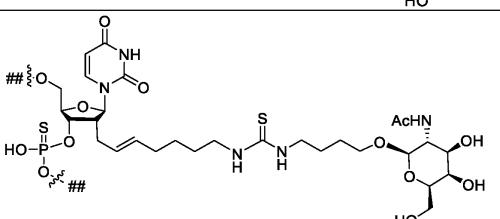
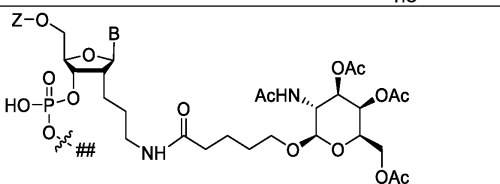
[0516]

C-69	
C-70	
C-71	
C-72	

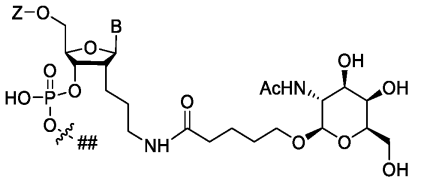
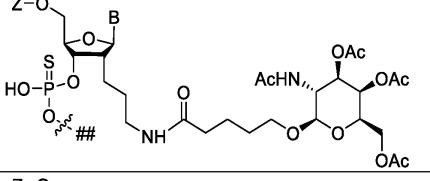
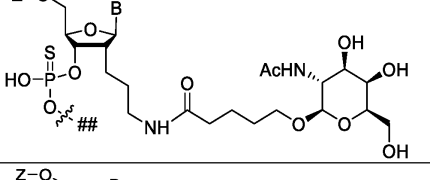
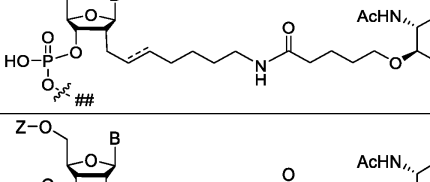
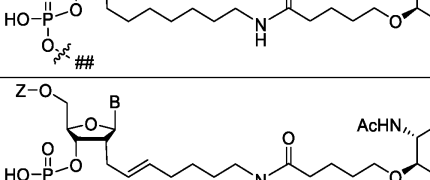
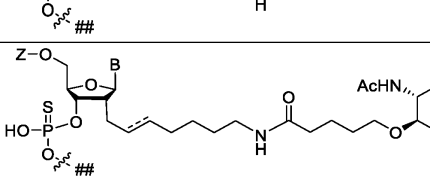
[0519]

C-73	
C-74	
C-75	
C-76	

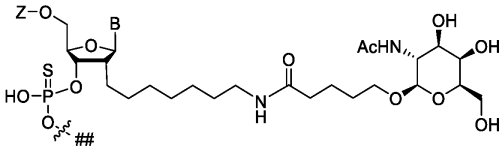
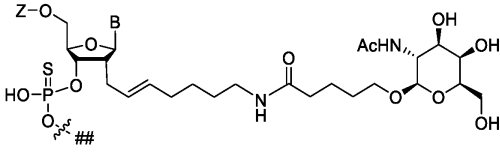
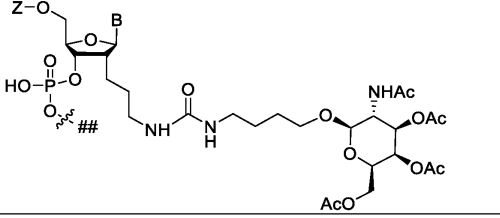
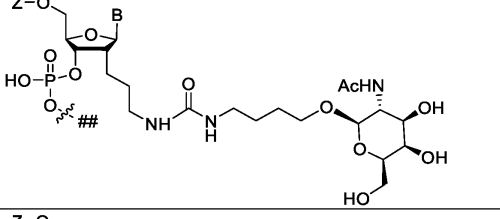
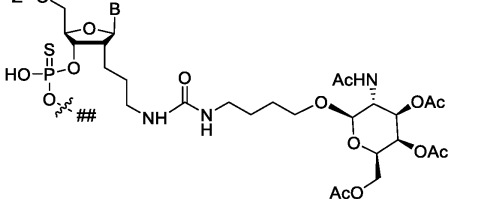
[0520]

C-77	
C-78	
C-79	
C-80	
C-81	

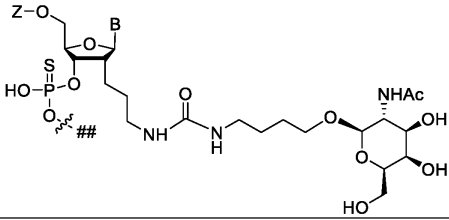
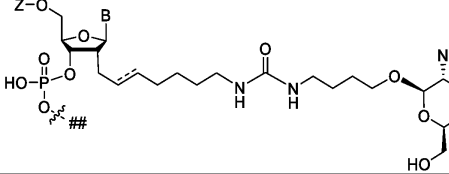
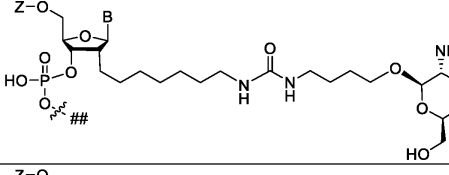
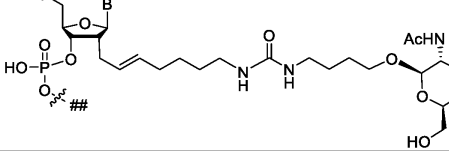
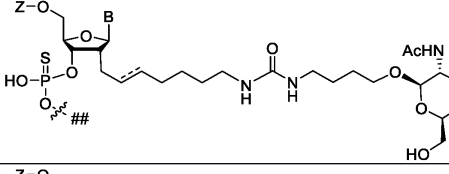
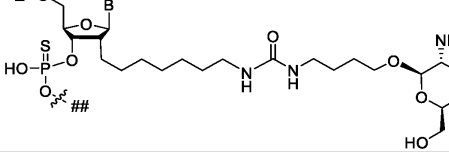
[0521]

C-82	
C-83	
C-84	
C-85	
C-86	
C-87	
C-88	

[0522]

C-89	
C-90	
C-91	
C-92	
C-93	

[0523]

C-94	
C-95	
C-96	
C-97	
C-98	
C-99	

[0524]

C-100	
C-101	
C-102	
C-103	
C-104	
C-105	

[0525]

C-106	
C-107	
C-108	
C-109	
C-110	
C-111	

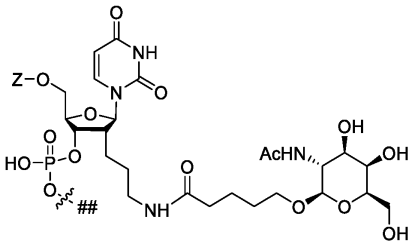
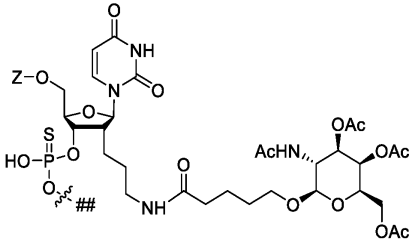
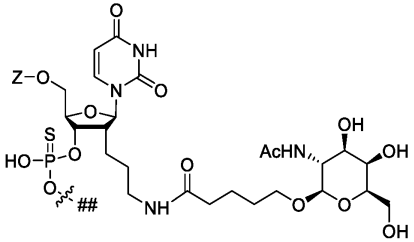
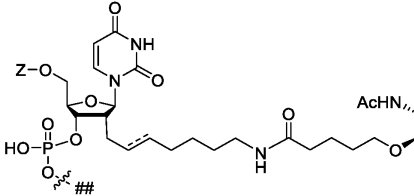
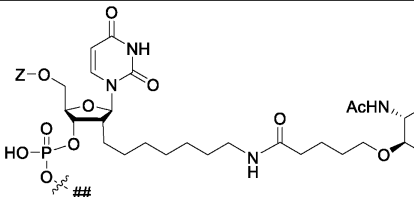
[0526]

C-112	
C-113	
C-114	
C-115	
C-116	

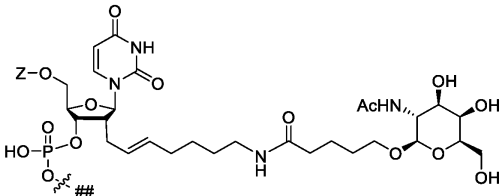
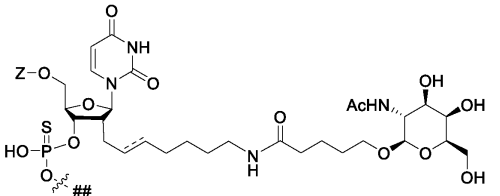
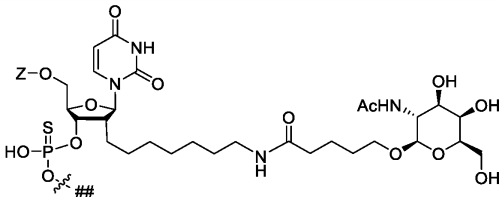
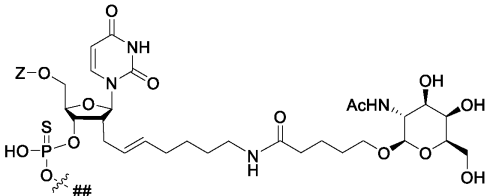
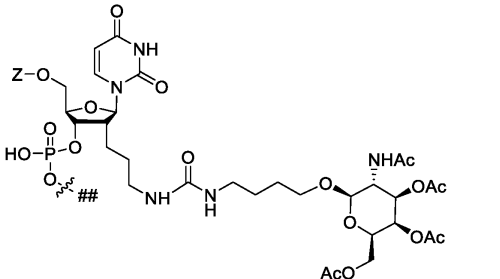
[0527]

C-117	
C-118	
C-119	
C-120	
C-121	

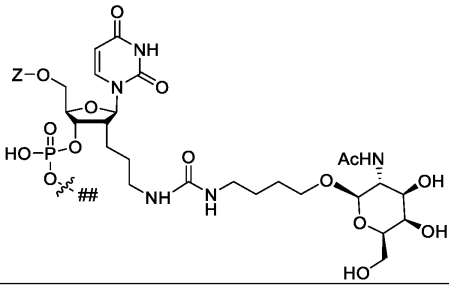
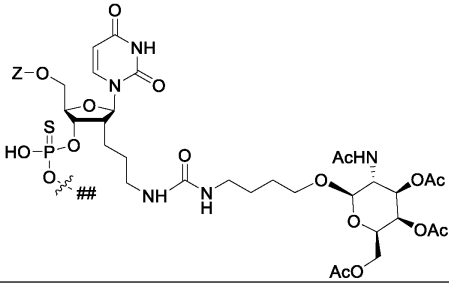
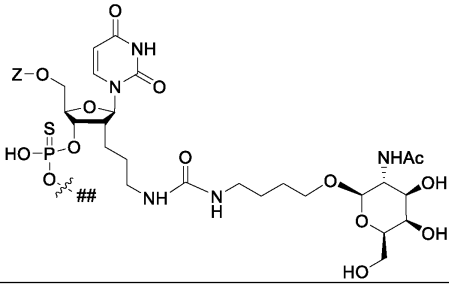
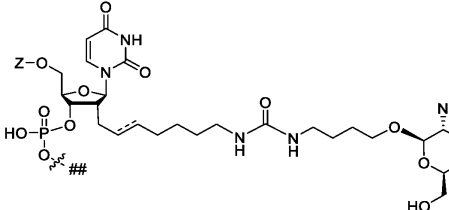
[0528]

C-122	
C-123	
C-124	
C-125	
C-126	

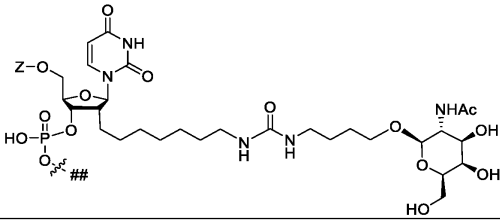
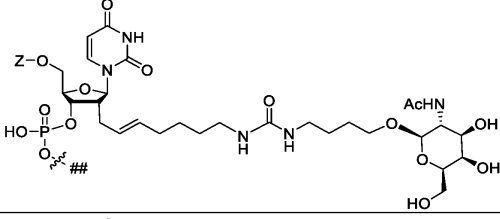
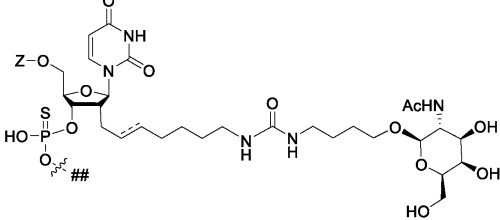
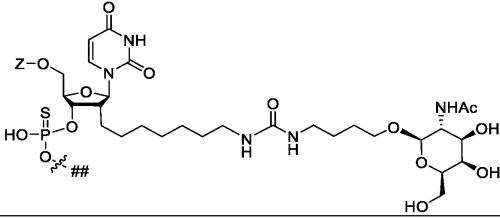
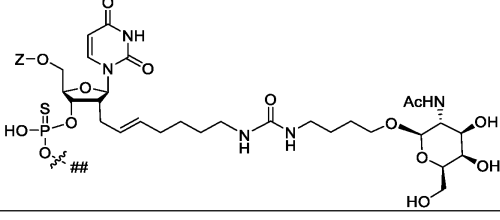
[0529]

C-127	
C-128	
C-129	
C-130	
C-131	

[0530]

C-132	
C-133	
C-134	
C-135	

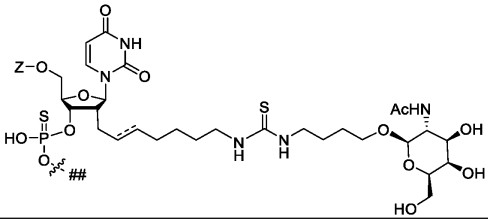
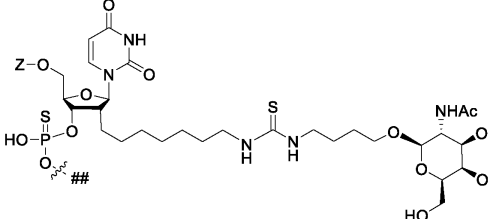
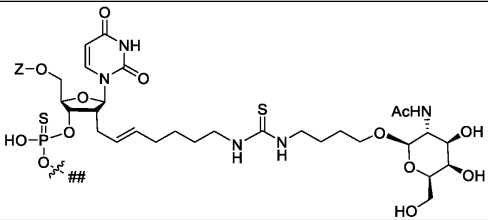
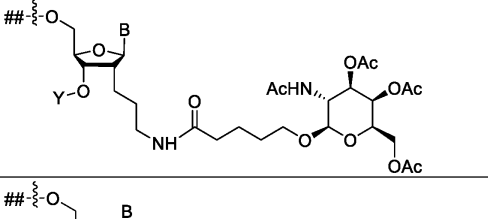
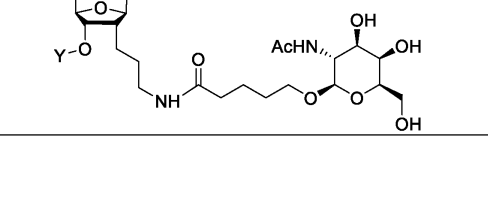
[0531]

C-136	
C-137	
C-138	
C-139	
C-140	

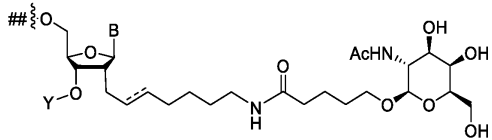
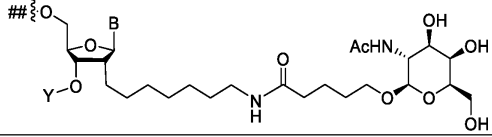
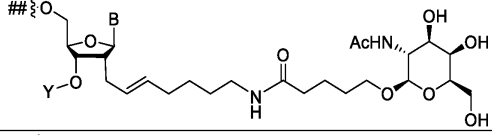
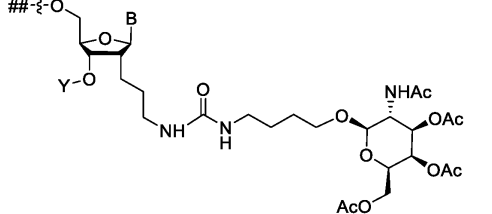
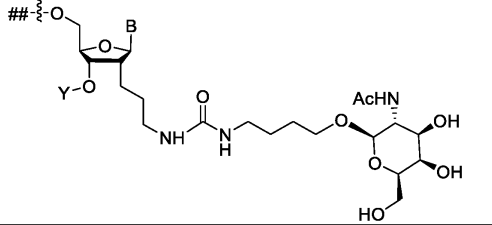
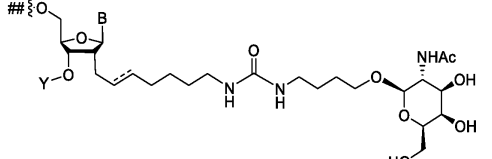
[0532]

C-154	
C-155	
C-156	
C-157	
C-158	

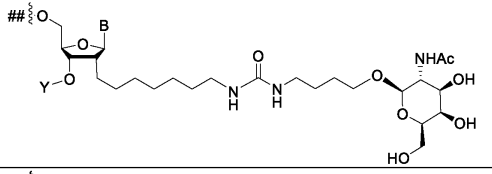
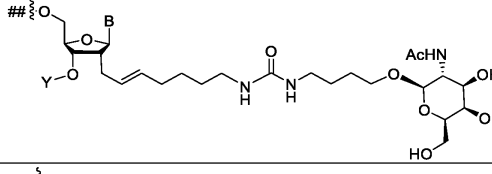
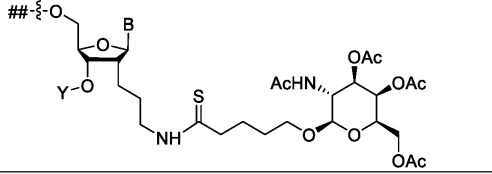
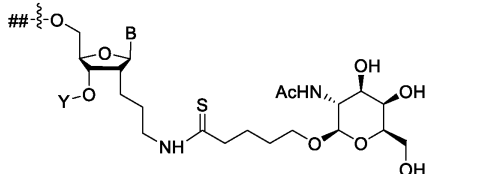
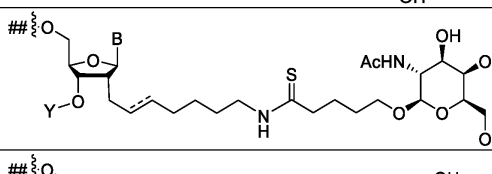
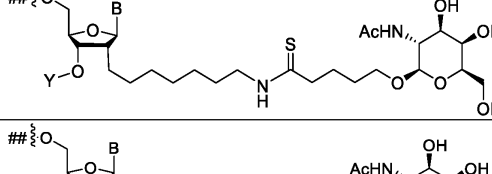
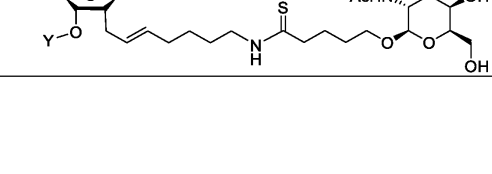
[0534]

C-167	
C-168	
C-169	
C-170	
C-171	

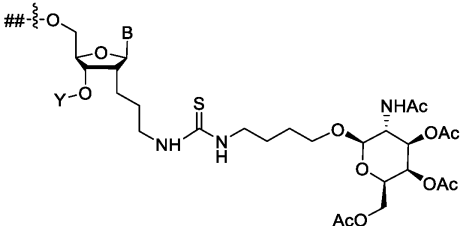
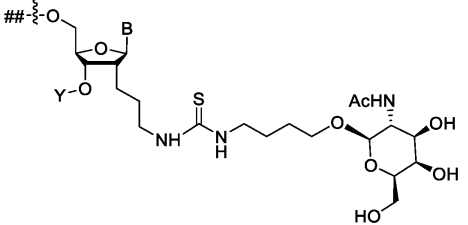
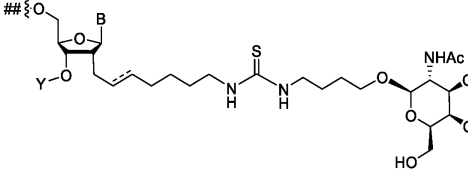
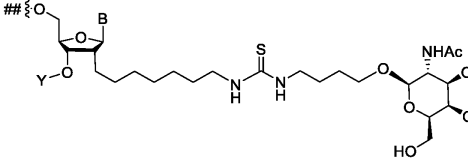
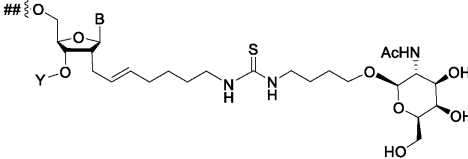
[0537]

C-172	
C-173	
C-174	
C-175	
C-176	
C-177	

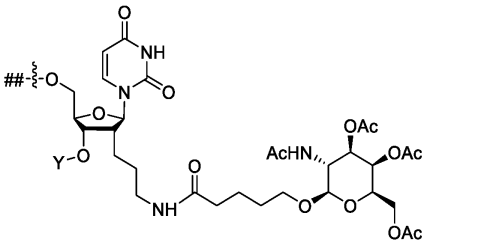
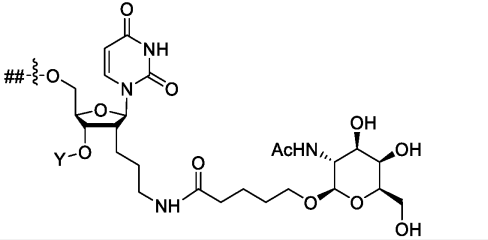
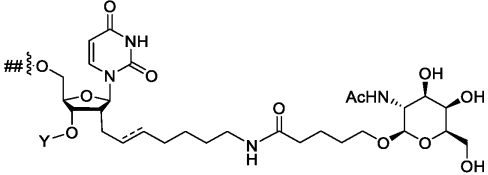
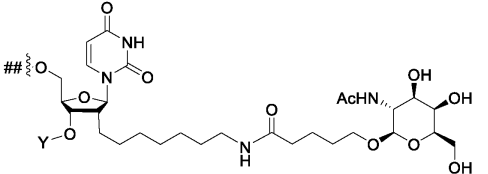
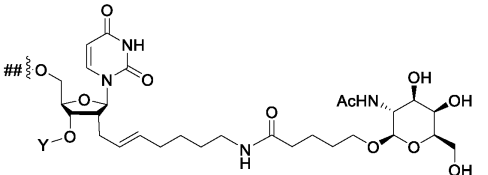
[0538]

C-178	
C-179	
C-180	
C-181	
C-182	
C-183	
C-184	

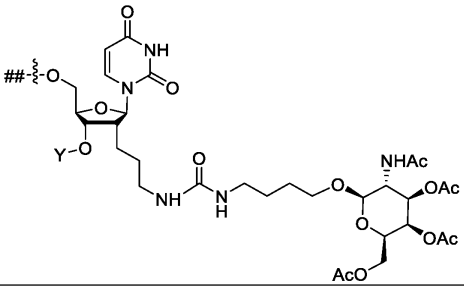
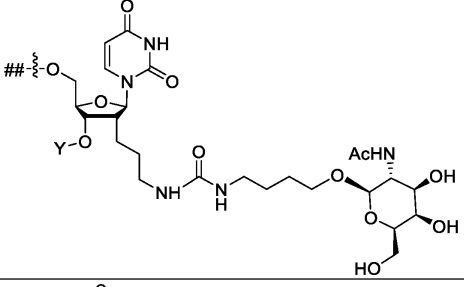
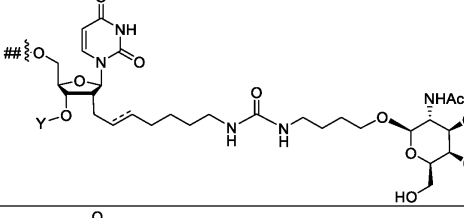
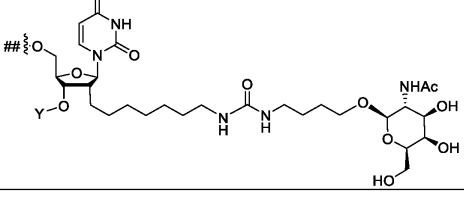
[0539]

C-185	
C-186	
C-187	
C-188	
C-189	

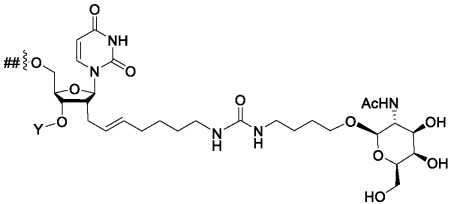
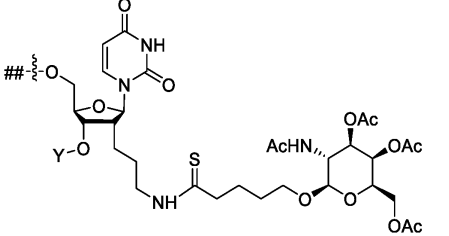
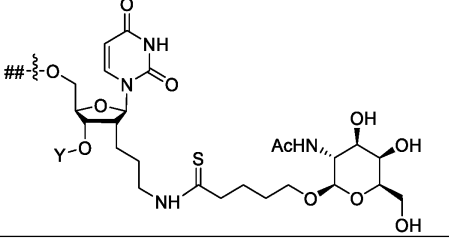
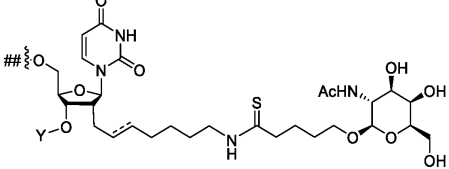
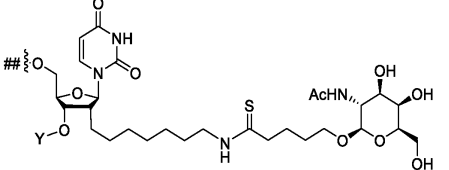
[0540]

C-190	
C-191	
C-192	
C-193	
C-194	

[0541]

C-195	
C-196	
C-197	
C-198	

[0542]

C-199	
C-200	
C-201	
C-202	
C-203	

[0543]

C-204	
C-205	
C-206	
C-207	
C-208	
C-209	

[0544]

[0545]

링커 단위

[0546]

본원에 사용된 "링커 단위" 또는 "링커 유닛"은 W, Y 및/또는 Z가 리간드 및/또는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된 링커 화합물에 상응하는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 본원에 기재된 # 또는 ##의 부착은 본원에 기재된 직접 또는 간접 부착이다.

[0547]

일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I)을 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체된다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 본원에 기재된 # 또는 ##의 부착은 본원에 기재된 직접 또는 간접 부착이다.

[0548]

일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I)을 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 본원에 기재된 # 또는 ##의 부착은 본원에 기재된 직접 또는 간접 부착이다.

[0549]

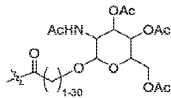
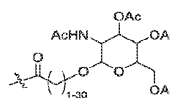
일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I)을 가지며, 여기서

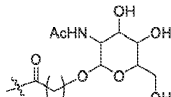
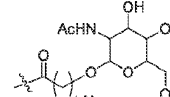
- [0550] W는 리간드에 대한 부착으로 대체되고;
- [0551] Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0552] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (II)를 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체된다.
- [0553] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (II)를 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0554] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (II)를 가지며, 여기서
- [0555] W는 리간드에 대한 부착으로 대체되고;
- [0556] Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0557] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I') 또는 (II')을 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체된다.
- [0558] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I') 또는 (II')을 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0559] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I-A) 또는 (II-A)를 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체된다.
- [0560] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I-A) 또는 (II-A)를 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0561] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I-A) 또는 (II-A)를 가지며, 여기서
- [0562] W는 리간드에 대한 부착으로 대체되고;
- [0563] Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0564] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I'-A) 또는 (II'-A)를 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체된다.
- [0565] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I'-A) 또는 (II'-A)를 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0566] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I'-A) 또는 (II'-A)를 가지며, 여기서
- [0567] W는 리간드에 대한 부착으로 대체되고;
- [0568] Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0569] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I-B) 또는 (II-B)를 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체된다.
- [0570] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I-B) 또는 (II-B)를 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0571] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I-B) 또는 (II-B)를 가지며, 여기서
- [0572] W는 리간드에 대한 부착으로 대체되고;
- [0573] Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0574] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I'-B) 또는 (II'-B)를 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체된다.
- [0575] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I'-B) 또는 (II'-B)를 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0576] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 화학식 (I'-B) 또는 (II'-B)를 가지며, 여기서
- [0577] W는 리간드에 대한 부착으로 대체되고;

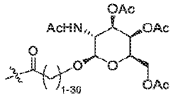
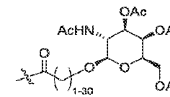
- [0578] Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체된다.
- [0579] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 본원에 기재된 링커 화합물이다.
- [0580] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0581] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0582] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 화학식 (I') 또는 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0583] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 화학식 (I-A) 또는 (II-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0584] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 화학식 (I'-A) 또는 (II'-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0585] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 화학식 (I-B) 또는 (II-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0586] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 화학식 (I'-B) 또는 (II'-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0587] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 부착 전에 표 L에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 화합물이다.
- [0588] 임의의 상기 실시양태에서, 예를 들어 본원에 기재된 # 또는 ##의 부착은 본원에 기재된 직접 또는 간접 부착이다.
- [0589] 리간드
- [0590] 본원에 사용된 용어 "리간드"는 핵산 작용제 (예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)에 공유 부착되는 경우에 표적 부위 (예를 들어, 표적 세포 또는 조직) 내로의 그의 진입을 매개할 수 있거나 또는 표적 부위로의 그의 전달을 용이하게 할 수 있는 모이어티를 지칭한다. 리간드는 링커 단위와 함께 본원에 기재된 바와 같은 스캐폴드를 형성하거나, 또는 1개 이상의 리간드는 1개 이상의 링커 단위 및 1개 이상의 핵산 작용제와 함께 본원에 기재된 바와 같은 접합체를 형성한다.
- [0591] 일부 실시양태에서, 리간드는 올리고뉴클레오타이드의 간 내로의 흡수를 지시할 수 있는 당 리간드 모이어티 (예를 들어, N-아세틸갈락토사민 (GalNAc))를 포함한다.
- [0592] 일부 실시양태에서, 리간드는 아시알로당단백질 수용체 (ASGPR)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 리간드는 (예를 들어, ASGPR을 통해) 간, 예컨대 간의 실질 세포에 결합한다.
- [0593] 적합한 리간드는 문헌 [Winkler (Ther. Deliv., 2013, 4(7): 791-809)], PCT 특허 출원 공개 번호 WO/2016/100401, WO/2012/089352, 및 WO/2009/082607, 및 미국 특허 출원 공개 번호 2009/0239814, 2012/0136042, 2013/0158824, 및 2009/0247608 (이들 각각은 참조로 포함됨)에 개시된 리간드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0594] 일부 실시양태에서, 리간드는 탄수화물 모이어티를 포함한다.
- [0595] 본원에 사용된 "탄수화물 모이어티"는 산소, 질소 또는 황 원자가 각각의 탄소 원자에 결합되어 있는, 각각 적어도 6개의 탄소 원자 (선형, 분지형 또는 시클릭일 수 있음)를 갖는 1개 이상의 모노사카라이드 단위를 포함하는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리사카라이드 또는 테트라사카라이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 약 4-9개의 모노사카라이드 단위를 함유하는 올리고사카라이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 폴리사카라이드 (예를 들어, 전분, 글리코젠, 셀룰로스 또는 폴리사카라이드 겔)를 포함한다.
- [0596] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리사카라이드 또는 테트라사카라이드를 포함한다.
- [0597] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 올리고사카라이드 (예를 들어, 약 4 내지 약 9개의 모노사카라이드 단

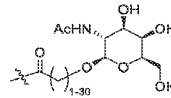
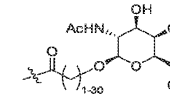
위를 함유함)를 포함한다.

- [0598] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 폴리사카라이드 (예를 들어, 전분, 글리코젠, 셀룰로스 또는 폴리사카라이드 겐)를 포함한다.
- [0599] 일부 실시양태에서, 리간드는 인간 아시알로당단백질 수용체 (ASGPR), 예를 들어 인간 아시알로당단백질 수용체 2 (ASGPR2)에 결합할 수 있다.
- [0600] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 당 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 당)을 포함한다.
- [0601] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 갈락토스 또는 그의 유도체 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 갈락토스 또는 그의 유도체)를 포함한다.
- [0602] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 N-아세틸갈락토사민 또는 그의 유도체 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 N-아세틸갈락토사민 또는 그의 유도체)를 포함한다.
- [0603] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 N-아세틸-D-갈락토실아민 또는 그의 유도체 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 N-아세틸-D-갈락토실아민 또는 그의 유도체)를 포함한다.
- [0604] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 N-아세틸갈락토사민 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 N-아세틸갈락토사민)을 포함한다.
- [0605] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 N-아세틸-D-갈락토실아민 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 N-아세틸-D-갈락토실아민)을 포함한다.
- [0606] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 만노스 또는 그의 유도체 (예를 들어, 만노스-6-포스페이트)를 포함한다.
- [0607] 일부 실시양태에서, 탄수화물 모이어티는 1개 이상의 당 (예를 들어, N-아세틸-D-갈락토실아민)을 링커 단위와 연결하는 연결 모이어티를 추가로 포함한다.
- [0608] 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 티오에테르 (예를 들어, 티오숙신이미드, 또는 그의 가수분해 유사체), 디설피드, 트리아졸, 포스포로티오에이트, 포스포디에스테르, 에스테르, 아미드, 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0609] 일부 실시양태에서, 연결 모이어티는 삼중안테나 연결 모이어티이다.
- [0610] 적합한 리간드는 PCT 출원 공개 번호 WO/2015/006740, WO/2016/100401, WO/2017/214112, WO/2018/039364 및 WO/2018/045317 (이들 각각은 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 리간드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0611] 일부 실시양태에서, 리간드는  (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 )을 포함한다.

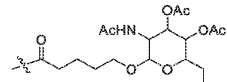
- [0612] 일부 실시양태에서, 리간드는  (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 )을 포함한다.

- [0613] 일부 실시양태에서, 리간드는  (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 )을 포함한다.

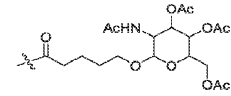
- [0614] 일부 실시양태에서, 리간드는  (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 )을 포함한다.

[0615]

일부 실시양태에서, 리간드는



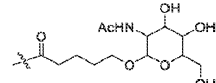
(예를 들어, 1, 2 또는 3개의



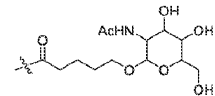
)을 포

[0616]

일부 실시양태에서, 리간드는



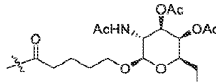
(예를 들어, 1, 2 또는 3개의



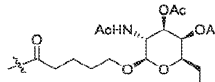
)을 포함

[0617]

일부 실시양태에서, 리간드는



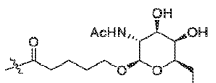
(예를 들어, 1, 2 또는 3개의



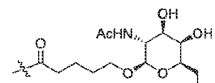
)을 포함

[0618]

일부 실시양태에서, 리간드는



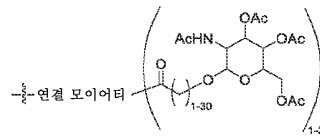
(예를 들어, 1, 2 또는 3개의



)을 포함하

[0619]

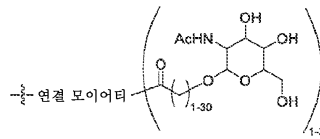
일부 실시양태에서, 리간드는



을 포함한다.

[0620]

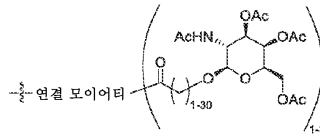
일부 실시양태에서, 리간드는



을 포함한다.

[0621]

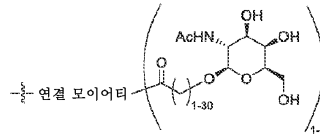
일부 실시양태에서, 리간드는



을 포함한다.

[0622]

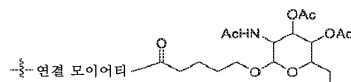
일부 실시양태에서, 리간드는



을 포함한다.

[0623]

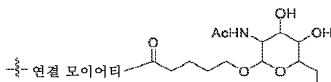
일부 실시양태에서, 리간드는



을 포함한다.

[0624]

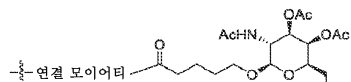
일부 실시양태에서, 리간드는



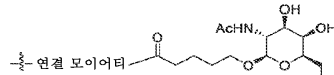
을 포함한다.

[0625]

일부 실시양태에서, 리간드는



을 포함한다.



- [0626] 일부 실시양태에서, 리간드는
- [0627] 일부 실시양태에서, 리간드는 지질 모이어티 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 지질 모이어티)를 포함한다.
- [0628] 일부 실시양태에서, 지질 모이어티는 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의) C_8 - C_{24} 지방산, 콜레스테롤, 비타민, 스테롤, 인지질 또는 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0629] 일부 실시양태에서, 리간드는 펩티드 모이어티 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 펩티드 모이어티)를 포함한다.
- [0630] 일부 실시양태에서, 펩티드 모이어티는 인테그린, 인슐린, 글루카곤-유사 펩티드, 또는 그의 임의의 조합 (예를 들어, 그 중 1, 2 또는 3개)을 포함한다.
- [0631] 일부 실시양태에서, 리간드는 항체 모이어티 (예를 들어, 트랜스페린)를 포함한다.
- [0632] 일부 실시양태에서, 리간드는 1, 2 또는 3개의 항체 모이어티 (예를 들어, 트랜스페린)를 포함한다.
- [0633] 일부 실시양태에서, 리간드는 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, 압타머 또는 CpG)를 포함한다.
- [0634] 일부 실시양태에서, 리간드는 1, 2 또는 3개의 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, 압타머 또는 CpG)를 포함한다.
- [0635] 일부 실시양태에서, 리간드는
- [0636] 1, 2 또는 3개의 당 (예를 들어, N-아세틸-D-갈락토실아민);
- [0637] 1, 2 또는 3개의 지질 모이어티;
- [0638] 1, 2 또는 3개의 펩티드 모이어티;
- [0639] 1, 2 또는 3개의 항체 모이어티;
- [0640] 1, 2 또는 3개의 올리고뉴클레오타이드; 또는
- [0641] 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0642] 핵산 작용제
- [0643] 일부 실시양태에서, 핵산 작용제는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0644] 일부 실시양태에서, 핵산 작용제 (예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)는 1개 이상의 포스페이트 기 또는 포스페이트 기의 1개 이상의 유사체를 포함한다.
- [0645] 일부 실시양태에서, 링커 단위는 핵산 작용제 내의 포스페이트 기 또는 포스페이트 기의 유사체를 통해 핵산 작용제 (예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)에 부착된다.
- [0646] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 1 내지 40개의 뉴클레오타이드, 10 내지 40개의 뉴클레오타이드, 12 내지 35개의 뉴클레오타이드, 15 내지 30개의 뉴클레오타이드, 18 내지 25개의 뉴클레오타이드, 또는 20 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0647] 일부 실시양태에서, 핵산 작용제는 RNA, DNA, 또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0648] 일부 실시양태에서, 핵산 작용제는 RNA를 포함한다.
- [0649] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 siRNA (예를 들어, 단일 가닥 siRNA (예를 들어, 헤어핀 단일 가닥 siRNA) 또는 이중 가닥 siRNA), 마이크로RNA, 항마이크로RNA, 마이크로RNA 모방체, 안타고미르, dsRNA, ssRNA, 압타머, 면역 자극성 올리고뉴클레오타이드, 디코이 올리고뉴클레오타이드, 스플라이스 변경 올리고뉴클레오타이드, 트리플렉스 형성 올리고뉴클레오타이드, G-퀴드플렉스, 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다.
- [0650] 일부 실시양태에서, 핵산 작용제는 이중 가닥 RNA (dsRNA)를 포함하며, 여기서 이중 가닥 RNA는 본원에 기재된 바와 같은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0651] 일부 실시양태에서, 핵산 작용제는 이중 가닥 siRNA (ds-siRNA)를 포함하며, 여기서 이중 가닥 siRNA는 본원에

기재된 바와 같은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다.

- [0652] 센스 가닥은 또한 패신저 가닥으로도 공지되어 있고, 용어 "센스 가닥" 및 "패신저 가닥"은 본원에서 상호교환 가능하게 사용되는 것으로 이해된다.
- [0653] 안티센스 가닥은 또한 가이드 가닥으로도 공지되어 있고, 용어 "안티센스 가닥" 및 "가이드 가닥"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 것으로 이해된다.
- [0654] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 iRNA이다.
- [0655] 용어 "iRNA"는 표적 유전자 (예를 들어, siRNA), 예를 들어 내인성 또는 병원체 표적 RNA의 발현을 하향 조절할 수 있는 RNA 작용제를 지칭한다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, iRNA는 표적 mRNA의 전사후 절단 (관련 기술분야에서 RNAi로 지칭됨), 또는 전사전 또는 번역전 메카니즘을 포함한 다수의 메카니즘 중 하나 이상에 의해 작용할 수 있다. iRNA는 단일 가닥을 포함할 수 있거나 또는 1개를 초과하는 가닥을 포함할 수 있고, 예를 들어, 이는 이중 가닥 iRNA일 수 있다. iRNA가 단일 가닥인 경우, 이는 1개 이상의 포스페이트 기 또는 포스페이트 기의 1개 이상의 유사체를 포함하는 5' 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, iRNA는 이중 가닥이다. 일부 실시양태에서, 이중 가닥 iRNA 중 하나 또는 둘 다의 가닥은 예를 들어 5' 변형으로 변형될 수 있다.
- [0656] iRNA는 일반적으로 표적 유전자에 대한 충분한 상동성의 영역을 포함하고, 뉴클레오티드의 측면에서 충분한 길이이고, 따라서 iRNA 또는 그의 단편은 표적 유전자의 하향 조절을 매개할 수 있다. iRNA는 표적 RNA에 적어도 부분적으로, 일부 실시양태에서는 완전히 상보적인 영역이거나 또는 이를 포함한다. iRNA와 표적 사이에 완벽한 상보성이 존재할 필요는 없지만, 상응성은 iRNA 또는 그의 절단 생성물이 예를 들어 표적 RNA, 예를 들어 mRNA의 RNAi 절단에 의해 서열 특이적 침묵을 지시하도록 하기에 충분할 수 있다.
- [0657] iRNA 내의 뉴클레오티드는 변형될 수 있다 (예를 들어, 1개 이상의 뉴클레오티드는 2'-F 또는 2'-OCH₃ 기를 포함할 수 있거나, 또는 뉴클레오티드 대용물일 수 있다). iRNA의 단일 가닥 또는 이중 가닥 영역은 변형될 수 있거나 또는 뉴클레오티드 대용물을 포함할 수 있으며, 예를 들어 헤어핀 구조의 쌍형성되지 않은 영역 또는 영역들, 예를 들어 2개의 상보적 영역을 연결하는 영역은 변형 또는 뉴클레오티드 대용물을 가질 수 있다. 예를 들어, 엑소뉴클레아제에 대해 iRNA의 1개 이상의 3'- 또는 5'-말단을 안정화시키기 위한 변형. 변형은 C3 (또는 C6, C7, C12) 아미노 링커, 티올 링커, 카르복실 링커, 비-뉴클레오티드 스페이서 (C3, C6, C9, C12, 무염기성, 트리에틸렌 글리콜, 헥사에틸렌 글리콜), 포스포르아미다이트로서 제공되고 또 다른 DMT-보호된 히드록실기를 갖는 특수 비오틴 또는 플루오레세인 시약을 포함할 수 있으며, 이는 RNA 합성 동안 다중 커플링을 가능하게 한다. 변형은 또한, 예를 들어 리보스 당의 2' OH 기에서의 변형의 사용, 예를 들어 리보뉴클레오티드 대신에 데옥시리보뉴클레오티드, 예를 들어 데옥시티미딘의 사용, 및 포스페이트 기에서의 변형, 예를 들어 포스포티오에이트 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상이한 가닥은 상이한 변형을 포함할 것이다.
- [0658] 일부 실시양태에서, 가닥은 iRNA가 분자의 한쪽 또는 양쪽 말단에 단일 가닥 또는 쌍형성되지 않은 영역을 포함하도록 선택된다. 이중 가닥 iRNA는 오버행, 예를 들어 1 또는 2개의 5' 또는 3' 오버행 (예를 들어, 적어도 2-3개의 뉴클레오티드의 3' 오버행)을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, iRNA는 각각의 말단에 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드 길이의 오버행, 예를 들어 3' 오버행을 갖는다. 오버행은 한 가닥이 다른 가닥보다 더 길거나 또는 동일한 길이의 두 가닥이 서로 엇갈림으로써 발생할 수 있다.
- [0659] 일부 실시양태에서, iRNA의 가닥 사이의 듀플렉스 영역에 대한 길이는 6 내지 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 듀플렉스 영역은 15 내지 30개, 가장 바람직하게는 18, 19, 20, 21, 22 및 23개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 듀플렉스 영역은 6 내지 20개의 뉴클레오티드, 가장 바람직하게는 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12개의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0660] 올리고뉴클레오티드는 미국 특허 공개 번호 2009/0239814, 2012/0136042, 2013/0158824, 또는 2009/0247608 (이들 각각은 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것일 수 있다.
- [0661] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 siRNA이다.
- [0662] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥 siRNA이다.
- [0663] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 이중 가닥 siRNA, 예를 들어 본원에 기재된 이중 가닥 siRNA이다.
- [0664] 본원에 사용된 "단일 가닥 siRNA"는 가닥내 쌍형성에 의해 형성된 듀플렉스 영역을 포함하는 단일 가닥으로 구

성된 siRNA이며, 예를 들어 이는 헤어핀 또는 팬-핸들 구조일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 단일 가닥 siRNA는 표적 분자에 대해 안티센스일 수 있다.

- [0665] 단일 가닥 siRNA는 RISC에 진입하여 표적 mRNA의 RISC 매개 절단에 참여할 수 있도록 충분히 길 수 있다. 단일 가닥 siRNA는 적어도 14개, 일부 실시양태에서는 적어도 15, 20, 25, 29, 35, 40, 또는 50개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이는 200, 100, 80, 60, 50, 40, 또는 30개 미만의 뉴클레오타이드 길이이다.
- [0666] 일부 실시양태에서, 단일 가닥 siRNA는 10 내지 40개의 뉴클레오타이드, 12 내지 35개의 뉴클레오타이드, 15 내지 30개의 뉴클레오타이드, 18 내지 25개의 뉴클레오타이드 또는 20 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 단일 가닥 siRNA는 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 단일 가닥 siRNA의 길이는 뉴클레오타이드 20, 21, 22 또는 23개이다.
- [0667] 헤어핀 siRNA는 적어도 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 뉴클레오타이드 쌍과 동등한 듀플렉스 영역을 가질 수 있다. 듀플렉스 영역은 200, 100 또는 50개 이하의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 듀플렉스 영역에 대한 범위는 15-30, 17 내지 23, 19 내지 23, 및 19 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이이다. 헤어핀은 단일 가닥 오버행 또는 말단 쌍형성되지 않은 영역을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 오버행은 2-3개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 오버행은 헤어핀의 센스 측에 있고, 일부 실시양태에서는 헤어핀의 안티센스 측에 있다.
- [0668] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 이중 가닥 siRNA이다.
- [0669] 본원에 사용된 "이중 가닥 siRNA"는 쇠간 혼성화가 듀플렉스 구조의 영역을 형성할 수 있는 1개 초과, 일부 경우에는 2개의 가닥을 포함하는 siRNA이다.
- [0670] 일부 실시양태에서, 이중 가닥 siRNA의 센스 가닥은 적어도 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 40 또는 60개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 이는 200, 100 또는 50개 이하의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 범위는 17 내지 25, 19 내지 23, 19 내지 21, 21 내지 23, 또는 20 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다.
- [0671] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 10 내지 40개의 뉴클레오타이드, 12 내지 35개의 뉴클레오타이드, 15 내지 30개의 뉴클레오타이드, 18 내지 25개의 뉴클레오타이드, 또는 20 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0672] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 18, 19, 20, 21 또는 22개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0673] 일부 실시양태에서, 이중 가닥 siRNA의 안티센스 가닥은 적어도 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 40 또는 60개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 이는 200, 100 또는 50개 이하의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 범위는 17 내지 25, 19 내지 23, 19 내지 21, 21 내지 23, 또는 20 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다.
- [0674] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 10 내지 40개의 뉴클레오타이드, 12 내지 35개의 뉴클레오타이드, 15 내지 30개의 뉴클레오타이드, 18 내지 25개의 뉴클레오타이드, 또는 20 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0675] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 20, 21, 22, 23 또는 24개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0676] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 18, 19, 20, 21 또는 22개의 뉴클레오타이드 길이를 갖고, 안티센스 가닥은 20, 21, 22, 23 또는 24개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0677] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 18개의 뉴클레오타이드 길이를 갖고, 안티센스 가닥은 20개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0678] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 19개의 뉴클레오타이드 길이를 갖고, 안티센스 가닥은 21개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0679] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 20개의 뉴클레오타이드 길이를 갖고, 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.

- [0680] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 21개의 뉴클레오타이드 길이를 갖고, 안티센스 가닥은 23개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0681] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 22개의 뉴클레오타이드 길이를 갖고, 안티센스 가닥은 24개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는다.
- [0682] 이중 가닥 siRNA의 이중 가닥 부분은 적어도 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 40 또는 60개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 이는 200, 100 또는 50개 이하의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 범위는 15 내지 30, 17 내지 23, 19 내지 23, 및 19 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다.
- [0683] 일부 실시양태에서, siRNA는 충분히 커서 내인성 분자, 예를 들어 다이서에 의해 절단되어 보다 작은 siRNA, 예를 들어 siRNA 작용제를 생성할 수 있다.
- [0684] 센스 및 안티센스 가닥은 이중 가닥 siRNA가 분자의 한쪽 또는 양쪽 말단에 단일 가닥 또는 쌍형성되지 않은 영역을 포함하도록 선택될 수 있다. 따라서, 이중-가닥 siRNA는 오버행, 예를 들어 1 또는 2개의 5' 또는 3' 오버행, 또는 1-3개의 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 함유하도록 쌍형성된 센스 및 안티센스 가닥을 함유할 수 있다. 오버행은 한 가닥이 다른 가닥보다 더 길거나 또는 동일한 길이의 두 가닥이 서로 엇갈림으로써 발생할 수 있다. 일부 실시양태는 적어도 1개의 3' 오버행을 가질 것이다. 일부 실시양태에서, siRNA 분자의 양쪽 말단은 3' 오버행을 가질 것이다. 일부 실시양태에서, 오버행은 2개의 뉴클레오타이드이다.
- [0685] 일부 실시양태에서, 듀플렉스 영역에 대한 길이는 15 내지 30개, 또는 18, 19, 20, 21, 22 및 23개의 뉴클레오타이드 길이, 예를 들어 상기 논의된 ssiRNA 범위이다. ssiRNA는 긴 dsRNA로부터의 천연 다이서 프로세싱된 생성물의 길이 및 구조와 유사할 수 있다. ssiRNA의 두 가닥이 부착되는, 예를 들어 공유 부착되는 실시양태가 또한 포함된다. 요구되는 이중 가닥 영역, 및 3' 오버행을 제공하는 헤어핀, 또는 다른 단일 가닥 구조가 또한 고려된다.
- [0686] 이중-가닥 siRNA 및 단일-가닥 siRNA를 비롯한 본원에 기재된 siRNA는 표적 RNA, 예를 들어 mRNA, 예를 들어 단백질을 코딩하는 유전자의 전사체의 침묵을 매개할 수 있다. 편의상, 상기 mRNA는 본원에서 침묵시킬 mRNA로도 언급된다. 이러한 유전자는 또한 표적 유전자로 지칭된다. 일반적으로, 침묵시킬 RNA는 내인성 유전자 또는 병원체 유전자이다. 또한, mRNA 이외의 RNA, 예를 들어 tRNA, 및 바이러스 RNA가 또한 표적화될 수 있다.
- [0687] 본원에 사용된 어구 "RNAi를 매개한다"는 표적 RNA를 서열 특이적 방식으로 침묵시키는 능력을 지칭한다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 침묵은 RNAi 기구 또는 과정 및 가이드 RNA, 예를 들어 21 내지 23개의 뉴클레오타이드의 ssiRNA를 사용하는 것으로 여겨진다.
- [0688] 일부 실시양태에서, siRNA는 표적 RNA, 예를 들어 표적 mRNA에 "충분히 상보적"이므로, siRNA는 표적 mRNA에 의해 코딩된 단백질의 생성을 침묵시킨다. 또 다른 실시양태에서, siRNA는 표적 RNA에 "정확하게 상보적"이며, 예를 들어 표적 RNA 및 siRNA는, 예를 들어 정확한 상보성 영역에서 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기 쌍만으로 제조된 하이브리드를 형성하도록 어닐링된다. "충분히 상보적인" 표적 RNA는 표적 RNA에 정확하게 상보적인 내부 영역 (예를 들어, 적어도 10개의 뉴클레오타이드)을 포함할 수 있다. 또한, 일부 실시양태에서, siRNA는 단일-뉴클레오타이드 차이를 특이적으로 구별한다. 이러한 경우에, 단일-뉴클레오타이드 차이의 영역에서 (예를 들어, 그의 7개의 뉴클레오타이드 이내에서) 정확한 상보성이 발견되는 경우에만 siRNA가 RNAi를 매개한다.
- [0689] 마이크로RNA: 마이크로 RNA (miRNA)는 식물 및 동물의 게놈에서 DNA로부터 전사되지만 단백질로 번역되지 않는 고도로 보존된 부류의 소형 RNA 분자이다. 프로세싱된 miRNA는 RNA-유도된 침묵 복합체 (RISC) 내로 혼입되는 단일 가닥 ~17-25개의 뉴클레오타이드 (nt) RNA 분자이고, 발생, 세포 증식, 아포토시스 및 분화의 주요 조절제로서 확인되었다. 이들은 특이적 mRNA의 3'-비번역 영역에 결합함으로써 유전자 발현의 조절에서 역할을 하는 것으로 여겨진다. RISC는 번역 억제, 전사체 절단, 또는 둘 다를 통해 유전자 발현의 하향-조절을 매개한다. RISC는 또한 광범위한 진핵생물의 핵에서의 전사 침묵에 연루된다.
- [0690] 지금까지 확인된 miRNA 서열의 수는 많고 증가하고 있으며, 그의 예시적인 예는, 예를 들어 문헌 ["miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature" Griffiths-Jones S, Grocock R J, van Dongen S, Bateman A, Enright A J. NAR, 2006, 34, Database Issue, D140-D144; "The microRNA Registry" Griffiths-Jones S. NAR, 2004, 32, Database Issue, D109-D111]에서 찾아볼 수 있다.
- [0691] 안티센스 올리고뉴클레오타이드: 일부 실시양태에서, 핵산은 표적 폴리뉴클레오타이드에 대해 지시된 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 용어 "안티센스 올리고뉴클레오타이드" 또는 간단히 "안티센스"는 표적화된 폴리뉴클레오타이드

드 서열에 상보적인 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 것을 의미한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 선택된 서열, 예를 들어 표적 유전자 mRNA에 상보적인 DNA 또는 RNA의 단일 가닥이다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 상보적 mRNA에 결합함으로써 유전자 발현을 억제하는 것으로 생각된다. 표적 mRNA에 대한 결합은 그에 대한 결합에 의해 상보적 mRNA 가닥의 번역을 방지함으로써, 또는 표적 mRNA의 분해를 유도함으로써 유전자 발현의 억제를 유도할 수 있다. 안티센스 DNA는 특이적인 상보적 (코딩 또는 비-코딩) RNA를 표적화하는 데 사용될 수 있다. 결합이 일어나면, 이러한 DNA/RNA 하이브리드는 효소 RNase H에 의해 분해될 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오타이드, 보다 바람직하게는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오타이드를 함유한다. 상기 용어는 또한 목적하는 표적 유전자에 정확하게 상보적이지 않을 수 있는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 따라서, 비-표적 특이적-활성이 안티센스에서 발견되는 경우, 또는 표적 서열과 하나 이상의 미스매치를 함유하는 안티센스 서열이 특정 용도에 가장 바람직한 경우가 고려된다.

[0692] 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 단백질 합성의 효과적이고 표적화된 억제제인 것으로 입증되었고, 결과적으로, 표적 유전자에 의한 단백질 합성을 특이적으로 억제하는 데 사용될 수 있다. 단백질 합성을 억제하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 효능은 잘 확립되어 있다. 예를 들어, 폴리갈락투로나제 및 무스카린 유형 2 아세틸콜린 수용체의 합성은 그의 각각의 mRNA 서열에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의해 억제된다 (미국 특허 번호 5,739,119 및 5,759,829 (이들 각각은 참조로 포함됨)). 추가로, 안티센스 억제의 예는 핵 단백질 시클린, 다중 약물 내성 유전자 (MDG1), ICAM-1, E-선택틴, STK-1, 선조체 GABAA 수용체 및 인간 EGF로 입증되었다 (문헌 [Jaskulski et al., Science. 1988 Jun. 10; 240(4858):1544-6; Vasanthakumar and Ahmed, Cancer Commun. 1989; 1(4):225-32; Peris et al., Brain Res Mol Brain Res. 1998 Jun. 15; 57(2):310-20]; 미국 특허 번호 5,801,154; 5,789,573; 5,718,709 및 5,610,288 (이들 각각은 참조로 포함됨)). 또한, 다양한 비정상적 세포 증식, 예를 들어 암을 억제하고 치료하는 데 사용될 수 있는 안티센스 구축물이 또한 기재되었다 (미국 특허 번호 5,747,470; 5,591,317 및 5,783,683, 이들 각각은 참조로 포함됨).

[0693] 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 임의의 폴리뉴클레오타이드 서열을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 생산하도록 용이하게 적합화될 수 있다. 주어진 표적 서열에 특이적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드 서열의 선택은 선택된 표적 서열의 분석 및 2차 구조, Tm, 결합 에너지 및 상대 안정성의 결정에 기초한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 숙주 세포에서 표적 mRNA에 대한 특이적 결합을 감소시키거나 억제할 이량체, 헤어핀, 또는 다른 2차 구조를 형성하는 그의 상대적인 불능을 기초로 하여 선택될 수 있다. mRNA의 매우 바람직한 표적 영역은 AUG 번역 개시 코돈 또는 그 근처의 영역 및 mRNA의 5' 영역에 실질적으로 상보적인 서열을 포함한다. 이들 2차 구조 분석 및 표적 부위 선택 고려사항은, 예를 들어 올리고 프라이머 분석 소프트웨어 (몰레큘라 바이올로지 인사이트((Molecular Biology Insight))의 v.4 및/또는 BLASTN 2.0.5 알고리즘 소프트웨어 (문헌 [Altschul et al., Nucleic Acids Res. 1997, 25(17):3389-402])를 사용하여 수행될 수 있다.

[0694] 안타고미르: 안타고미르는 RNase 보호 및 약리학적 특성, 예컨대 증진된 조직 및 세포 흡수를 위한 다양한 변형을 보유하는 RNA-유사 올리고뉴클레오타이드이다. 이들은, 예를 들어 당의 완전한 2'-O-메틸화, 포스포로티오에이트 백본, 및 예를 들어 3'-말단의 콜레스테롤-모이어티에 의해 정상 RNA와 상이하다. 안타고미르는 안타고미르 및 내인성 miRNA를 포함하는 듀플렉스를 형성함으로써 내인성 miRNA를 효율적으로 침묵시켜 miRNA-유도된 유전자 침묵을 방지하는 데 사용될 수 있다. 안타고미르-매개 miRNA 침묵의 예는 문헌 [Kruzfeldt et al., Nature, 2005, 438: 685-689]에 기재된 miR-122의 침묵이며, 이는 명백하게 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 안타고미르 RNA는 표준 고체 상 올리고뉴클레오타이드 합성 프로토콜을 사용하여 합성될 수 있다. 미국 특허 출원 공개 번호 2007/0123482 및 2007/0213292 (이들 각각은 본원에 참조로 포함됨)를 참조한다.

[0695] 안타고미르는 리간드-접합된 단량체 서브유닛 및 올리고뉴클레오타이드 합성을 위한 단량체를 포함할 수 있다. 예시적인 단량체는 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0107325에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 참조로 포함된다. 안타고미르는 WO 2004/080406 (이는 그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 ZXY 구조를 가질 수 있다. 안타고미르는 양친매성 모이어티와 복합체화될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드 작용제와 함께 사용하기 위한 예시적인 양친매성 모이어티는 WO 2004/080406에 기재되어 있고, 이는 그 전문이 참조로 포함된다.

[0696] 압타머: 압타머는 관심있는 특정 분자에 높은 친화도 및 특이성으로 결합하는 핵산 또는 펩티드 분자이다 (문헌 [Tuerk and Gold, Science 249:505 (1990); Ellington and Szostak, Nature 346:818 (1990)]; 각각 그 전문이 참조로 포함됨)). DNA 또는 RNA 압타머는 큰 단백질로부터의 많은 상이한 실체를 유기 소분자에 결합시켜 성공적으로 생산되었다. 문헌 [Eaton, Curr. Opin. Chem. Biol. 1:10-16 (1997), Famulok, Curr. Opin. Struct. Biol. 9:324-9 (1999)] 및 [Hermann and Patel, Science 287:820-5 (2000)]을 참조하며, 이들 각각은 그 전문

이 참조로 포함된다. 압타머는 RNA 또는 DNA 기반일 수 있고, 리보스위치를 포함할 수 있다. 리보스위치는 소형 표적 분자에 직접적으로 결합할 수 있고, 표적의 결합이 유전자의 활성화에 영향을 미치는 mRNA 분자의 일부이다. 따라서, 리보스위치를 함유하는 mRNA는 그의 표적 분자의 존재 또는 부재에 따라 그 자체의 활성을 조정하는 데 직접 관여한다. 일반적으로, 압타머는 다양한 분자 표적, 예컨대 소분자, 단백질, 핵산, 및 심지어 세포, 조직 및 유기체에 결합하도록 반복된 라운드의 시험관내 선택 또는 동등하게 SELEX (지수적 풍부화에 의한 리간드의 체계적 진화)를 통해 조작된다. 압타머는 합성, 재조합 및 정제 방법을 비롯한 임의의 공지된 방법에 의해 제조될 수 있고, 단독으로 또는 동일한 표적에 특이적인 다른 압타머와 조합되어 사용될 수 있다. 추가로, 본원에 보다 충분히 기재된 바와 같이, 용어 "압타머"는 구체적으로 2개 이상의 공지된 압타머를 주어진 표적과 비교하는 것으로부터 유래된 컨센서스 서열을 함유하는 "2차 압타머"를 포함한다.

[0697] 리보자임: 또 다른 실시양태에 따르면, 핵산-지질 입자는 리보자임과 회합된다. 리보자임은 엔도뉴클레아제 활성을 보유하는 특이적 촉매 도메인을 갖는 RNA 분자 복합체이다 (문헌 [Kim and Cech, Proc Natl Acad Sci USA. 1987 December; 84(24):8788-92; Forster and Symons, Cell. 1987 Apr. 24; 49(2):211-20]). 예를 들어, 다수의 리보자임은 포스포에스테르 전달 반응을 고도의 특이성으로 가속화하고, 종종 올리고뉴클레오타이드 기질 내의 여러 포스포에스테르 중 하나만을 절단한다 (문헌 [Cech et al., Cell. 1981 December; 27(3 Pt 2):487-96; Michel and Westhof, J Mol Biol. 1990 Dec. 5; 216(3):585-610; Reinhold-Hurek and Shub, Nature. 1992 May 14; 357(6374):173-6]). 이 특이성은 기질이 화학 반응 전에 리보자임의 내부 가이드 서열 ("IGS")에 특이적 염기-쌍형성 상호작용을 통해 결합하여야 하는 요구에 기인하였다.

[0698] 적어도 6종의 기본 품종의 자연 발생 효소 RNA가 현재 공지되어 있다. 각각은 생리학적 조건 하에 트랜스로 RNA 포스포디에스테르 결합의 가수분해를 촉매할 수 있다 (따라서 다른 RNA 분자를 절단할 수 있음). 일반적으로, 효소 핵산은 먼저 표적 RNA에 결합함으로써 작용한다. 이러한 결합은 표적 RNA를 절단하는 작용을 하는 분자의 효소 부분에 매우 근접하게 유지되는 효소 핵산의 표적 결합 부분을 통해 발생한다. 따라서, 효소 핵산은 먼저 상보적 염기-쌍형성을 통해 표적 RNA를 인식하고, 이어서 그에 결합하며, 일단 정확한 부위에 결합되면, 효소적으로 작용하여 표적 RNA를 절단한다. 이러한 표적 RNA의 전략적 절단은 코딩된 단백질의 합성을 지시하는 그의 능력을 파괴할 것이다. 효소 핵산이 그의 RNA 표적에 결합하여 절단한 후, 이는 그 RNA로부터 방출되어 또 다른 표적을 검색하고, 새로운 표적에 반복적으로 결합하여 절단할 수 있다.

[0699] 효소 핵산 분자는 예를 들어 해머헤드, 헤어핀, δ 형 간염 바이러스, I군 인트론 또는 RNaseP RNA (RNA 가이드 서열과 회합됨) 또는 뉴로스포라 VS RNA 모티프에서 형성될 수 있다. 해머헤드 모티프의 구체적인 예는 문헌 [Rossi et al. Nucleic Acids Res. 1992 Sep. 11; 20(17):4559-65]에 기재되어 있다. 헤어핀 모티프의 예는 문헌 [Hampel et al. (Eur. Pat. Appl. Publ. No. EP 0360257), Hampel and Tritz, Biochemistry 1989 Jun. 13; 28(12):4929-33; Hampel et al., Nucleic Acids Res. 1990 Jan. 25; 18(2):299-304] 및 미국 특허 번호 5,631,359에 기재되어 있다. δ 형 간염 바이러스 모티프의 예는 문헌 [Perrotta and Been, Biochemistry. 1992 Dec. 1; 31(47):11843-52]; RNaseP 모티프의 예는 문헌 [Guerrier-Takada et al., Cell. 1983 December; 35(3 Pt 2):849-57]; 뉴로스포라 VS RNA 리보자임 모티프는 콜린스 (문헌 [Saville and Collins, Cell. 1990 May 18; 61(4):685-96; Saville and Collins, Proc Natl Acad Sci USA. 1991 Oct. 1; 88(19):8826-30; Collins and Olive, Biochemistry. 1993 Mar. 23; 32(11):2795-9])에 기재되어 있고; 및 그룹 I 인트론의 예는 미국 특허 번호 4,987,071에 기재되어 있다. 사용된 효소 핵산 분자의 중요한 특징은 이들이 표적 유전자 DNA 또는 RNA 영역 중 하나 이상에 상보적인 특이적 기질 결합 부위를 갖고, 이들이 분자에 RNA 절단 활성을 부여하는 기질 결합 부위 내에 또는 그 주위에 뉴클레오타이드 서열을 갖는다는 것이다. 따라서, 리보자임 구축물은 본원에 언급된 특정 모티프로 제한될 필요는 없다.

[0700] 임의의 폴리뉴클레오타이드 서열에 표적화된 리보자임을 생산하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 리보자임은 각각 본원에 구체적으로 참조로 포함된 국제 특허 출원 공개 번호 WO 93/23569 및 WO 94/02595에 기재된 바와 같이 설계될 수 있고, 본원에 기재된 바와 같이 시험관내 및 생체내 시험되도록 합성될 수 있다.

[0701] 리보자임 활성은 리보자임 결합 야암의 길이를 변경시키거나, 또는 혈청 리보뉴클레아제에 의한 분해를 방지하는 변형 (예를 들어, 효소적 RNA 분자의 당 모이어티에 대해 이루어질 수 있는 다양한 화학적 변형을 기재하고 있는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 92/07065, WO 93/15187, 및 WO 91/03162; 유럽 특허 출원 공개 번호 92110298.4; 미국 특허 번호 5,334,711; 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 94/13688 참조), 세포에서의 효능을 증진시키는 변형, 및 RNA 합성 시간을 단축시키고 화학적 요건을 감소시키기 위한 줄기 II 염기의 제거를 이용하여 리보자임을 화학적으로 합성함으로써 최적화될 수 있다.

- [0702] 면역자극성 올리고뉴클레오타이드: 지질 입자와 회합된 핵산은 포유동물 또는 다른 환자에게 투여될 때 면역 반응을 유도할 수 있는 면역자극성 올리고뉴클레오타이드 (ISS; 단일- 또는 이중-가닥)를 비롯하여 면역자극성일 수 있다. ISS는, 예를 들어, 헤어핀 2차 구조를 초래하는 특정 팔린드롬 (문헌 [Yamamoto S., et al. (1992) J. Immunol. 148: 4072-4076] 참조, 이는 그 전문이 참조로 포함됨), 또는 CpG 모티프, 뿐만 아니라 다른 공지된 ISS 특색 (예컨대 다중-G 도메인, WO 96/11266 참조, 이는 그 전문이 참조로 포함됨)을 포함한다.
- [0703] 면역 반응은 선천성 또는 적응성 면역 반응일 수 있다. 면역계는 보다 선천성 면역계, 및 척추동물의 후천성 적응 면역계로 나누어지고, 후자는 체액성 세포 성분으로 추가로 나누어진다. 일부 실시양태에서, 면역 반응은 점막일 수 있다.
- [0704] 일부 실시양태에서, 면역자극성 핵산은 지질 입자와 조합되어 투여될 때만 면역자극성이고, 그의 "유리 형태"로 투여될 때 면역자극성이 아니다. 상기 올리고뉴클레오타이드는 면역자극성인 것으로 간주된다.
- [0705] 면역자극성 핵산은 면역 반응을 유발하기 위해 표적 폴리뉴클레오타이드에 특이적으로 결합하여 그의 발현을 감소시킬 필요가 없는 경우에 비-서열 특이적인 것으로 간주된다. 따라서, 특정 면역자극 핵산은 자연 발생 유전자 또는 mRNA의 영역에 상응하는 서열을 포함할 수 있지만, 이들은 여전히 비-서열 특이적 면역자극 핵산으로 간주될 수 있다.
- [0706] 일부 실시양태에서, 면역자극성 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드는 적어도 1개의 CpG 디뉴클레오타이드를 포함한다. 올리고뉴클레오타이드 또는 CpG 디뉴클레오타이드는 비메틸화 또는 메틸화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 면역자극성 핵산은 메틸화된 시토신을 갖는 적어도 1개의 CpG 디뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 단일 CpG 디뉴클레오타이드를 포함하며, 여기서 상기 CpG 디뉴클레오타이드 내의 시토신은 메틸화된다. 대안적 실시양태에서, 핵산은 적어도 2개의 CpG 디뉴클레오타이드를 포함하며, 여기서 CpG 디뉴클레오타이드 내의 적어도 1개의 시토신은 메틸화된다. 추가 실시양태에서, 서열에 존재하는 CpG 디뉴클레오타이드 내의 각각의 시토신은 메틸화된다. 또 다른 실시양태에서, 핵산은 복수개의 CpG 디뉴클레오타이드를 포함하며, 여기서 상기 CpG 디뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 메틸화 시토신을 포함한다.
- [0707] 링커 단위, 핵산 작용제 및 리간드 사이의 부착
- [0708] 일부 실시양태에서, 링커 단위와 핵산 작용제 사이의 부착은 결합이다.
- [0709] 일부 실시양태에서, 링커 단위와 핵산 작용제 사이의 부착은 모이어티 (예를 들어, 절단가능한 기를 포함하는 모이어티)이다.
- [0710] 일부 실시양태에서, 링커 단위와 리간드 사이의 부착은 결합이다.
- [0711] 일부 실시양태에서, 링커 단위와 리간드 사이의 부착은 모이어티 (예를 들어, 절단가능한 기를 포함하는 모이어티)이다.
- [0712] 일부 실시양태에서, 링커 단위와 리간드 사이의 부착은 링커 단위에 연결된 -C(=O)-를 포함한다.
- [0713] 기는 절단성 또는 비-절단성일 수 있다. 적합한 기는, 예를 들어 -NR-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂NH- 또는 원자의 쇄, 예컨대 비제한적으로 알킬렌, 알케닐렌 알키닐렌 아릴알킬렌 아릴알케닐렌 아릴알키닐렌 헤테로아릴알킬렌 헤테로아릴알케닐렌 헤테로아릴알키닐렌 헤테로시클릴알킬렌 헤테로시클릴알케닐렌 헤테로시클릴알키닐렌 아릴렌 헤테로아릴렌 헤테로시클릴렌 시클로알킬렌 시클로알케닐렌 알킬아릴알킬렌 알킬아릴알케닐렌 알킬아릴알키닐렌 알케닐아릴알킬렌 알케닐아릴알케닐렌 알케닐아릴알키닐렌 알키닐아릴알킬렌 알키닐아릴알케닐렌 알키닐아릴알키닐렌 알킬헤테로아릴알킬렌 알킬헤테로아릴알케닐렌 알킬헤테로아릴알키닐렌 알케닐헤테로아릴알킬렌 알케닐헤테로아릴알케닐렌 알케닐헤테로아릴알키닐렌 알키닐헤테로아릴알킬렌 알키닐헤테로아릴알케닐렌 알킬헤테로시클릴알킬렌 알킬헤테로시클릴알케닐렌 알킬헤테로시클릴알키닐렌 알케닐헤테로시클릴알킬렌 알케닐헤테로시클릴알케닐렌 알케닐헤테로시클릴알키닐렌 알키닐헤테로시클릴알킬렌 알키닐헤테로시클릴알케닐렌 알키닐헤테로시클릴알키닐렌 알킬아릴렌 알케닐아릴렌 알키닐아릴렌 알킬헤테로아릴렌 알케닐헤테로아릴렌 알키닐헤테로아릴렌 (이들 각각은 치환 또는 비치환될 수 있음)을 포함하고, 여기서 1개 이상의 메틸렌은 -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NR-, -C(=O)-, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭에 의해 개재 또는 종결될 수 있고, 여기서 R은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다.

- [0714] 절단가능한 기는 세포 외부에서 충분히 안정하지만, 표적 세포 내로의 진입 시 절단되어 기가 함께 보유하고 있는 2개의 부분을 방출하는 기이다. 바람직한 실시양태에서, 절단가능한 기는 대상체의 혈액에서 또는 제2 참조 조건 (예를 들어, 혈액 또는 혈청에서 발견되는 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있음) 하에서보다, 표적 세포에서 또는 제1 참조 조건 (예를 들어, 세포내 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있음) 하에서 적어도 10배 이상, 바람직하게는 적어도 100배 더 빠르게 절단된다.
- [0715] 절단가능한 기는 절단제, 예를 들어 pH, 산화환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 감수성이다. 일반적으로, 절단제는 혈청 또는 혈액에서보다 세포 내부에서 더 보편적이거나 또는 더 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 이러한 분해제의 예는 특정한 기질에 대해 선택되거나 또는 기질 특이성을 갖지 않는 산화환원제, 예를 들어 환원에 의해 산화환원 절단가능한 기를 분해할 수 있는, 세포에 존재하는 산화 또는 환원 효소 또는 환원제, 예컨대 메르캡탄; 에스테라제; 엔도솜 또는 산성 환경을 생성할 수 있는 작용제, 예를 들어 5 이하의 pH를 생성하는 것; 일반적인 산으로서 작용함으로써 산 절단가능한 기를 가수분해 또는 분해할 수 있는 효소, 펩티다제 (기질 특이적일 수 있음), 및 포스파타제를 포함한다.
- [0716] 절단가능한 기, 예컨대 디설피드 결합은 pH에 감수성일 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4인 반면, 평균 세포내 pH는 약 7.1-7.3의 범위로 약간 더 낮다. 엔도솜은 5.5-6.0 범위의 더욱 산성인 pH를 갖고, 리소솜은 약 5.0의 훨씬 더 산성인 pH를 갖는다. 일부 링커는 바람직한 pH에서 절단됨으로써 세포 내부의 리간드로부터 또는 세포의 원하는 구획으로 양이온성 지질을 방출하는 절단가능한 기를 가지게 된다.
- [0717] 접합체는 특정한 효소에 의해 절단될 수 있는 절단가능한 기를 포함할 수 있다. 접합체에 혼입된 절단가능한 기의 유형은 표적화될 세포에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 간 표적화 리간드는 에스테르 기를 포함하는 화학적 모이어터를 통해 양이온성 지질에 부착될 수 있다. 간 세포는 에스테라제가 풍부하고, 따라서 기는 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형에서보다 간 세포에서 더 효율적으로 절단될 것이다. 에스테라제가 풍부한 다른 세포-유형은 폐, 신장 피질 및 고환의 세포를 포함한다.
- [0718] 펩티드 결합을 함유하는 커플링 기는 펩티다제가 풍부한 세포 유형, 예컨대 간 세포 및 활막세포를 표적화하는 경우에 사용될 수 있다.
- [0719] 일반적으로, 후보 절단가능한 기의 적합성은 후보 기를 절단하는 분해제 (또는 상태)의 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 또한, 혈액에서 또는 다른 비-표적 조직과 접촉할 때 절단에 저항하는 능력에 대해 후보 절단가능한 기를 시험하는 것이 바람직할 것이다. 따라서, 제1 조건 및 제2 조건 사이의 절단에 대한 상대적 감수성을 결정할 수 있으며, 여기서 제1 조건은 표적 세포에서의 절단을 나타내도록 선택되고, 제2 조건은 다른 조직 또는 생물학적 유체, 예를 들어 혈액 또는 혈청에서의 절단을 나타내도록 선택된다. 평가는 무세포 시스템, 세포, 세포 배양물, 기관 또는 조직 배양물, 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 무세포 또는 배양 조건에서 초기 평가를 수행하고 전체 동물에서 추가의 평가에 의해 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 유용한 후보 화합물은 세포에서 (또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에) 혈액 또는 혈청 (또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건)에 비교하여 적어도 2, 4, 10 또는 100배 더 빠르게 절단된다.
- [0720] 산화환원 절단가능한 기. 절단가능한 기의 한 부류는 환원 또는 산화 시 절단되는 산화환원 절단가능한 기이다. 환원적으로 절단가능한 기의 예는 디설피드 연결기 (-S-S-)이다. 후보 절단가능한 기가 적합한 "환원적으로 절단가능한 연결기"인지, 또는 예를 들어 특정한 iRNA 모이어터 및 특정한 표적화제와 함께 사용하기에 적합한지를 결정하기 위해, 본원에 기재된 방법을 고려해 볼 수 있다. 예를 들어, 후보는 세포, 예를 들어 표적 세포에서 관찰될 절단 속도를 모방하는 관련 기술분야에 공지된 시약을 사용하여 디티오프레이톨 (DTT) 또는 다른 환원제와 함께 인큐베이션함으로써 평가될 수 있다. 후보는 또한 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택된 조건 하에 평가될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 후보 화합물은 혈액에서 최대 10%만큼 절단된다. 바람직한 실시양태에서, 유용한 후보 화합물은 세포에서 (또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에) 혈액 (또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건)에 비교하여 적어도 2, 4, 10 또는 100배 더 빠르게 분해된다. 후보 화합물의 절단 속도는 세포내 배지를 모방하도록 선택된 조건 하에 표준 효소 동역학 검정을 사용하여 결정될 수 있고, 세포외 배지를 모방하도록 선택된 조건과 비교될 수 있다.
- [0721] 포스페이트-기반 절단가능한 기. 포스페이트-기반 절단가능한 기는 포스페이트 기를 분해하거나 가수분해하는 작용제에 의해 절단된다. 세포에서 포스페이트 기를 절단하는 작용제의 예는 세포 내의 효소, 예컨대 포스파타제이다. 일부 실시양태에서, 포스페이트-기반 연결기는 $-O-P(=O)(OR^k)-O-$, $-O-P(=S)(OR^k)-O-$, $-O-P(=S)(SR^k)-$

O-, -S-P(=O)(OR^k)-O-, -O-P(=O)(OR^k)-S-, -S-P(=O)(OR^k)-S-, -O-P(=S)(OR^k)-S-, -S-P(=S)(OR^k)-O-, -O-P(=O)(R^k)-O-, -O-P(=S)(R^k)-O-, -S-P(=O)(R^k)-O-, -S-P(=S)(R^k)-O-, -S-P(=O)(R^k)-S-, 또는 -O-P(=S)(R^k)-S-이다. 일부 실시양태에서, 포스페이트-기반 연결기는 -O-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=S)(OH)-O-, -O-P(=S)(SH)-O-, -S-P(=O)(OH)-O-, -O-P(=O)(OH)-S-, -S-P(=O)(OH)-S-, -O-P(=S)(OH)-S-, -S-P(=S)(OH)-O-, -O-P(=O)(H)-O-, -O-P(=S)(H)-O-, -S-P(=O)(H)-O-, -S-P(=S)(H)-O-, -S-P(=O)(H)-S- 또는 -O-P(=S)(H)-S-이다. 일부 실시양태에서, 포스페이트-기반 연결기는 -O-P(=O)(OH)-O-이다.

[0722] 산 절단가능한 기. 산 절단가능한 기는 산성 조건 하에 절단되는 연결기이다. 바람직한 실시양태에서, 산 절단가능한 기는 약 6.5 이하 (예를 들어, 약 6.0, 5.5, 5.0 이하)의 pH를 갖는 산성 환경에서, 또는 일반적 산으로서 작용할 수 있는 효소와 같은 작용제에 의해 절단된다. 세포에서, 특이적 저 pH 소기관, 예컨대 엔도솜 및 리소솜은 산 절단가능한 연결기에 대한 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 절단가능한 기의 예는 히드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 산 절단가능한 기는 화학식 -C=NN-, C(O)O 또는 -OC(O)를 가질 수 있다. 바람직한 실시양태는 에스테르의 산소 (알콕시 기)에 부착된 탄소가 아릴 기, 치환된 알킬 기, 또는 3급 알킬 기, 예컨대 디메틸 펜틸 또는 t-부틸인 경우이다. 이들 후보는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0723] 에스테르-기반 절단가능한 기. 에스테르-기반 절단가능한 기는 세포에서 효소, 예컨대 에스테라제 및 아미다제에 의해 절단된다. 에스테르-기반 절단가능한 기의 예는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기의 에스테르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 에스테르 절단가능한 연결기는 화학식 -C(O)O- 또는 -OC(O)-를 갖는다. 이들 후보는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0724] 펩티드-기반 절단가능한 기. 펩티드-기반 절단가능한 기는 세포에서 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단된다. 펩티드-기반 절단가능한 기는 올리고펩티드 (예를 들어, 디펩티드, 트리펩티드 등) 및 폴리펩티드를 생성하는 아미노산 사이에 형성된 펩티드 결합이다. 펩티드-기반 절단가능한 기는 아미드 기 (-C(O)NH-)를 포함하지 않는다. 아미드 기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사이에 형성될 수 있다. 펩티드 결합은 펩티드 및 단백질을 생성하기 위해 아미노산 사이에 형성된 특별한 유형의 아미드 결합이다. 펩티드 기반 절단 기는 일반적으로 펩티드 및 단백질을 생성하는 아미노산 사이에 형성된 펩티드 결합 (즉, 아미드 결합)으로 제한되고, 전체 아미드 관능기를 포함하지 않는다. 펩티드-기반 절단가능한 연결기는 화학식 -NHCHR^AC(O)NHCHR^BC(O)-를 가지며, 여기서 R^A 및 R^B는 2개의 인접한 아미노산의 R 기이다. 이들 후보는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 본원에 사용된 "탄수화물"은 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자를 갖는 적어도 6개의 탄소 원자 (선형, 분지형 또는 시클릭일 수 있음)를 갖는 1개 이상의 모노사카라이드 단위로 구성된 탄수화물 그 자체인 화합물; 또는 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자를 갖는 적어도 6개의 탄소 원자 (선형, 분지형 또는 시클릭일 수 있음)를 각각 갖는 1개 이상의 모노사카라이드 단위로 구성된 탄수화물 모이어티를 그의 일부로서 갖는 화합물을 지칭한다. 대표적인 탄수화물은 당 (약 4-9개의 모노사카라이드 단위를 함유하는 모노-, 디-, 트리- 및 올리고사카라이드), 및 폴리사카라이드, 예컨대 전분, 글리코젠, 셀룰로스 및 폴리사카라이드 검을 포함한다. 구체적인 모노사카라이드에는 C₅ 및 상기 (바람직하게는 C₅-C₈) 당이 포함되고; 디- 및 트리사카라이드에는 2개 또는 3개의 모노사카라이드 단위 (바람직하게는 C₅-C₈)가 있는 당이 포함된다.

[0725] 합성 방법

[0726] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0727] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법에 의해 수득가능한 또는 수득된 화합물을 제공한다.

[0728] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법에 사용하기에 적합한 본원에 기재된 바와 같은 중간체를 제공한다.

[0729] 본 개시내용의 화합물은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 기술에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물의 특정 제조 방법은 첨부된 실시예에 추가로 기재되어 있다.

[0730] 본원에 기재된 합성 방법의 기재 및 출발 물질을 제조하는 데 사용되는 임의의 언급된 합성 방법에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 관련 기술분야

의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

- [0731] 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 이용되는 시약 및 반응 조건과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다.
- [0732] 본원에 정의된 방법에서 본 개시내용의 화합물의 합성 동안, 또는 특정 출발 물질의 합성 동안, 그의 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위해 특정 치환기를 보호하는 것이 바람직할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 통상의 화학자는 이러한 보호가 요구되는 경우, 및 이러한 보호기가 어떻게 제자리에 놓이고 이후에 제거될 수 있는지를 인지할 것이다. 보호기의 예에 대해서는, 대상체에 대한 많은 일반 교재 중 하나, 예를 들어 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)]을 참조한다. 보호기는 문제의 보호기의 제거에 적절하게 문헌에 기재되거나 통상의 화학자에게 공지된 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있으며, 이러한 방법은 분자 내 다른 곳의 기의 최소 교란으로 보호기의 제거를 달성하도록 선택된다. 따라서, 반응물이 예를 들어 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 본원에 언급된 반응의 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0733] 예로서, 아미노 또는 알킬아미노 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 히드록시 또는 알킬히드록시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아세틸 (Ac), 벤조일 (Bz), 벤질 (Bn), β -메톡시에톡시메틸 에테르 (MEM), 디메톡시트리틸 (DMT), 메톡시메틸 에테르 (MOM), 메톡시트리틸 (MMT), p-메톡시벤질 에테르 (PMB), p-메톡시페닐 에테르 (PMP), 피발로일 (Piv), 테트라히드로피라닐 (THP), 테트라히드로푸란 (THF), 트리틸 (트리페닐메틸, Tr), 실릴 에테르 (예를 들어, 트리메틸실릴 (TMS), tert-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 트리-이소-프로필실릴옥시메틸 (TOM) 및 트리이소프로필실릴 (TIPS) 에테르), 메틸 에테르 또는 에톡시에틸 에테르 (EE)일 수 있다. 1,2-디올에 적합한 보호기는, 예를 들어 아세탈일 수 있다. 1,3-디올에 적합한 보호기는, 예를 들어 테트라이소프로필디실록사닐리덴 (TIPDS)일 수 있다.
- [0734] 상기 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 당연히 변화한다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬 또는 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아실 기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐 기는, 예를 들어 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산으로의 처리에 의해 제거될 수 있고, 아릴메톡시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해, 또는 루이스 산, 예를 들어 붕소 트리소(트리플루오로아세테이트)로의 처리에 의해 제거될 수 있다. 1급 아미노 기에 적합한 대안적 보호기는, 예를 들어 프탈로일 기이고, 이는 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민, 또는 히드라진으로의 처리에 의해 제거될 수 있다.
- [0735] 히드록시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 아실 기, 예를 들어 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예를 들어 벤질이다. 상기 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 당연히 변화한다. 따라서, 예를 들어 아실 기, 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는, 예를 들어 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 암모니아를 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 대안적으로, 아릴메틸 기, 예컨대 벤질 기는, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있다.
- [0736] 카르복시 기에 적합한 보호기는, 예를 들어 에스테르화 기, 예를 들어 메틸 또는 에틸 기 (이는 예를 들어 염기, 예컨대 수산화나트륨을 사용한 가수분해에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 tert-부틸 기 (이는 예를 들어 산, 예를 들어 유기 산, 예컨대 트리플루오로아세트산을 사용한 처리에 의해 제거될 수 있음), 또는 예를 들어 벤질 기 (이는 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소 상 팔라듐 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있음)이다.
- [0737] 편리하게는, 화합물의 반응은 각각의 반응 조건 하에 바람직하게는 불활성인 적합한 용매의 존재 하에 수행된다. 적합한 용매의 예는 탄화수소, 예컨대 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌; 염소화 탄화수소, 예컨대 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로메탄, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸메틸 에테르 (CPME), 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE) 또는 디옥산; 글리콜 에테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글림); 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸이소부틸케톤 (MIBK) 또는 부타논; 아마이드, 예컨대 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 N-메틸피롤리디논

(NMP); 니트릴, 예컨대 아세토니트릴; 술폭시드, 예컨대 디메틸 술폭시드 (DMSO); 니트로 화합물, 예컨대 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 메틸 아세테이트, 또는 상기 용매의 혼합물 또는 물과의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

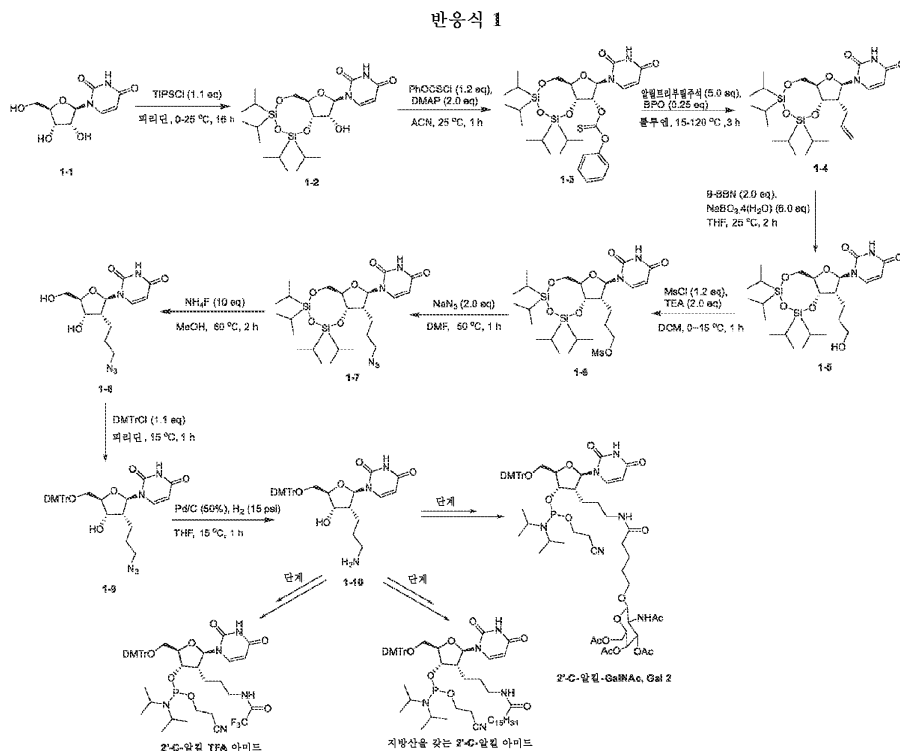
[0738] 반응 온도는 사용된 반응 단계 및 조건에 따라 적합하게는 약 -100°C 내지 300°C 이다.

[0739] 반응 시간은 일반적으로 각각의 화합물의 반응성 및 각각의 반응 조건에 따라 1분 내의 짧은 시간 내지 수일 범위이다. 적합한 반응 시간은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 반응 모니터링에 의해 용이하게 결정 가능하다. 상기 주어진 반응 온도를 기준으로, 적합한 반응 시간은 일반적으로 10분 내지 48시간의 범위이다.

[0740] 더욱이, 관련 기술분야의 통상의 기술과 함께 본원에 기재된 절차를 이용함으로써, 본 개시내용의 추가의 화합물이 용이하게 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 제조 절차의 조건 및 방법의 공지된 변형이 이들 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

[0741] 유기 합성의 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 다양한 합성 경로에 의해 용이하게 접근가능하며, 이들 중 일부는 첨부된 실시예에 예시되어 있다. 통상의 기술자는 본 개시내용의 화합물을 수득하기 위해 어떤 종류의 시약 및 반응 조건이 사용되어야 하는 지 및 이들이 임의의 특정한 경우에 (필요하거나 유용한 경우에) 어떻게 적용되고 적합화되어야 하는 지를 용이하게 인지할 것이다. 또한, 본 개시내용의 화합물 중 일부는 적합한 조건 하에 본 개시내용의 다른 화합물을 반응시킴으로써, 예를 들어 환원, 산화, 첨가 또는 치환 반응과 같은 표준 합성 방법을 적용함으로써 본 개시내용의 화합물 또는 그의 적합한 전구체 분자에 존재하는 하나의 특정한 관능기를 또 다른 것으로 전환시킴으로써 용이하게 합성될 수 있고; 이들 방법은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 마찬가지로, 통상의 기술자는 - 필요하거나 유용한 경우에 - 합성 보호기 (또는 보호기)를 적용할 것이며; 적합한 보호기 뿐만 아니라 이들을 도입 및 제거하는 방법은 화학 합성 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)]에 보다 상세하게 기재되어 있다.

[0742] 본 출원의 화합물의 제조를 위한 일반적 경로는 본원의 반응식 1에 기재되어 있다.



[0743]

[0744] 생물학적 검증

[0745] 상기 기재된 방법에 의해 설계, 선택, 제조 및/또는 최적화된 화합물, 스캐폴드 또는 접합체는 생성된 후에 화합물, 스캐폴드 또는 접합체가 생물학적 활성을 갖는 지 여부를 결정하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 검정을 사용하여 특징화될 수 있다. 예를 들어, 화합물, 스캐폴드 또는 접합체는 이들이

목적하는 활성, 예를 들어 표적 결합 활성 및/또는 특이성 및/또는 안정성을 갖는 지 결정하기 위해 하기 기재된 검정을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 검정에 의해 특징화될 수 있다.

[0746] 또한, 고처리량 스크리닝을 사용하여 이러한 검정을 사용하여 분석을 가속화할 수 있다. 그 결과, 관련 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 본원에 기재된 분자를 활성에 대해 신속하게 스크리닝하는 것이 가능할 수 있다. 고처리량 스크리닝을 수행하기 위한 일반적 방법론은, 예를 들어 문헌 [Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker]; 및 미국 특허 번호 5,763,263에 기재되어 있다. 고처리량 검정은 하기 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 상이한 검정 기술을 사용할 수 있다.

[0747] 다양한 시험관내 또는 생체내 생물학적 검정이 본 개시내용의 화합물, 스캐폴드 또는 접합체의 효과를 검출하는데 적합할 수 있다. 이들 시험관내 또는 생체내 생물학적 검정은 효소적 활성 검정, 전기영동 이동성 변화 검정, 리포터 유전자 검정, 시험관내 세포 생존율 검정 및 본원에 기재된 검정을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0748] 일부 실시양태에서, 생물학적 검정은 본원의 실시예에 기재되어 있다.

[0749] 제약 조성물

[0750] 일부 측면에서, 본 개시내용은 활성 성분으로서 본 개시내용의 화합물, 스캐폴드 또는 접합체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0751] 본원에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0752] 주사가능한 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여에 대해, 적합한 담체는 생리 염수, 정박테리아, 크레모포르(Cremophor) EL (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고, 용이한 시린지성이 존재하는 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하고, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 조성물에 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨 및 소르비톨, 및 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0753] 멸균 주사가능한 용액은 필요한 양의 활성 화합물을 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합과 함께 적절한 용매 중에 혼입시킨 후, 필요에 따라, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기 기재된 것 중의 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼입시켜 제조한다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 활성 성분 플러스 그의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조이다.

[0754] 본 개시내용의 제제는 수성 비히클을 포함하는 수용액의 형태일 수 있다. 수성 비히클 성분은 물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 허용되는 부형제는 용해도 증진제, 킬레이트화제, 보존제, 장성 작용제, 점도/현탁화제, 완충제 및 pH 조절제, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.

[0755] 임의의 적합한 용해도 증진제가 사용될 수 있다. 용해도 증진제의 예는 시클로텍스트린, 예컨대 히드록시프로필-β-시클로텍스트린, 메틸-β-시클로텍스트린, 랜덤 메틸화-β-시클로텍스트린, 에틸화-β-시클로텍스트린, 트리아세틸-β-시클로텍스트린, 피아세틸화-β-시클로텍스트린, 카르복시메틸-β-시클로텍스트린, 히드록시에틸-β-시클로텍스트린, 2-히드록시-3-(트리메틸암모니오)프로필-β-시클로텍스트린, 글루코실-β-시클로텍스트린, 황산화 β-시클로텍스트린 (S-β-CD), 말토실-β-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린 술포부틸 에테르, 분지형-β-시클로텍스트린, 히드록시프로필-γ-시클로텍스트린, 랜덤 메틸화-γ-시클로텍스트린, 및 트리메틸-γ-시클로텍스트린, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

- [0756] 임의의 적합한 킬레이트화제가 사용될 수 있다. 적합한 킬레이트화제의 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 그의 금속 염, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 및 에데트산사나트륨, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.
- [0757] 임의의 적합한 보존제가 사용될 수 있다. 보존제의 예는 4급 암모늄 염, 예컨대 벤즈알코늄 할라이드 (바람직하게는 벤즈알코늄 클로라이드), 클로르헥시딘 글루코네이트, 벤제토늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질 브로마이드, 페닐수은 니트레이트, 페닐수은 아세테이트, 페닐수은 네오데카노에이트, 메르티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 에틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 비구아니드 및 부틸-p-히드록시벤조에이트, 및 소르브산, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함한다.
- [0758] 수성 비히클은 또한 장성 (삼투압)을 조정하기 위해 장성 작용제를 포함할 수 있다. 장성 작용제는 글리콜 (예컨대 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜), 글리세롤, 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨 및 염화나트륨, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0759] 제제를 허용되는 pH (전형적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 보다 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9, 또는 약 7.5 내지 약 8.0의 pH 범위)로 조정하기 위해, 제제는 pH 조절제를 함유할 수 있다. pH 조절제는 전형적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 염산, 및 그의 혼합물, 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산의 군으로부터 선택된 무기 산 또는 금속 수산화물 염기이다. 이들 산성 및/또는 염기성 pH 조절제를 첨가하여 제제를 표적의 허용되는 pH 범위로 조정한다. 따라서, 산 및 염기 둘 다를 사용하는 것이 필요하지 않을 수 있다 - 제제에 따라, 산 또는 염기 중 하나의 첨가는 혼합물을 목적하는 pH 범위로 만들기 위해 충분할 수 있다.
- [0760] 수성 비히클은 또한 pH를 안정화시키기 위해 완충제를 함유할 수 있다. 사용되는 경우에, 완충제는 포스페이트 완충제 (예컨대 인산이수소나트륨 및 인산수소이나트륨), 보레이트 완충제 (예컨대 붕산, 또는 사붕산나트륨을 포함한 그의 염), 시트레이트 완충제 (예컨대 시트르산, 또는 시트르산나트륨을 포함한 그의 염), 및 ϵ -아미노카프로산, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0761] 본 개시내용의 추가 측면에 따르면 상기 정의된 바와 같은 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0762] 본 개시내용의 조성물은 경구 사용 (예를 들어 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 사용 (예를 들어 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여 (예를 들어 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 취입에 의한 투여 (예를 들어 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여 (예를 들어 정맥내, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투여를 위한 좌제로서)에 적합한 형태일 수 있다.
- [0763] 본 개시내용의 조성물은 관련 기술분야에 널리 공지된 통상적인 제약 부형제를 사용하여 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구 사용을 위한 조성물은, 예를 들어 1종 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0764] 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 인플라마솜 관련 상태를 치료 또는 예방하고/거나, 그의 진행을 늦추고/거나, 상태와 연관된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0765] 요법에 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 인플라마솜 관련 상태를 치료하고/거나, 그의 진행을 늦추고/거나, 상태와 연관된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.
- [0766] 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 치료 또는 예방 목적을 위한 용량의 크기는 상태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라, 의학의 널리 공지된 원리에 따라 자연적으로 달라질 것이다.
- [0767] 사용 방법
- [0768] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본 개시내용의 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정 (예를 들어, 감소 또는 제거)하는 방법을 제공한다.
- [0769] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본 개시내용의 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 세포 또는 조직에서 표적 유전자의 발현을 조정 (예를 들어, 감소 또는 제거)하는 방법을 제공한다.
- [0770] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 본 개시내용의 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에게 핵산

작용제를 전달하는 방법을 제공한다.

- [0771] 일부 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0772] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정 (예를 들어, 감소 또는 제거)하기 위한 본 개시내용의 접합체를 제공한다.
- [0773] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체의 세포 또는 조직에서 표적 유전자의 발현을 조정 (예를 들어, 감소 또는 제거)하기 위한 본 개시내용의 접합체를 제공한다.
- [0774] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 핵산 작용제를 전달하기 위한 본 개시내용의 접합체를 제공한다.
- [0775] 일부 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하기 위한 본 개시내용의 접합체를 제공한다.
- [0776] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정 (예를 들어, 감소 또는 제거)하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 접합체의 용도를 제공한다.
- [0777] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체의 세포 또는 조직에서 표적 유전자의 발현을 조정 (예를 들어, 감소 또는 제거)하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 접합체의 용도를 제공한다.
- [0778] 일부 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 핵산 작용제를 전달하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 접합체의 용도를 제공한다.
- [0779] 일부 측면에서, 본 개시내용은 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 접합체의 용도를 제공한다.
- [0780] 일부 실시양태에서, 대상체는 세포이다.
- [0781] 일부 실시양태에서, 대상체는 조직이다.
- [0782] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0783] 일부 실시양태에서, 표적 유전자는 인자 VII, Eg5, PCSK9, TPX2, apoB, SAA, TTR, HBV, HCV, RSV, PDGF 베타 유전자, Erb-B 유전자, Src 유전자, CRK 유전자, GRB2 유전자, RAS 유전자, MEKK 유전자, JNK 유전자, RAF 유전자, Erk1/2 유전자, PCNA(p21) 유전자, MYB 유전자, JUN 유전자, FOS 유전자, BCL-2 유전자, 시클린 D 유전자, VEGF 유전자, EGFR 유전자, 시클린 A 유전자, 시클린 E 유전자, WNT-1 유전자, 베타-카테닌 유전자, c-MET 유전자, PKC 유전자, NFKB 유전자, STAT3 유전자, 서바이빈 유전자, Her2/Neu 유전자, 토포이소머라제 I 유전자, 토포이소머라제 II 알파 유전자, p73 유전자, p21(WAF1/CIP1) 유전자, p27(KIP1) 유전자, PPM1D 유전자, RAS 유전자, 카베올린 I 유전자, MIB I 유전자, MTAI 유전자, M68 유전자, 종양 억제 유전자에서의 돌연변이, p53 종양 억제 유전자, LDHA, 또는 그의 임의의 조합이다.
- [0784] 일부 실시양태에서, 질환은 표적 유전자의 원치 않는 발현을 특징으로 한다.
- [0785] 일부 실시양태에서, 투여는 대상체에서 표적 유전자의 감소 또는 제거된 발현을 유발한다.
- [0786] 일부 실시양태에서, 질환은 바이러스 감염, 예를 들어 HCV, HBV, HPV, HSV 또는 HIV 감염이다.
- [0787] 일부 실시양태에서, 질환은 암이다.
- [0788] 일부 실시양태에서, 암은 담도암, 방광암, 이행 세포 암종, 요로상피 암종, 뇌암, 신경교종, 성상세포종, 유방 암종, 화생 암종, 자궁경부암, 자궁경부 편평 세포 암종, 직장암, 결장직장 암종, 결장암, 유전성 비폴립증 결장직장암, 결장직장 선암종, 위장 기질 종양 (GIST), 자궁내막 암종, 자궁내막 기질 육종, 식도암, 식도 편평 세포 암종, 식도 선암종, 안구 흑색종, 포도막 흑색종, 담낭 암종, 담낭 선암종, 신세포 암종, 투명 세포 신세포 암종, 이행 세포 암종, 요로상피 암종, 윌름스 종양, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 림프구성 (CLL), 만성 골수성 (CML), 만성 골수단핵구성 (CMML), 간암, 간 암종, 간세포암, 간세포성 암종, 담관암종, 간모세포종, 폐암, 비소세포 폐암 (NSCLC), 중피종, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, T-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종, 다발성 골수종, 비인두 암종 (NPC), 신경모세포종, 구인두암, 구강 편평 세포 암종, 골육종, 난소 암종, 췌장암, 췌관 선암종, 가유두상 신생물, 선방 세포 암종, 전립선암, 전립선 선암

중, 피부암, 흑색종, 악성 흑색종, 피부 흑색종, 소장 암종, 위암, 위 암종, 위장 기질 종양 (GIST), 자궁암 또는 자궁 육종이다.

[0789] 일부 실시양태에서, 암은 간암, 간 암종, 간세포암, 간세포성 암종, 담관암종 또는 간모세포종이다.

[0790] 일부 실시양태에서, 질환은 증식성, 염증성, 자가면역, 신경계, 안구, 호흡기, 대사, 피부과, 청각, 간, 신장 또는 감염성 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환은 간의 질환이다.

[0791] 정의

[0792] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어는 하기 제시된 하기 의미를 갖는다.

[0793] 이러한 진술에 의해 제한되는 것을 원하지는 않지만, 가변기에 대한 다양한 옵션이 본원에 기재되어 있으나 개시내용은 옵션의 조합을 갖는 작동가능한 실시양태를 포괄하는 것으로 의도되는 것으로 이해된다. 본 개시내용은 옵션의 특정 조합에 의해 유발된 작동불가능한 실시양태를 배제하는 것으로 해석될 수 있다.

[0794] 본원에 사용된 "알킬", " C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 또는 C_6 알킬" 또는 " C_1 - C_6 알킬"은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 또는 C_6 직쇄 (선형) 포화 지방족 탄화수소 기 및 C_3 , C_4 , C_5 또는 C_6 분지형 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C_1 - C_6 알킬은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 알킬의 예는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모이어티, 예컨대 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸 또는 n-헥실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 6개 이하의 탄소 원자를 갖고 (예를 들어, 직쇄의 경우 C_1 - C_6 , 분지쇄의 경우 C_3 - C_6), 또 다른 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0795] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된 알킬"은 비치환된 알킬, 또는 탄화수소 백본의 1개 이상의 탄소 상의 1개 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0796] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐 기 (예를 들어, 에틸렌, 프로펜, 부텐, 펜텐, 헥센, 헵텐, 옥텐, 노넨, 데세닐) 및 분지형 알케닐 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알케닐 기는 그의 백본에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예를 들어, 직쇄의 경우 C_2 - C_6 , 분지쇄의 경우 C_3 - C_6). 용어 " C_2 - C_6 "는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다. 용어 " C_3 - C_6 "는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 기를 포함한다.

[0797] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된 알케닐"은 비치환된 알케닐 또는 1개 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알케닐을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰모일, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0798] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 상기 기재된 알킬과 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, "알키닐"은 직쇄 알키닐 기 (예를 들어, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐) 및 분지형 알키닐 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지형 알키닐 기는 그의 백본에 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다 (예를 들어, 직쇄의 경우

C₂-C₆, 분지쇄의 경우 C₃-C₆). 용어 "C₂-C₆"는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐 기를 포함한다. 용어 "C₃-C₆"는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐 기를 포함한다. 본원에 사용된 "C₂-C₆ 알케닐렌 링커" 또는 "C₂-C₆ 알킬렌 링커"는 C₂, C₃, C₄, C₅ 또는 C₆ 쇠 (선형 또는 분지형) 2가 불포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C₂-C₆ 알케닐렌 링커는 C₂, C₃, C₄, C₅ 및 C₆ 알케닐렌 링커 기를 포함하도록 의도된다.

[0799] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된 알킬닐"은 비치환된 알킬닐, 또는 1개 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 알킬닐을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 숄프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 숄페이트, 알킬숄피닐, 숄포네이트, 숄파모일, 숄폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0800] 다른 임의로 치환된 모이어티 (예컨대 임의로 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴)는 비치환된 모이어티 및 지정된 치환기 중 1개 이상을 갖는 모이어티 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 치환된 헤테로시클로알킬은 1개 이상의 알킬 기로 치환된 것, 예컨대 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디닐 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리디닐을 포함한다.

[0801] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 30개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로 고리) 시스템 (예를 들어, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ 또는 C₃-C₈)을 지칭한다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로헵텐일, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈레닐 및 아다만틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 폴리시클릭 시클로알킬의 경우에, 시클로알킬 내의 고리 중 단지 1개만이 비-방향족일 필요가 있다.

[0802] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자 (예컨대 O, N, S, P 또는 Se), 예를 들어 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 3-8원 모노시클릭, 7-12원 비시클릭 (융합, 가교 또는 스피로 고리), 또는 11-14원 트리시클릭 고리계 (융합, 가교 또는 스피로 고리)를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기의 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 테트라히드로푸라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라히드로티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데카닐, 3'H-스피로[시클로헥산-1,1'-이소벤조푸란]-일, 7'H-스피로[시클로헥산-1,5'-푸로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[시클로헥산-1,1'-푸로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사히드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일, 5,6-디히드로-4H-시클로헵타[b]티오펜틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 멀티시클릭 헤테로시클로알킬의 경우에, 헤테로시클로알킬 내의 고리 중 단지 1개만이 비-방향족일 필요가 있다 (예를 들어, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸릴).

[0803] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 "공액" 또는 멀티시클릭 시스템을 포함한 방향족 성을 갖는 기를 포함하고, 고리 구조에 어떠한 헤테로원자도 함유하지 않는다. 용어 아릴은 1가 중 및 2가 중 둘 다를 포함한다. 아릴 기의 예는 페닐, 비페닐, 나프틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

편리하게는, 아릴은 페닐이다.

[0804] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1 또는 1-2 또는 1-3 또는 1-4 또는 1-5 또는 1-6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭 방향족 헤테로시클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H 또는 정의된 바와 같은 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)_p, 여기서 p = 1 또는 2). 방향족 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총 수는 1을 초과하지 않음에 주목해야 한다. 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 이소티아졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴 기는 또한 방향족이 아닌 지환족 또는 헤테로시클릭 고리와 융합 또는 가교되어 멀티시클릭계 (예를 들어, 4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸릴)를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 티오펜일 또는 벤조티오펜일이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 티오펜일이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 벤조티오펜일이다.

[0805] 또한, 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 멀티시클릭 아릴 및 헤테로아릴 기, 예를 들어 트리시클릭, 비시클릭, 예를 들어 나프탈렌, 벤조사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프티리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 벤조푸란, 데아자퓨린, 인돌리진을 포함한다.

[0806] 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리는 1개 이상의 고리 위치 (예를 들어, 고리-형성 탄소 또는 헤테로원자, 예컨대 N)에서 상기 기재된 바와 같은 이러한 치환기, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술폰, 술폰네이트, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기는 또한 방향족이 아닌 지환족 또는 헤테로시클릭 고리와 융합 또는 가교되어 멀티시클릭계 (예를 들어, 테트라린, 메틸렌디옥시페닐, 예컨대 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)를 형성할 수 있다.

[0807] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 임의의 1개 이상의 수소 원자가 나타난 기로부터 선택된 것으로 대체되며, 단 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않고, 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 의미한다. 치환기가 옥소 또는 케토 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소 원자가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다. "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터 유용한 순도까지의 단리를 건디고 효과적인 치료제로 제제화되기에 충분히 강한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0808] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 내의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이러한 치환기가 어떤 원자를 통해 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는 지를 나타내지 않고 열거되는 경우에, 이러한 치환기는 이러한 화학식 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0809] 임의의 가변기 (예를 들어, R)가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-2개의 R 모이어티로 치환된 것으로 제시된 경우에, 기는 최대 2개의 R 모이어티로 임의로 치환될 수 있고, R은 각 경우에 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합이 허용되지만, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0810] 본원에 사용된 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 또는 -O-아미노를 갖는 기를 포함한다.

[0811] 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.

- [0812] 용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕실"은 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 또는 알콕실을 지칭한다.
- [0813] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된 할로알킬"은 1개 이상의 탄화수소 백본 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환기를 갖는 비치환된 할로알킬을 지칭한다. 이러한 치환기는, 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술페닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0814] 본원에 사용된 용어 "알콕시" 또는 "알콕실"은 산소 원자에 공유 부착된 치환 및 비치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다. 알콕시 기 또는 알콕실 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 치환된 알콕시 기의 예는 할로젠화 알콕시 기를 포함한다. 알콕시 기는 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술페닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로젠 치환된 알콕시 기의 예는 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0815] 본원에 사용된 표현 "A, B, 또는 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B, 또는 C", "A, B, 및 C 중 하나 이상", "하나 이상의 A, B, 및 C", "A, B, 및 C로 이루어진 군으로부터 선택된", "A, B, 및 C로부터 선택된" 등은 상호 교환가능하게 사용되고, 달리 나타내지 않는 한, 모두 A, B, 및/또는 C로 이루어진 군으로부터의 선택, 즉 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C, 또는 그의 임의의 조합을 지칭한다.
- [0816] 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물, 스캐폴드 및 접합체의 합성 방법을 제공하는 것으로 이해되어야 한다. 본 개시내용은 또한 본원의 반응식 뿐만 아니라 실시예에 제시된 것에 따른 다양한 개시된 화합물, 스캐폴드 및 접합체의 합성을 위한 상세한 방법을 제공한다.
- [0817] 명세서 전반에 걸쳐, 조성물이 특정한 성분을 갖거나, 포함하거나, 또는 포함하는 것으로 기재된 경우, 조성물은 또한 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어지는 것으로 고려된다는 것이 이해되어야 한다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정한 공정 단계를 갖거나, 포함하거나, 또는 그로 구성되는 것으로 기재된 경우, 공정은 또한 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진다. 또한, 단계들의 순서나 특정 작업을 수행하기 위한 순서는 본 발명이 작동하도록 유지되는 한 중요하지는 않은 것으로 이해하여야 한다. 또한, 2개 이상의 단계 또는 작용이 동시에 수행될 수 있다.
- [0818] 본 개시내용의 합성 방법은 매우 다양한 관능기를 용인할 수 있고, 따라서 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 방법은 일반적으로 전체 방법의 종료시 또는 그 근처에서 목적하는 최종 화합물을 제공하지만, 특정 경우에 화합물을 그의 제약상 허용되는 염으로 추가로 전환시키는 것이 바람직할 수 있다.
- [0819] 본 개시내용의 화합물, 스캐폴드 및 접합체는 상업적으로 입수가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물을 사용하여, 또는 용이하게 제조된 중간체로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 또는 본원의 교시에 비추어 통상의 기술자에게 명백할 표준 합성 방법 및 절차를 사용함으로써 다양한 방식으로 제조될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 유기 분자의 제조 및 관능기 변환 및 조작을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌 또는 관련 기술분야의 표준 교과서로부터 얻을 수 있다. 임의의 하나 또는 여러 출처에 제한되지는 않지만, 전형적 교재, 예컨대 문헌 [Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999;

R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)] (본원에 참조로 포함됨)은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 유기 합성의 유용하고 인지된 참조 교과서이다.

[0820] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 본원에 기재된 반응 순서 및 합성 반응식 중에서, 특정 단계의 순서, 예컨대 보호기의 도입 및 제거가 변화될 수 있음을 주목할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 기가 보호기의 사용을 통해 반응 조건으로부터의 보호를 필요로 할 수 있음을 알 것이다. 보호기는 또한 분자 내의 유사한 관능기를 구별하는 데 사용될 수 있다. 보호기의 목록 및 이들 기의 도입 및 제거 방법은 문헌 [Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999]에서 찾아볼 수 있다.

[0821] 달리 언급되지 않는 한, 치료 또는 예방 방법의 임의의 기재는 본원에 기재된 바와 같은 이러한 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물, 스캐폴드 및 접합체의 사용을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 치료 또는 예방 방법의 임의의 기재는 이러한 상태를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물, 스캐폴드 및 접합체의 사용을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 치료 또는 예방은 설치류 및 다른 질환 모델을 포함한 인간 또는 비-인간 동물의 치료 또는 예방을 포함한다.

[0822] 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법의 임의의 기재는 본원에 기재된 바와 같은 이러한 치료를 제공하기 위한 화합물, 스캐폴드 및 접합체의 사용을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 달리 언급되지 않는 한, 치료 방법의 임의의 기재는 이러한 상태를 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 화합물, 스캐폴드 및 접합체의 사용을 포함하는 것으로 추가로 이해되어야 한다. 치료는 설치류 및 다른 질환 모델을 포함한 인간 또는 비-인간 동물의 치료를 포함한다.

[0823] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 용어 "그를 필요로 하는 대상체"와 상호교환가능하며, 이들 둘 다는 질환을 갖거나 또는 질환이 발생할 증가된 위험을 갖는 대상체를 지칭한다. "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 예를 들어 인간 또는 적절한 비-인간 포유동물, 예컨대 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 대상체는 또한 조류 또는 가금류일 수 있다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 그를 필요로 하는 대상체는 이전에 본원에 개시된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 진단되거나 확인된 대상체일 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체는 또한 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체일 수 있다. 대안적으로, 그를 필요로 하는 대상체는 집단에 비해 이러한 질환 또는 장애가 발생할 위험이 큰 대상체(즉, 집단에 비해 이러한 장애가 발생할 소인이 있는 대상체)일 수 있다. 그를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애(즉, 치료에 반응하지 않거나 또는 아직 반응하지 않은 본원에 개시된 질환 또는 장애)에 불응성 또는 저항성을 가질 수 있다. 대상체는 치료 시작 시에 저항성일 수 있거나 또는 치료 동안 저항성이 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대한 모든 공지된 효과적인 요법을 받았고 실패하였다. 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 적어도 1종의 선행 요법을 받았다.

[0824] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 상태, 또는 장애를 방지하는 목적을 위한 환자의 관리 및 치유를 기재하고, 질환, 상태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 또는 질환, 상태 또는 장애를 제거하기 위한 본 개시내용의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물의 투여를 포함한다. 용어 "치료하다"는 또한 시험관내 또는 동물 모델에서의 세포의 치료를 포함할 수 있다. "치료하는" 또는 "치료"에 대한 언급은 상태의 확립된 증상의 완화를 포함하는 것으로 인지되어야 한다. 따라서, 상태, 장애 또는 병태의 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 상태, 장애 또는 병태를 앓거나 그에 걸리기 쉬운 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않는 인간에서 발달하는 상태, 장애 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 예방 또는 지연시키는 것, (2) 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 즉 질환 또는 그의 재발(유지 치료의 경우) 또는 그의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 발달을 정지, 감소 또는 지연시키는 것, 또는 (3) 질환을 경감 또는 약화시키는 것, 즉 상태, 장애 또는 병태 또는 그의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0825] 본 개시내용의 화합물, 스캐폴드 및 접합체, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물은 또한 관련 질환, 상태 또는 장애를 예방하는 데 사용될 수 있거나 또는 사용될 수 있거나, 또는 이러한 목적에 적합한 후보를 확인하는 데 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0826] 본원에 사용된 용어 "예방하는", "예방하다" 또는 "에 대해 보호하는"은 이러한 질환, 상태 또는 장애의 증상

또는 합병증의 발병을 감소시키거나 제거하는 것을 기재한다.

- [0827] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 임의의 화합물, 스캐폴드 또는 접합체를 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0828] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 본 개시내용의 화합물, 스캐폴드 또는 접합체를 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 함유하는 제제이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 비롯한 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단위 용량 중 활성 성분 (예를 들어, 개시된 화합물 또는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제제)의 양은 유효량이고, 수반되는 특정한 치료에 따라 달라진다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 때때로 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 통상적인 변화를 줄 필요가 있음을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉막내, 척수강내, 비강내 등을 비롯한 다양한 경로가 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.
- [0829] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 스캐폴드, 접합체, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0830] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 제약 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도 뿐만 아니라 인간 제약 용도에 허용되는 부형제를 포함한다. 명세서 및 청구범위에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 1종 및 1종 초과와 이러한 부형제 둘 다를 포함한다.
- [0831] 본 개시내용의 제약 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 상용성하도록 제제화되는 것으로 이해되어야 한다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 섭취), 흡입, 경피 (국소), 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제 예컨대 주사용수, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세트레이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 장성 조정제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 시린지 또는 다중 용량 바이알에 봉입될 수 있다.
- [0832] 본 개시내용의 화합물 또는 제약 조성물은 화학요법 치료에 현재 사용되는 널리 공지된 많은 방법으로 대상체에게 투여될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 혈류 또는 체강 내로 주사되거나, 또는 경구로 복용되거나, 또는 패치를 사용하여 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택된 용량은 유효 치료를 구성하기에 충분해야 하지만, 허용되지 않는 부작용을 유발할 정도로 높지 않아야 한다. 질환 상태 (예를 들어, 본원에 개시된 질환 또는 장애)의 상태 및 환자의 건강은 바람직하게는 치료 동안 및 치료 후 합리적인 기간 동안 면밀히 모니터링되어야 한다.
- [0833] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 확인된 질환 또는 상태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 또는 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 제약 작용제의 양을 지칭한다. 효과는 관련 기술분야에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 상태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 임상상의 기술 및 판단 내에 있는 상용 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0834] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 확인된 질환 또는 상태를 치료 또는 개선하거나, 또는 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 제약 작용제의 양을 지칭한다. 효과는 관련 기술분야에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 상태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 임상상의 기술 및 판단 내에 있는 상용 실험에 의해 결정될 수 있다.

- [0835] 임의의 화합물에 대해, 치료 유효량은 예를 들어 신생물성 세포의 세포 배양 검정에서, 또는 동물 모델, 통상적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이어서 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차, 예를 들어 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량) 및 LD₅₀ (집단의 50%에 치명적인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이고, 이는 LD₅₀/ED₅₀ 비로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 제약 조성물이 바람직하다. 투여량은 사용되는 투여 형태, 환자의 감수성 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 달라질 수 있다.
- [0836] 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 또는 목적하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자로는 질환 상태의 중증도, 대상체의 전반적 건강 상태, 대상체의 연령, 체중, 및 성별, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 감도, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장기-작용 제약 조성물은 특정한 제제의 반감기 및 클리어런스율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.
- [0837] 본 개시내용의 활성 화합물을 함유하는 제약 조성물은 일반적으로 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 제약 조성물은 제약상 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 프로세싱을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 물론, 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다.
- [0838] 주사가능한 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여에 대해, 적합한 담체는 생리 염수, 정박테리아, 크레모포르(Cremophor) EL (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고, 용이한 시린지성이 존재하는 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하고, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 과라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 조성물에 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨 및 소르비톨, 및 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0839] 멸균 주사가능한 용액은 필요한 양의 활성 화합물을 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합과 함께 적절한 용매 중에 혼합시킨 후, 필요에 따라, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기 기재된 것 중의 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼합시켜 제조한다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 활성 성분 플러스 그의 이전에 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조이다.
- [0840] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼합되고, 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강세정제로서 사용하기 위한 유동성 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유동성 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고, 스위싱되고(swished), 뱉어지거나 삼켜진다. 제약상 상용성인 결합제 및/또는 아주반트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 오렌지 향미제.
- [0841] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 기체를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

- [0842] 비강내 투여의 경우, 화합물은 용액 또는 고체 제제로 전달된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 미스트, 드립 또는 스왑으로서 용액으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 분말로서 전달된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 비강내 어플리케이터를 추가로 포함하는 키트에 포함된다.
- [0843] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의한 것일 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 경점막 투여의 경우, 세제, 담즙 염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 바와 같은 연고, 살브, 젤 또는 크림으로 제제화된다.
- [0844] 활성 화합물은 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 비롯한 제어 방출 제제와 같이, 화합물이 신체로부터 빠르게 제거되는 것을 보호할 제약상 허용되는 담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 알자 코퍼레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스, 인크.(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수될 수 있다. 리포솜 현탁액 (바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체를 갖는 감염된 세포에 표적화된 리포솜 포함)이 또한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라, 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0845] 경구 또는 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시내용의 투여 단위 형태에 대한 명세는 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성되어야 할 특정 치료 효과에 의해 좌우되며, 그에 직접적으로 의존한다.
- [0846] 치료 용도에서, 본 개시내용에 따라 사용되는 제약 조성물의 투여량은 선택된 투여량에 영향을 미치는 다른 인자 중에서 작용제, 수용자 환자의 연령, 체중 및 임상 상태, 및 요법을 투여하는 임상의 또는 진료의의 경험 및 판단에 따라 달라진다. 일반적으로, 용량은 본원에 개시된 질환 또는 장애의 증상을 늦추고, 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 질환 또는 장애의 완전한 퇴행을 유발하기에 충분해야 한다. 투여량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 5000 mg/kg/일의 범위일 수 있다. 제약 작용제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격이 있는 관찰자에 의해 인지되는 바와 같이 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 것이다. 생존 및 성장의 개선은 퇴행을 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "투여량 유효 방식"은 대상체 또는 세포에서 목적하는 생물학적 효과를 생성하는 활성 화합물의 양을 지칭한다.
- [0847] 제약 조성물은 투여 지침서와 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0848] 염을 추가로 형성할 수 있는 본 개시내용의 화합물, 스캐폴드 또는 접합체에 대해, 모든 이들 형태는 또한 청구된 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 고려된다는 것이 이해되어야 한다.
- [0849] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 본 개시내용의 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 유기 산 염, 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 유기 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 2-아세톡시벤조산, 2-히드록시에탄 술폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 술폰산, 벤조산, 이탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디술폰산, 1,2-에탄 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레조르신산, 히드라밤산, 브로민 화수소산, 염산, 아이오딘화수소산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 술폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 술폰산, 나프실산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 숙신산, 술팜산, 술팜닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 톨루엔 술폰산, 및 통상적으로 발생하는 아민 산, 예를 들어 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택된 무기 및 유기 산으로부터 유래된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0850] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 디에틸아민 염, 콜린 염, 메글루민 염, 벤자틴 염, 트로메타민 염, 암모니아 염, 아르기닌 염 또는 리신 염이다.
- [0851] 제약상 허용되는 염의 다른 예는 헥산산, 시클로헵탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조

산, 신남산, 4-클로로벤젠술포산, 2-나프탈렌술포산, 4-톨루엔술포산, 캄포르술포산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 뮤콘산 등을 포함한다. 본 개시내용은 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 배위되는 경우에 형성된 염을 포괄한다. 염 형태에서, 화합물 대 염의 양이온 또는 음이온의 비는 1:1 또는 1:1 이외의 임의의 비, 예를 들어 3:1, 2:1, 1:2 또는 1:3일 수 있는 것으로 이해된다.

[0852] 제약상 허용되는 염에 대한 모든 언급은 동일한 염의 본원에 정의된 바와 같은 용매 부가 형태 (용매화물) 또는 결정 형태 (다형체)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0853] 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 경구로, 비강으로, 경피로, 폐, 흡입으로, 협측으로, 설하로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 정맥내로, 직장으로, 흉막내로, 척수강내로 및 비경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 경구로 투여된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 투여 경로의 이점을 인지할 것이다.

[0854] 화합물을 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물 또는 그의 염을 포함한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 예방, 대응 또는 저지하는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행을 상쇄 또는 정지시키는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0855] 본 개시내용의 개시된 화합물의 제제화 및 투여 기술은 문헌 [Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾아볼 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합하여 제약 제제에 사용된다. 적합한 제약상 허용되는 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수성 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기재된 범위의 목적하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 제약 조성물 중에 존재할 것이다.

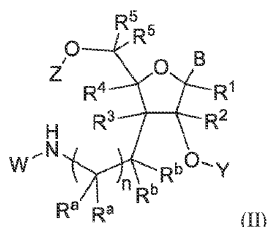
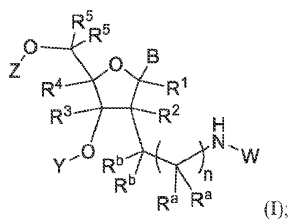
[0856] 본원에 사용된 모든 백분율 및 비는, 달리 나타내지 않는 한, 중량 기준이다. 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 상이한 실시예로부터 명백하다. 제공된 실시예는 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 상이한 성분 및 방법론을 예시한다. 실시예는 청구된 개시내용을 제한하지 않는다. 본 개시내용에 기초하여, 통상의 기술자는 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 다른 성분 및 방법론을 확인하고 이용할 수 있다.

[0857] 본원에 기재된 합성 반응식에서, 화합물은 단순성을 위해 하나의 특정한 배위로 도시될 수 있다. 이러한 특정한 배위는 하나의 이성질체 또는 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체로 본 개시내용을 제한하거나 또는 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제외하는 것으로서 해석되지 않지만; 주어진 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체가 또 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0858] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허 문헌은, 각각의 간행물 또는 문헌이 구체적이고 개별적으로 언급되어 본원에 참고로 인용되는 것처럼, 참고로 본원에 인용된다. 간행물 및 특허 문헌의 인용은 임의의 관련 선행 기술이 있는 지를 인정하는 것으로서 의도하는 것도 아니며, 그것이 그 내용 또는 일자에 대한 임의의 인정을 구성하지도 않는다. 본 발명은 이제 서면 설명에 의해 기재되었으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 다양한 실시양태에서 실시될 수 있고, 상기 기재 및 하기 실시예는 예시의 목적을 위한 것이며 하기 실시양태 및 청구범위를 제한하지 않는다는 것을 인지할 것이다.

[0859] 예시적 실시양태

[0860] 예시적 실시양태 번호 1. 하기 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0861]

[0862] 여기서

[0863] B는 H 또는 핵염기 모이어티이고;

[0864] W는 H, 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 아미노 치환 기이고;

[0865] Y는 H, 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -P(R^Y)₂, -P(OR^Y)(N(R^Y)₂), -P(=O)(OR^Y)R^Y, -P(=S)(OR^Y)R^Y, -P(=O)(SR^Y)R^Y, -P(=S)(SR^Y)R^Y, -P(=O)(OR^Y)₂, -P(=S)(OR^Y)₂, -P(=O)(SR^Y)₂, -P(=S)(SR^Y)₂ 또는 히드록시 보호기이고;

[0866] 각각의 R^Y는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0867] Z는 H, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, -P(R^Z)₂, -P(OR^Z)(N(R^Z)₂), -P(=O)(OR^Z)R^Z, -P(=S)(OR^Z)R^Z, -P(=O)(SR^Z)R^Z, -P(=S)(SR^Z)R^Z, -P(=O)(OR^Z)₂, -P(=S)(OR^Z)₂, -P(=O)(SR^Z)₂, -P(=S)(SR^Z)₂ 또는 히드록시 보호기이고;

[0868] 각각의 R^Z는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나;

[0869] 또는 화학식 (I)에서 Y 및 Z는 함께 -Si(R^L)₂-O-Si(R^L)₂-를 형성하고, 여기서 각각의 R^L은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0870] 각각의 R^a는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나; 또는 2개의 인접한 탄소 원자 상의 2개의 R^a는 2개의 인접한 탄소 원자와 함께 이중 결합을 형성하고;

[0871] 각각의 R^b는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0872] R¹은 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0873] R²는 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0874] R³은 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

[0875] R⁴는 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고;

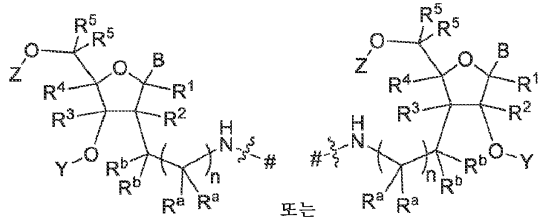
[0876] 각각의 R^5 는 독립적으로 H, 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0877] n은 약 0 내지 약 10 범위의 정수이다.

[0878] 예시적 실시양태 번호 2. 하기를 포함하는 스캐폴드 또는 그의 제약상 허용되는 염:

[0879] (i) 리간드; 및

[0880] (ii) 링커 단위, 여기서 링커 단위는



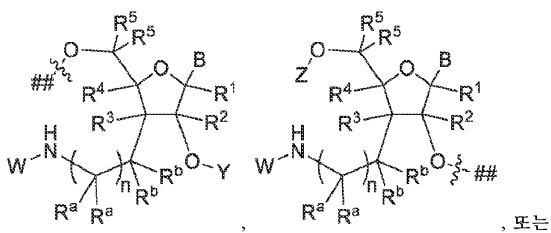
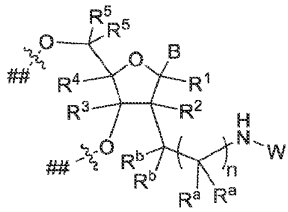
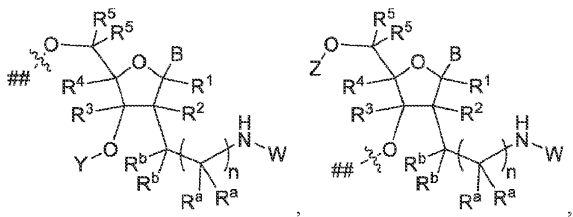
[0881] 또는 이고,

[0882] 여기서 가변기 B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y, Z, R^a , R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, #는 리간드에 대한 부착을 나타냄.

[0883] 예시적 실시양태 번호 3. 하기를 포함하는 스캐폴드 또는 그의 제약상 허용되는 염:

[0884] (i) 1개 이상의 핵산 작용제; 및

[0885] (ii) 1개 이상의 링커 단위, 여기서 각각의 링커 단위는 독립적으로



[0886] 이고,

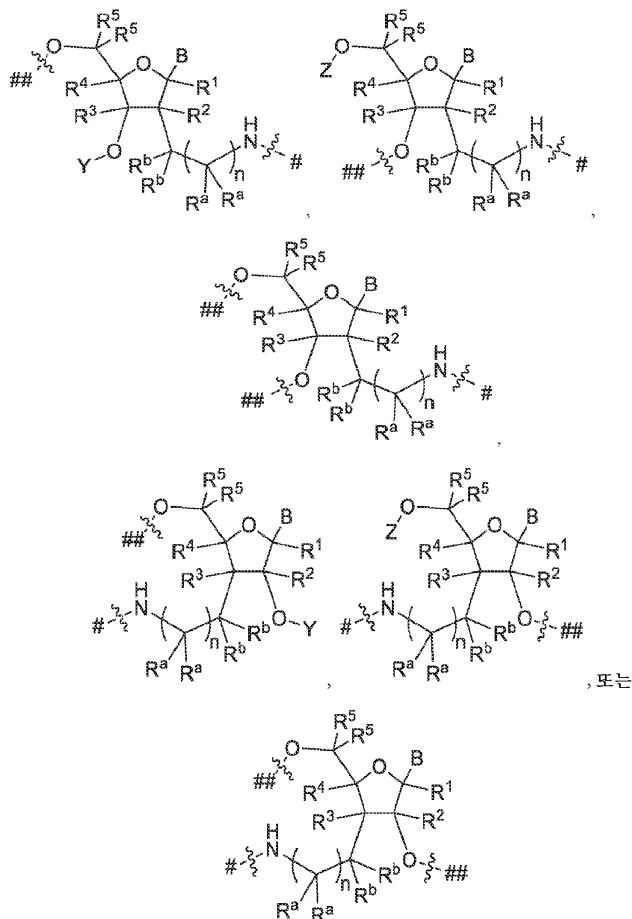
[0887] 여기서 가변기 B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W, Y, Z, R^a , R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, ##은 핵산 작용제에 대한 부착을 나타냄.

[0888] 예시적 실시양태 번호 4. 접합체 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서, 여기서 스캐폴드는 하기를 포함하고

[0889] (i) 1개 이상의 핵산 작용제;

[0890] (ii) 1개 이상의 리간드; 및

[0891] (iii) 1개 이상의 링커 단위, 여기서 각각의 링커 단위는 독립적으로



[0892] 이고,

[0893] 여기서 가변기 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y, Z, R^a, R^b 및 n은 본원에 기재되어 있고, #은 리간드에 대한 부착을 나타내고, ##은 핵산 작용제에 대한 부착을 나타냄.

[0894] 예시적 실시양태 번호 5. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, B가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

[0895] 예시적 실시양태 번호 6. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, B가 핵염기 모이어티인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

[0896] 예시적 실시양태 번호 7. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 모이어티가 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U)인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

[0897] 예시적 실시양태 번호 8. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 모이어티가 변형된 핵염기인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

[0898] 예시적 실시양태 번호 9. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 핵염기 모이어티가 인공 핵염기인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

[0899] 예시적 실시양태 번호 10. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, W가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

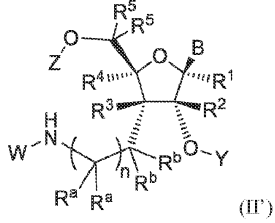
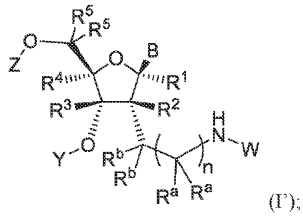
[0900] 예시적 실시양태 번호 11. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, W가 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

- [0901] 예시적 실시양태 번호 12. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, W가 아미노 치환 기인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0902] 예시적 실시양태 번호 13. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, W가 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), tert-부틸옥시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 임의로 치환된 아실, 트리플루오로아세틸 (TFA), 벤질, 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr) 또는 톨루엔술포닐 (Ts)인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0903] 예시적 실시양태 번호 14. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, W가 임의로 치환된 아실인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0904] 예시적 실시양태 번호 15. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, W가 트리플루오로아세틸 (TFA)인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0905] 예시적 실시양태 번호 16. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Y가 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0906] 예시적 실시양태 번호 17. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Y가 $-P(R^Y)_2$, $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$, $-P(=O)(OR^Y)R^Y$, $-P(=S)(OR^Y)R^Y$, $-P(=O)(SR^Y)R^Y$, $-P(=S)(SR^Y)R^Y$, $-P(=O)(OR^Y)_2$, $-P(=S)(OR^Y)_2$, $-P(=O)(SR^Y)_2$, $-P(=S)(SR^Y)_2$ 인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0907] 예시적 실시양태 번호 18. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Y가 히드록시 보호기인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0908] 예시적 실시양태 번호 19. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Y가 실릴인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0909] 예시적 실시양태 번호 20. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Y가 트리페닐메틸 (Tr) 또는 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr)인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0910] 예시적 실시양태 번호 21. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Y가 임의로 치환된 아실 또는 벤질인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0911] 예시적 실시양태 번호 22. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^Y가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0912] 예시적 실시양태 번호 23. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^Y가 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0913] 예시적 실시양태 번호 24. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^Y가 H이고, 적어도 1개의 R^Y가 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0914] 예시적 실시양태 번호 25. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Z가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0915] 예시적 실시양태 번호 26. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Z가 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0916] 예시적 실시양태 번호 27. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Z가 $-P(R^Z)_2$, $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$, $-P(=O)(OR^Z)R^Z$, $-P(=S)(OR^Z)R^Z$, $-P(=O)(SR^Z)R^Z$, $-P(=S)(SR^Z)R^Z$, $-P(=O)(OR^Z)_2$, $-P(=S)(OR^Z)_2$, $-P(=O)(SR^Z)_2$, $-P(=S)(SR^Z)_2$ 인 화합물, 스캐폴드 또는 집합체.
- [0917] 예시적 실시양태 번호 28. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Z가 히드록시 보호기인 화합물, 스캐

폴드 또는 접합체.

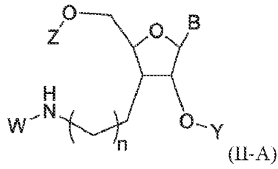
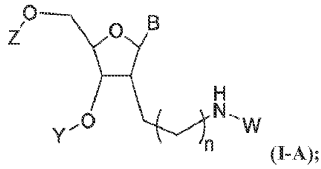
- [0918] 예시적 실시양태 번호 29. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Z가 실릴인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0919] 예시적 실시양태 번호 30. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Z가 트리페닐메틸 (Tr) 또는 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr)인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0920] 예시적 실시양태 번호 31. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, Z가 치환된 아실 또는 벤질인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0921] 예시적 실시양태 번호 32. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^Z 가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0922] 예시적 실시양태 번호 33. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^Z 가 1개 이상의 할로겐 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0923] 예시적 실시양태 번호 34. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^Z 가 H이고, 적어도 1개의 R^Z 가 1개 이상의 할로겐 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0924] 예시적 실시양태 번호 35. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)에서의 Y 및 Z가 함께 $-Si(R^L)_2-O-Si(R^L)_2-$ 를 형성하는 것인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0925] 예시적 실시양태 번호 36. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^L 이 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0926] 예시적 실시양태 번호 37. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^L 이 독립적으로 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0927] 예시적 실시양태 번호 38. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^a 가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0928] 예시적 실시양태 번호 39. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^a 가 할로겐, 또는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0929] 예시적 실시양태 번호 40. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^b 가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0930] 예시적 실시양태 번호 41. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1개의 R^b 가 할로겐, 또는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0931] 예시적 실시양태 번호 42. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0932] 예시적 실시양태 번호 43. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 할로겐인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0933] 예시적 실시양태 번호 44. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^1 이 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0934] 예시적 실시양태 번호 45. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.

- [0935] 예시적 실시양태 번호 46. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 할로젠인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0936] 예시적 실시양태 번호 47. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^2 가 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0937] 예시적 실시양태 번호 48. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0938] 예시적 실시양태 번호 49. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 할로젠인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0939] 예시적 실시양태 번호 50. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0940] 예시적 실시양태 번호 51. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^4 가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0941] 예시적 실시양태 번호 52. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^4 가 할로젠인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0942] 예시적 실시양태 번호 53. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^4 가 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0943] 예시적 실시양태 번호 54. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0944] 예시적 실시양태 번호 55. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 할로젠인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0945] 예시적 실시양태 번호 56. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, R^5 가 1개 이상의 할로젠으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0946] 예시적 실시양태 번호 57. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 가 H인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0947] 예시적 실시양태 번호 58. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, n 이 약 1 내지 약 10, 약 2 내지 약 10, 약 3 내지 약 10, 약 4 내지 약 10, 약 5 내지 약 10, 또는 약 6 내지 약 10 범위의 정수인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0948] 예시적 실시양태 번호 59. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, n 이 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 7, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 5, 약 2 내지 약 4, 또는 약 2 내지 약 3 범위의 정수인 화합물, 스캐폴드 또는 접합체.
- [0949] 예시적 실시양태 번호 60. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (I') 또는 (II')의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



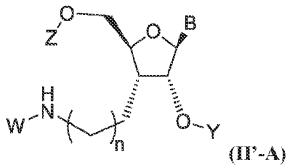
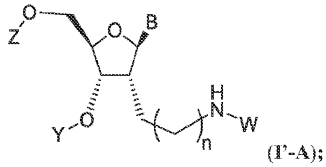
[0950]

[0951] 예시적 실시양태 번호 61. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (I-A) 또는 (II-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



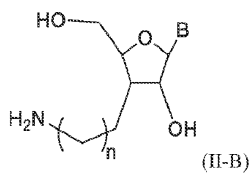
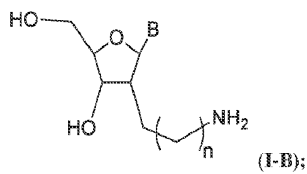
[0952]

[0953] 예시적 실시양태 번호 62. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (I'-A) 또는 (II'-A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



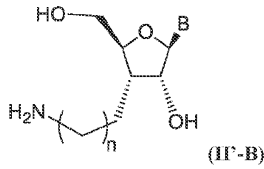
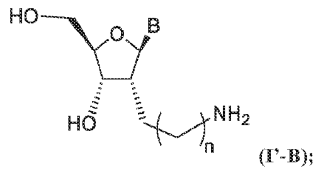
[0954]

[0955] 예시적 실시양태 번호 63. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (I-B) 또는 (II-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0956]

[0957] 예시적 실시양태 번호 64. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (I'-B) 또는 (II'-B)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



[0958]

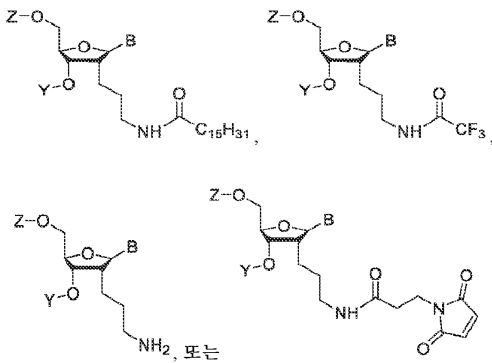
[0959] 예시적 실시양태 번호 65. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서,

[0960] Y는 히드록시 보호기이고, Z는 히드록시 보호기이거나; 또는

[0961] 화학식 (I), (I'), (I-A), (I'-A), (I-B) 또는 (I'-B) 에서의 Y 및 Z는 함께 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 를 형성하고, 여기서 각각의 R^{L} 은 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬인

[0962] 화합물.

[0963] 예시적 실시양태 번호 66. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



[0964]

[0965] 여기서

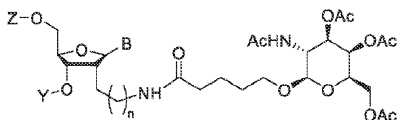
[0966] B는 핵염기 모이어티 (예를 들어, 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U))이고;

[0967] Y는 $-\text{P}(\text{R}^{\text{Y}})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{Y}})(\text{N}(\text{R}^{\text{Y}})_2)$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{Y}})\text{R}^{\text{Y}}$, $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^{\text{Y}})\text{R}^{\text{Y}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{\text{Y}})\text{R}^{\text{Y}}$, $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^{\text{Y}})\text{R}^{\text{Y}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{Y}})_2$, $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^{\text{Y}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{\text{Y}})_2$, $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^{\text{Y}})_2$ 또는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트라이소프로필실릴), 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질)이고;

[0968] 각각의 R^{Y} 는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고;

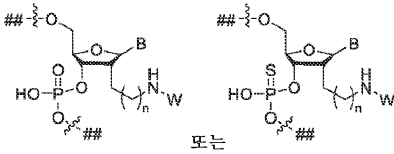
[0969] Z는 $-\text{P}(\text{R}^{\text{Z}})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{Z}})(\text{N}(\text{R}^{\text{Z}})_2)$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{Z}})\text{R}^{\text{Z}}$, $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^{\text{Z}})\text{R}^{\text{Z}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{\text{Z}})\text{R}^{\text{Z}}$, $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^{\text{Z}})\text{R}^{\text{Z}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{Z}})_2$, $-\text{P}(=\text{S})(\text{OR}^{\text{Z}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{\text{Z}})_2$, $-\text{P}(=\text{S})(\text{SR}^{\text{Z}})_2$ 또는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 또는 트라이소프로필실릴), 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질)이고;

- [0970] 각각의 R^Z 는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0971] 예시적 실시양태 번호 67. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 표 L에 기재된 화합물로부터 선택되는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염.
- [0972] 예시적 실시양태 번호 68. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 화합물의 동위원소 유도체인 화합물.
- [0973] 예시적 실시양태 번호 69. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 스캐폴드가 (링커 단위)_p-(핵산 작용제)-(링커 단위)_s-(핵산 작용제)_q이고, 여기서
- [0974] 각각의 링커 단위는 또 다른 링커 단위와 독립적이고, 각각의 핵산 작용제는 또 다른 핵산 작용제와 독립적이고;
- [0975] 각각의 r은 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0976] 각각의 s는 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0977] p는 0 내지 10 범위의 정수이고;
- [0978] q는 0 또는 1이고;
- [0979] 스캐폴드는 적어도 1개의 링커 단위 및 적어도 1개의 핵산 작용제를 포함하는 것인
- [0980] 스캐폴드.
- [0981] 예시적 실시양태 번호 70. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 스캐폴드가



- [0982] 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 여기서
- [0983] B는 핵염기 모이어티 (예를 들어, 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U))이고;
- [0984] Y는 $-P(R^Y)_2$, $-P(OR^Y)(N(R^Y)_2)$, $-P(=O)(OR^Y)R^Y$, $-P(=S)(OR^Y)R^Y$, $-P(=O)(SR^Y)R^Y$, $-P(=S)(SR^Y)R^Y$, $-P(=O)(OR^Y)_2$, $-P(=S)(OR^Y)_2$, $-P(=O)(SR^Y)_2$, $-P(=S)(SR^Y)_2$ 또는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리아이소프로필실릴), 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질)이고;
- [0985] 각각의 R^Y 는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0986] Z는 $-P(R^Z)_2$, $-P(OR^Z)(N(R^Z)_2)$, $-P(=O)(OR^Z)R^Z$, $-P(=S)(OR^Z)R^Z$, $-P(=O)(SR^Z)R^Z$, $-P(=S)(SR^Z)R^Z$, $-P(=O)(OR^Z)_2$, $-P(=S)(OR^Z)_2$, $-P(=O)(SR^Z)_2$, $-P(=S)(SR^Z)_2$ 또는 히드록시 보호기 (예를 들어, 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리아이소프로필실릴), 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 치환된 아실 (예를 들어, 임의로 치환된 아세틸) 또는 벤질)이고;
- [0987] 각각의 R^Z 는 독립적으로 H, 또는 1개 이상의 할로젠 또는 시아노로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0988] n은 약 0 내지 약 10 범위의 정수인
- [0989] 스캐폴드.
- [0990] 예시적 실시양태 번호 71. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 표 S1에 기재된 스캐폴드로부터 선택되는 스캐폴드.

[0992] 예시적 실시양태 번호 72. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 스캐폴드가

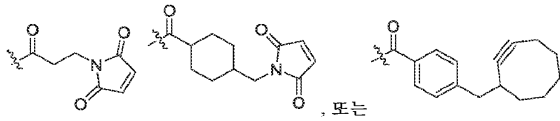


[0993]

[0994] 또는 그의 제약상 허용되는 염이고, 여기서

[0995] B는 핵염기 모이어티 (예를 들어, 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U))이고;

[0996] W는 아미노 치환 기 (예를 들어, 플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), tert-부틸옥시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), 임의로 치환된 아실, 트리플루오로아세틸 (TFA), 벤질, 트리페닐메틸 (Tr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr) 또는 톨루엔술포닐 (Ts), 아실 (예를 들어, $-C(=O)(C_1-C_{30})$ 알킬), 치환된 아실 (예를 들어,



), 트리플루오로아세틸 (TFA), $-C(=O)(C_1-C_{30})$ 알킬), $-C(=O)NH(C_1-C_{30})$ 알킬), $-C(=S)(C_1-C_{30})$ 알킬 또는 $-C(=S)NH(C_1-C_{30})$ 알킬 (여기서 C_1-C_{30} 알킬은 임의로 치환됨))이고;

[0997] n은 약 0 내지 약 10 범위의 정수인

[0998] 스캐폴드.

[0999] 예시적 실시양태 번호 73. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 표 S2에 기재된 스캐폴드로부터 선택되는 스캐폴드.

[1000] 예시적 실시양태 번호 74. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 집합체가 (링커 단위-(리간드)₀₋₁)_p-((핵산 작용제)-(링커 단위-(리간드)₀₋₁)_s)_r-(핵산 작용제)_q이고, 여기서

[1001] 각각의 링커 단위는 또 다른 링커 단위와 독립적이고, 각각의 핵산 작용제는 또 다른 핵산 작용제와 독립적이고, 각각의 리간드는 또 다른 리간드와 독립적이고;

[1002] 각각의 r은 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;

[1003] 각각의 s는 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수이고;

[1004] p는 0 내지 10 범위의 정수이고;

[1005] q는 0 또는 1이고;

[1006] 집합체는 적어도 1개의 링커 단위, 적어도 1개의 핵산 작용제 및 적어도 1개의 리간드를 포함하는

[1007] 집합체.

[1008] 예시적 실시양태 번호 75. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 표 C에 기재된 집합체로부터 선택되는 집합체.

[1009] 예시적 실시양태 번호 76. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 링커 단위가 화학식 (I)을 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체되는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1010] 예시적 실시양태 번호 77. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 링커 단위가 화학식 (I)을 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체되는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

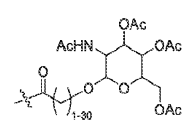
[1011] 예시적 실시양태 번호 78. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 링커 단위가 화학식 (II)를 가지며, 여기서 W는 리간드에 대한 부착으로 대체되는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

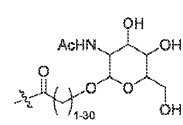
[1012] 예시적 실시양태 번호 79. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 링커 단위가 화학식 (II)를 가지며, 여기서 Y 및/또는 Z는 핵산 작용제에 대한 부착으로 대체되는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

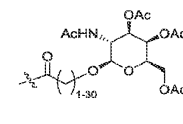
[1013] 예시적 실시양태 번호 80. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가 탄수화물 모이어티를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

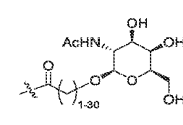
[1014] 예시적 실시양태 번호 81. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 탄수화물 모이어티가 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리사카라이드 또는 테트라사카라이드를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

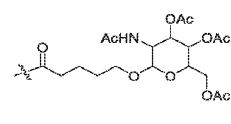
[1015] 예시적 실시양태 번호 82. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 탄수화물 모이어티가 갈락토스 또는 그의 유도체를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

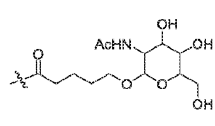
[1016] 예시적 실시양태 번호 83. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가  을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

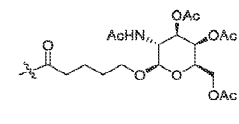
[1017] 예시적 실시양태 번호 84. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가  을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

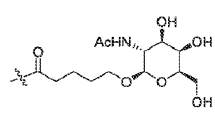
[1018] 예시적 실시양태 번호 85. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가  을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

[1019] 예시적 실시양태 번호 86. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가  을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

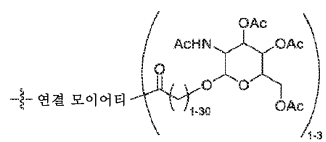
[1020] 예시적 실시양태 번호 87. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가  을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

[1021] 예시적 실시양태 번호 88. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가  을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

[1022] 예시적 실시양태 번호 89. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가  을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

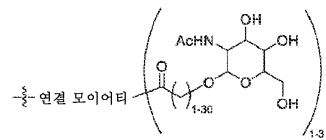
[1023] 예시적 실시양태 번호 90. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가  을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 접합체.

[1024] 예시적 실시양태 번호 91. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가



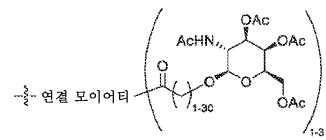
을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1025] 예시적 실시양태 번호 92. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가



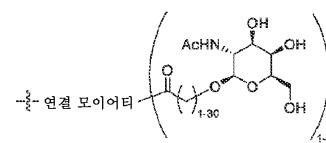
을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1026] 예시적 실시양태 번호 93. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가



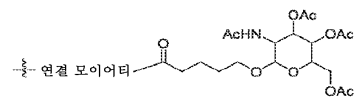
을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1027] 예시적 실시양태 번호 94. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가



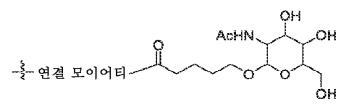
을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1028] 예시적 실시양태 번호 95. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가



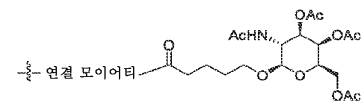
을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1029] 예시적 실시양태 번호 96. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가



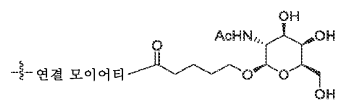
을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1030] 예시적 실시양태 번호 97. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가



을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1031] 예시적 실시양태 번호 98. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가



을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1032] 예시적 실시양태 번호 99. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가 지질을 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1033] 예시적 실시양태 번호 100. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가 펩티드 모이어티를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1034] 예시적 실시양태 번호 101. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 리간드가 항체 모이어티를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

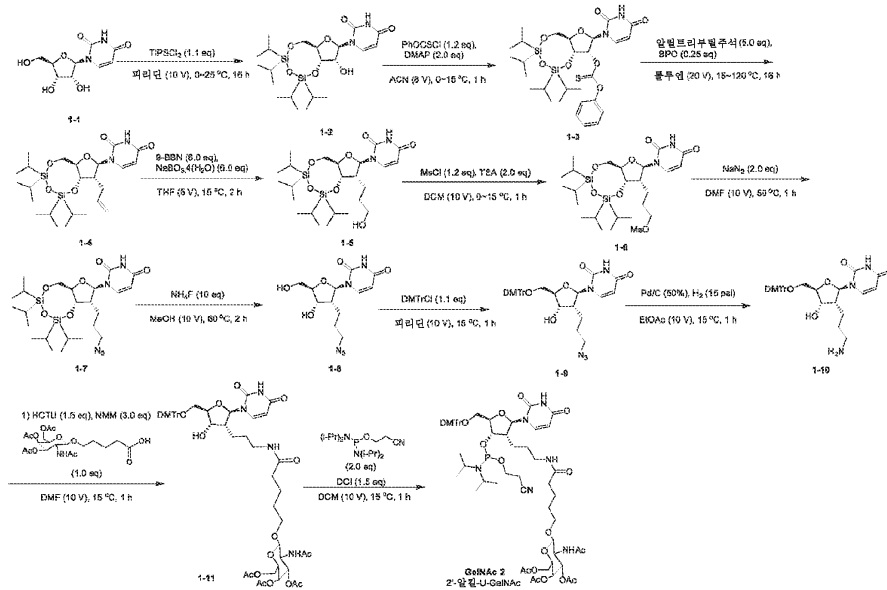
[1035] 예시적 실시양태 번호 102. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 핵산 작용제가 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

[1036] 예시적 실시양태 번호 103. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 핵산 작용제가 1개 이상의 포스페이

트 기 또는 포스페이트 기의 1개 이상의 유사체를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.

- [1037] 예시적 실시양태 번호 104. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 링커 단위가 핵산 작용제 내의 포스페이트 기 또는 포스페이트 기의 유사체를 통해 핵산 작용제에 부착되는 것인 스캐폴드 또는 집합체.
- [1038] 예시적 실시양태 번호 105. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 핵산 작용제가 RNA를 포함하는 것인 스캐폴드 또는 집합체.
- [1039] 예시적 실시양태 번호 106. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타드가 siRNA, 마이크로RNA, 항마이크로RNA, 마이크로RNA 모방체, 안타고미르, dsRNA, ssRNA, 압타머, 면역 자극성 올리고뉴클레오타드, 디코이 올리고뉴클레오타드, 스플라이스 변경 올리고뉴클레오타드, 트리플렉스 형성 올리고뉴클레오타드, G-쿼드플렉스, 또는 안티센스 올리고뉴클레오타드인 스캐폴드 또는 집합체.
- [1040] 예시적 실시양태 번호 107. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 화합물, 스캐폴드 또는 집합체를 포함하는 제약 조성물.
- [1041] 예시적 실시양태 번호 108. 대상체에게 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 집합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정하는 방법.
- [1042] 예시적 실시양태 번호 109. 대상체에게 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 집합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에게 핵산 작용제를 전달하는 방법.
- [1043] 예시적 실시양태 번호 110. 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 집합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [1044] 예시적 실시양태 번호 111. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정하기 위한 집합체.
- [1045] 예시적 실시양태 번호 112. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 핵산 작용제를 전달하기 위한 집합체.
- [1046] 예시적 실시양태 번호 113. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하기 위한 집합체.
- [1047] 예시적 실시양태 번호 114. 대상체에서 표적 유전자의 발현을 조정하기 위한 의약의 제조에서의 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 집합체의 용도.
- [1048] 예시적 실시양태 번호 115. 대상체에게 핵산 작용제를 전달하기 위한 의약의 제조에서의 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 집합체의 용도.
- [1049] 예시적 실시양태 번호 116. 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나의 집합체의 용도.
- [1050] 예시적 실시양태 번호 117. 상기 예시적 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인 방법, 집합체 또는 용도.
- [1051] 실시예

[1052] 실시예 1. 2'-C-알킬-GalNAc (GalNAc 2)의 화학 구조 및 합성 반응식



[1053]

[1054] 반응식 2

[1055] 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-히드록시-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라히드로-6H-푸로[3,2-f][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-8-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1-2)의 합성. 피리딘 (446 mL) 중 화합물 1-1 (44.6 g, 182.64 mmol)의 용액에 TIPSCl₂ (63.4 g, 200.90 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (500 mL) 중에 용해시키고, 수성 시트르산 (500 mL x 2) 및 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1에서 1/2)에 의해 정제하여 화합물 1-2 (75.6 g, 155.33 mmol, 85.05% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆, δ 11.37 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.53-5.51 (m, 2H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.98-3.93 (m, 2H), 1.17-0.96 (m, 28H).

[1056] O-((6aR,8R,9R,9aR)-8-(2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라히드로-6H-푸로[3,2-f][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일) O-페닐 카르보노티오에이트 (1-3)의 합성. ACN (150 mL) 중 화합물 1-2 (37.5 g, 77.05 mmol)의 용액에 0℃에서 DMAP (18.83 g, 154.10 mmol) 및 ACN (150 mL) 중 PhOCSCl (16.0 g, 92.46 mmol, 12.77 mL, 1.2 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 DCM (500 mL) 중에 용해시키고, 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/1)에 의해 정제하여 화합물 1-3 (64.0 g, 102.75 mmol, 66.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72-7.44 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.75-5.72 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 4.06-4.05 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 28H).

[1057] 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-알릴-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라히드로-6H-푸로[3,2-f][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-8-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1-4)의 합성. 톨루엔 (670 mL) 중 화합물 1-3 (67.0 g, 107.57 mmol)의 용액에 알릴(트리부틸)스탄난 (180.4 g, 544.81 mmol)을 첨가하였다. 이어서 톨루엔 (670 mL) 중 BPO (6.70 g, 27.66 mmol)의 용액을 120℃에서 1시간 동안 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 1-4 (22.0 g, 43.07 mmol, 40.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR:

400 MHz, CDCl_3 , δ 8.14 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.96-5.81 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.70-5.68 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 4.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 28H).

[1058] 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-(3-히드록시프로필)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라히드로-6H-푸로[3,2-f][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-8-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1-5)의 합성. THF (30 mL) 중 화합물 1-4 (6.00 g, 11.75 mmol)의 용액에 15°C에서 9-BBN (THF 중 0.5 M, 140.96 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. $\text{NaBO}_3 \cdot 4(\text{H}_2\text{O})$ (10.8 g, 70.48 mmol, 13.56 mL) 및 H_2O (24 mL)를 반응물에 첨가하고, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/2)에 의해 정제하여 화합물 1-5 (4.20 g, 7.94 mmol, 67.6% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ 9.80 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 2H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.11-0.95 (m, 28H).

[1059] 3-((6aR,8R,9R,9aS)-8-(2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라히드로-6H-푸로[3,2-f][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일)프로필 메탄술포네이트 (1-6)의 합성. DCM (110 mL) 중 화합물 1-5 (11.0 g, 20.80 mmol)의 용액에 0°C에서 TEA (4.21 g, 41.60 mmol) 및 MsCl (3.12 g, 27.24 mmol, 2.11 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 0°C에서 물 (10 mL)로 켄칭하고, DCM (3X100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 화합물 1-6 (12.6 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1060] 1-((6aR,8R,9R,9aS)-9-(3-아지도프로필)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라히드로-6H-푸로[3,2-f][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-8-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1-7)의 합성. DMF (120 mL) 중 화합물 1-6 (12.6 g, 20.80 mmol)의 용액에 15°C에서 NaN_3 (2.68 g, 41.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 수성 NaHCO_3 (600 mL)로 켄칭하고, EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 1-7 (11.5 g, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1061] 1-((2R,3R,4S,5R)-3-(3-아지도프로필)-4-히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1-8)의 합성. MeOH (110 mL) 중 화합물 1-7 (11.5 g, 20.80 mmol)의 용액에 NH_4F (7.70 g, 208.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , DCM: MeOH = 50:1에서 10:1)에 의해 정제하여 화합물 1-8 (3.00 g, 9.64 mmol, 46.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 1H).

[1062] 1-((2R,3R,4S,5R)-3-(3-아지도프로필)-5-((비스(4-메톡시페닐)-(페닐)메톡시)메틸)-4-히드록시테트라히드로푸란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1-9)의 합성. 피리딘 (30 mL) 중 화합물 1-8 (3.00 g, 9.64 mmol)의 용액에 DMTCI (3.59 g, 10.60 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하고, MeOH (3 mL)로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 재용해시키고, 수성 시트르산 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1에서 1/1, 0.1% TEA)에 의해 정제하여 화합물 1-9 (5.00 g, 8.15 mmol, 84.55% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR: 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 9H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 5.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.33-3.26 (m, 3H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 3H), 1.27-1.26 (m, 1H).

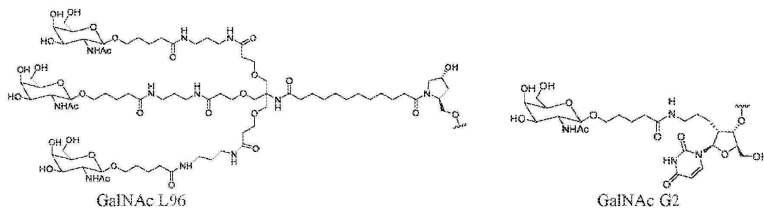
- [1063] 1-((2R,3R,4S,5R)-3-(3-아미노프로필)-5-((비스(4-메톡시페닐)-(페닐)메톡시)메틸)-4-히드록시테트라히드로푸란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1-10)의 합성. EtOAc (39 mL) 중 화합물 1-9 (3.90 g, 6.36 mmol)의 용액에 Pd/C (1.95 g, 6.36 mmol, 탄소 상 10%)를 첨가하였다. 현탁액을 H₂ (15 psi) 하에 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 1-10 (3.50 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [1064] (2S,3S,4S,5S,6S)-5-아세트아미도-2-(아세톡시메틸)-6-(((3-((2R,3R,4S,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)-(페닐)메톡시)메틸)-2-(2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-히드록시테트라히드로푸란-3-일)프로필)아미노)-5-옥소펜틸)옥시)테트라히드로-2H-피란-3,4-디일 디아세테이트 (1-11)의 합성. DMF (35 mL) 중 화합물 1-10 (3.50 g, 5.96 mmol) 및 GalNAc 펜탄산 (2.66 g, 5.96 mmol)의 용액에 HCTU (3.70 g, 8.93 mmol, 1.5 당량) 및 NMM (1.81 g, 17.87 mmol, 1.96 mL, 3 당량)을 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 수성 NH₄Cl (200 mL)로 킨칭하고, EtOAc (200 mL)로 추출하고, 염수 (200 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/2에서 EtOAc/아세톤 = 1/2, 0.1% TEA)에 의해 정제하여 화합물 1-11 (4.40 g, 53% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR: 400 MHz DMSO-d₆, δ 11.36 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 5.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 5H), 4.02-4.01 (m, 2H), 4.00-3.74 (m, 7H), 3.25-3.24 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.10-2.08 (m, 4H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.89 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 7H).
- [1065] (2S,3S,4S,5S,6S)-5-아세트아미도-2-(아세톡시메틸)-6-(((3-((2R,3R,4S,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)-(페닐)메톡시)메틸)-4-(((2-시아노에톡시)(디이소프로필아미노)-포스포닐)옥시)-2-(2,4-디옥소-3,4-디히드로피리미딘-1(2H)-일)테트라히드로푸란-3-일)프로필)아미노)-5-옥소펜틸)옥시) 테트라히드로-2H-피란-3,4-디일 디아세테이트 (GalNAc2)의 합성. DCM (40 mL) 중 화합물 1-11 (4.00 g, 3.93 mmol)의 용액에 DCI (696.7 mg, 5.90 mmol) 및 2-시아노에틸-N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트 (2.37 g, 7.87 mmol, 2.50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하고, DCM (100 mL)으로 희석하고, 수성 NaHCO₃ (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1에서 0/1, 0.1% TEA)에 의해 정제하여 GalNAc2 (3.20 g, 2.63 mmol, 66.84% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: 400 MHz CD₃CN, δ 9.17 (s, 1H), 7.58-7.42 (M, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 7H), 6.91-6.87 (m, 4H), 6.55-6.35 (m, 2H), 5.92-5.88 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 5.28-5.27 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 5H), 3.96-3.94 (m, 9H), 3.80-3.77 (m, 3H), 3.77-3.61 (m, 1H), 3.60-3.33 (m, 5H), 2.46-2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 5H), 2.07 (s, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 9H), 1.19-1.16 (m, 9H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
- [1066] 실시예 2. 표적 유전자 1에 대한 GalNAc G2와 접합된 예시적인 siRNA 듀플렉스의 mRNA 녹다운 활성
- [1067] 유전자 침묵 활성을 표 1에 열거된 예시적인 siRNA 듀플렉스로 연구하였다. 이들 siRNA 듀플렉스를 표적 유전자 1로의 간 전달을 위해 GalNAc L96 또는 GalNAc G2와 접합시켰다. 도 1에 제시된 바와 같이, GalNAc G2는 GalNAc L96과 비슷하거나 보다 우수한 전달 효율 및 KD 활성을 제공한다.
- [1068] CD-1 암컷 마우스에게 GalNAc와 접합된 0.5 mg/kg siRNA 듀플렉스를 피하 투여하였다. 대조군에는 포스포이트 완충 염수 (PBS)를 투여하였다. 처리 4일 후에, 동물에게 이어서 꼬리 정맥을 통해 pcDNA3.1 (+) 중 10 µg 인간 유전자 1을 유체역학적으로 주사하였다 (HDI). 마우스를 처리 1일 후에 희생시켰다. 간 조직을 수집하고, RNA레이터(RNAlater)®에서 4℃에서 밤새 저장하고, mRNA 분석을 위해 RNA레이터 제거 후에 -80℃로 옮겼다. 표적 mRNA의 감소를 CFX384 터치(TOUCH)™ 실시간 PCR 검출 시스템 (바이오라드 래보러토리즈, 인크.(BioRad Laboratories, Inc.)), 캘리포니아주 허큘레스)을 사용하여 qPCR에 의해 측정하였다. 모든 샘플을 PBS 처리된 대조군 동물에 대해 정규화하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (그래프패드 소프트웨어 인크.(GraphPad Software Inc.)), 캘리포니아주 라호야)를 사용하여 플롯팅하였다.

[1069] 표 1. 도 1에서 시험된 예시적인 siRNA 듀플렉스의 서열 정보

듀플렉스 1	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][mU][mG][mC][mU][mU][mU][mG][mA][L96] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]
듀플렉스 2	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][mU][mG][mC][mU][mU][mU][mG][mA][G2s][G2s][G2] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]
듀플렉스 3	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][fU][mU][mG][mC][mU][mU][mU][mG][mA][G2][G2][G2] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]
듀플렉스 4	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][fU][mU][mG][mC][G2][G2][G2][mUs][mGs][mA] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]
듀플렉스 5	[mUs][mAs][mG][mA][mC][fC][mU][fG][fU][fU][fU][mU][mG][mC][G2][G2][mU][mUs][mGs][mA] [mUs][fCs][fA][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][fG][mU][mC][mU][mAs][mGs][mA]

[1070]

[1071] 소문자 "f" 및 "m"은 각각 아데노신, 시티딘, 구아노신 및 우리딘에 대한 2'-데옥시-2'-플루오로 (2'-F) 및 2'-O-메틸 (2'-OMe) 당 변형을 나타내고; 문자 "s"는 포스포로티오에이트 (PS) 연결을 나타내고; "EP"는 5'-말단에 서의 에틸 포스포네이트 변형을 나타내고; L96 및 G2는 하기 제시된 바와 같은 GalNAc 구조를 나타낸다:



[1072]

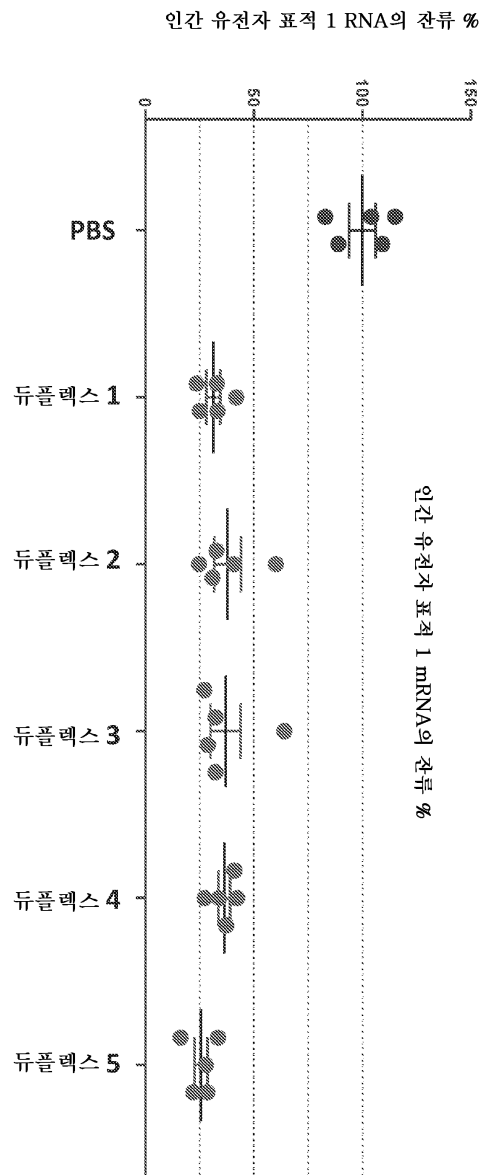
[1073] 균등물

[1074] 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 상기 기재된 설명에 제시된다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본 개시내용의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 참조로 포함된다.

[1075] 상기 설명은 단지 예시의 목적으로 제시되었고, 본 개시내용을 개시된 정확한 형태로 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 본원에 첨부된 청구범위에 의해 제한된다.

도면

도면1



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.