

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21) (22) Заявка: 2017137410, 04.04.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.04.2015 US 62/142,986

(43) Дата публикации заявки: 06.05.2019 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 03.11.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2016/025883 (04.04.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/161429 (06.10.2016)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Карпенко
Оксана Юрьевна

(71) Заявитель(и):

ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

ГУО, Шулин (US),
АГХАДЖАН, Мариям (US),
СУЭЙЗИ, Эрик, Э. (US)(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ TMPRSS6**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую часть из по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований, комплементарную равной по длине части нуклеиновых оснований 3162-3184 SEQ ID NO: 1, где последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 80% комплементарна SEQ ID NO: 1.

2. Соединение по п. 1, в котором модифицированный олигонуклеотид состоит из 15-30, 15-25, 15-24, 16-24, 17-24, 18-24, 19-24, 20-24, 19-22, 20-22, 16-20, 16 или 20 связанных нуклеозидов.

3. Соединение по п. 1, в котором модифицированный олигонуклеотид содержит последовательность нуклеиновых оснований, содержащую часть из по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеиновых оснований, комплементарную равной по длине части SEQ ID NO: 1.

4. Соединение по п. 1, в котором последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% комплементарна SEQ ID NO: 1.

5. Соединение по п. 2, в котором последовательность нуклеиновых оснований

модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% комплементарна SEQ ID NO: 1.

6. Соединение по п. 3, в котором последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или на 100% комплементарна SEQ ID NO: 1.

7. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или 16 смежных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 63, 77.

8. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 23, 36, 37.

9. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований последовательности нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 36.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором модифицированный олигонуклеотид является одноцепочечным.

11. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

12. Соединение по п. 11, в котором по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

13. Соединение по п. 11, в котором каждая модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

14. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар.

15. Соединение по п. 14, в котором по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

16. Соединение по п. 14, в котором по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтил, стерически затрудненный этил, 3'-фтор-ГНК или мостик 4'-(CH₂)_n-O-2', где n равен 1 или 2.

17. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированное нуклеиновое основание.

18. Соединение по п. 17, в котором модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

19. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов и содержит:

- а. сегмент гэта, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;
- б. сегмент 5'-крыла, состоящий из связанных нуклеозидов; и
- с. сегмент 3'-крыла, состоящий из связанных нуклеозидов;

причем сегмент гэта расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла и, при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит модифицированный сахар.

20. Соединение по п. 19, в котором модифицированный олигонуклеотид состоит из 16-20 связанных нуклеиновых оснований.

21. Соединение по п. 19, в котором модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов и содержит:

- a. сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;
- b. сегмент 5'-крыла, состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и
- c. сегмент 3'-крыла, состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

при этом сегмент гэта расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла, причем каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтильный сахар; при этом по меньшей мере одна межнауклеозидная связь представляет собой тиофосфатную связь, и причем каждый остаток цитозина представляет собой 5-метилцитозин.

22. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 20 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 36, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

- a. сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;
- b. сегмент 5'-крыла, состоящий из пяти связанных нуклеозидов;
- c. сегмент 3'-крыла, состоящий из пяти связанных нуклеозидов; и
- d. конъюгат GalNAc;

при этом сегмент гэта расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла, причем каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтильный сахар; при этом по меньшей мере одна межнауклеозидная связь представляет собой тиофосфатную связь, и причем каждый остаток цитозина представляет собой 5-метилцитозин.

23. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 77, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

- a. сегмент гэта, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов;
- b. сегмент 5'-крыла, состоящий из трех связанных нуклеозидов;
- c. сегмент 3'-крыла, состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и
- d. конъюгат GalNAc;

при этом сегмент гэта расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла, причем каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит модифицированный сахар; при этом каждая межнауклеозидная связь представляет собой тиофосфатную связь, и причем каждый остаток цитозина представляет собой 5-метилцитозин.

24. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле: mCes Teo Teo Teo Aeo Tds Tds mCds mCds Ads Ads Ads Gds Gds Gds mCeo Aeo Ges mCes Te (SEQ ID NO: 36); где

- A = аденин,
- mC = 5-метилцитозин
- G = гуанин,
- T = тимин,
- e = 2'-О-метоксиэтил-модифицированный нуклеозид,
- d = 2'-дезоксинуклеозид, и
- s = тиофосфатная межнауклеозидная связь.

25. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид согласно следующей формуле: mCks Aes Gks mCds Tds Tds Tds Ads Tds Tds mCds mCds Aes Aes Aks Gk (SEQ ID NO: 77); где

A = аденин,

mC = 5-метилцитозин

G = гуанин,

T = тимин,

e = 2'-O-метоксиэтил-модифицированный нуклеозид,

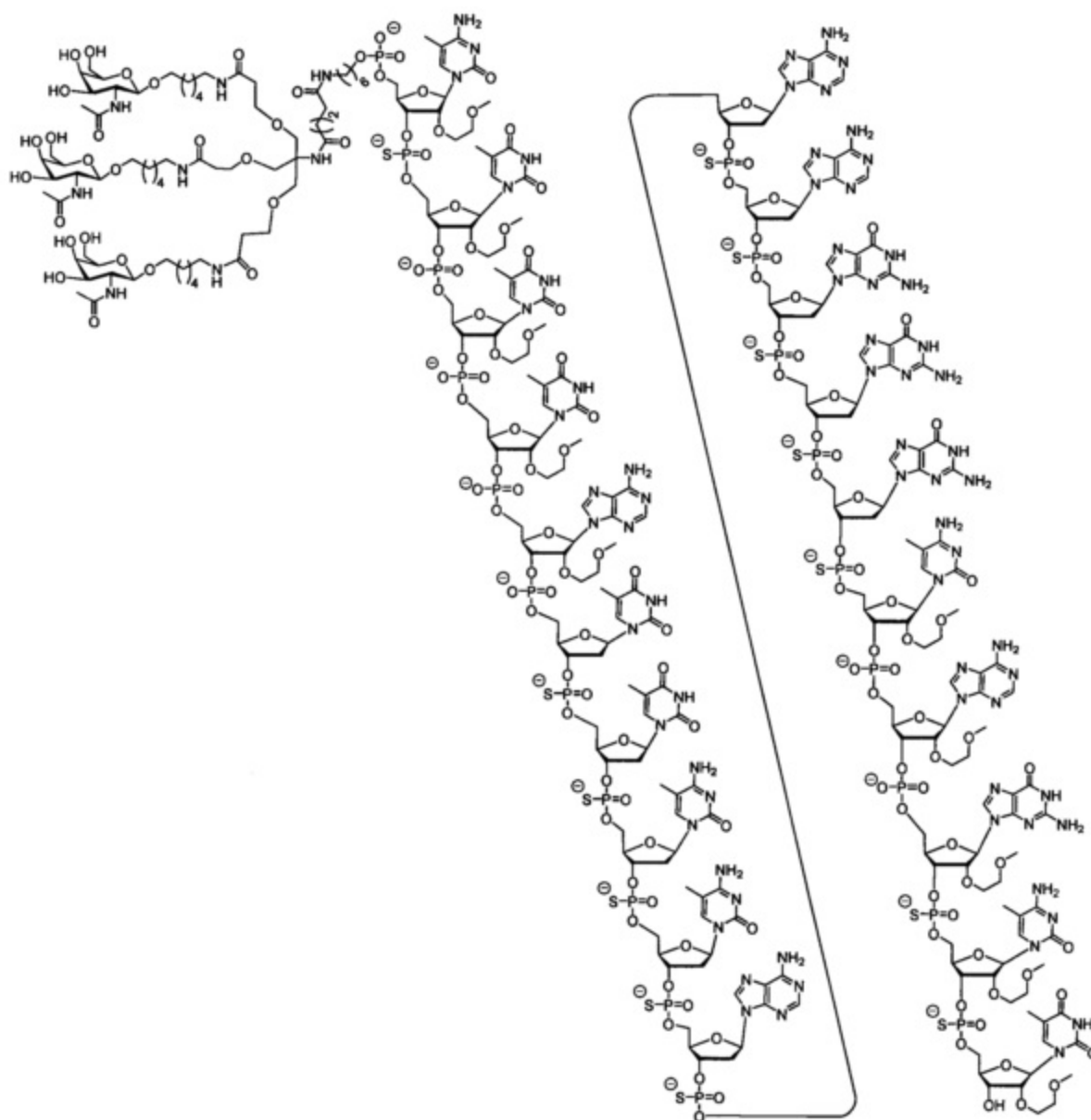
d = 2'-дезоксинуклеозид,

s = тиофосфатная межнуклеозидная связь, и

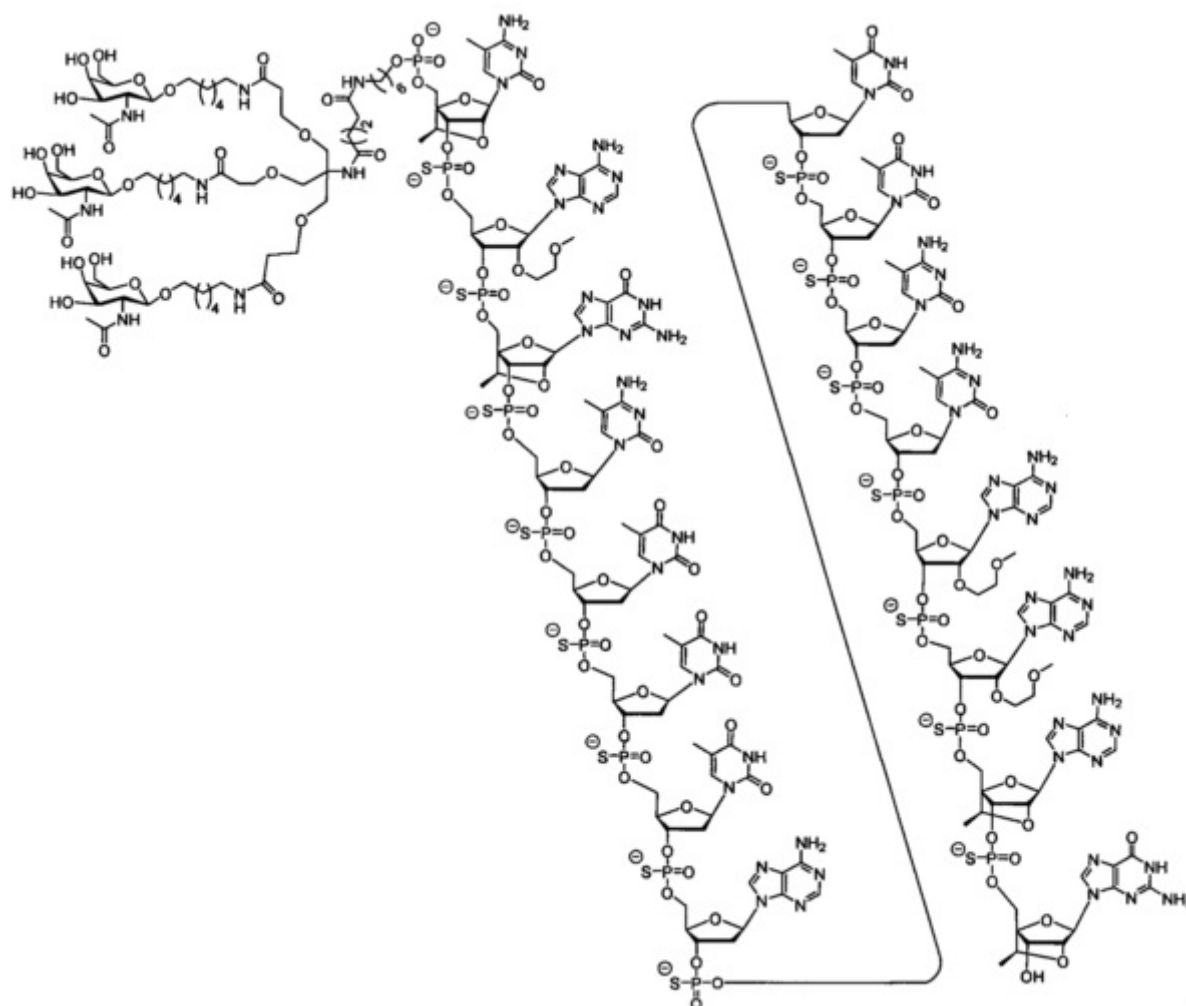
k = стерически затрудненный этил.

26. Соединение по любому из пп. 1-9 и 22-25, дополнительно содержащее сопряженный GalNAc фрагмент.

27. Соединение согласно следующей формуле:



28. Соединение согласно следующей формуле:



29. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9, 22-25, 27 и 28 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

30. Применение композиции, содержащей соединение по любому из пп. 1-9, 22-25, 27 и 28, для терапии.

31. Применение соединения по любому из пп. 1-9, 22-25, 27 и 28 для снижения TMRSS6 в клетке, ткани, органе или организме животного.

32. Применение соединения по любому пп. 1-9, 22-25, 27 и 28 для снижения накопления железа, увеличения уровней экспрессии гепсидина и/или снижения процента насыщения трансферрина у животного.

33. Применение соединения по любому пп. 1-9, 22-25, 27 и 28 для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболевания, расстройства или патологического состояния, связанного с избыточным накоплением железа у животного.

34. Применение по п. 33, при этом заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой полицитемию, гемохроматоз или анемию.

35. Применение по п. 34, при этом анемия представляет собой наследственную анемию, миелодиспластический синдром или тяжелый хронический гемолиз.

36. Применение по п. 35, при этом наследственная анемия представляет собой серповидноклеточную анемию, талассемию, анемию Фанкони, анемию Даймонда-Блэкфана, синдром Швахмана-Даймонда, расстройства мембран эритроцитов, дефицит глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы или наследственную геморрагическую телеангиэктазию.

37. Применение по п. 36, при этом талассемия представляет собой β -талассемию.