

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

(21)(22) Заявка: 2018112167, 01.05.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.05.2013 US 61/818,442;

15.05.2013 US 61/823,826;

08.07.2013 US 61/843,887;

29.08.2013 US 61/871,673;

20.09.2013 US 61/880,790;

08.04.2014 US 61/976,991;

30.04.2014 US 61/986,867

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2015151203 30.11.2015(43) Дата публикации заявки: 07.03.2019 Бюл. №  
07

Адрес для переписки:

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

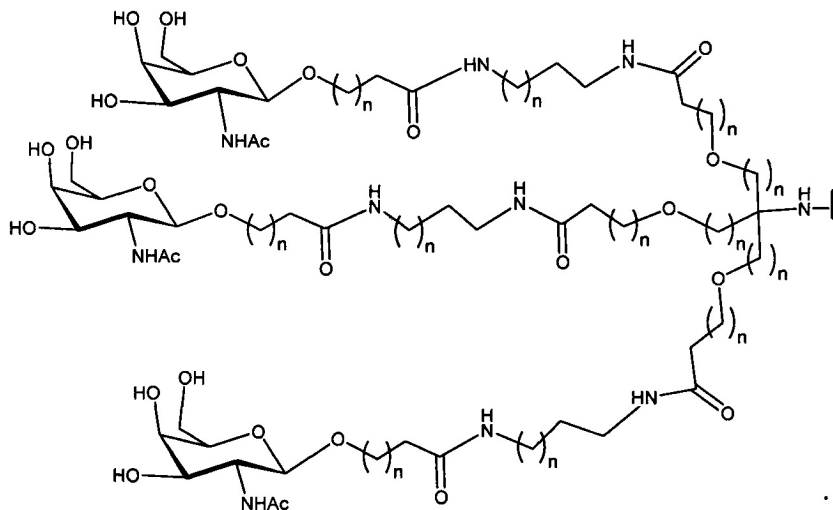
(71) Заявитель(и):

**ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.**  
(US)

(72) Автор(ы):

**ПРАКАШ Тхажа П. (US),**  
**СЕТ Пунит П. (US),**  
**СВЕЙЗ Эрик Е. (US),**  
**ГРЭХАМ Марк Дж. (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ АПОЛИПОПРОТЕИНА  
С-III**(57) **Формула изобретения**

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид и конъюгирующую группу, при этом модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных азотистых оснований, комплементарных равной по длине части азотистых оснований 3533-3552 в SEQ ID NO: 3, причем последовательность азотистых оснований модифицированного олигонуклеотида на 100% комплементарна SEQ ID NO: 3, при этом конъюгирующая группа связана с модифицированным олигонуклеотидом на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида с помощью линкера конъюгата, и при этом конъюгирующая группа содержит:



при этом модифицированный олигонуклеотид содержит:  
 сегмент гэта, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;  
 сегмент крыла 5', состоящий из связанных нуклеозидов;  
 сегмент крыла 3', состоящий из связанных нуклеозидов;

при этом сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3',  
 и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит модифицированный сахар, и где по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированное азотистое основание; и модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

(i) (a) по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар, или (b) по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтил, стерически затрудненный этил, 3'-фтор-ГНК (HNA) или 4'-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-О-2' мостик, где n равен 1 или 2;

(ii) модифицированное азотистое основание представляет собой 5-метилцитозин;

(iii) модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь; и/или

(iv) каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид является одноцепочечным.

4. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид является одноцепочечным.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит:

сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

при этом сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3',  
 и каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар,  
 и каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную связь.

7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов с последовательностью азотистых оснований SEQ ID NO: 87, при этом модифицированный олигонуклеотид содержит:

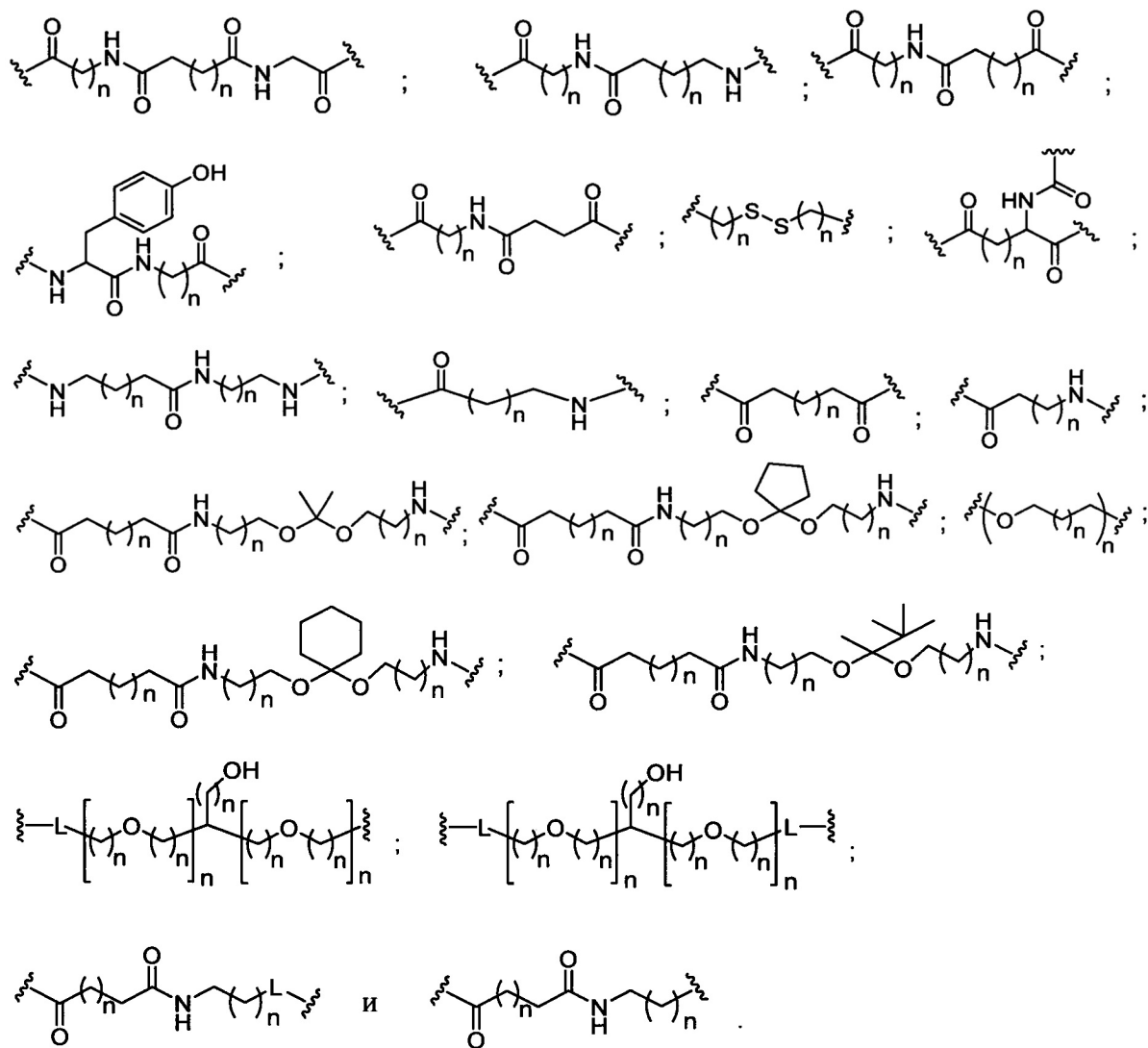
сегмент гэта, состоящий из десяти связанных дезоксирибонуклеозидов;

сегмент крыла 5', состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

сегмент крыла 3', состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

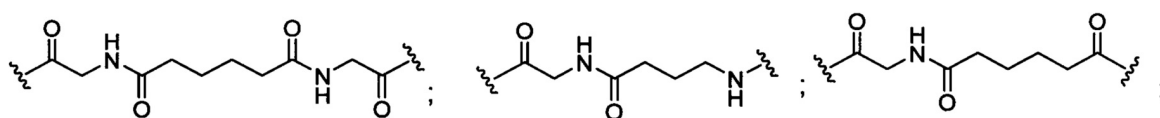
при этом сегмент гэта расположен между сегментом крыла 5' и сегментом крыла 3', и каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит 2'-О-метоксиэтиловый сахар, каждая межурибонуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную связь, и каждый цитозинный остаток представляет собой 5-метилцитозин.

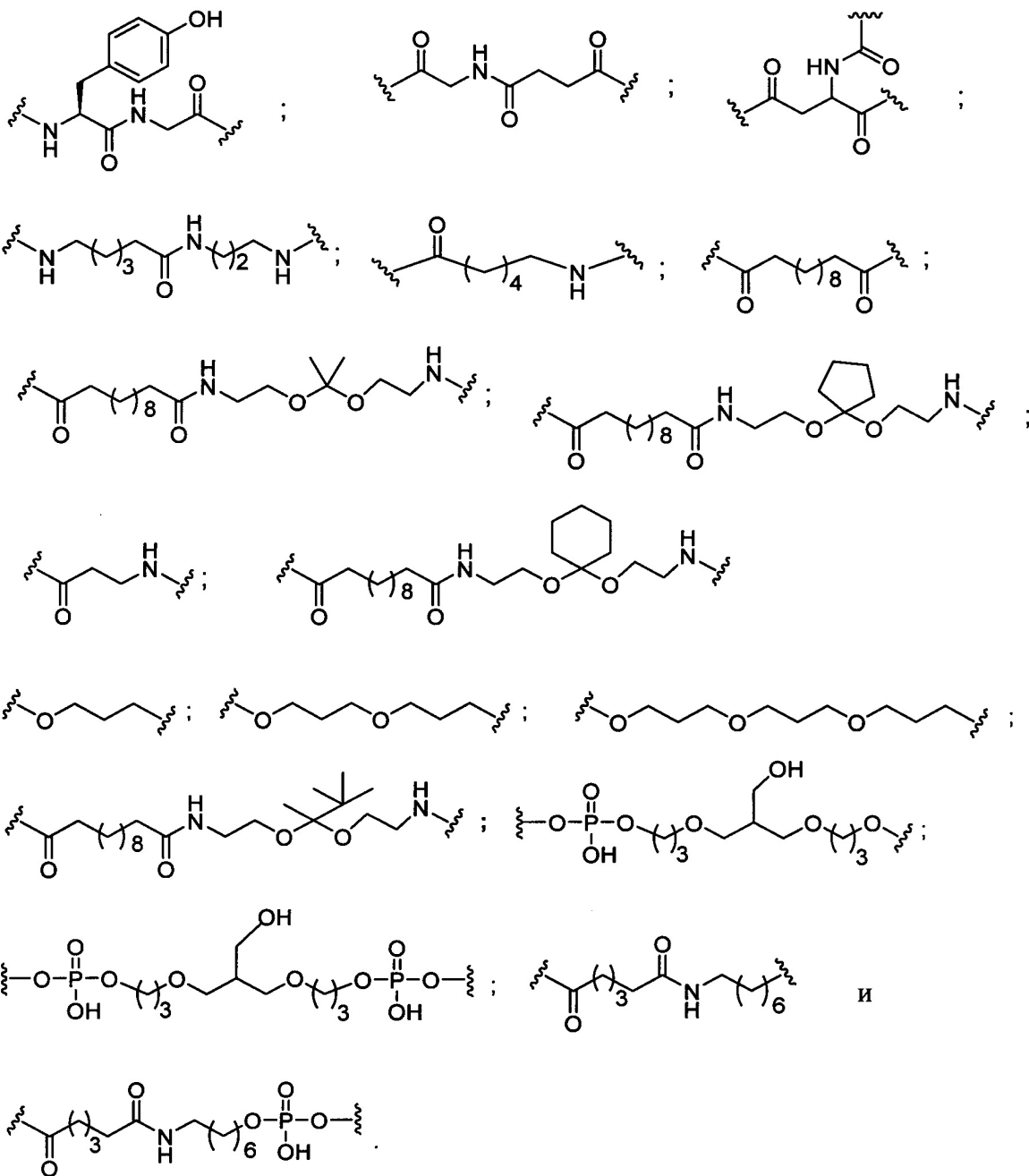
8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет структуру, выбранную из:



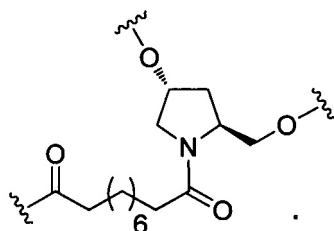
где каждый L независимо представляет собой фосфорную связывающую группу или нейтральную связывающую группу; и каждый n независимо равен от 1 до 20.

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет структуру, выбранную из:

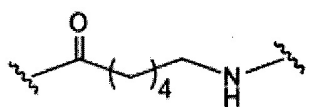




10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет следующую структуру:



11. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет следующую структуру:



12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет структуру,

**RU 2018112167 A**



**RU 2018112167 A**



**RU 2018112167 A**

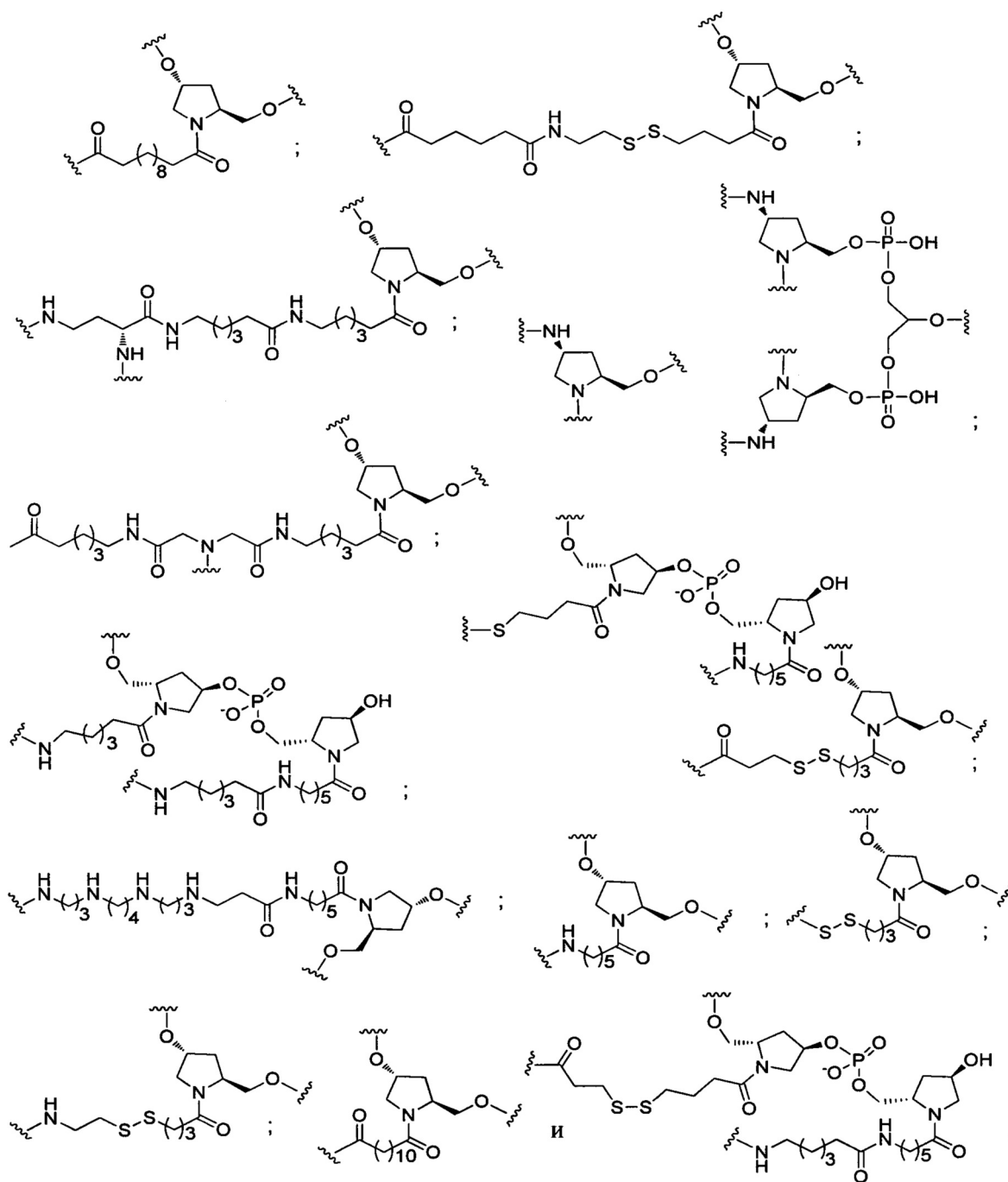


**RU 2018112167 A**

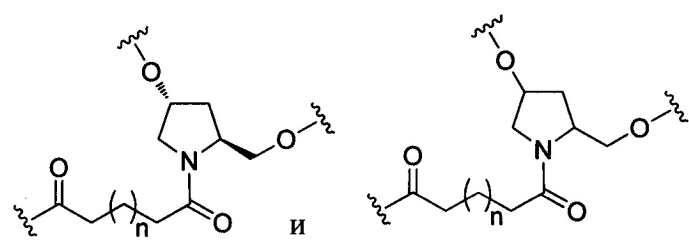




17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет структуру, выбранную из:

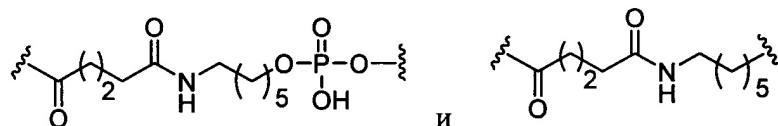


18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет структуру, выбранную из:

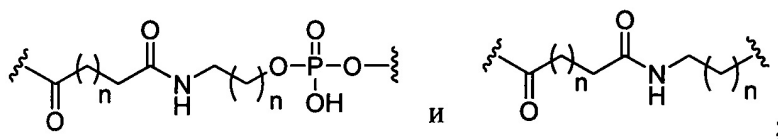


где  $n$  равен от 1 до 20.

19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет структуру, выбранную из:

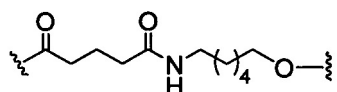


20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет структуру, выбранную из:

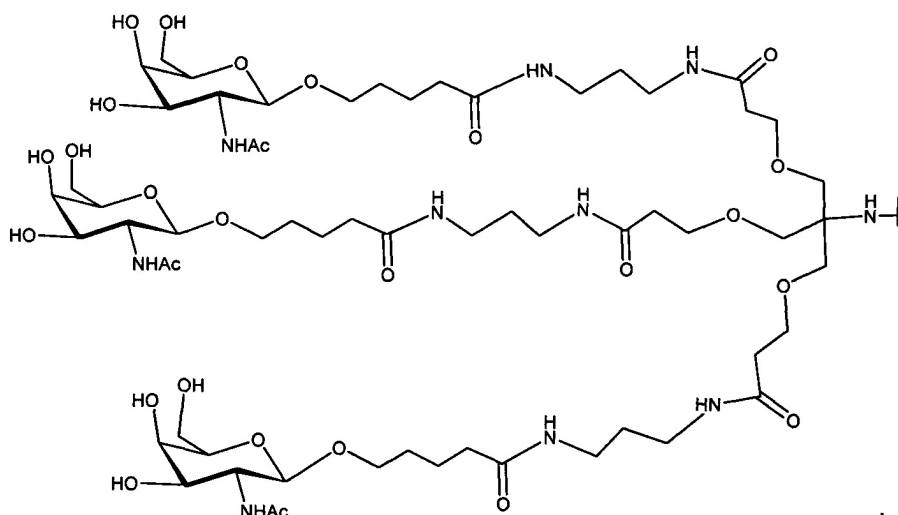


где каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

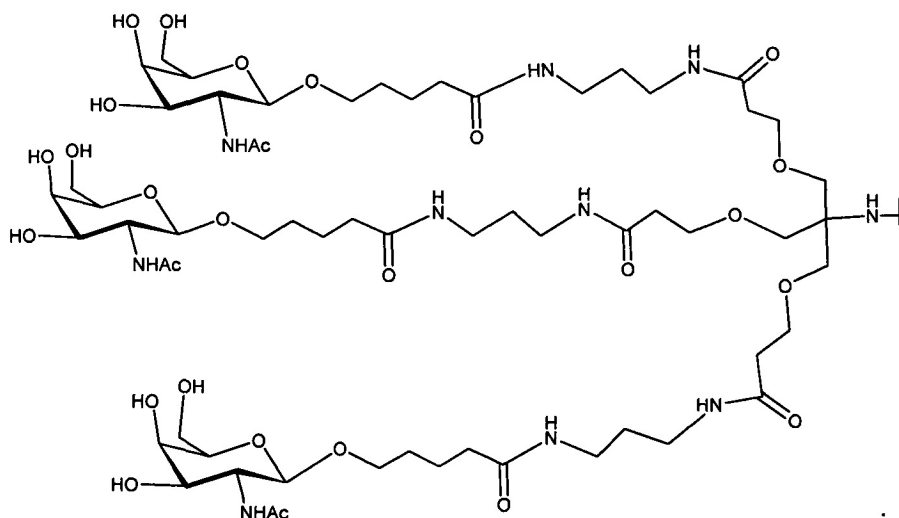
21. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что линкер конъюгата имеет следующую структуру:



22. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что конъюгирующая группа содержит:

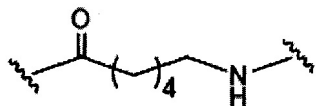


23. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что конъюгирующая группа содержит:



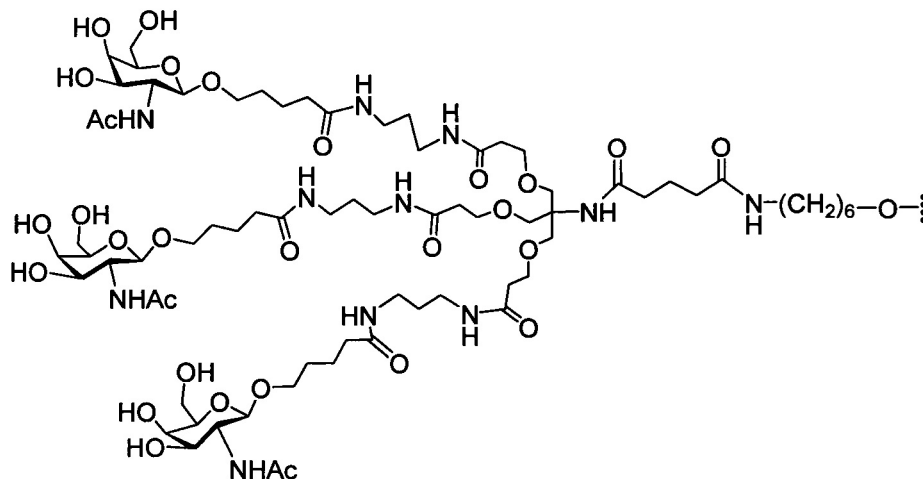
и линкер конъюгата имеет следующую структуру:





24. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что конъюгирующая группа содержит расщепляемый фрагмент выбранный из: фосфодиэфира, амида или сложного эфира.

25. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что конъюгат содержит:



26. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что соединение представлено в форме соли.

27. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что соединение представлено в форме соли натрия и/или калия.

28. Фармацевтическая композиция для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболевания, связанного с повышенным уровнем аполипопротеина С-III (АпоСIII) у животного, содержащая соединение по любому из пп. 1-25 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

29. Применение соединения по любому из пп. 1-25 для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболевания, связанного с повышенным уровнем АпоСIII у животного.

30. Применение по п. 29 для

а) предупреждения, лечения, улучшения или замедления прогрессирования сердечно-сосудистого, метаболического и/или воспалительного заболевания, расстройства или состояния;

б) снижения уровня триглицеридов у животного;

с) повышения уровня липопротеинов высокой плотности (HDL) у животного; и/или

д) повышения клиренса хиломикрона у животного, при этом повышение клиренса хиломикрона обуславливает лечение, предупреждение, отсрочку или облегчение панкреатита у животного.

31. Применение по п. 29, отличающееся тем, что животное страдает или имеет риск возникновения любого одного или нескольких заболеваний из гипертриглицеридемии, дислипидемии Фредриксона типа I, синдрома наследственной хиломикронемии (FCS), недостаточности ЛПЛ (LPLD), панкреатита, диабета, нечувствительности к инсулину, хиломикронемии и дислипидемии.

32. Применение соединения по п. 26 для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболевания, связанного с повышенным уровнем аполипопротеина С-III (АпоСIII) у животного.

33. Применение по п. 32 для

а) предупреждения, лечения, улучшения или замедления прогрессирования сердечнососудистого, метаболического и/или воспалительного заболевания, расстройства или состояния;

б) снижения уровня триглицеридов у животного;

с) повышения уровня HDL у животного; и/или

д) повышения клиренса хиломикрона у животного, при этом повышение клиренса хиломикрона обуславливает лечение, предупреждение, отсрочку или облегчение панкреатита у животного.

34. Применение по п. 32, отличающееся тем, что животное страдает или имеет риск возникновения любого одного или нескольких заболеваний из гипертриглицеридемии, дислипидемии Фредриксона типа I, FCS, LPLD, панкреатита, диабета, нечувствительности к инсулину, хиломикронемии и дислипидемии.

35. Применение соединения по п. 27 для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболевания, связанного с повышенным уровнем ApoCIII у животного.

36. Применение по п. 35 для

а) предупреждения, лечения, улучшения или замедления прогрессирования сердечнососудистого, метаболического и/или воспалительного заболевания, расстройства или состояния;

б) снижения уровня триглицеридов у животного;

с) повышения уровня HDL у животного; и/или

д) повышения клиренса хиломикрона у животного, при этом повышение клиренса хиломикрона обуславливает лечение, предупреждение, отсрочку или облегчение панкреатита у животного.

37. Применение по п. 35, отличающееся тем, что животное страдает или имеет риск возникновения любого одного или нескольких заболеваний из гипертриглицеридемии, дислипидемии Фредриксона типа I, FCS, LPLD, панкреатита, диабета, нечувствительности к инсулину, хиломикронемии и дислипидемии.