



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119137272 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 13

(21) 申请号 202380037505.2

(22) 申请日 2023.03.31

(30) 优先权数据

63/326,733 2022.04.01 US

63/407,071 2022.09.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/017185 2023.03.31

(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/192630 EN 2023.10.05

(71) 申请人 阿达尔克斯制药有限公司
地址 美国

(72) 发明人 李振 朱瑞 金伯利·富尔茨

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张福誉 韩晓帆

(51) Int.Cl.
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)

权利要求书16页 说明书70页

(54) 发明名称
血管紧张素原调节组合物和其使用方法

(57) 摘要
本公开的方面提供了用于调节血管紧张素原 (AGT) 的表达或活性的化合物、组合物和方法。在一些方面,本公开的化合物、组合物和方法能用于减少细胞或动物中AGT mRNA的表达。在一些方面,本公开的化合物、组合物和方法能用于减少细胞或动物中AGT蛋白的表达。

1. 一种化合物,所述化合物包含长度为14至23个键联核苷的经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20个连续核碱基的核碱基序列。

2. 一种化合物,所述化合物包含长度为14至23个键联核苷的经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。

3. 一种化合物,所述化合物包含具有选自由SEQ ID NO:11-20中的任一者组成的组的核碱基序列的经修饰的寡核苷酸。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:3至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互补。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸包含选自经修饰的核苷间键联、经修饰的糖和经修饰的核碱基的至少一种修饰。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中所述化合物为双链的。

7. 一种化合物,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸的长度为14至23个键联核苷并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸的长度为14至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸的互补区。

8. 一种化合物,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸的长度为14至23个键联核苷并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸的长度为14至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸的互补区。

9. 一种化合物,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自由SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸的长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸的互补区。

10. 如权利要求7-9中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸在其长度上与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:3具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互补性或同一性。

11. 如权利要求7-10中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸与长度和所述第一经修饰的寡核苷酸相同的SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:3的区域具有至少1、至少2、至少3个错配。

12. 如权利要求7-11中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸与所述第二经修饰的寡核苷酸之间的所述互补区的长度为14至23个键联核苷。

13. 如权利要求7-11中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸与所述第二经修饰的寡核苷酸之间的所述互补区的长度为19至23个键联核苷。

14. 如权利要求7-11中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸与所述第二经修饰的寡核苷酸之间的所述互补区的长度为21至23个键联核苷。

15. 如权利要求7-11中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸与所述第二经修饰的寡核苷酸完全互补。

16. 如权利要求7-15中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸包含选自经修饰的核苷间键联、经修饰的糖和经修饰的核碱基的至少一种修饰。

17. 如权利要求7-16中任一项所述的化合物,其中所述第二经修饰的寡核苷酸包含选自自由经修饰的核苷间键联、经修饰的糖和经修饰的核碱基组成的组的至少一种修饰。

18. 如权利要求5、16和17中任一项所述的化合物,其中所述经修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或甲基膦酸酯核苷间键联。

19. 如权利要求18所述的化合物,其中所述硫代磷酸酯核苷间键联或甲基膦酸酯核苷间键联在所述第一或第二经修饰的寡核苷酸的3'末端或在所述第一经修饰的寡核苷酸的5'末端。

20. 如权利要求5、16和17中任一项所述的化合物,其中所述经修饰的糖包含选自自由卤素、烷氧基和双环糖组成的组的修饰。

21. 如权利要求20所述的化合物,其中所述经修饰的糖包含2'-F修饰。

22. 如权利要求20所述的化合物,其中所述经修饰的糖包含2'-OMe修饰。

23. 如权利要求7-15中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸的每个核苷包含经修饰的糖。

24. 如权利要求7-15中任一项所述的化合物,其中所述第二经修饰的寡核苷酸的每个核苷包含经修饰的糖。

25. 如权利要求23或24所述的化合物,其中所述经修饰的糖包含选自自由卤素、烷氧基和双环糖或其组合组成的组的修饰。

26. 如权利要求25所述的化合物,其中所述经修饰的糖包含选自以下组成的组的修饰:LNA、cEt、2'-MOE、2'-F、2'-OMe和2'-脱氧或其组合。

27. 如权利要求23所述的化合物,其中所述第一经修饰的寡核苷酸包含不多于十个2'-F糖修饰。

28. 如权利要求24所述的化合物,其中所述第二经修饰的寡核苷酸包含不多于五个2'-F糖修饰。

29. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,所述化合物包含缀合基团。

30. 如权利要求29所述的化合物,其中所述缀合基团连接至所述经修饰的寡核苷酸的5'端。

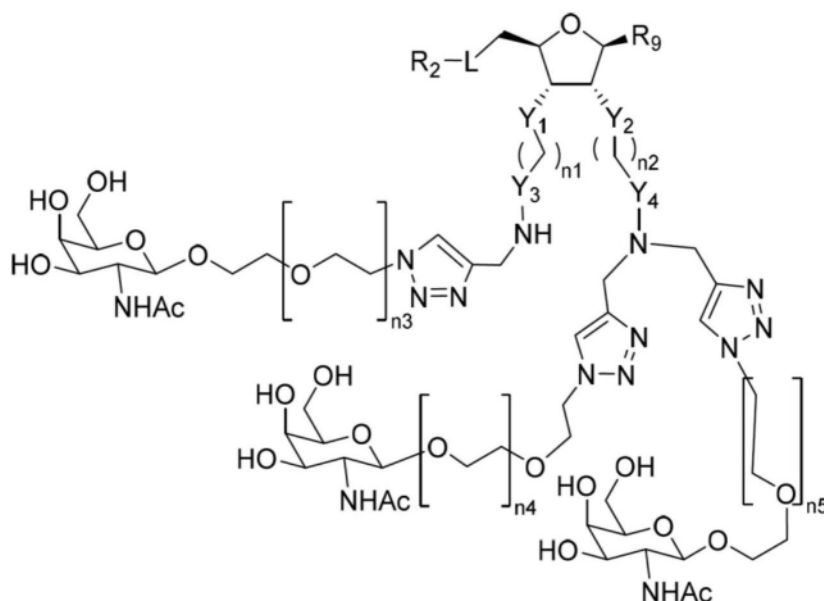
31. 如权利要求29或30所述的化合物,其中所述缀合基团包含靶向部分。

32. 如权利要求31所述的化合物,其中所述靶向部分包含一个或多个GalNAc。

33. 如权利要求32所述的化合物,其中所述经修饰的寡核苷酸为所述第二经修饰的寡核苷酸。

34. 如权利要求32或33所述的化合物,其中所述一个或多个GalNAc连接至所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷的核糖基环的2'或3'位置。

35. 如权利要求34所述的化合物,其中所述5'核苷具有下式:



式 X,

其中:

R^9 为H、腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶,或腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶,其各自包含保护基(PG)、经修饰的核碱基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂环基或核碱基电子等排体;

L为键、磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、三唑、四唑、酰胺、反向酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或杂烷基;

R^2 为寡核苷酸序列;

Y_1 为O、 CH_2 、 CH_2O 或任选地被取代的NH;

Y_2 为O、 CH_2 、 CH_2O 或任选地被取代的NH;

Y_3 为CO、 SO_2 、 $P(O)O$ 、 $CH_2-O-C(O)$ 、 $CH_2-NH-C(O)$ 、 $CH_2-NH-SO_2$ 或 CH_2 ;

Y_4 为CO、 SO_2 、 $P(O)O$ 、 $CH_2-O-C(O)$ 、 $CH_2-NH-C(O)$ 、 $CH_2-NH-SO_2$ 或 CH_2 ;

n_2 为0、1、2、3、4、5或6;和

每个 n_1 、 n_3 、 n_4 和 n_5 独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

36. 如权利要求34所述的化合物,其中所述5'核苷选自式I至式VIII中的任一者,并且其中 R' 为S,并且R为所述经修饰的寡核苷酸的除所述5'核苷以外的部分。

37. 如权利要求34所述的化合物,其中所述5'核苷选自式I至式VIII中的任一者,并且其中 R' 为O,并且R为所述经修饰的寡核苷酸的除所述5'核苷以外的部分。

38. 一种化合物,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸选自由Ref ID NO: IA0500、IA1019、IA1022-1024、IA1027、IA1093-1095和IA1103中的任一者组成的组,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为14至21个键联核苷并且与所述第一经修饰的寡核苷酸完全互补。

39. 一种化合物,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸选自由Ref ID NO: IA0500、IA1019、IA1022-1024、IA1027、

IA1093-1095和IA1103组成的组,所述第二经修饰的寡核苷酸选自由Ref ID N0:IS1255、IS1258、IS1259、IS1260、IS1279、IS1280、IS1372-1375、IS1381和IS1382组成的组。

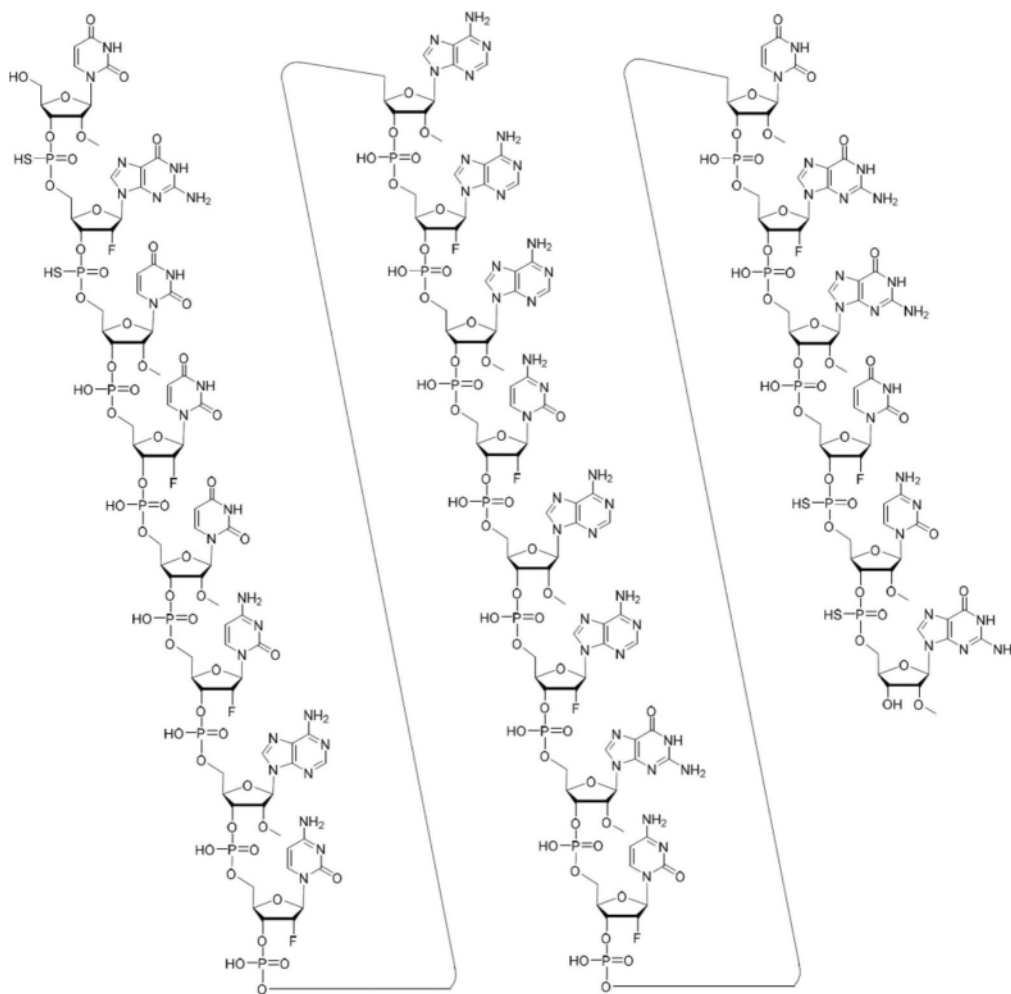
40. 一种化合物,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸选自Ref ID N0:IA1024、IA1094和IA1103组成的组,所述第二经修饰的寡核苷酸选自Ref ID N0:IS1260、IS1374和IS1382组成的组。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的化合物,其中所述化合物呈药学上可接受的盐形式。

42. 如权利要求41所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐为钠盐。

43. 如权利要求41所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐为钾盐。

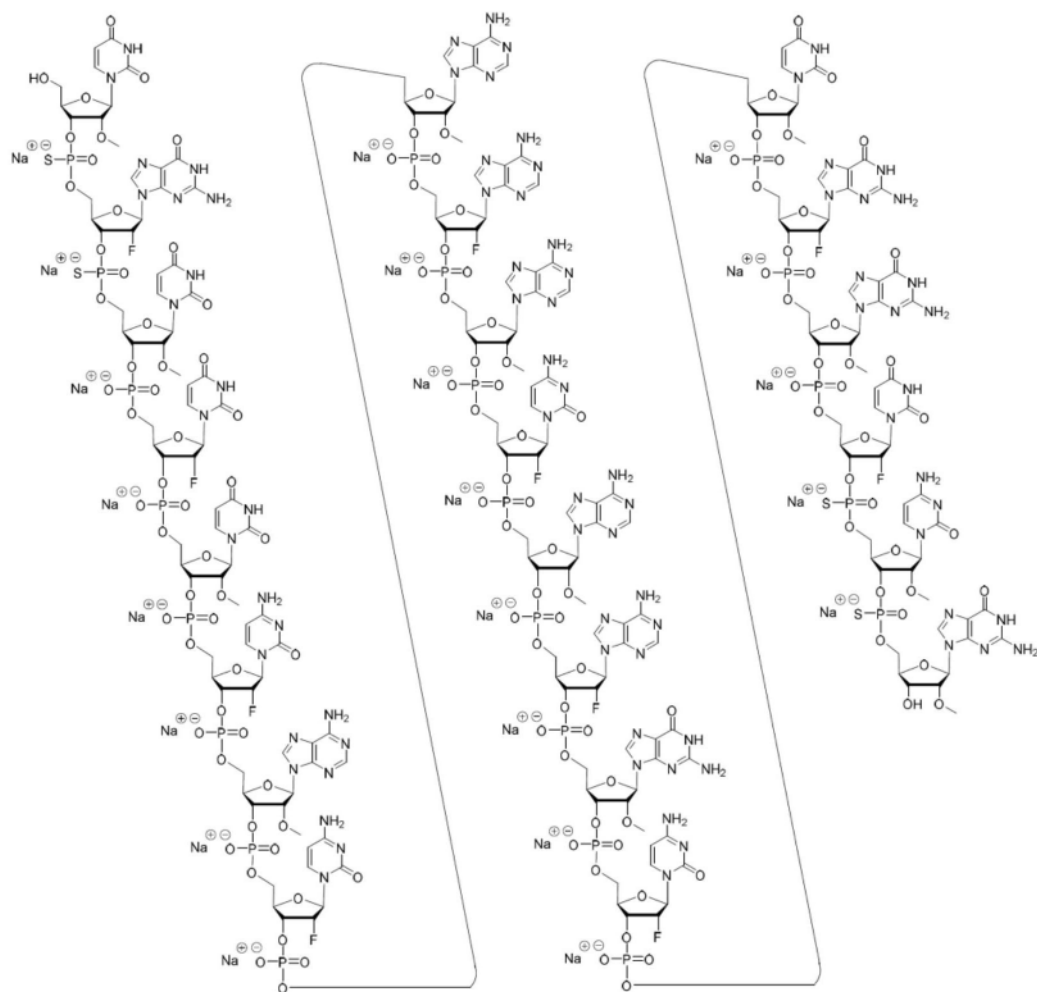
44. 一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸:



或其药学上可接受的盐或立体异构体。

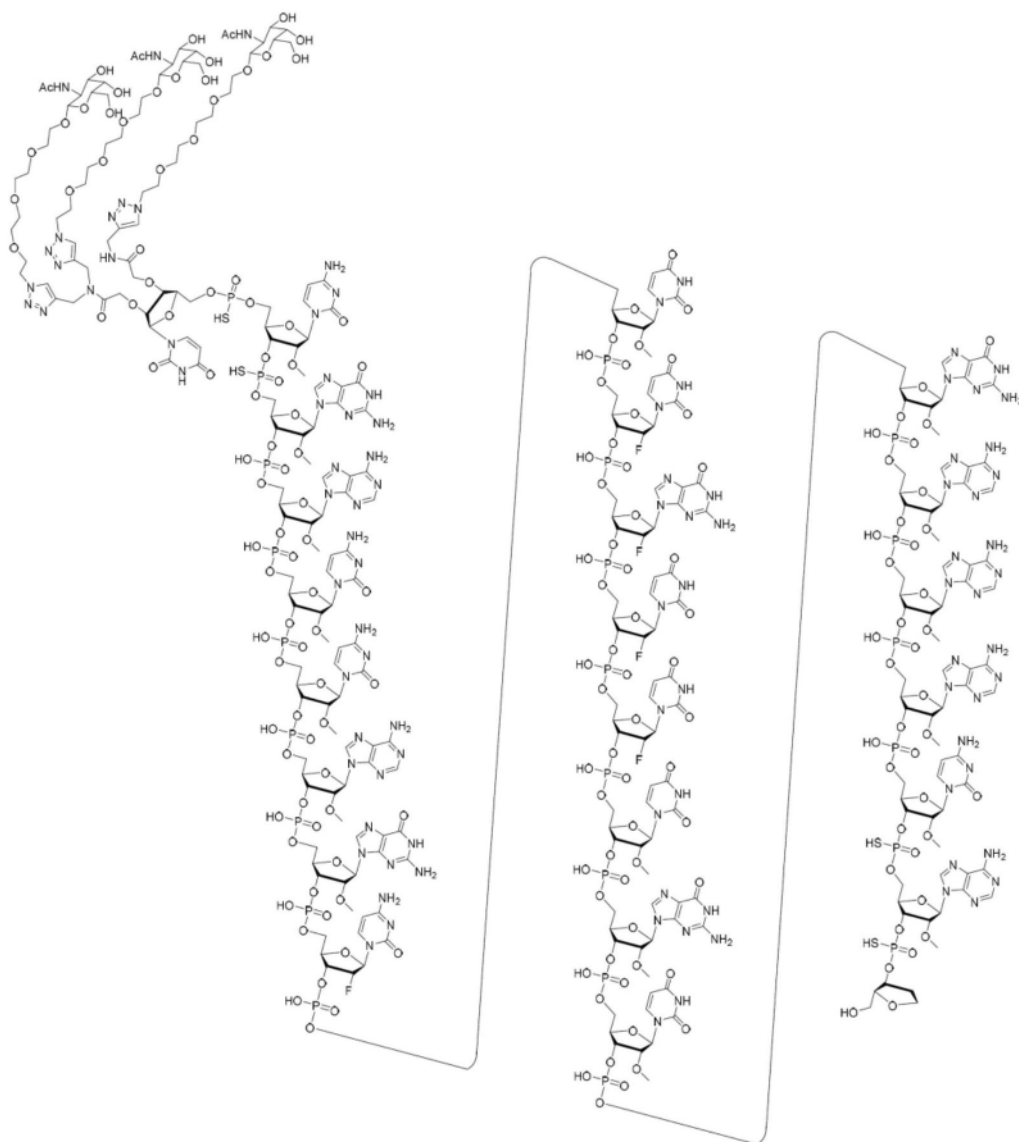
45. 如权利要求44所述的经修饰的寡核苷酸,其中所述药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。

46. 如权利要求45所述的经修饰的寡核苷酸, 其为根据以下化学结构的钠盐:



或其立体异构体。

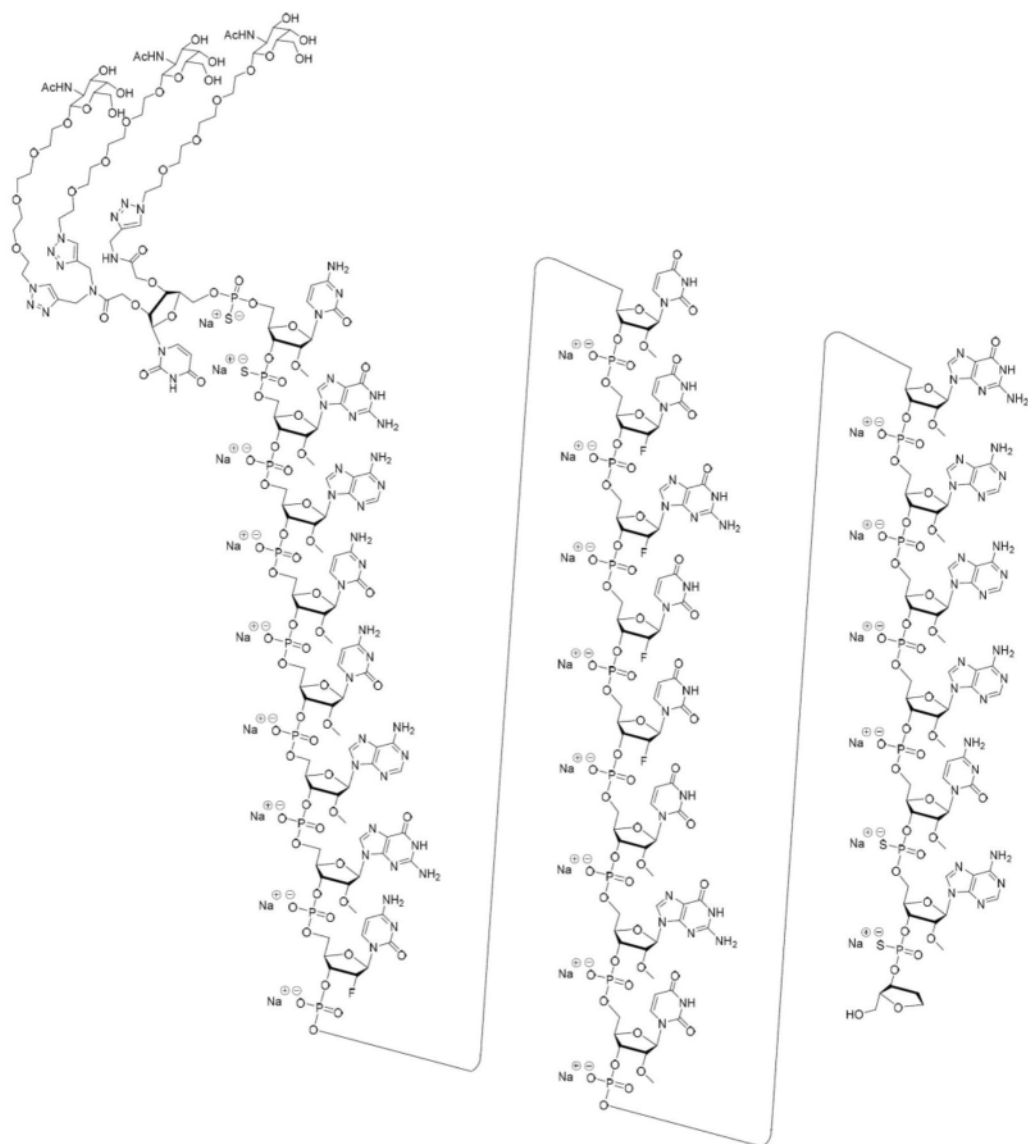
47.一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸：



或其药学上可接受的盐或立体异构体。

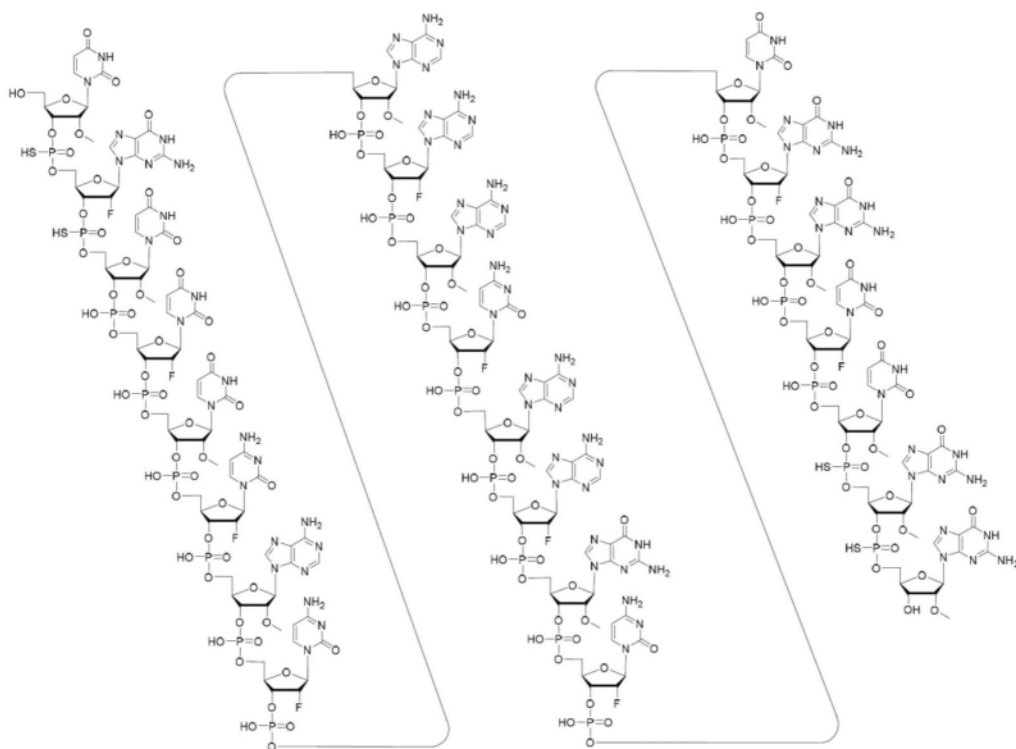
48. 如权利要求47所述的经修饰的寡核苷酸,其中所述药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。

49. 如权利要求48所述的经修饰的寡核苷酸,其为根据以下化学结构的钠盐:



或其立体异构体。

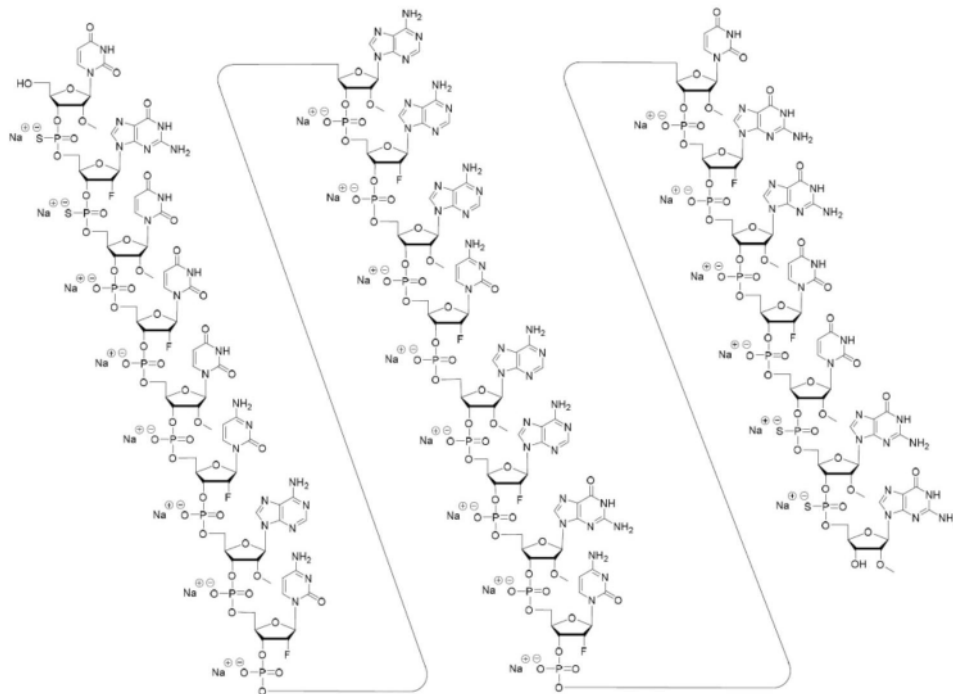
50. 一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸：



或其药学上可接受的盐或立体异构体。

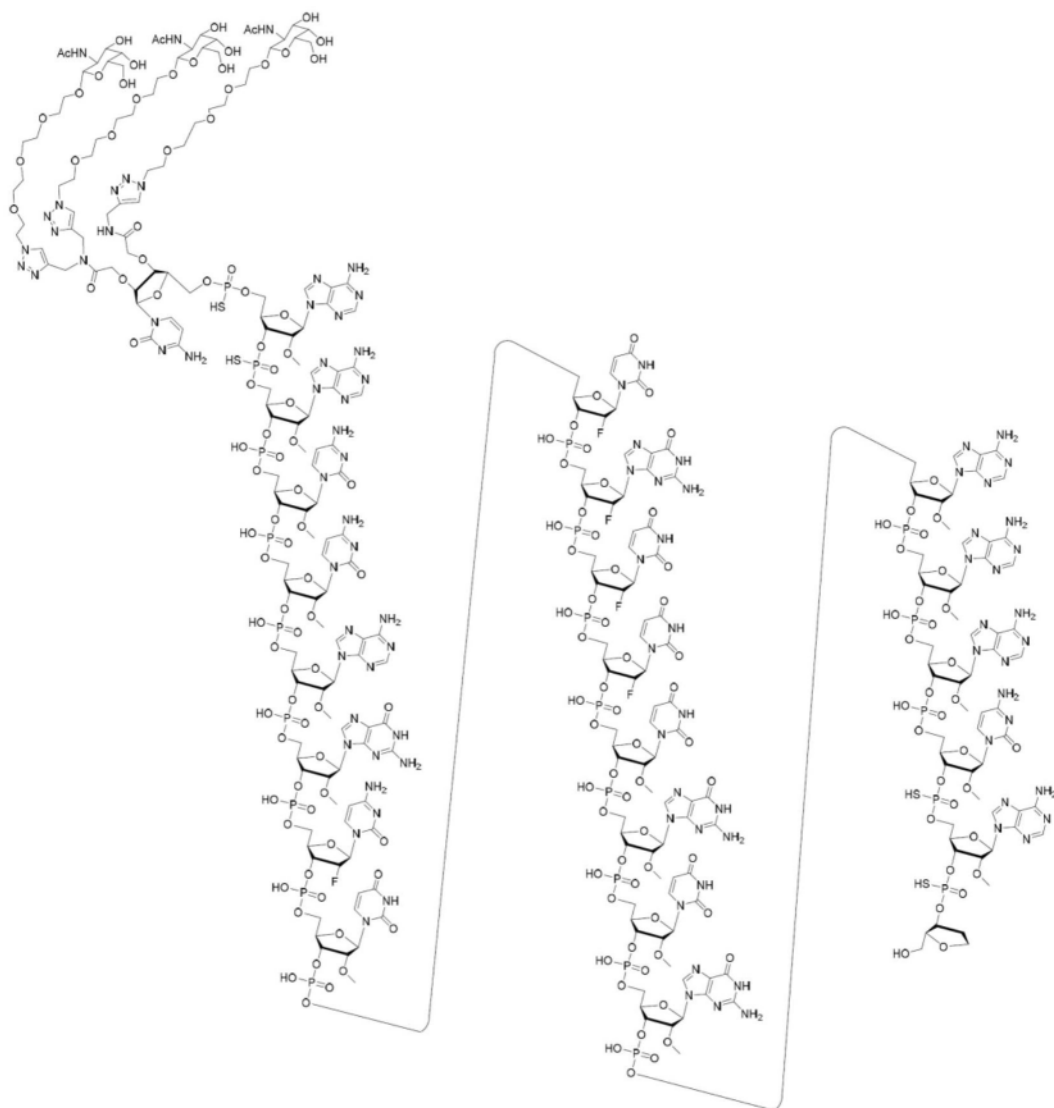
51. 如权利要求50所述的经修饰的寡核苷酸,其中所述药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。

52. 如权利要求51所述的经修饰的寡核苷酸,其为根据以下化学结构的钠盐:



或其立体异构体。

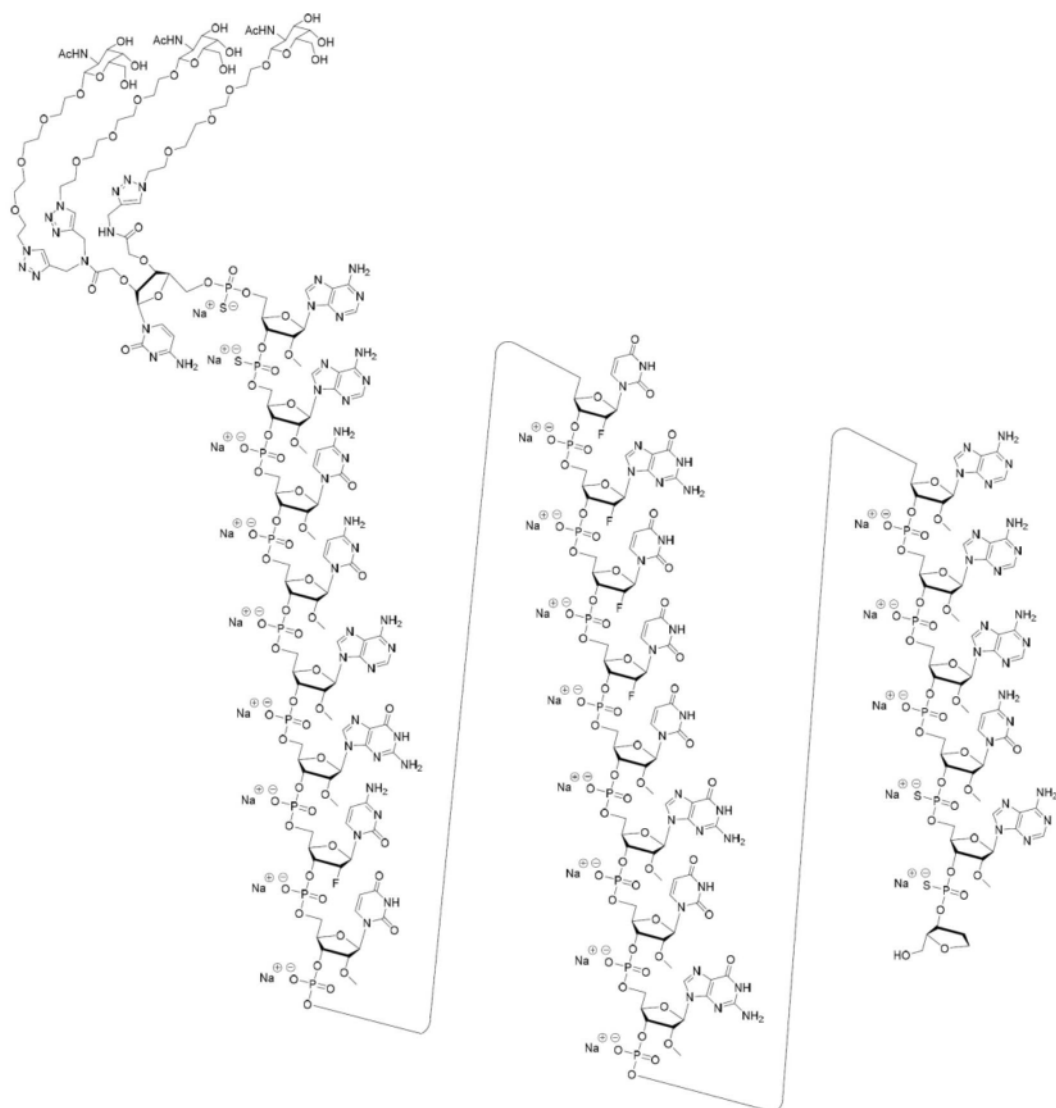
53. 一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸:



或其药学上可接受的盐或立体异构体。

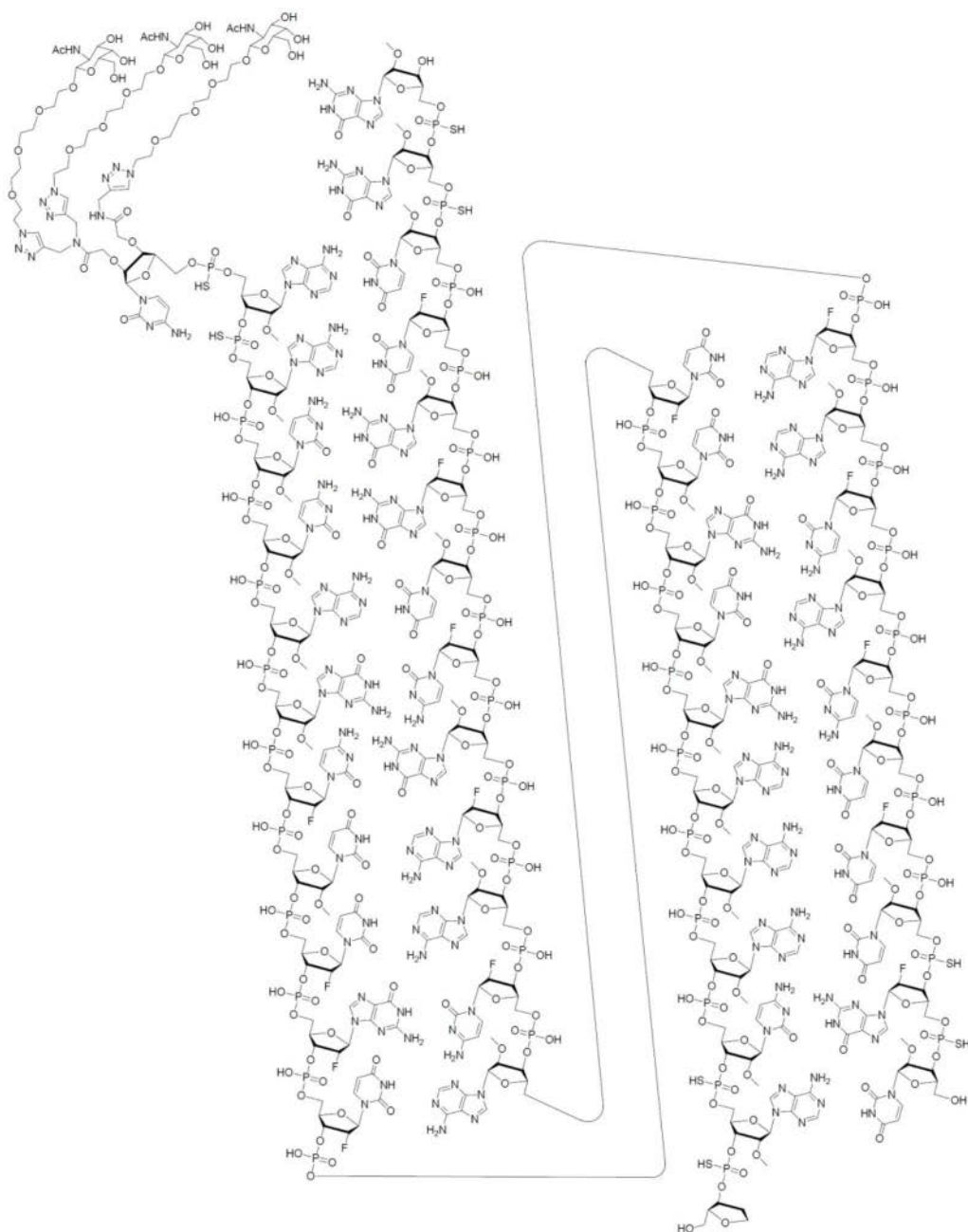
54. 如权利要求53所述的经修饰的寡核苷酸,其中所述药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。

55. 如权利要求54所述的经修饰的寡核苷酸,其为根据以下化学结构的钠盐:



或其立体异构体。

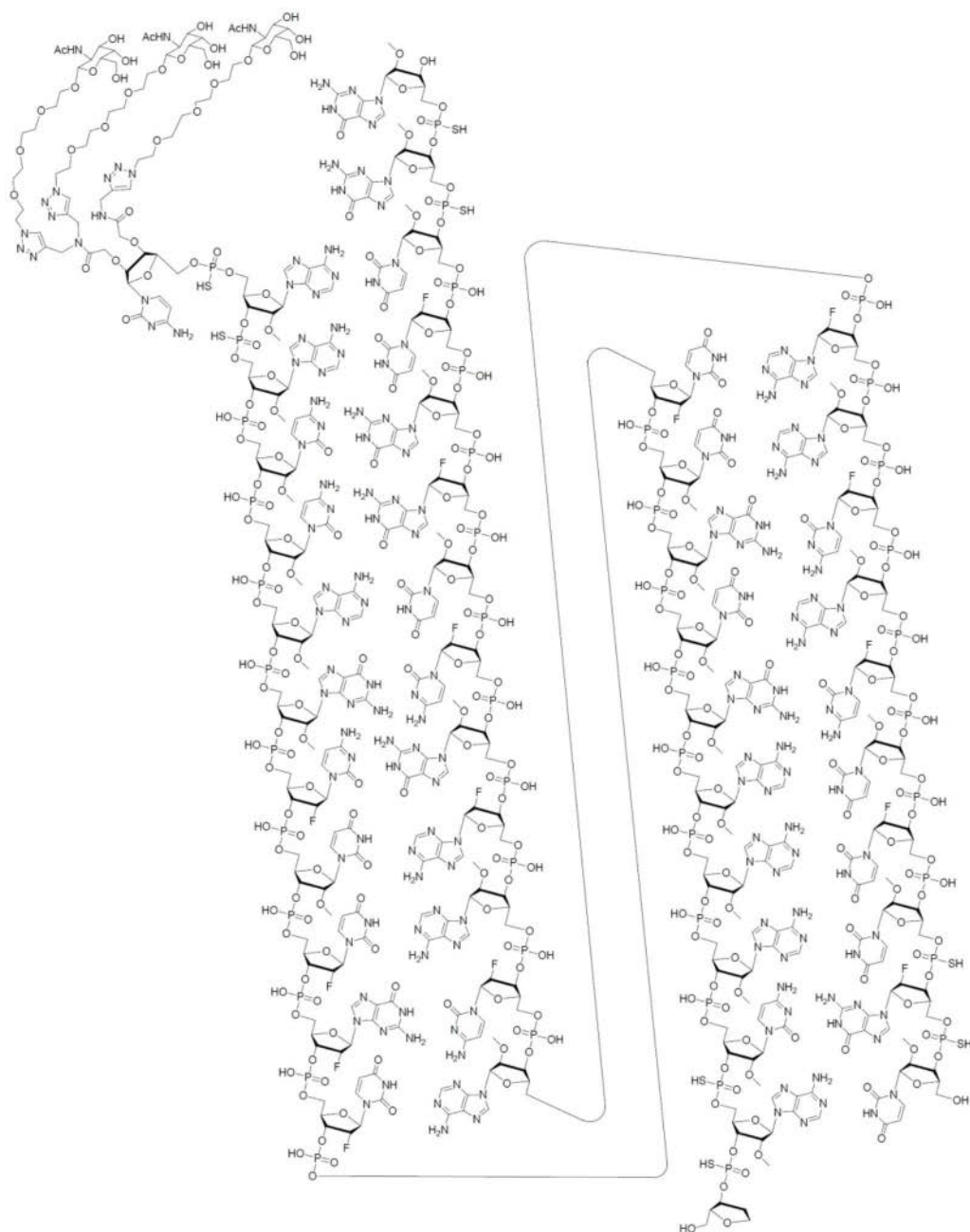
56. 一种根据以下化学结构的化合物：



或其药学上可接受的盐或立体异构体。

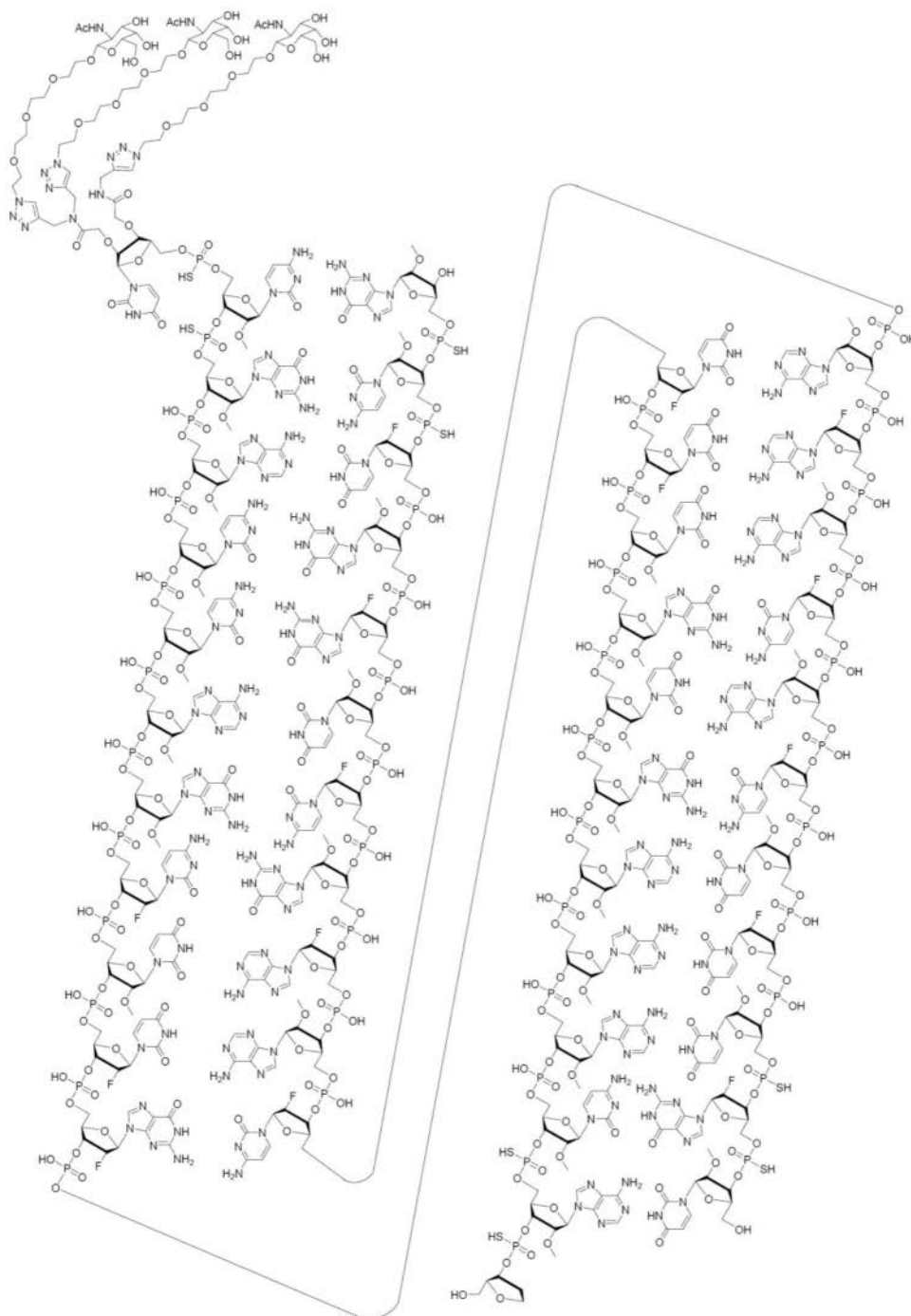
57. 如权利要求56所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。

58. 如权利要求57所述的化合物,所述化合物为根据以下化学结构的钠盐:



或其立体异构体。

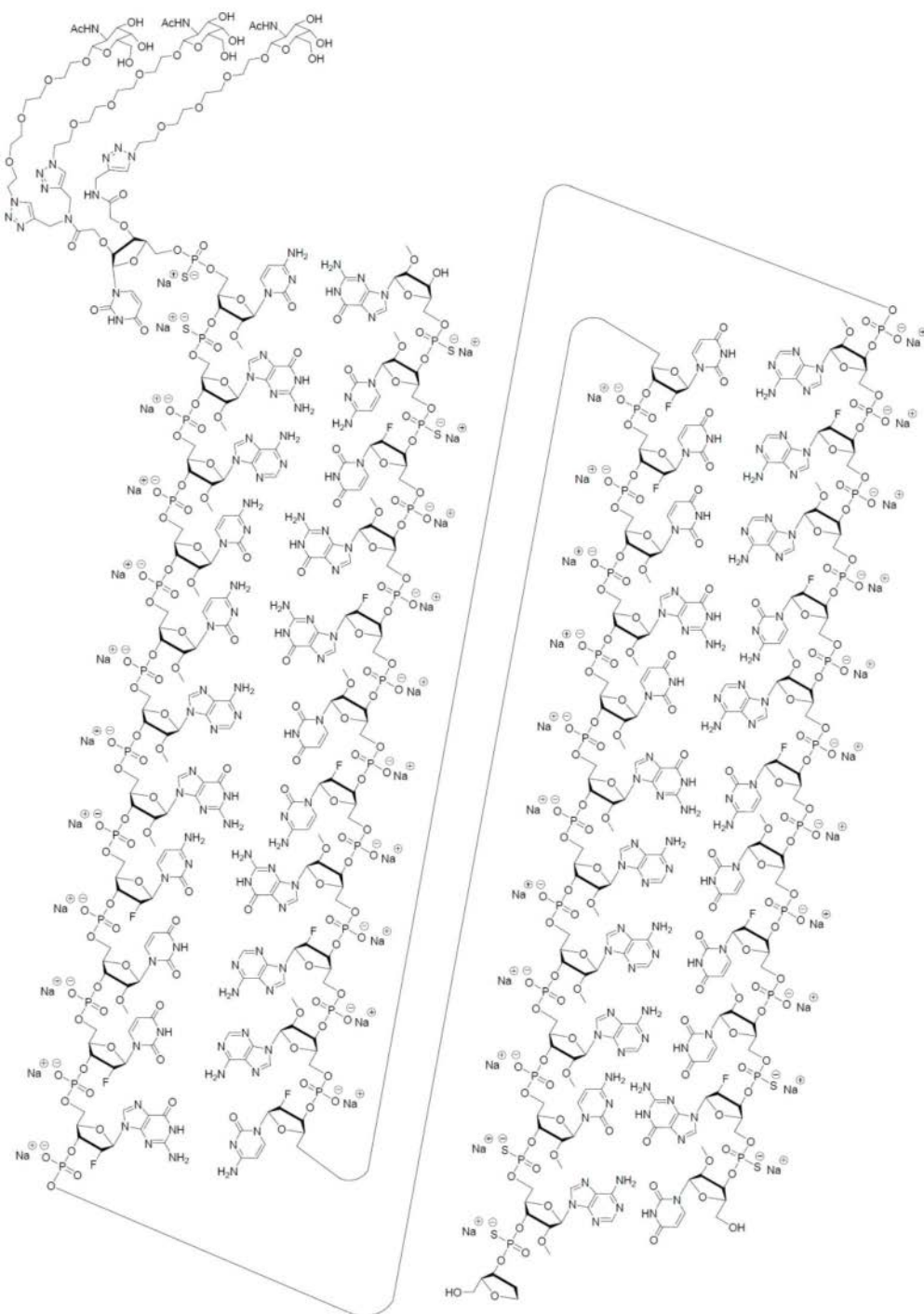
59. 一种根据以下化学结构的化合物：



或其药学上可接受的盐或立体异构体。

60. 如权利要求59所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。

61. 如权利要求60所述的化合物,所述化合物为根据以下化学结构的钠盐:



或其立体异构体。

62. 一种组合物, 所述组合物包含权利要求1-61中任一项所述的化合物或经修饰的寡核苷酸, 和药学上可接受的载体。

63. 一种组合物, 所述组合物包含前述权利要求中任一项所述的化合物或经修饰的寡核苷酸, 其用于疗法中。

64. 一种治疗、预防或改善个体中与AGT相关的疾病、病症或疾患的方法, 所述方法包括向所述个体施用靶向AGT的化合物, 由此治疗、预防或改善所述疾病、病症或疾患。

65. 一种向个体施用权利要求1-61中任一项所述的化合物或经修饰的寡核苷酸或权利要求62或63所述的组合物的方法。

66. 如权利要求64或65所述的方法,其中所述疾病、病症或疾患为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

67. 如权利要求64-66中任一项所述的方法,其中施用所述化合物抑制或减少或改善RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

68. 一种抑制细胞中AGT表达的方法,所述方法包括使所述细胞与靶向AGT的化合物接触,由此抑制AGT在所述细胞中的表达。

69. 如权利要求68所述的方法,其中所述细胞在个体的肝脏中。

70. 如权利要求69所述的方法,其中所述个体患有或有风险患上RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

71. 一种减少或抑制个体的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍的方法,所述方法包括向所述个体施用靶向AGT的化合物,由此减少或抑制所述个体的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

72. 如权利要求71所述的方法,其中所述个体患有或有风险患上RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

73. 如权利要求64-72中任一项所述的方法,其中所述化合物为靶向AGT的化合物。

74. 如权利要求64-73中任一项所述的方法,其中所述化合物或经修饰的寡核苷酸为权利要求1-61中任一项所述的化合物或经修饰的寡核苷酸或权利要求62或63所述的组合物。

75. 如权利要求74所述的方法,其中所述化合物或组合物是胃肠外施用的。

76. 靶向AGT的化合物用于治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、病症或疾患的用途。

77. 如权利要求76所述的用途,其中所述疾病、病症或疾患为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

78. 如权利要求76或77所述的用途,其中所述化合物为靶向AGT的化合物。

79. 如权利要求76-78中任一项所述的用途,其中所述化合物或经修饰的寡核苷酸为权利要求1-61中任一项所述的化合物或经修饰的寡核苷酸或权利要求62或63所述的组合物。

80. 靶向AGT的化合物用于制造用于治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、病症或疾患的

药剂的用途。

81. 如权利要求80所述的用途, 其中所述疾病为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

82. 如权利要求80或81所述的用途, 其中所述化合物为靶向AGT的化合物。

83. 如权利要求80-82中任一项所述的用途, 其中所述化合物或经修饰的寡核苷酸为权利要求1-61中任一项所述的化合物或经修饰的寡核苷酸或权利要求62或63所述的组合物。

84. 如前述权利要求中任一项所述的方法或用途, 其中所述化合物或组合物是大约每三个月一次至大约每年一次向个体施用。

85. 如前述权利要求中任一项所述的方法或用途, 其中所述化合物或组合物是大约每三个月一次、大约每六个月一次或大约每年一次向个体施用。

血管紧张素原调节组合物和其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年4月1日提交的美国临时申请第63/326,733号和2022年9月15日提交的美国临时申请第63/407,071号的权益。在先申请中每一者的公开内容被视为本申请的公开内容的部分并且通过引用整体并入本申请的公开内容中。

背景技术

[0003] 血管紧张素原 (AGT), 也称为SERPINA8, 是丝氨酸蛋白酶抑制剂 (serpin) 家族成员。所编码的蛋白质为血管紧张素原前体, 其主要在肝脏中表达并且响应于降低的血压由酶肾素裂解。产物血管紧张素I随后通过血管紧张素转化酶 (ACE) 裂解, 产生具有生理学活性的血管紧张素II。血管紧张素II为肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的活性肽。血管紧张素II与受体相互作用以介导血管收缩、口渴、升压素和醛固酮的释放、肾钠再吸收、纤维化、炎症、血管生成、血管老化和动脉粥样硬化。醛固酮的释放引起肾脏增加钠和水的再吸收, 导致体内流体体积的增加, 其进而可提高血压。因此, RAAS通路的过度刺激或活性可引起高血压。高水平的血管紧张素II与慢性高血压 (全身性动脉高血压、原发性高血压或高血压)、肾衰竭和心脏纤维化相关。

[0004] 高血压为心血管疾病 (CVD; 包括冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动和周边动脉疾病)、慢性肾病 (CKD) 和认知障碍的最常见风险因素, 并且是全球全因死亡和残疾的主要单一促成因素 (Forouzanfar等人, Lancet, 2016, 388:1659-1724)。世界卫生组织 (World Health Organization) 估计全球12.8亿30-79岁的成年人患有高血压。少于一半的所述群体经诊断和治疗, 并且仅约20%的群体能够经由药理学治疗、饮食和生活方式改变来控制其高血压。

[0005] 美国心脏协会 (American Heart Association) 已将顽固性高血压定义为不受控制的血压 (BP) $\geq 130/80$ mmHg, 尽管同时使用包含钙通道阻断剂、肾素-血管紧张素系统的阻断剂和噻嗪利尿剂 (优选氯噻酮) 的3种抗高血压药物类别。顽固性高血压也可定义为无论BP如何, 都使用 ≥ 4 类抗高血压药物进行治疗。在经治疗群体中, 顽固性高血压的全球发病率经估计为大约14.7%。目前批准用于治疗高血压的疗法具有显著的局限性。例如ACE抑制剂和血管紧张素受体阻断剂的药物是高血压的主要治疗药物。此类药物在其抑制RAAS通路方面的能力有限并且在某些患者群体中具有相当大的不良作用和禁忌 (Momoniat等人, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2019, 86:601-607)。

[0006] 例如年龄增加和肥胖的因素使个体易患顽固性高血压。随着老龄化和超重群体的增加和缺乏有效治疗, 预期高血压、顽固性高血压和相关疾病的发病率将继续升高。因此, 需要找到RAAS相关疾病的有效治疗。

发明内容

[0007] 本公开提供了用于调节AGT的表达或活性的化合物、组合物和方法。在某些实施方案中, 所述化合物、组合物和方法能用于减少细胞或动物中AGT mRNA的表达。在某些实施方

案中,所述化合物、组合物和方法能用于减少细胞或动物中AGT蛋白质的量。

[0008] 在某些实施方案中,所述动物患有RAAS相关疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。本文提供的某些化合物、组合物和方法涉及减少动物的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,本文提供的化合物和组合物是有效且可耐受的并且抑制AGT表达,其能用于治疗、预防、改善或减缓RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍的进展。

[0009] 在某些实施方案中,所述化合物和组合物包含一个或多个可有效增加效力的特征。在某些实施方案中,所述化合物和组合物包含一个或多个可有效提高耐受性的特征。在某些实施方案中,化合物和组合物包含一个或多个可有效使化合物或组合物靶向细胞或组织的特征。在某些实施方案中,所述化合物和组合物比公众公开的化合物更有效、具有更长的作用持续时间或具有更高的治疗价值。

具体实施方式

[0010] 应理解,前述发明内容和以下实施方式仅为示例性和解释性的,并且不限制所要求保护的实施方案。本文使用的章节标题仅出于组织目的而不应被视为限制所描述的主题。

[0011] 在本申请中引用的所有文献或文献的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、论文和GenBank、NCBI和其他序列参考记录截至本申请的申请日期以本文所论述的文献的部分以及以其整体在此明确地通过引用并入。

[0012] 应理解,本文中所含有的每个SEQ ID NO中所列的序列独立于对糖部分、核苷间键联或核碱基的任何修饰,即使在上下文中以经修饰化合物显示也如此。因此,由SEQ ID NO定义的化合物可独立地包含对糖部分、核苷间键联或核碱基的一种或多种修饰。通过化合物编号或Ref ID NO提及的寡聚化合物指示核碱基序列、化学修饰和基序的组合。

[0013] 在本文中,除非另外特别说明,否则单数的使用包括复数。例如,本文中使用冠词“一个”和“一种”来指代冠词的语法对象中的一者或多于一者(即,至少一者)。举例来说,“元件”意指一个元件或超过一个元件,例如多个元件。如本文所用,除非另有说明,否则使用“或”意指“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及例如“包括(includes)”和“包括(included)”的其他形式的使用不具限制性并且可与短语“包括但不限于”互换使用。

[0014] 定义

[0015] 除非另外指示,否则以下术语具有以下含义:

[0016] 可与术语“AGT”互换使用的“血管紧张素原”是指AGT的任何核酸或蛋白质。AGT的示例性核苷酸和氨基酸序列可见于例如GenBank登录号NM_000029.4(以SEQ ID NO:1并入本文)、NC_000001.11的核苷酸230702523至230745583的互补序列(以SEQ ID NO:2并入本

文)、NM_001382817.3 (以SEQ ID NO:3并入本文) 和NG_008836.2的核苷酸5469至17068 (以SEQ ID NO:4并入本文)。AGT序列的其他实例可经由公开可用的数据库容易地获得,例如GenBank、UniProt和OMIM。关于AGT的其他信息可见于例如www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=AGT。如本文所用,AGT也指AGT基因的变异,包括SNP数据库中提供的变体。已鉴定AGT基因内的许多序列变异并且可见于例如NCBI dbSNP和UniProt (参见例如www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=AGT)。“AGT mRNA”意指编码AGT蛋白的mRNA。可以大写或小写提及AGT。

[0017] “AGT特异性抑制剂”是指能够在分子水平上特异性抑制AGT RNA和/或AGT蛋白表达或活性的任何剂。例如,AGT特异性抑制剂包括核酸(包括寡核苷酸化合物)、肽、抗体、小分子和能够抑制AGT RNA和/或AGT蛋白的表达的其他剂。

[0018] “2'-O-甲氧基乙基”或“2'-MOE”意指2'-O(CH₂)₂-OCH₃修饰。经2'-O-甲氧基乙基修饰的糖为具有2'-O(CH₂)₂-OCH₃代替核糖基环的2'-OH基团的经修饰的糖。

[0019] “5'起始位点”意指与反义寡核苷酸的最3'核苷对准的目标核酸或区域的核苷酸。

[0020] “3'终止位点”意指与反义寡核苷酸的最5'核苷对准的目标核酸或区域的核苷酸。

[0021] “约”意指在值的±10%内。例如,如果陈述“化合物实现约70%的AGT抑制”,则暗示AGT水平被抑制在60%和80%的范围内。当约存在于一系列数值或范围之前时,应理解,“约”可修饰所述系列或范围中的数值中的每一者。

[0022] “施用(administer)”或“施用(administering)”是指将本文提供的化合物或组合物引入个体以执行其预期功能的途径。例如,可使用的施用途包括但不限于胃肠外施用,例如皮下、静脉内或肌内注射或输注。

[0023] “改善”是指相关疾病、病症或疾患的至少一种指标、病征或症状的改善或减轻。在某些实施方案中,改善包括延迟或减缓疾患或疾病的一种或多种指标的进展或严重程度。指标的进展或严重程度可通过本领域技术人员已知的主观或客观量度来确定。

[0024] “动物”是指人类或非人类动物,包括但不限于小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪,和非人类灵长类动物,包括但不限于猴和黑猩猩。

[0025] “反义寡核苷酸”或“反义链”意指包括与目标核酸互补的区域(例如AGT RNA或其区域)的寡核苷酸。

[0026] 关于寡核苷酸的“互补性”意指此类寡核苷酸的核碱基序列或其一个或多个区域与另一个寡核苷酸或核酸的核碱基序列或其一个或多个区域在两个核碱基序列以相对方向对准时互补。除非另外规定,否则如本文所描述的互补核碱基限于以下配对:腺嘌呤(A)和胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)和尿嘧啶(U)、以及胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)。互补寡核苷酸和/或核酸无需在每个核苷处具有核碱基互补性并且可包括一个或多个核碱基错配。相比之下,关于寡核苷酸的“完全互补”或“100%互补”意指此类寡核苷酸在每个核苷处具有核碱基匹配而无任何核碱基错配。

[0027] “组合物”或“药物组合物”意指适合于向个体施用的物质的混合物。例如,组合物可包含一种或多种化合物或其盐和无菌水溶液。

[0028] “共施用”意指两种或更多种化合物以任何方式施用,其中其药理学作用都显现于患者中。共施用不需要化合物都呈单一药物组合物、呈相同剂型、通过相同施用途或同时施用。两种化合物的作用无需同时显现。作用仅需要重叠一段时间并且无需共同延伸。共施

用包括平行或依序施用一种或多种化合物。

[0029] “缀合基团”意指连接至寡核苷酸的原子的基团。缀合基团任选地经由缀合接头连接至寡核苷酸。缀合基团可例如改变其所并入的化合物的分布、靶向或半衰期。缀合基团包括靶向部分。

[0030] “缀合接头”意指包含至少一个将连接部分连接至寡核苷酸的键的原子的基团。

[0031] 关于寡核苷酸的“同一性”意指此类寡核苷酸的核碱基序列或其一个或多个区域与另一个寡核苷酸或核酸的核碱基序列或其一个或多个区域匹配。寡核苷酸与另一个寡核苷酸或核酸的同一性无需每个核碱基匹配并且可包括一个或多个不同的核碱基。相比之下,关于寡核苷酸的“完全同一”或“100%同一性”意指此类寡核苷酸在其长度上的每个相对位置处具有与其他寡核苷酸或核酸相同的核碱基。

[0032] “个体”意指经选择用于治疗或疗法的人类或非人类动物。

[0033] 关于目标核酸或蛋白的“抑制表达或活性”意指相对于未处理或对照样品中的表达或活性减少或阻断此类靶标的表达或活性,并且未必指示表达或活性的完全消除。

[0034] 如本文所用,术语“核苷间键联”是寡核苷酸中的相邻核苷之间的共价键联。如本文所用,“经修饰的核苷间键联”意指除磷酸二酯核苷间键联之外的任何核苷间键联。“硫代磷酸酯核苷间键联”是经修饰的核苷间键联,其中磷酸二酯核苷间键联的非桥接氧原子中的一者被硫原子代替。

[0035] 具有手性中心的代表性核苷间键联包括但不限于膦酸烷酯和硫代磷酸酯。包含具有手性中心的核苷间键联的经修饰的寡核苷酸可制备为包含立构无规核苷间键联的经修饰的寡核苷酸的群体,或者制备为包含尤其如下文进一步描述的立体化学构型的硫代磷酸酯键联的经修饰的寡核苷酸的群体。除非另外指示,否则本文所描述的经修饰的寡核苷酸的手性核苷间键联可为立构无规的或呈特定立体化学构型。

[0036] 本公开的化合物也可在构成此类化合物的原子中的一者或多者处含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可经例如氘(^2H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)的放射性同位素进行放射性标记。本公开的化合物的所有同位素变体不论是否具有放射性,都涵盖于本公开的范围。

[0037] 术语“同位素变体”是指在构成此类治疗剂的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的治疗剂(例如,本文所公开的化合物和/或经修饰的寡核苷酸)。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的一个或多个同位素,包括但不限于氢(H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的一个或多个同位素,包括但不限于氢(H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘-123(^{123}I)、碘-

125 (^{125}I)、碘-127 (^{127}I)、碘-129 (^{129}I) 和碘-131 (^{131}I)。

[0038] 应理解,在治疗剂(例如,本文所公开的化合物和/或经修饰的寡核苷酸)中,在根据本领域技术人员的判断为可行时,任何氢可为例如 ^2H ,或者任何碳可为例如 ^{13}C ,或者任何氮可为例如 ^{15}N ,或者任何氧可为 ^{18}O 。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的氘(D)。

[0039] “错配”或“非互补”意指当第一寡核苷酸/核酸和第二寡核苷酸/核酸以反向平行取向对准时,第一寡核苷酸或核酸的核碱基与第二寡核苷酸或核酸的对应核碱基不互补。例如,包括但不限于通用核碱基、肌苷和次黄嘌呤的核碱基能够与至少一个核碱基杂交,但相对于其杂交的核碱基仍为错配的或非互补的。作为另一个实例,当第一寡核苷酸和第二寡核苷酸以反向平行取向对准时,不能与第二寡核苷酸/核酸的对应核碱基杂交的第一寡核苷酸/核酸的核碱基为错配或非互补核碱基。

[0040] “经修饰的寡核苷酸”意指其中至少一个糖、核碱基或核苷间键联经修饰的寡核苷酸。

[0041] “调节”是指改变或调整细胞、组织、器官或生物体中的特征。例如,调节AGT RNA可意指增加或降低细胞、组织、器官或生物体中的AGT RNA和/或AGT蛋白的水平。“调节剂”影响细胞、组织、器官或生物体中的变化。例如,AGT化合物可为降低细胞、组织、器官或生物体中的AGT RNA和/或AGT蛋白的量的调节剂。

[0042] “基序”意指寡核苷酸中未经修饰和经修饰的糖部分、核碱基和/或核苷间键联的模式。

[0043] “核酸”是指由单体核苷酸构成的分子。核酸包括但不限于核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)、单链核酸和双链核酸。

[0044] “核碱基”意指能够与另一个核酸的碱基配对的杂环部分。如本文所用,“天然存在的核碱基”为腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)和鸟嘌呤(G)。“经修饰的核碱基”为经化学修饰的天然存在的核碱基。“通用碱基”或“通用核碱基”为除天然存在的核碱基和经修饰的核碱基以外的核碱基,并且能够与任何核碱基配对。

[0045] “核碱基序列”意指独立于任何糖或核苷间键联的核酸或寡核苷酸中的连续核碱基的次序。

[0046] “核苷”意指包含核碱基和糖部分的化合物。核碱基和糖部分各自独立地为未经修饰或经修饰的。“经修饰的核苷”意指包含经修饰的核碱基和/或经修饰的糖部分的核苷。经修饰的核苷包括无碱基核苷,其缺乏核碱基。

[0047] “寡聚化合物”意指化合物,其包含一个或多个寡核苷酸和任选地一个或多个额外特征,例如缀合基团或末端基团。寡聚化合物的实例包括单链和双链化合物,例如寡核苷酸、反义寡核苷酸、干扰RNA化合物(RNAi化合物)、微小RNA靶向寡核苷酸、基于占用的化合物(例如,mRNA加工或翻译阻断化合物和剪接化合物)。RNAi化合物包括双链化合物(例如,短干扰RNA(siRNA)和双链RNA(dsRNA))和单链化合物(例如,单链siRNA(ssRNA)、单链RNAi(ssRNAi)、短发夹RNA(shRNA)和微小RNA模拟物),其至少部分经由RNA诱导型沉默复合体(RISC)通路起作用,从而经由称为RNA干扰(RNAi)的过程产生目标核酸的序列特异性降解和/或螯合。术语“RNAi化合物”意在等同于用以描述核酸化合物的其他术语,所述核酸化合物能够调节序列特异性RNA干扰,例如干扰RNA(iRNA)、iRNA剂、RNAi剂、短干扰寡核苷酸、短

干扰核酸、短干扰经修饰的寡核苷酸、经化学修饰的siRNA和其他。另外,术语“RNAi”意在等同于用以描述序列特异性RNA干扰的其他术语。

[0048] 术语“寡聚双链体”意指通过具有互补核碱基序列的两种寡聚化合物形成的双链体。寡聚双链体的每个寡聚化合物可称为“双链体寡聚化合物”。寡聚双链体的每个寡聚化合物的寡核苷酸可包括非互补突出核苷。在一些实施方案中,术语“双链体寡聚化合物”和“经修饰的寡核苷酸”可互换使用。在其他实施方案中,术语“寡聚双链体”和“化合物”可互换使用。

[0049] “寡核苷酸”意指独立于彼此的键联核苷的聚合物,其各自可经修饰或未经修饰。

[0050] “胃肠外施用”意指经由注射或输注施用。胃肠外施用包括皮下施用、静脉内施用、肌肉施用、动脉内施用、腹膜内施用或颅内施用,例如鞘内或脑室内施用。

[0051] “药学上可接受的载体或稀释剂”意指适用于向个体施用的任何物质。在某些实施方案中,药学上可接受的载体或稀释剂有助于向个体施用化合物并且有助于由个体吸收,并且可包括于本公开的组合物中而不对患者造成明显不良毒理学影响。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、标准盐水溶液等。例如,药学上可接受的载体可为无菌水溶液,例如PBS或注射用水。本领域技术人员将认识到,其他药物赋形剂也适用于本公开。

[0052] “药学上可接受的盐”意指或是指化合物的生理学上和药学上可接受的盐,例如寡聚化合物或寡核苷酸,即保留母体化合物的所需生物活性并且不赋予其不合需要的毒理学作用的盐。

[0053] 如本文所用,药学上可接受的盐为本文所提供的化合物的保留其生物特性并且无毒或另外对于医药用途不合需要的任何盐。本文所公开的治疗剂的药学上可接受的盐包括取决于本文所描述的化合物或经修饰的寡核苷酸上所存在的特定取代基,用相对无毒的酸或碱制备的盐。

[0054] 当本公开的化合物含有相对酸性官能团时,碱加成盐可通过使此类化合物的中性形式与足够量的所需碱在无溶剂下或在适合惰性溶剂中接触来获得。

[0055] 当本公开的化合物含有相对碱性官能团时,酸加成盐可通过使此类化合物的中性形式与足够量的所需酸在无溶剂下或在适合惰性溶剂中接触来获得。

[0056] 因此,本公开的化合物可以盐形式存在,例如与药学上可接受的酸存在。此类盐可来源于本领域中众所周知的各种有机和无机抗衡离子。此类盐包括但不限于:(1)由有机或无机酸形成的酸加成盐,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氨磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、山梨酸、抗坏血酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟苯甲酰基)苯甲酸、苦酸、肉桂酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、苯甲酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、环己基氨磺酸、奎尼酸、粘康酸和其类似酸;或(2)当酸性质子存在于母体化合物中时,通过以下方式形成的盐:(a)经以下置换:金属离子,例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子;或者碱金属或碱土金属氢氧化物,例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化锌和氢氧化钡;氨;或(b)与以下配位:有机碱,例如脂族、脂环族或芳族有机胺,例如氨、甲胺、二甲胺、二乙

胺、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苯甲基亚乙基-二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、二乙醇胺、普鲁卡因(procaine)、N-苯甲基苯乙基胺、N-甲基还原葡萄糖胺哌嗪、三(羟甲基)-氨基甲烷、四甲基铵氢氧化物等(参见例如Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。

[0057] 药学上可接受的盐还包括(仅举例来说并且不加限制)钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等,并且当化合物含有碱性官能团时,包括无毒有机酸或无机酸的盐,例如氢卤化物(例如,盐酸盐和氢溴酸盐)、硫酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、硝酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊基丙酸盐、羟乙酸盐、戊二酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、山梨酸盐、抗坏血酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟苯甲酰基)苯甲酸盐、苦味酸盐、肉桂酸盐、杏仁酸盐、邻苯二甲酸盐、月桂酸盐、甲磺酸盐(methanesulfonate/mesylate)、乙磺酸盐、1,2-乙烷-二磺酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate/besylate)、4-氯苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲基苯磺酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸盐、葡庚糖酸盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、羟基萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、环己基氨基磺酸盐、奎尼酸盐、粘康酸盐等。在一些实施方案中,本文所公开的化合物和经修饰的寡核苷酸的药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。在一些实施方案中,本文所公开的化合物和经修饰的寡核苷酸的药学上可接受的盐为钠盐。

[0058] 化合物的中性形式优选通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式可在某些物理性质方面不同于各种盐形式,例如在极性溶剂中的溶解度。在实施方案中,本公开的化合物含有允许化合物转化成碱加成盐或酸加成盐的碱性和酸性官能团两者。化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式可在例如极性溶剂中的溶解度的某些物理特性方面不同于各种盐形式,但除非特定指示,否则出于本公开的目的,本文所公开的盐等同于化合物的母体形式。

[0059] “医药剂”意指当向个体施用时提供治疗益处的化合物。

[0060] “硫代磷酸酯键联”意指其中非桥接氧原子中的一者被硫原子代替的经修饰的磷酸酯键联。

[0061] “部分”意指核酸的限定数目的邻接(即,连接)核碱基。在某些实施方案中,部分为目标核酸的限定数目的连续核碱基。在某些实施方案中,部分为寡核苷酸的限定数目的连续核碱基。

[0062] “预防”是指持续一段时间延迟或预先阻止疾病、病症或疾患的发作、发展或进展。

[0063] “RNA干扰化合物”或“RNAi化合物”意指至少部分经由RNA诱导型沉默复合体(RISC)通路或Ago2起作用但不经由RNase H起作用以调节由目标核酸编码的目标核酸和/或蛋白的化合物。RNAi化合物包括但不限于双链siRNA、单链siRNA和微小RNA,包括微小RNA模拟物。

[0064] “有义寡核苷酸”或“有义链”意指包括基本上与化合物的反义链的区域互补的区域的双链化合物的链。

[0065] 关于目标核酸或蛋白的“特异性抑制”意指减少或阻断目标核酸或蛋白的表达或活性,同时最小化或消除对非目标核酸或蛋白的作用。

[0066] 关于寡核苷酸的“亚基”意指如本文所提供的核苷酸、核苷、核碱基或糖或者经修饰的核苷酸、核苷、核碱基或糖。

[0067] “目标核酸”、“目标RNA”和“核酸靶标”都意指能够通过本文所描述的化合物靶向的核酸。

[0068] “目标区域”意指一种或多种化合物所靶向的目标核酸的一部分。

[0069] “靶向部分”意指例如相较于不存在此部分的化合物,提供用于所选靶标(例如,分子、细胞或细胞类型、隔室(例如,细胞或器官隔室)、组织、器官或身体区域)的增强的亲和力的缀合基团。

[0070] “末端基团”意指共价连接至寡核苷酸的末端的化学基团或原子团。

[0071] “治疗有效量”或“有效量”意指向个体提供治疗益处的化合物、医药剂或组合物的量。“治疗有效量”或“有效量”为相对于不存在化合物而言化合物足以实现所陈述目的(例如,实现其施用的作用,治疗、预防或改善疾病或减轻疾病或疾患的一种或多种症状)的量。“治疗有效量”或“有效量”的实例为足以促进治疗、预防、改善或减轻疾病的一种或多种症状的量。一个或多个症状的“减轻”(和此短语的语法等同形式)意指降低症状的严重程度或频率或消除症状。药物的“预防有效量”为在向受试者施用时将具有预期预防作用,例如预防或延迟损伤、疾病、病变或疾患发作(或复发),或减小损伤、疾病、病变或疾患或其症状发作(或复发)的可能性的药物的量。如本文所用,术语“治疗有效量”是指足以向个体提供治疗益处,例如治疗、预防或改善如上文所描述的疾病或病症或其症状的治疗剂的量。例如,对于所给参数,治疗有效量将显示至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或至少100%的增加或减少。治疗功效也可表述为“-倍数”增加或减少。例如,治疗有效量可具有超过对照组至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更大的作用。

[0072] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指在治疗或改善损伤、疾病、病变或疾患方面的任何成功标志,包括任何客观或主观参数,例如症状的减轻;缓解;减少症状或使损伤、病变或疾患对患者更耐受;减缓退化或衰退的速率;使退化的最终点不太虚弱;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数,包括身体检查的结果。术语“治疗”和其动词变化形式可包括损伤、病变、疾患或疾病的预防。在实施方案中,治疗为预防。在实施方案中,治疗不包括预防。

[0073] 如本文所用(和如本领域中充分理解)的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”也广泛地包括用于获得受试者的疾患的有益或所需结果(包括临床结果)的任何方法。有益或所需临床结果可包括但不限于一种或多种症状或疾患的缓解或改善、疾病程度的减弱、疾病状态的稳定(即,不恶化)、疾病传播或扩散的预防、疾病进展的延迟或减缓、疾病状态的改善或减缓、疾病复发的减弱,和缓和(无论部分或全部并且无论可检测或不可检测)。换句话说,如本文所用的“治疗”包括疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可预防疾病发生;抑制疾病的扩散;缓解疾病的症状,完全或部分去除疾病的潜在病因,缩短疾病的持续时间或进行这些事物的组合。

[0074] 如本文所用,“治疗(Treating)”和“治疗(treatment)”包括预防性治疗。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。施用步骤可由单次施用组成或者可

包括一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素,例如疾患的严重程度、患者的年龄、化合物的浓度、用于治疗中的组合物的活性或其组合。还应了解,用于治疗或预防的药剂的有效剂量可随着特定治疗或预防方案的时程而增加或减少。在一些情况下,可能需要长期施用。例如,以足以治疗患者的量和持续时间向受试者施用组合物。“治疗”是指向动物施用化合物或药物组合物,以便在动物中实现疾病、病症或疾患的改变或改善。

[0075] 本公开的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;就绝对立体化学而言可针对氨基酸定义为(R)-或(S)-或定义为(D)-或(L)-的对映异构体、外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体、立体异构形式以及个别异构体涵盖于本公开的范围。本公开化合物不包括本领域中已知太不稳定而难以合成和/或分离的那些化合物。本公开意在包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备或使用常规技术拆分。当本文所描述的化合物含有烯键或其他几何不对称中心时并且除非另外规定,否则希望化合物包括E几何异构体和Z几何异构体。

[0076] 如本文所用,术语“异构体”是指具有相同数目和种类的原子并且因此具有相同分子量但在原子结构布置或构型方面不同的化合物。

[0077] 如本文所用的术语“互变异构体”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化成另一种异构形式的两种或更多种结构异构体中的一者。

[0078] 对于本领域技术人员将显而易见的是,某些本公开化合物可以互变异构形式存在,化合物的全部此类互变异构形式都在本公开的范围。

[0079] 除非另外说明,否则本文所描绘的结构也意在包括结构的所有立体化学形式(即,每个不对称中心的R构型和S构型)。因此,本公开化合物的单一立体化学异构体以及对映异构和非对映异构混合物在本公开的范围。

[0080] 如本文所用,“手性富集体”意指相同分子式的多个分子,其中如果特定手性中心为立构无规的,则在特定手性中心处含有特定立体化学构型的群体内的分子的数目或百分比大于预期在群体内的相同特定手性中心处含有相同特定立体化学构型的分子的数目或百分比。每个分子内具有多个手性中心的分子的手性富集体可含有一个或多个立构无规手性中心。在某些实施方案中,分子为经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,分子为包含经修饰的寡核苷酸的化合物。

[0081] 除非另外陈述,否则本文所描绘的结构也意在包括仅在存在一个或多个经同位素富集的原子的存在方面不同的化合物。例如,除氢被氘或氚代替、或碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳代替以外具有本公开结构的化合物都在本公开的范围。

[0082] 如本文所用,在相同分子式的分子群体的情形下,“立构无规手性中心”意指具有无规立体化学构型的手性中心。例如,在包含立构无规手性中心的分子群体中,具有立构无规手性中心的(S)构型的分子的数目可能但不一定与具有立构无规手性中心的(R)构型的分子的数目相同。手性中心的立体化学构型在其是未经设计以控制立体化学构型的合成方法的结果时被视为无规的。在某些实施方案中,立构无规手性中心为立构无规硫代磷酸酯核苷间键联。

[0083] 某些实施方案

[0084] 在某些方面,本公开涉及用于抑制AGT的方法、化合物和组合物。在某些实施方案

中,AGT经特异性抑制。在某些实施方案中,AGT经特异性降解。在某些实施方案中,AGT表达经抑制。在某些实施方案中,AGT翻译经抑制。在某些实施方案中,AGT活性经抑制。在某些实施方案中,相对于未经处理或对照样品中的表达、翻译或活性,AGT表达、翻译或活性减少至少10%。例如,在某些实施方案中,相对于未经处理或对照样品中的表达、翻译或活性,AGT表达、翻译或活性减少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、10-50%、25-50%、25-75%、50-75%、50-99%或75-99%。在某些实施方案中,AGT表达、翻译或活性降低,如通过任何适合的测定所测量,所述测定包括但不限于免疫测定、基于杂交的测定或基于测序的测定(例如RNA-Seq)。

[0085] 在某些方面,本公开涉及靶向AGT核酸的化合物。在某些实施方案中,所述AGT核酸具有以下所阐述的序列:GENBANK登录号NM_000029.4(以SEQ ID NO:1并入本文)、NC_000001.11的核苷酸230702523至230745583的互补序列(以SEQ ID NO:2并入本文)、NM_001382817.3(以SEQ ID NO:3并入本文)和NG_008836.2的核苷酸5469至17068(以SEQ ID NO:4并入本文)。

[0086] 在某些实施方案中,所述化合物为寡聚化合物。在某些实施方案中,所述化合物为单链的。在某些实施方案中,所述化合物为双链的。

[0087] 某些实施方案提供了一种化合物,其包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。

[0088] 某些实施方案提供了一种化合物,其包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。

[0089] 某些实施方案提供了一种化合物,其包含具有选自由SEQ ID NO:11-20中的任一者组成的组的核碱基序列的经修饰的寡核苷酸。

[0090] 在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1或3至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互补。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸包含选自经修饰的核苷间键联、经修饰的糖和经修饰的核碱基的至少一种修饰。在某些实施方案中,所述化合物为双链的。

[0091] 某些实施方案提供了一种化合物,其包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。

[0092] 在某些实施方案中,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含表2至表25、表42、表45、表50和表51中所提供的核碱基序列中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第

一经修饰的寡核苷酸互补的区域。

[0093] 某些实施方案提供了一种化合物,其包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。

[0094] 某些实施方案提供了一种化合物,其包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。

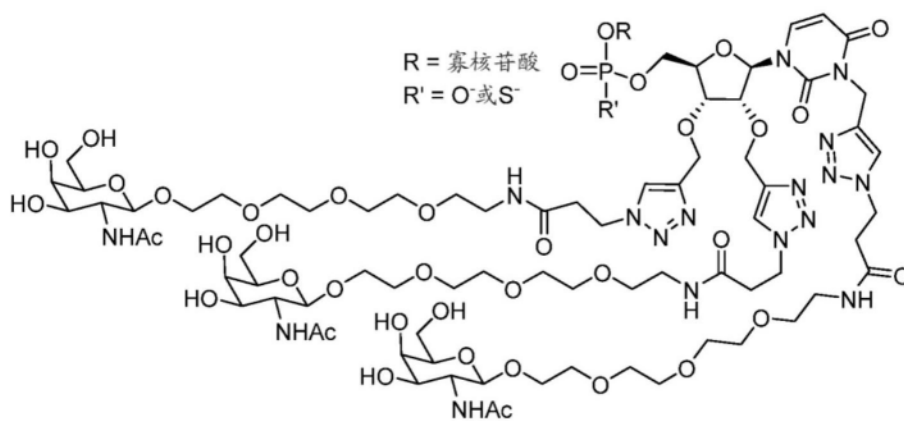
[0095] 在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。

[0096] 在某些实施方案中,任何前述化合物的经修饰的寡核苷酸或第一经修饰的寡核苷酸在其长度上与SEQ ID NO:1或3具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互补性或同一性。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸或第一经修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1或3的区域具有至少1、至少2、至少3个错配。在某些实施方案中,第一经修饰的寡核苷酸或第一链与第二经修饰的寡核苷酸或第二链之间的互补区的长度为14至30个键联核苷。在某些实施方案中,第一经修饰的寡核苷酸或第一链与第二经修饰的寡核苷酸或第二链之间的互补区的长度为14至23个键联核苷。在某些实施方案中,第一经修饰的寡核苷酸或第一链与第二经修饰的寡核苷酸或第二链之间的互补区的长度为19至23个键联核苷。在某些实施方案中,第一经修饰的寡核苷酸或第一链与第二经修饰的寡核苷酸或第二链之间的互补区的长度为21至23个键联核苷。在某些实施方案中,第一经修饰的寡核苷酸与第二经修饰的寡核苷酸完全互补。

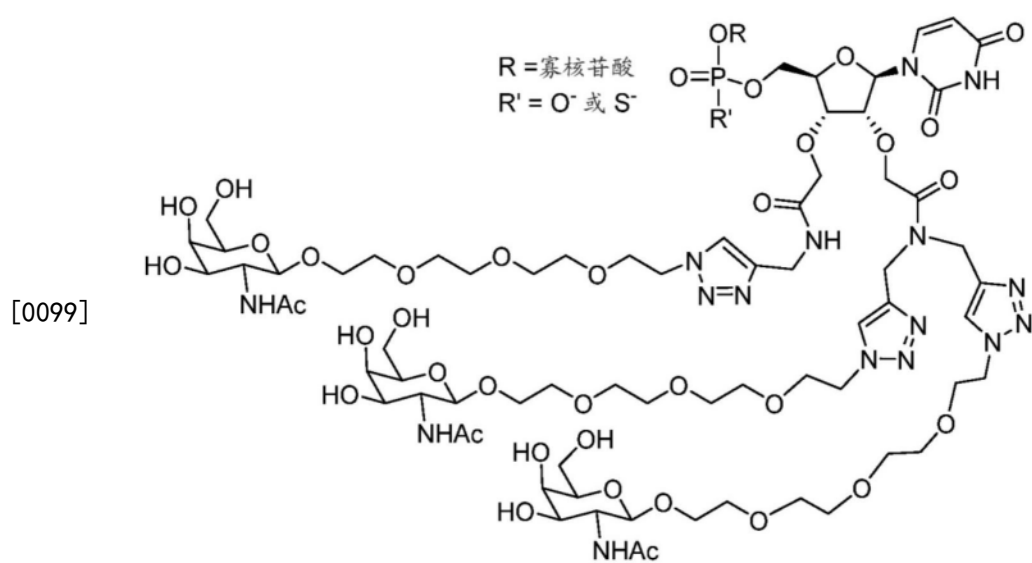
[0097] 在某些实施方案中,任何前述化合物的经修饰的寡核苷酸或第一经修饰的寡核苷酸包含选自经修饰的核苷间键联、经修饰的糖和经修饰的核碱基的至少一种修饰。在某些实施方案中,任何前述化合物的第二经修饰的寡核苷酸包含选自经修饰的核苷间键联、经修饰的糖和经修饰的核碱基组成的组的至少一种修饰。在某些实施方案中,经修饰的核

苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或甲基磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,硫代磷酸酯核苷间键联或甲基磷酸酯核苷间键联在第一或第二经修饰的寡核苷酸的3'末端或在第一经修饰的寡核苷酸的5'末端。在某些实施方案中,经修饰的糖包含选自由卤素、烷氧基和双环糖组成的组的修饰。在某些实施方案中,经修饰的糖包含2'-F修饰。在某些实施方案中,经修饰的糖包含2'-OMe修饰。在某些实施方案中,第一经修饰的寡核苷酸的每个核苷包含经修饰的糖。在某些实施方案中,第二经修饰的寡核苷酸的每个核苷包含经修饰的糖。在某些实施方案中,经修饰的糖包含选自由卤素、烷氧基和双环糖或其组合组成的组的修饰。在某些实施方案中,经修饰的糖包含选自由2'-MOE、2'-F和2'-OMe或其组合组成的组的修饰。在某些实施方案中,第一经修饰的寡核苷酸包含不多于十个2'-F糖修饰。在某些实施方案中,第二经修饰的寡核苷酸包含不多于五个2'-F糖修饰。

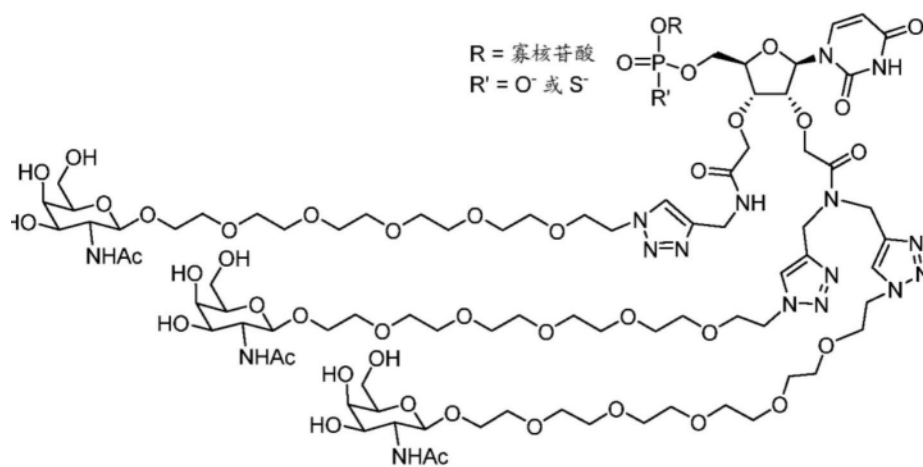
[0098] 在某些实施方案中,任何前述实施方案的化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,缀合基团连接至经修饰的寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中,缀合基团为靶向部分。在某些实施方案中,靶向部分包含一个或多个GalNAc。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸为第二经修饰的寡核苷酸或有义寡核苷酸。在某些实施方案中,一个或多个GalNAc连接至核糖基环的2'或3'位置。在某些实施方案中,一个或多个GalNAc连接至经修饰的寡核苷酸的5'核苷。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷选自下式或其盐、溶剂化物或水合物,其中R为经修饰的寡核苷酸的除5'核苷以外的部分:



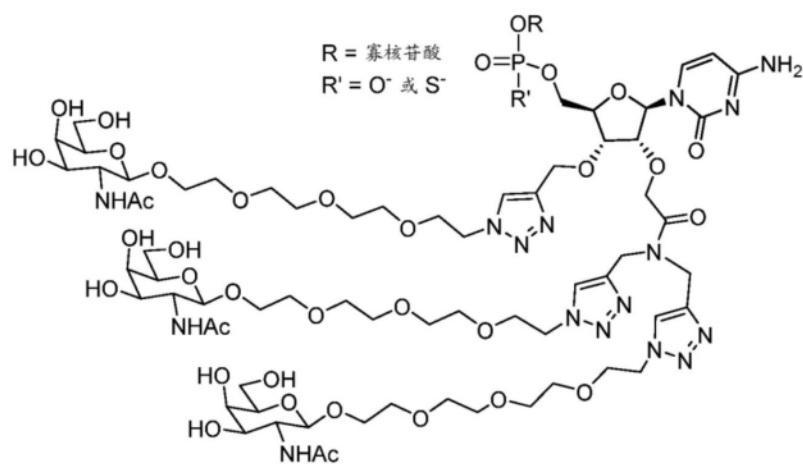
式 I



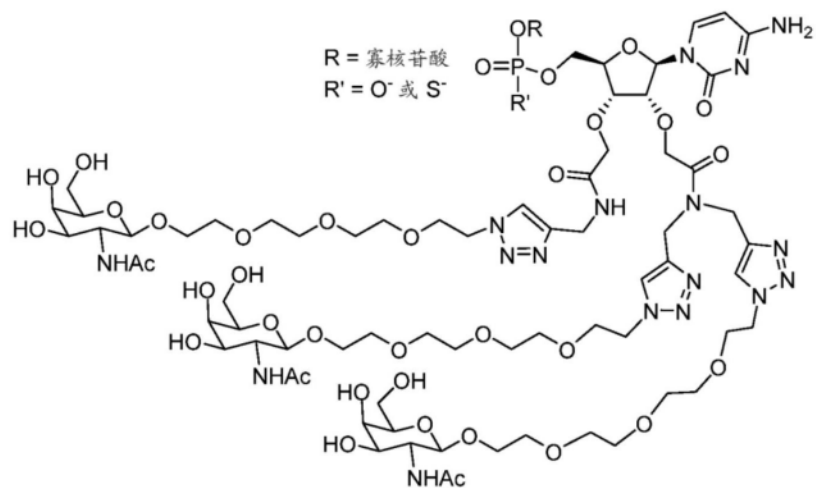
式 II



式 III

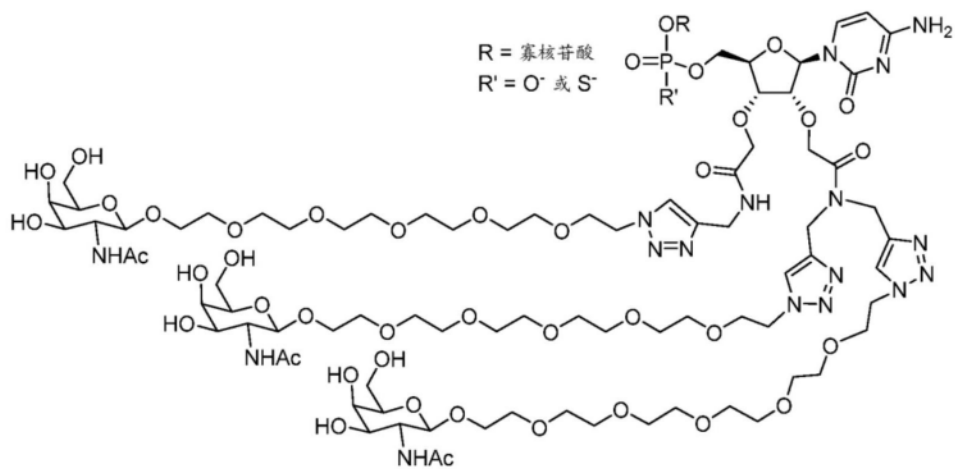


式 IV

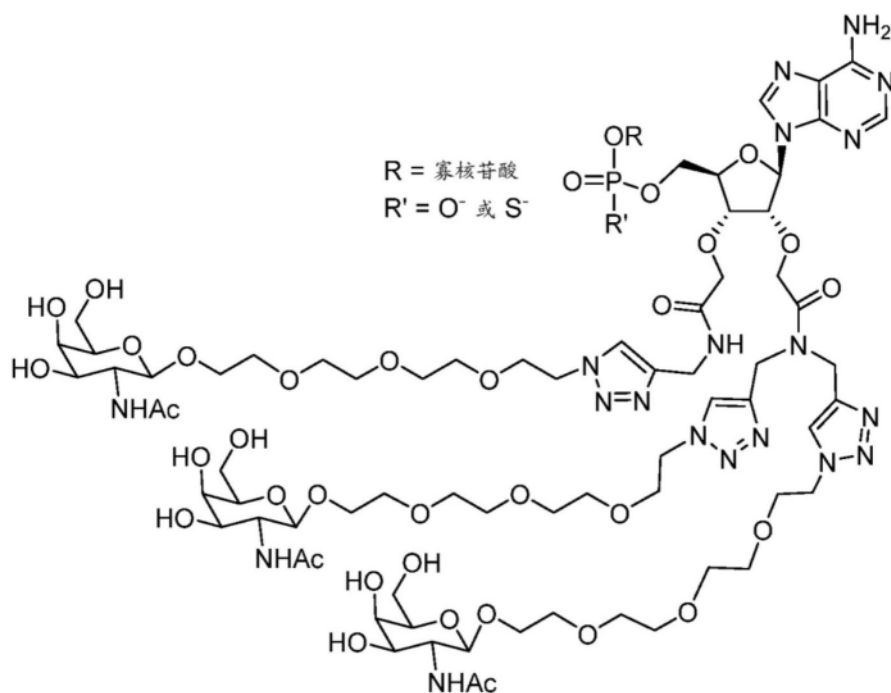


[0100]

式 V

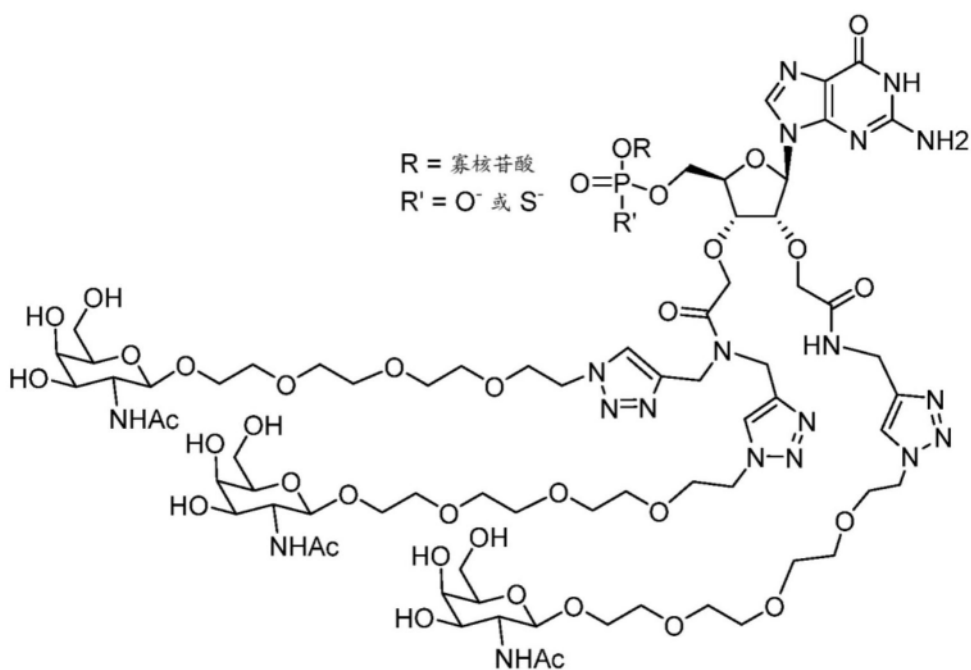


式 VI



[0101]

式 VII



式 VIII

[0102] 在某些实施方案中, R' 为 O^- 。在某些实施方案中, R' 为 S^- 。在某些实施方案中, 经修饰的寡核苷酸的 5' 核苷为式 I 并且 R' 为 O^- 。在某些实施方案中, 经修饰的寡核苷酸的 5' 核苷为式 I 并且 R' 为 S^- 。在某些实施方案中, 经修饰的寡核苷酸的 5' 核苷为式 II 并且 R' 为 O^- 。在某些

实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式II并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式III并且R'为O。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式III并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式IV并且R'为O。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式IV并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式V并且R'为O。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式V并且R'为S。

[0103] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VI并且R'为O。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VI并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VII并且R'为O。

[0104] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VII并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VIII并且R'为O。

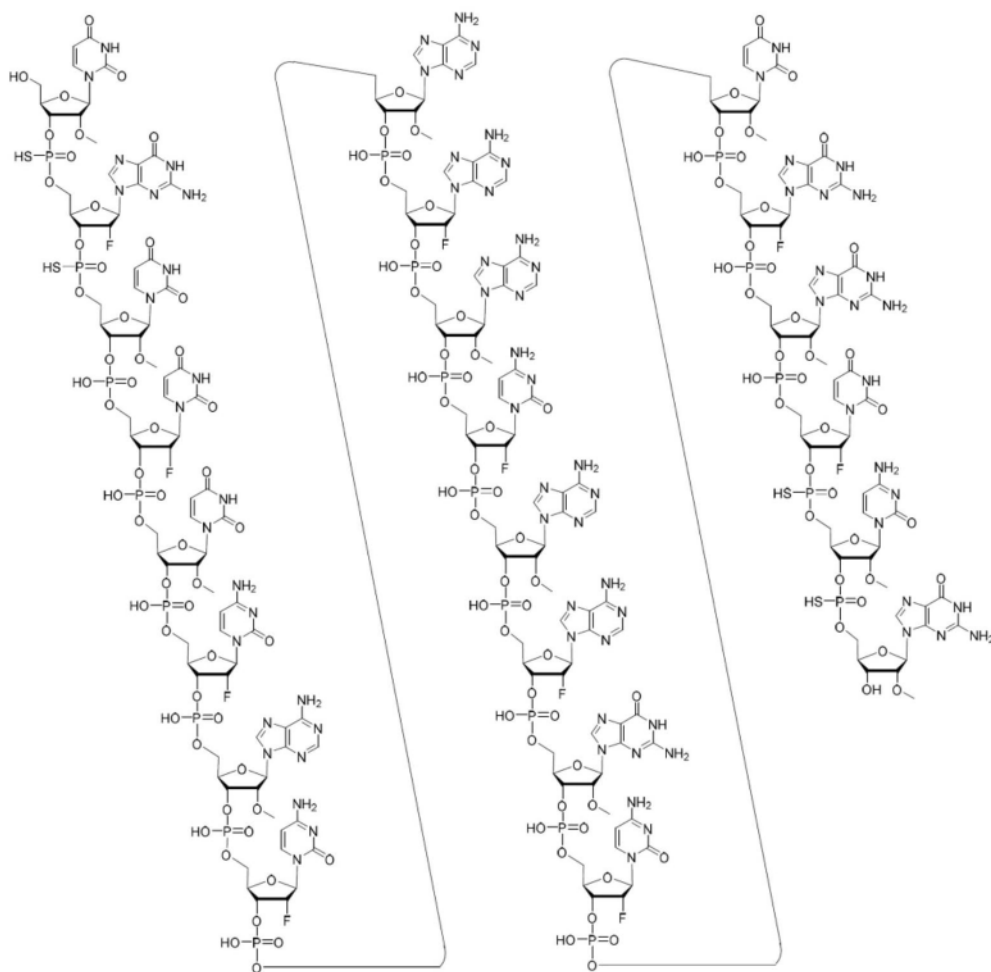
[0105] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VIII并且R'为S。

[0106] 某些实施方案提供了一种化合物,其包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸选自Ref ID NO:IA0500、IA1019、IA1022-1024、IA1027、IA1093-1095和IA1103中的任一者组成的组,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为14至21个键联核苷并且与第一经修饰的寡核苷酸完全互补。

[0107] 某些实施方案提供了一种化合物,其包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸选自IA0500、IA1019、IA1022-1024、IA1027、IA1093-1095和IA1103中的任一者组成的组,所述第二经修饰的寡核苷酸选自IS1255、IS1258、IS1259、IS1260、IS1279、IS1280、IS1372-1375、IS1381和IS1382组成的组。在某些实施方案中,所述化合物包含由IA1024组成的第一经修饰的寡核苷酸和由IS1260组成的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含由IA1094组成的第一经修饰的寡核苷酸和由IS1374组成的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含由IA1103组成的第一经修饰的寡核苷酸和由IS1382组成的第二经修饰的寡核苷酸。

[0108] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸:

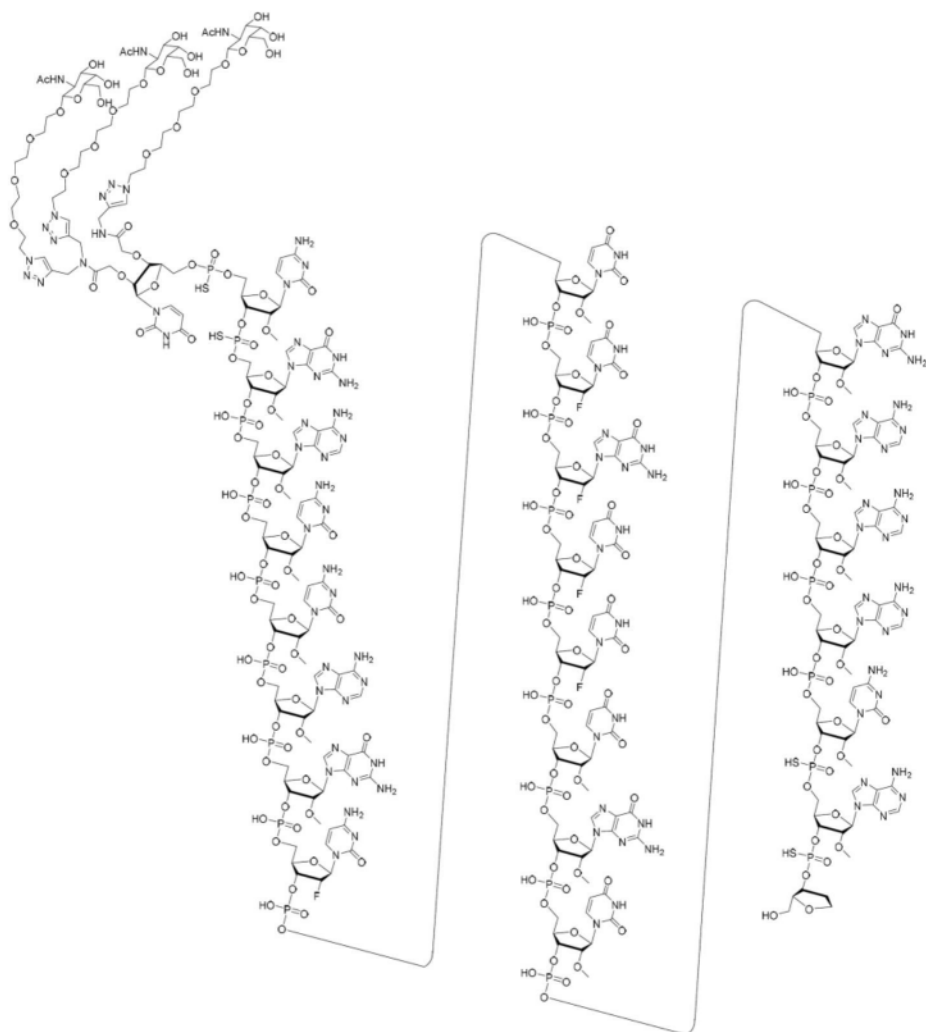
[0109]



[0110] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。在某些实施方案中,Ref ID N0:IA1094为根据前述化学结构的经修饰的寡核苷酸或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0111] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸:

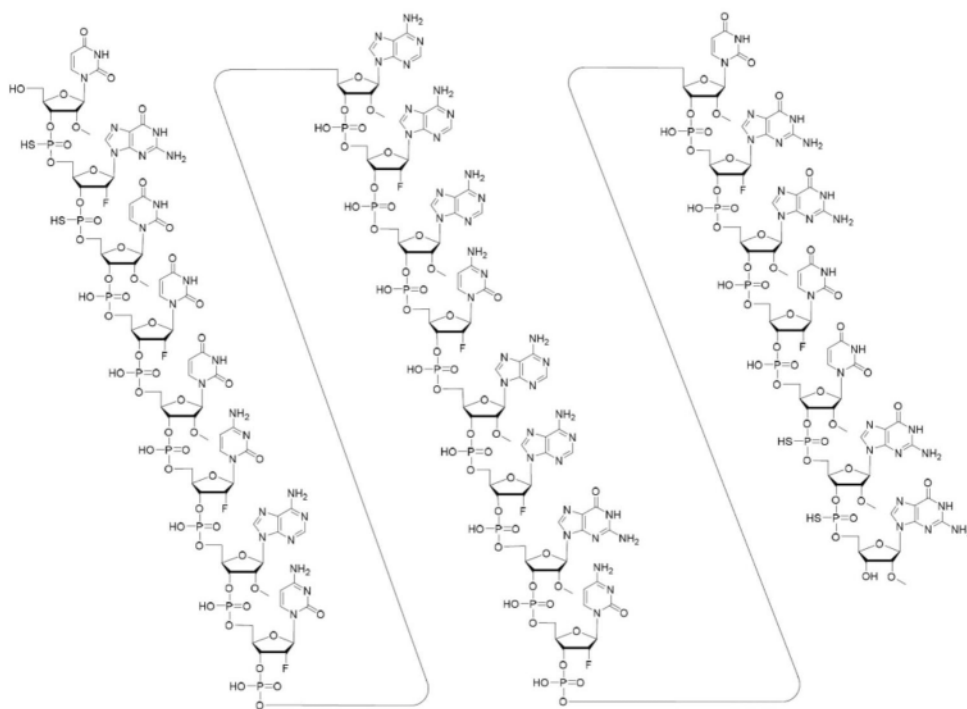
[0112]



[0113] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。在某些实施方案中,Ref ID N0:IS1374为根据前述化学结构的经修饰的寡核苷酸或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0114] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸:

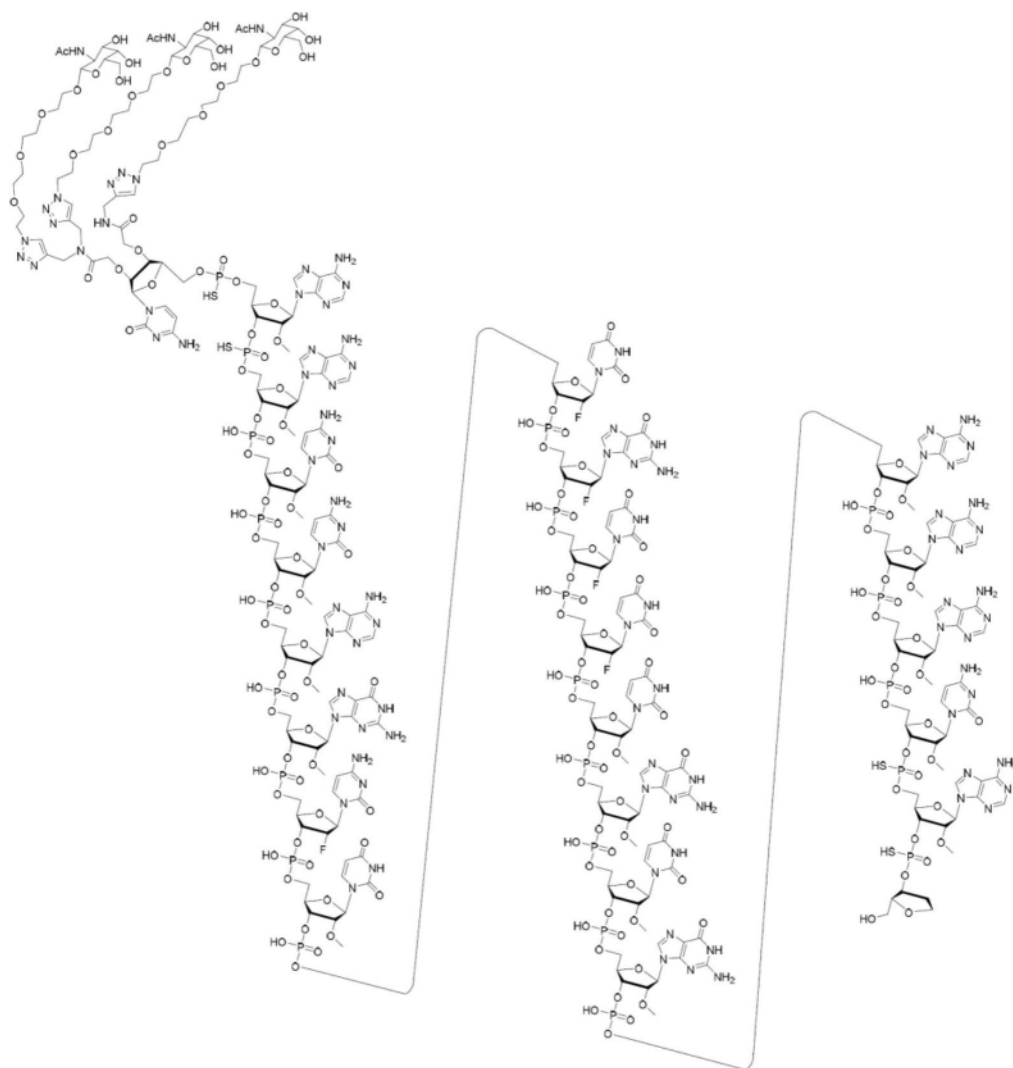
[0115]



[0116] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。在某些实施方案中,Ref ID NO:IA1103为根据前述化学结构的经修饰的寡核苷酸或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0117] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸:

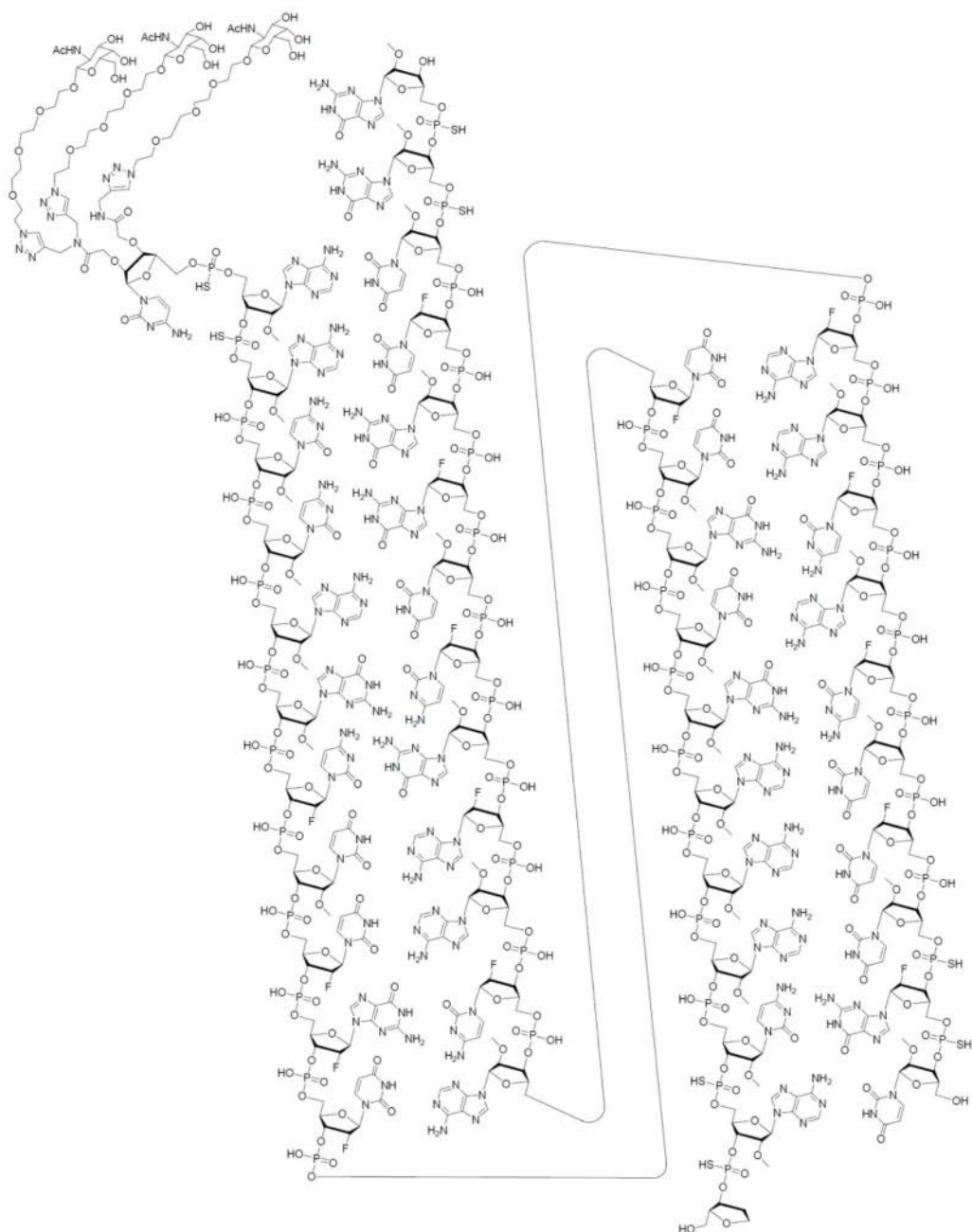
[0118]



[0119] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。在某些实施方案中,Ref ID N0:IS1382为根据前述化学结构的经修饰的寡核苷酸或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0120] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的化合物:

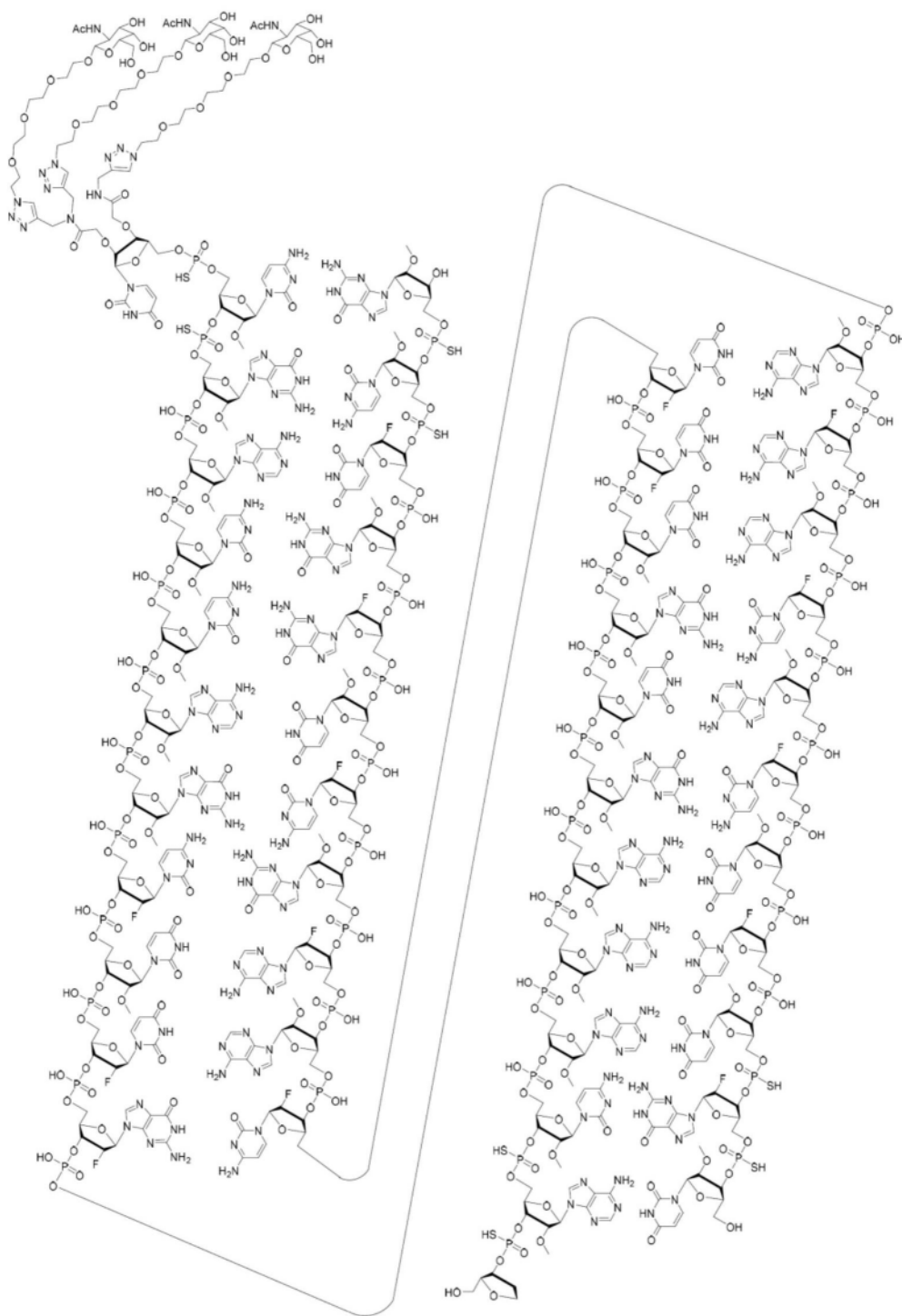
[0121]



[0122] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。在某些实施方案中,化合物编号RD3058为根据前述化学结构的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0123] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的化合物:

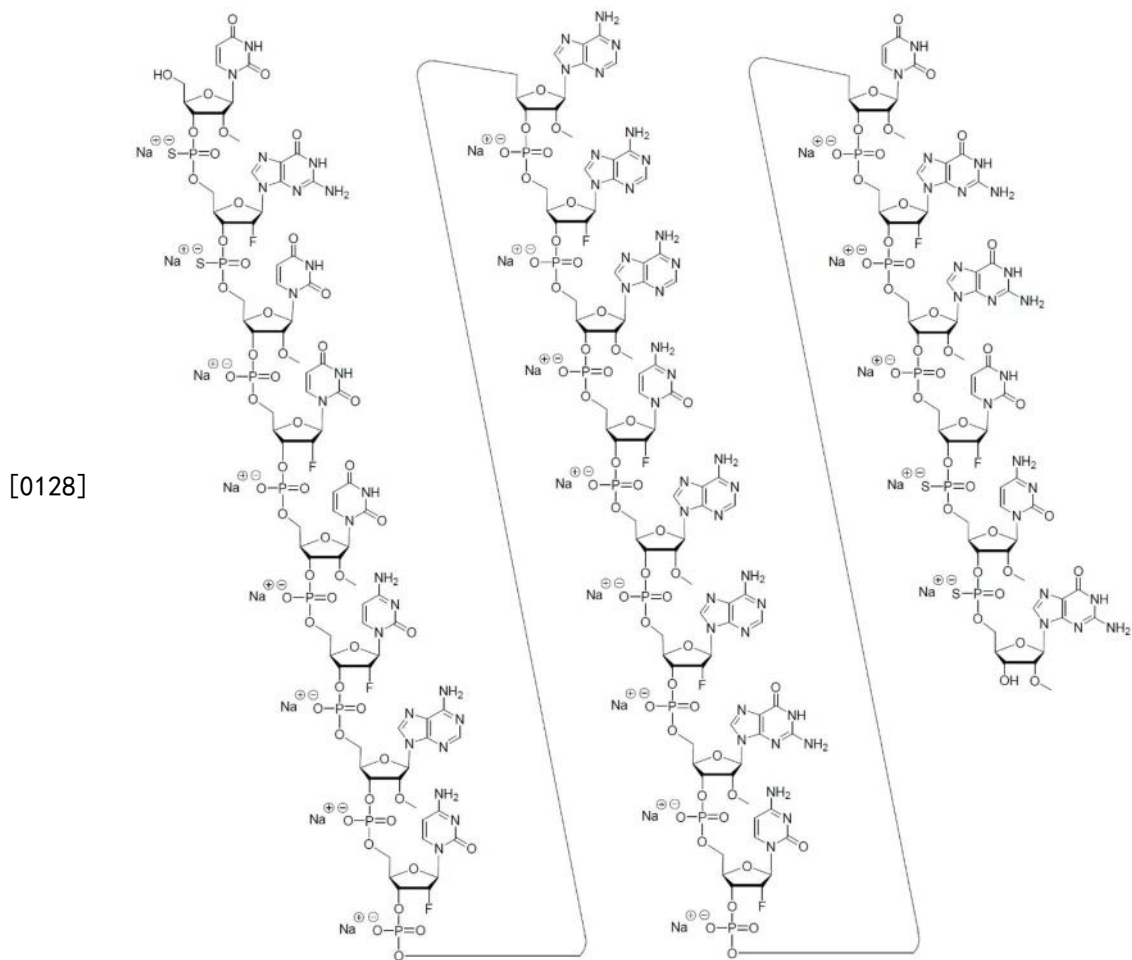
[0124]



[0125] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。在某些实施方案中,化合物编号RD3050为根据前述化学结构的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0126] 在某些实施方案中,本文所提供的经修饰的寡核苷酸的药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。在某些实施方案中,本文所提供的化合物的药学上可接受的盐为钠盐或钾盐。

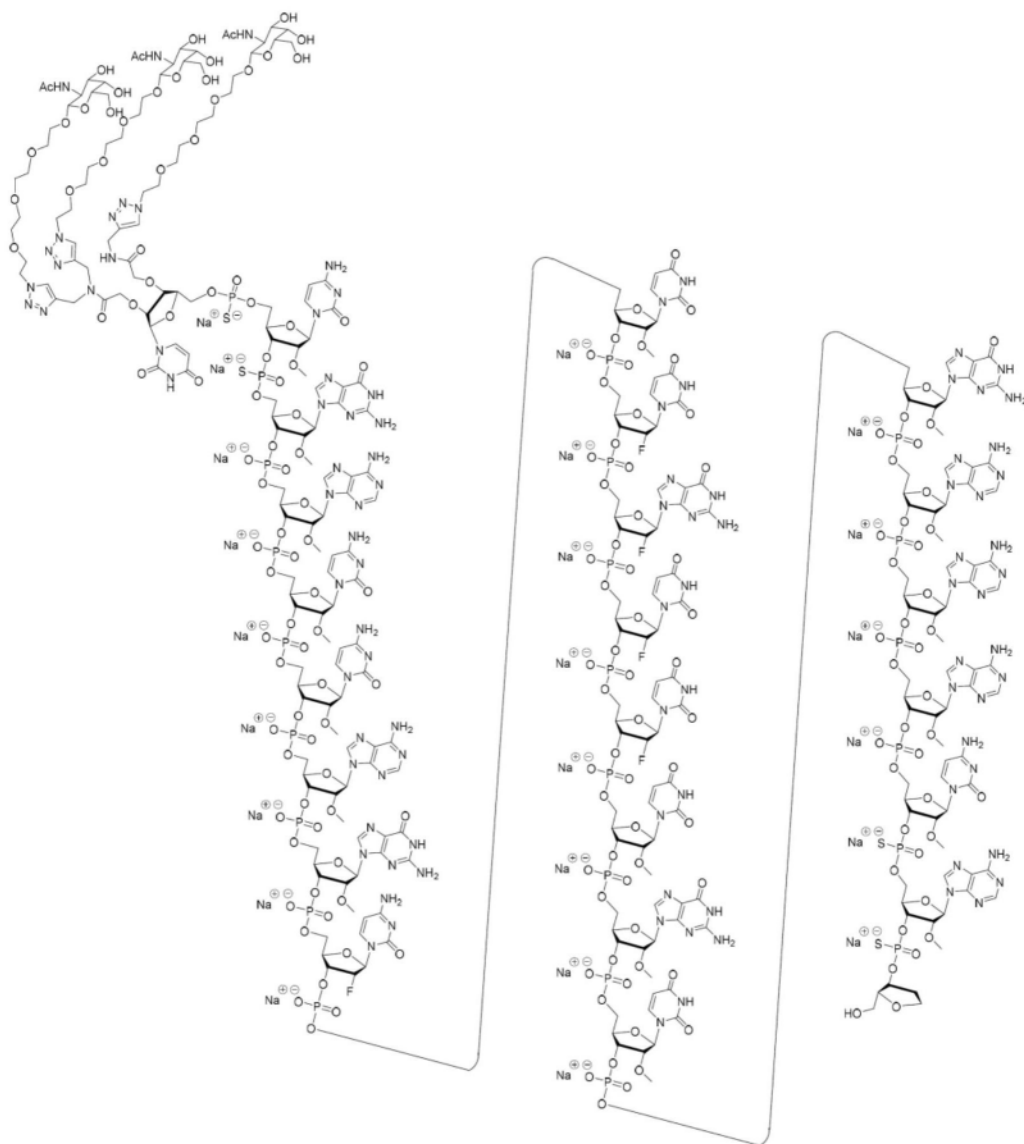
[0127] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸的钠盐:



[0129] 或其立体异构体。在某些实施方案中,Ref ID N0:IA1094为根据前述化学结构的经修饰的寡核苷酸或其立体异构体。

[0130] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸的钠盐:

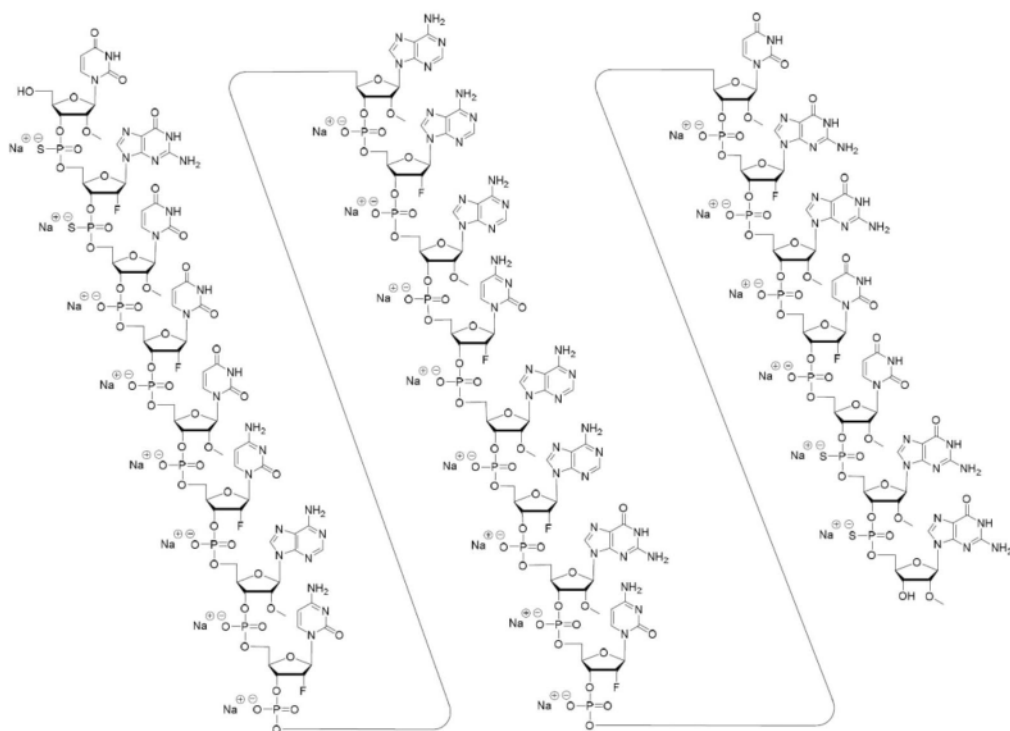
[0131]



[0132] 或其立体异构体。在某些实施方案中,Ref ID N0:IS1374为根据前述化学结构的经修饰的寡核苷酸或其立体异构体。

[0133] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸的钠盐:

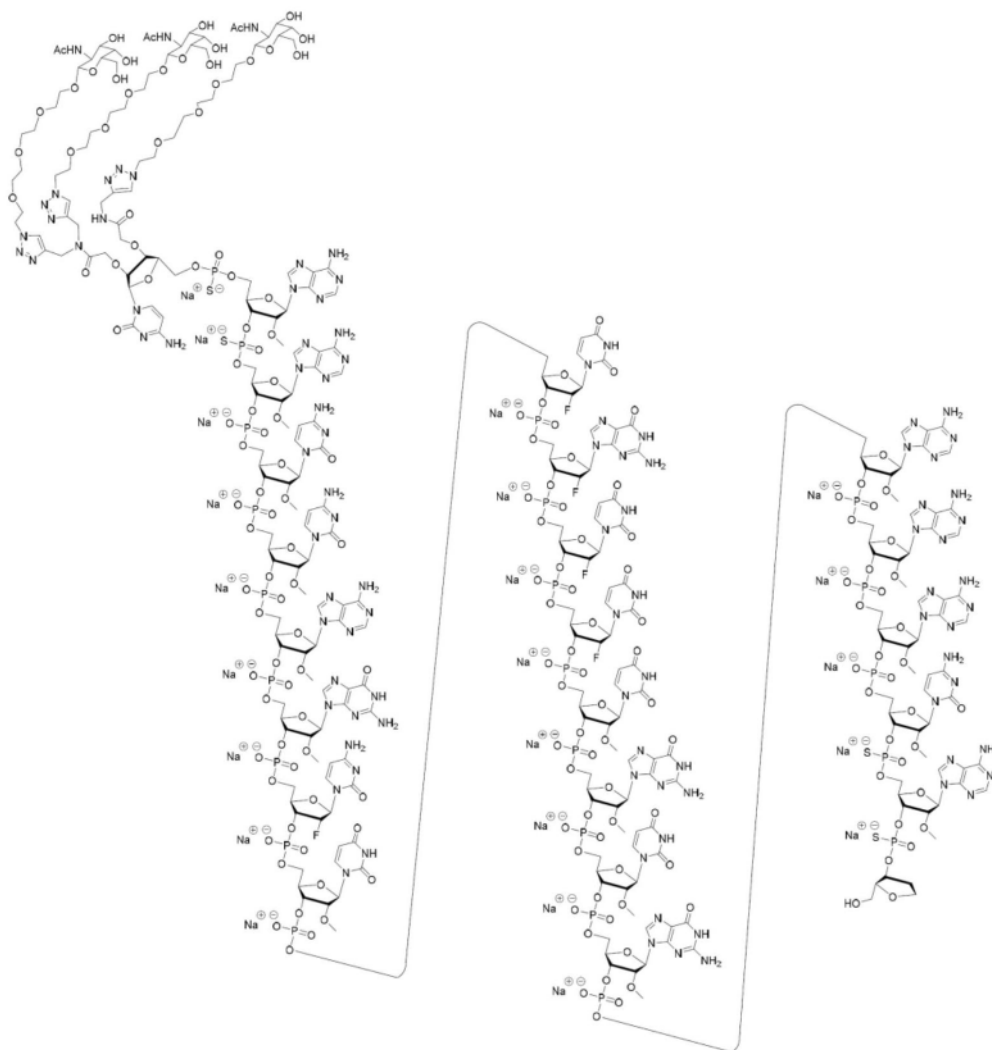
[0134]



[0135] 或其立体异构体。在某些实施方案中,Ref ID N0:IA1103为根据前述化学结构的经修饰的寡核苷酸或其立体异构体。

[0136] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的经修饰的寡核苷酸的钠盐:

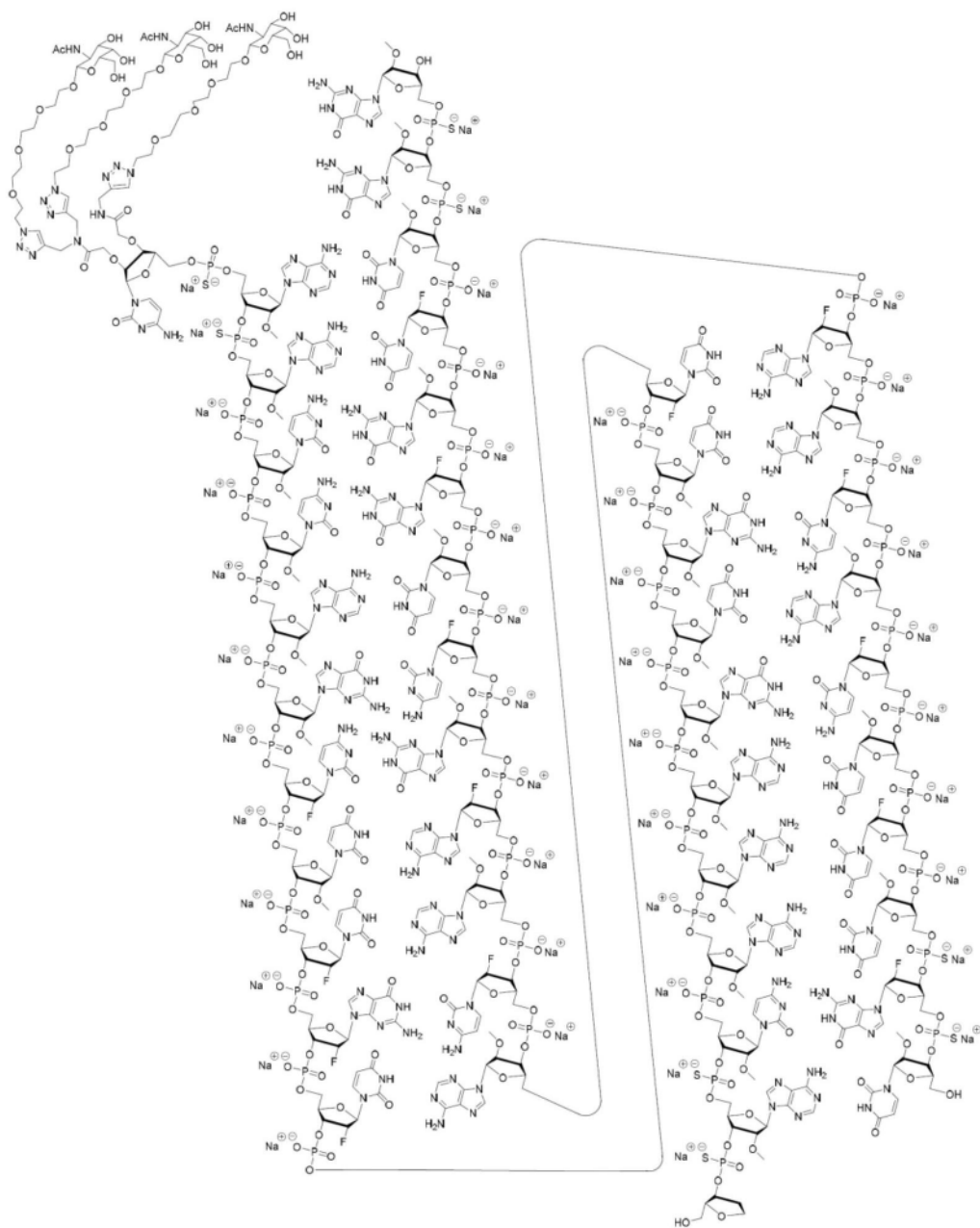
[0137]



[0138] 或其立体异构体。在某些实施方案中,Ref ID N0:IS1382为根据前述化学结构的经修饰的寡核苷酸或其立体异构体。

[0139] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的化合物的钠盐:

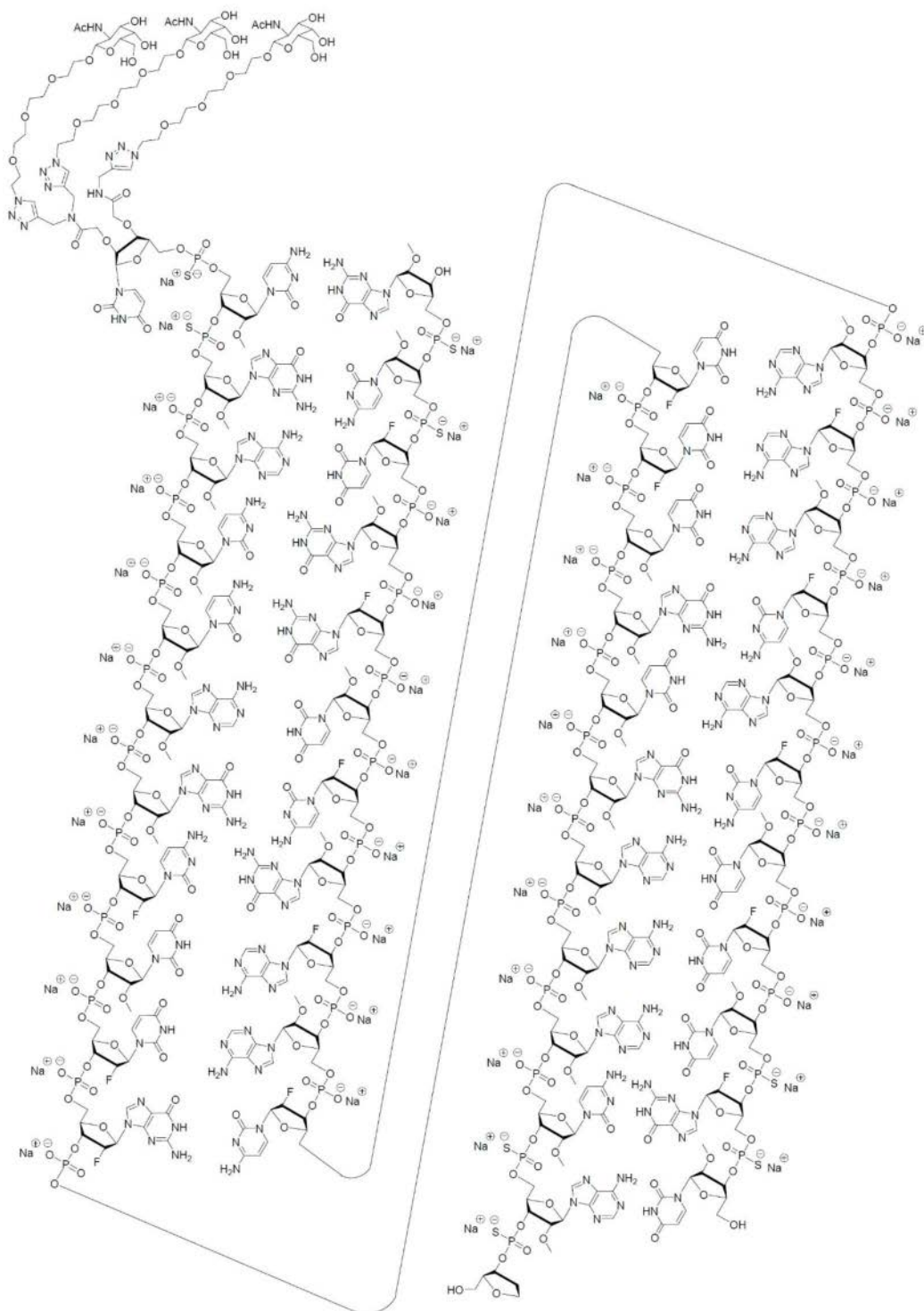
[0140]



[0141] 或其立体异构体。在某些实施方案中,化合物编号RD3058为根据前述化学结构的化合物或其立体异构体。

[0142] 在一方面,本文提供了一种根据以下化学结构的化合物的钠盐:

[0143]



[0144] 或其立体异构体。在某些实施方案中,化合物编号RD3050为根据前述化学结构的化合物或其立体异构体。

[0145] 在某些实施方案中,本文提供了经修饰的寡核苷酸的群体,其中所述经修饰的寡核苷酸的所有硫代磷酸酯核苷间键联为立构无规的。在某些实施方案中,本文提供了一种化合物群体,其中所述经修饰的寡核苷酸的所有硫代磷酸酯核苷间键联为立构无规的。

[0146] 在某些实施方案中,任何前述实施方案的化合物呈药学上可接受的盐形式。在某些实施方案中,所述药学上可接受的盐为钠盐。在某些实施方案中,所述药学上可接受的盐为钾盐。

[0147] 某些实施方案提供了一种组合物,其包含前述实施方案中的任一者的化合物和药学上可接受的载体。

[0148] 某些实施方案提供了一种组合物,其包含任何前述实施方案的化合物,其用于疗法中。

[0149] 某些实施方案提供了一种治疗、预防或改善个体的与AGT相关的疾病、病症或疾患的方法,所述方法包括向所述个体施用靶向AGT的化合物,由此治疗、预防或改善所述疾病。

[0150] 在某些实施方案中,向个体施用任何前述实施方案的化合物或组合物。在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

[0151] 在某些实施方案中,施用化合物抑制或减少或改善RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

[0152] 在某些实施方案中,以治疗有效量向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,以足以递送约1至100mg/kg个体体重的剂量向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,以约25mg至约1,000mg的固定剂量向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,一天内一次或多次向个体施用化合物或组合物,直至达到所述剂量水平或固定剂量。

[0153] 在某些实施方案中,每天、每周、每月、每季度或每年向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,大约每季度一次(即,每三个月一次)至大约每年一次向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,大约每季度一次、大约每六个月一次或大约每年一次向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。

[0154] 某些实施方案提供了一种抑制细胞中AGT表达的方法,所述方法包括使所述细胞与靶向AGT的化合物接触,由此抑制AGT在所述细胞中的表达。在某些实施方案中,所述细胞是在个体的肝脏中。在某些实施方案中,所述个体患有或有风险患上RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

[0155] 某些实施方案提供了一种减少或抑制个体的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍的方法,所述方法包括向所述个体施用靶向AGT的化合物,由此减少或抑制所述个体的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,

所述个体患有或有风险患上RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物为靶向AGT的化合物。在某些实施方案中,所述化合物为前述化合物中的任一者。在某些实施方案中,所述化合物或组合物是胃肠外施用的。

[0156] 某些实施方案提供了靶向AGT的化合物的用途,其用于治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物为靶向AGT的化合物。在某些实施方案中,所述化合物为前述化合物中的任一者。

[0157] 某些实施方案提供了靶向AGT的化合物的用途,其用于制造用于治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、病症或疾患的药剂。在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物为靶向AGT的化合物。在某些实施方案中,所述化合物为前述化合物中的任一者。

[0158] 某些适应症

[0159] 在某些方面,本公开涉及抑制AGT表达的方法,其可用于通过施用靶向AGT的化合物来治疗、预防或改善个体的与AGT相关的疾病。在某些实施方案中,所述化合物可为AGT特异性抑制剂。在某些实施方案中,所述化合物可为靶向AGT的反义寡核苷酸、寡聚化合物或寡核苷酸。

[0160] 在某些方面,本公开涉及治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,用本文所提供的方法可治疗、可预防和/或可改善的与AGT相关的疾病、病症或疾患包括RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。本文提供的某些化合物涉及减少动物的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍的化合物和组合物。

[0161] 在某些实施方案中,治疗、预防或改善个体的与AGT相关的疾病的方法包括向所述个体施用包含AGT特异性抑制剂的化合物,由此治疗、预防或改善所述疾病。在某些实施方案中,所述个体被鉴定为患有与AGT相关的疾病,或具有患上所述疾病的风险。在某些实施方案中,所述疾病为RAAS相关疾病。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列

SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在某些实施方案中,单链化合物的长度可为14至30、14至23、14至20、16至20或14至16个键联核苷。在某些实施方案中,单链化合物的长度可为14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个键联核苷。在某些实施方案中,双链化合物可包含具有相同或不同长度的两个寡核苷酸,如本文中别处所描述。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,所述化合物是经胃肠外向个体施用。在某些实施方案中,施用化合物改善、保持或预防动物的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

[0162] 在某些实施方案中,一种治疗、预防或改善动物的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰

竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍的方法,所述方法包括向个体施用包含AGT特异性抑制剂的化合物,由此治疗、预防或改善RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自由SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰

的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,施用化合物改善、保持或预防动物的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,个体被鉴定为患有与AGT相关的疾病,或具有患上所述疾病的风险。

[0163] 在某些实施方案中,一种抑制患有或有风险患上与AGT相关的疾病的个体中AGT的表达的方法包括向所述个体施用包含AGT特异性抑制剂的化合物,由此抑制所述个体中AGT的表达。在某些实施方案中,施用化合物抑制肝脏中AGT的表达。在某些实施方案中,所述疾病为RAAS相关疾病。在某些实施方案中,所述个体患有或有风险患上RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核

碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,所述化合物是经胃肠外向个体施用。在某些实施方案中,施用化合物改善、保持或预防RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。

[0164] 在某些实施方案中,一种抑制细胞中的AGT表达的方法包括使所述细胞与包含AGT特异性抑制剂的化合物接触,由此抑制所述细胞中的AGT表达。在某些实施方案中,所述细胞为肝细胞。在某些实施方案中,所述细胞在肝脏中。在某些实施方案中,所述细胞在患有或有风险患上RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍的个体的肝脏中。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序

列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自自由SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。

[0165] 在某些实施方案中,一种减少或抑制患有或有风险患上与AGT相关的疾病的个体的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍的方法,所述方法包括向所述个体施用包含AGT特异性抑制剂的化合物,由此减少或抑制所述个体的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述个体患有或有风险患上RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自自由SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施

方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自由SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,所述化合物是经胃肠外向个体施用。在某些实施方案中,所述个体被鉴定为患有与AGT相关的疾病,或具有患上所述疾病的风险。

[0166] 某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物,其用于治疗与AGT相关的疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包

含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自自由SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自自由SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自自由SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,所述化合物是经胃肠外向个体施用。

[0167] 某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物,其用于减少或抑制RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自自由SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少

15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自由SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。

[0168] 某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物的用途,其用于制造或制备用于治疗与AGT相关的疾病的药剂。某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物的用途,其用于制备用于治疗与AGT相关的疾病、病症或疾患的药剂。在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状。在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自由SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为反义寡核苷酸或寡聚化合

物。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。

[0169] 某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物的用途,其用于制造或制备用于减少或抑制患有或有风险患上与AGT相关的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状的个体的RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状的药剂。在某些实施方案中,所述RAAS相关疾病、病症或疾患为高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物的用途,其用于制备用于治疗与AGT相关的疾病、病症或疾患的药剂。在某些实施方案中,所述疾病、病症或疾患为RAAS相关疾病、病症或疾患或其症状或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如冠心病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、心房颤动、动脉瘤和周边动脉疾病)、器官损伤(例如心脏、肝脏或肾脏)、炎症性肠病或认知障碍。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:11-20中的任一者的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:20的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含选自SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:42的核碱基序列组成的组的经修饰的寡核

苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:16的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:36的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:18的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:39的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列SEQ ID NO:20的第一经修饰的寡核苷酸和具有核碱基序列SEQ ID NO:42的第二经修饰的寡核苷酸。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在前述实施方案中的任一者中,所述化合物可为反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23个连续核碱基的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷)和第二经修饰的寡核苷酸(例如长度为14至30,例如14至23个键联核苷),所述第一经修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:11-20或31-42中的任一者的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸具有选自SEQ ID NO:11-20和31-42中的任一者组成的组的核碱基序列,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为19至23个键联核苷并且具有与所述第一经修饰的寡核苷酸互补的区域。

[0170] 在前述方法或用途中的任一者中,所述化合物可为寡聚化合物。在前述方法或用途中的任一者中,所述化合物可为单链或双链的。在前述方法或用途中的任一者中,所述化合物可靶向AGT。在某些实施方案中,所述化合物包含经修饰的寡核苷酸或由其组成。在某些实施方案中,所述化合物包含一个或多个经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的长度为8至80个键联核苷、长度为10至30个键联核苷、长度为14至30个键联核苷、长度为14至23个键联核苷或长度为19至23个键联核苷。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸在其长度上与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:3中所述的核碱基序列中的任一者至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%互补。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含至少一个经修饰的核苷间键联、至少一个经修饰的糖和/或至少一个经修饰的核碱基。在某些实施方案中,所述经修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,所述经修饰的糖为双环糖、2'-MOE、2'-F或2'-OMe。在某些实施方案中,所述经修饰的核碱基为5-甲基胞嘧啶。在前述实施方案中的任一者中,每个经修饰的寡核苷酸的长度独立地为12至30、14至30、14至25、14至24、14至23、16至23、17至23、18至23、19至23、19至22或19至20个键联核苷。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:3的区域具有至少1、至少2、至少3个错配。

[0171] 在前述方法或用途中的任一者中,所述化合物包含第一和第二经修饰的寡核苷酸,其中在第一经修饰的寡核苷酸与第二经修饰的寡核苷酸之间存在互补区。在某些实施方案中,第一寡核苷酸与第二寡核苷酸之间的互补区的长度为14至23、19至23或21至23个键联核苷。在某些实施方案中,所述第一经修饰的寡核苷酸与所述第二经修饰的寡核苷酸

完全互补。在某些实施方案中,所述第一经修饰的寡核苷酸包含选自经修饰的核苷间键联、经修饰的糖和经修饰的核碱基的至少一种修饰。在某些实施方案中,所述第二经修饰的寡核苷酸包含选自由经修饰的核苷间键联、经修饰的糖和经修饰的核碱基组成的组的至少一种修饰。在某些实施方案中,所述经修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或甲基膦酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,所述经修饰的核苷间键联在第一或第二经修饰的寡核苷酸的3'末端或者第一或第二经修饰的寡核苷酸的5'末端。在某些实施方案中,所述第一或第二经修饰的寡核苷酸包含一个或多个经修饰的糖。在某些实施方案中,所述第一或第二经修饰的寡核苷酸的每个核苷包含经修饰的糖。在某些实施方案中,所述经修饰的糖包含选自由卤素、烷氧基和双环糖组成的组的修饰。在某些实施方案中,所述经修饰的糖包含选自由2'-MOE、2'-F和2'-OMe或其组合组成的组的修饰。在某些实施方案中,所述第一或第二经修饰的寡核苷酸包含不多于十个2'-F糖修饰。在某些实施方案中,所述第一或第二经修饰的寡核苷酸包含不多于五个2'-F糖修饰。

[0172] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,所述缀合基团连接至经修饰的寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中,所述缀合基团为靶向部分。在某些实施方案中,所述靶向部分包含一个或多个GalNAc。在某些实施方案中,所述一个或多个GalNAc连接至核糖基环的2'或3'位置。在某些实施方案中,所述一个或多个GalNAc连接至经修饰的寡核苷酸的5'核苷。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷选自式I至式VIII或其盐、溶剂化物或水合物,其中R为除5'核苷以外的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式I并且R'为O。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式I并且R'为S。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式II并且R'为O。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式II并且R'为S。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式III并且R'为O。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式III并且R'为S。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式IV并且R'为O。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式IV并且R'为S。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式V并且R'为O。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式V并且R'为S。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VI并且R'为O。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VI并且R'为S。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VII并且R'为O。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VII并且R'为S。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VIII并且R'为O。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VIII并且R'为S。

[0173] 在前述方法或用途中的任一者中,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸选自由Ref ID N0:IA0500、IA1019、IA1022-1024、IA1027、IA1093-1095和IA1103中的任一者组成的组,所述第二经修饰的寡核苷酸长度为14至23个键联核苷并且与所述第一经修饰的寡核苷酸完全互补。在某些实施方案中,所述化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸,所述第一经修饰的寡核苷酸选自由IA0500、IA1019、IA1022-1024、IA1027、IA1093-1095和IA1103组成的组,所述第二经修饰的寡核苷酸选自由IS1255、IS1258、IS1259、IS1260、IS1279、IS1280、IS1372-1375、IS1381和IS1382组成的组。在某些实施方案中,所述化合物包含由IA1024组

成的第一经修饰的寡核苷酸和由IS1260组成的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含由IA1094组成的第一经修饰的寡核苷酸和由IS1374组成的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含由IA1103组成的第一经修饰的寡核苷酸和由IS1382组成的第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物呈药学上可接受的盐形式。在某些实施方案中,所述药学上可接受的盐为钠盐。在某些实施方案中,所述药学上可接受的盐为钾盐。在某些实施方案中,组合物包含前述实施方案中任一者的化合物和药学上可接受的载体。

[0174] 在前述方法或用途中的任一者中,以治疗有效量向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,以足以递送约1至100mg/kg个体体重的剂量向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,以约25mg至约1,000mg的固定剂量向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,一天内向个体施用一次或多次组合物,直至所述剂量水平或固定剂量。

[0175] 在前述方法或用途中的任一者中,每天、每周、每月、每季度或每年向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,大约每季度一次(即,每三个月一次)至大约每年一次向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。在某些实施方案中,大约每季度一次、大约每六个月一次或大约每年一次向个体施用任何前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物。

[0176] 某些化合物

[0177] 在某些方面,本公开涉及一种包含寡聚化合物或由其组成的化合物。在某些实施方案中,所述寡聚化合物包含与目标核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0178] 在某些方面,本公开涉及一种包含经修饰的寡核苷酸或由其组成的化合物。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸具有与目标核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0179] 在某些方面,本公开涉及一种包含反义寡核苷酸或由其组成的化合物。在某些实施方案中,所述反义寡核苷酸具有与目标核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0180] 在某些方面,本公开涉及一种化合物,其为单链化合物。在某些实施方案中,所述单链化合物包含寡聚化合物或由其组成。在某些实施方案中,此类寡聚化合物包含寡核苷酸和任选地缀合基团或由其组成。在某些实施方案中,所述寡核苷酸为经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述寡核苷酸为反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述单链化合物的寡核苷酸或经修饰的寡核苷酸包含自互补核碱基序列。

[0181] 在某些方面,本公开涉及一种化合物,其为双链化合物。在某些实施方案中,所述双链化合物包含寡聚化合物或由其组成。在某些实施方案中,所述双链化合物包含第一寡核苷酸和第二寡核苷酸。在某些实施方案中,所述第一寡核苷酸具有与目标核酸的区域互补性并且所述第二寡核苷酸具有与第一经修饰的寡核苷酸的区域互补性。在某些实施方案中,所述双链化合物包含经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸与目标核酸具有区域互补性。在某些实施方案中,所述双链化合物包含第一经修饰的寡核苷酸和第二经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述第一经修饰的寡核苷酸与目标核酸具有区域互补性并且所述第二经修饰的寡核苷酸与所述第一经修饰的寡核苷酸具有区域互补性。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸或经修饰的寡核苷酸为RNA寡核苷酸。

在此类实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸中的胸腺嘧啶核碱基被尿嘧啶核碱基代替。

[0182] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,双链化合物的第一寡核苷酸或第一经修饰的寡核苷酸包含缀合基团。在某些实施方案中,双链化合物的第二寡核苷酸或第二经修饰的寡核苷酸包含缀合基团。在某些实施方案中,双链化合物的第一寡核苷酸或第一经修饰的寡核苷酸和第二寡核苷酸或第二经修饰的寡核苷酸各自包含缀合基团。

[0183] 在某些实施方案中,化合物的长度为14至30个键联核苷。在某些实施方案中,双链化合物的第一寡核苷酸或第一经修饰的寡核苷酸的长度为14至30个键联核苷。在某些实施方案中,第二寡核苷酸或第二经修饰的寡核苷酸的长度为14至30个键联核苷。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸或经修饰的寡核苷酸在化合物的一端或两端处为钝端。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸或经修饰的寡核苷酸在化合物的一端或两端处包括非互补悬垂核苷。

[0184] 在某些实施方案中,化合物具有包含SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸或经修饰的寡核苷酸中的一者具有包含SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少14个连续核碱基的核碱基序列。

[0185] 单链和双链化合物的实例包括但不限于寡核苷酸、反义寡核苷酸、siRNA、微小RNA靶向寡核苷酸、基于占用的化合物(例如,mRNA加工或翻译阻断化合物和剪接化合物)和单链RNAi化合物(例如,小发夹RNA(shRNA)、单链siRNA(ssRNA)和微小RNA模拟物)。

[0186] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物具有核碱基序列,所述核碱基序列在以5'至3'方向写入时包含其所靶向的目标核酸的目标区域的反向互补序列。

[0187] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为12至30个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为12至23个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为14至30个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为14至23个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为15至30个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为15至23个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为16至30个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为16至23个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为17至30个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为17至23个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为18至30个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为18至23个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为19至30个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为19至23个键联亚基的寡核苷酸。换句话说,此类寡核苷酸分别为12至30个键联亚基、12至23个键联亚基、14至30个键联亚基、14至23个连接亚基、15至30个连接亚基、15至23个连接亚基、16至30个连接亚基、16至23个连接亚基、17至30个连接亚基、17至23个连接亚基、18至30个连接亚基、18至23个连接亚基、19至30个连接亚基或19至23个连接亚基。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为14个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为16个连接亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化

合物包含长度为17个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为18个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为19个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为20个连接亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为21个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为22个键联亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含长度为23个键联亚基的寡核苷酸。在其他实施方案中,本文所描述的化合物包含8至80、12至50、13至30、13至50、14至30、14至50、15至30、15至50、16至30、16至50、17至30、17至50、18至23、18至24、18至25、18至50、19至23、19至30、19至50、20至23或20至30个键联亚基的寡核苷酸。在某些此类实施方案中,本文所描述的化合物包含寡核苷酸,其长度为8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个键联亚基或由以上值中的任两者限定的范围。

[0188] 在某些实施方案中,所述化合物还可包含额外部分,例如缀合基团或递送部分。在某些实施方案中,此类化合物为寡聚化合物,并且所述额外部分连接至寡核苷酸。在某些实施方案中,缀合基团连接至寡核苷酸的核苷。

[0189] 在某些实施方案中,化合物可缩短或截短。例如,一个或多个亚基可从寡核苷酸的5'端缺失(5'截短),或替代地从寡核苷酸的3'端缺失(3'截短)。

[0190] 在某些实施方案中,化合物可拉长。例如,一个或多个亚基可连接至寡核苷酸的3'端或5'端。在某些实施方案中,至少一个亚基(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个亚基)连接至寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中,至少一个亚基(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个亚基)连接至寡核苷酸的3'端。在某些实施方案中,至少一个或多个亚基可连接至双链化合物的寡核苷酸的3'端或5'端,从而产生3'和/或5'端悬突。在某些实施方案中,至少一个亚基(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个亚基)连接至双链化合物的两个寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中,至少一个亚基(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个亚基)连接至双链化合物的两个寡核苷酸的3'端。在某些实施方案中,亚基在同一端连接至双链化合物的两个寡核苷酸(例如,亚基连接至寡核苷酸中的一者的3'端并且亚基连接至另一寡核苷酸的5'端)。在某些实施方案中,当亚基在同一端连接至双链化合物的两个寡核苷酸时,连接至每个寡核苷酸的亚基的数目可为相同的或者可为不同的。在某些实施方案中,当亚基在同一端连接至双链化合物的两个寡核苷酸时,连接至每个寡核苷酸的亚基的数目相同。在某些实施方案中,当亚基在同一端连接至双链化合物的两个寡核苷酸时,连接至每个寡核苷酸的亚基的数目不同。此情境(其中亚基在同一端连接至双链化合物的两个寡核苷酸)可出现在双链化合物的一端或两端。在某些实施方案中,连接至3'和/或5'端的亚基经修饰。

[0191] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物为寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所

描述的化合物为经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物为反义寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所描述的化合物为寡聚化合物。在某些实施方案中,本文所描述的化合物为RNAi化合物。在某些实施方案中,本文所描述的化合物为siRNA化合物。

[0192] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物可包含靶向本文所描述的AGT的寡核苷酸序列中的任一者。在某些实施方案中,所述化合物可为双链的。

[0193] 在某些实施方案中,所述化合物包含寡核苷酸,所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:11-20中的任一者的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分。在某些实施方案中,所述化合物包含寡核苷酸,所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:16、18或20中的任一者的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分。在某些实施方案中,所述化合物包含第二寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含寡核苷酸,所述寡核苷酸包含SEQ ID NO:36、39或42中的任一者的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分。在某些实施方案中,所述化合物包含第一寡核苷酸和第二寡核苷酸,所述第一寡核苷酸包含SEQ ID NO:16的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分并且所述第二寡核苷酸包含SEQ ID NO:36的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分。在某些实施方案中,所述化合物包含第一寡核苷酸和第二寡核苷酸,所述第一寡核苷酸包含SEQ ID NO:18的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分并且所述第二寡核苷酸包含SEQ ID NO:39的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分。在某些实施方案中,所述化合物包含第一寡核苷酸和第二寡核苷酸,所述第一寡核苷酸包含SEQ ID NO:20的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分并且所述第二寡核苷酸包含SEQ ID NO:42的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分。

[0194] 在某些实施方案中,所述化合物包含核糖核苷酸,其中对于本文所提供的序列中的任一者,寡核苷酸具有尿嘧啶(U)而非胸腺嘧啶(T)。在某些实施方案中,所述化合物包含脱氧核糖核苷酸,其中对于本文所提供的序列中的任一者,寡核苷酸具有胸腺嘧啶(T)而非尿嘧啶(U)。

[0195] 某些机制

[0196] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含经修饰的寡核苷酸或由其组成。在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含反义寡核苷酸或由其组成。在某些实施方案中,化合物包含寡聚化合物或由其组成。在某些实施方案中,本文所描述的化合物能够与目标核酸杂交。在某些实施方案中,本文所描述的化合物选择性地影响一个或多个目标核酸。此类化合物包含核碱基序列,其与一个或多个目标核酸杂交,从而产生一种或多种所需活性,并且不与一个或多个非目标核酸杂交或不以产生显著非所需活性的方式与一个或多个非目标核酸杂交。

[0197] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物与目标核酸的杂交产生引起目标核酸的裂解的一种或多种蛋白的募集。例如,将本文所描述的某些化合物或化合物的一部分负载至RNA诱导型沉默复合体(RISC),最终引起目标核酸的裂解。例如,本文所描述的某些化合物引起目标核酸由Argonaute裂解。负载至RISC中的化合物为RNAi化合物。RNAi化合物可为双链的(siRNA)或单链的(ssRNA)。

[0198] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物与目标核酸的杂交不引起使目标核酸裂解的蛋白质的募集。在某些此类实施方案中,所述化合物与目标核酸的杂交引起目标核酸的剪接改变。在某些实施方案中,所述化合物与目标核酸的杂交使目标核酸与蛋白质或其他核酸之间的结合相互作用受到抑制。在某些此类实施方案中,所述化合物与目标核酸的杂交引起RNA加工改变。在某些此类实施方案中,所述化合物与目标核酸的杂交引起目标核酸的翻译改变。

[0199] 可直接或间接观测由化合物与目标核酸的杂交产生的活性。在某些实施方案中,观测或检测活性涉及观测或检测由此类目标核酸编码的目标核酸或蛋白的量的变化、核酸或蛋白的剪接变体的比率的变化和/或细胞或动物的表型变化。

[0200] 某些修饰

[0201] 在某些方面,本公开涉及包含寡核苷酸或由其组成的化合物。寡核苷酸由键联核苷组成。在某些实施方案中,寡核苷酸可为未经修饰的RNA或DNA或者可经修饰。在某些实施方案中,寡核苷酸为经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,所述经修饰的寡核苷酸相对于未经修饰的RNA或DNA包含至少一个经修饰的糖、经修饰的核碱基或经修饰的核苷间键联。在某些实施方案中,寡核苷酸具有经修饰的核苷。经修饰的核苷可包含经修饰的糖、经修饰的核碱基或经修饰的糖和经修饰的核碱基两者。经修饰的寡核苷酸也可包括端修饰,例如5'端修饰和3'端修饰。

[0202] 糖修饰和基序

[0203] 在某些实施方案中,经修饰的糖为被取代的呋喃糖基糖或非双环经修饰的糖。在某些实施方案中,经修饰的糖为双环或三环经修饰的糖。在某些实施方案中,经修饰的糖为糖替代物。糖替代物可包含一种或多种本文所描述的取代。

[0204] 在某些实施方案中,经修饰的糖为被取代的呋喃糖基或非双环经修饰的糖。在某些实施方案中,所述呋喃糖基糖为核糖基糖。在某些实施方案中,所述呋喃糖基糖包含一个或多个取代基,包括但不限于2'、3'、4'和5'位置处的取代基。

[0205] 在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于F和OCH₃ (“OMe”、“O-甲基”或“甲氧基”)。在某些实施方案中,适用于非双环经修饰的糖的2'位置处的取代基包括但不限于卤基、烯丙基、氨基、叠氮基、SH、CN、OCN、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、SCH₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃和NH₂。在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于O-(C₁-C₁₀)烷氧基、烷氧基烷基、O-烷基、S-烷基、N-烷基、O-烯基、S-烯基、N-烯基、O-炔基、S-炔基、N-炔基、O-烷基-O-烷基、炔基,其中所述烷基、烯基和炔基可为被取代或未被取代的C₁至C₁₀烷基或C₂至C₁₀烯基和炔基。在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于烷芳基、芳烷基、O-烷芳基和O-芳烷基。在某些实施方案中,这些2'取代基可进一步被独立地选自以下的一个或多个取代基取代:羟基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO₂)、硫醇、硫代烷氧基、硫代烷基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于O[(CH₂)_n]_mCH₃、O(CH₂)_nOCH₃、O(CH₂)_nCH₃、O(CH₂)_nONH₂、O(CH₂)_nNH₂、O(CH₂)_nSCH₃和O(CH₂)_n[(CH₂)_nCH₃]₂,其中n和m独立地为1至约10。在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于OCH₂CH₂OCH₃ (“MOE”)、O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ (“DMAOE”)、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ (“DMAEOE”)和OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ (“NMA”)。

[0206] 在某些实施方案中,适用于非双环经修饰的糖的4'位置处的取代基包括但不限于

烷氧基(例如,甲氧基)、烷基和Manoharan等人,W02015/106128中所描述的那些取代基。在某些实施方案中,适用于非双环经修饰的糖的5'位置处的取代基包括但不限于甲基(“Me”) (R或S)、乙烯基和甲氧基。在某些实施方案中,可将本文针对2'、4'和5'位置所描述的取代基添加至糖上的其他特定位置。在某些实施方案中,此类取代基可添加至3'末端核苷上的糖的3'位置或5'末端核苷的5'位置。在某些实施方案中,非双环经修饰的糖可包含多于一个非桥接糖取代基。在某些此类实施方案中,非双环经修饰的糖取代基包括但不限于5'-Me-2'-F、5'-Me-2'-OMe(包括R和S异构体两者)。在某些实施方案中,经修饰的糖取代基包括Migawa等人,W0 2008/101157和Rajeev等人,US2013/0203836中所描述的那些经修饰的糖取代基。

[0207] 在某些实施方案中,经修饰的糖为双环糖。双环糖为包含两个环的经修饰的糖,其中第二环经由连接第一环中的两个原子的桥形成,由此形成双环结构。在某些实施方案中,双环糖包含桥接呋喃糖基环的两个原子以形成第二环的桥接取代基。在某些实施方案中,双环糖不包含呋喃糖基部分。“双环核苷”(“BNA”)为具有双环糖的核苷。在某些实施方案中,所述双环糖包含在4'呋喃糖环原子与2'呋喃糖环原子之间的桥。在某些实施方案中,所述双环糖包含在5'呋喃糖环原子与3'呋喃糖环原子之间的桥。在某些此类实施方案中,所述呋喃糖环为核糖环。在某些实施方案中,4'至2'桥接取代基包括但不限于4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-O-2' (“LNA”)、4'-CH₂-S-2'、4'-(CH₂)₂-O-2' (“ENA”)、4'-CH(CH₃)-O-2' (“经约束的乙基”或“cEt”,当呈S构型时)、4'-CH₂-O-CH₂-2'、4'-CH₂-N(R)-2'、4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' (“经约束的MOE”或“cMOE”)和其类似物(例如,美国专利第7,399,845号)、4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'和其类似物(例如,美国专利第8,278,283号)、4'-CH₂-N(OCH₃)-2'和其类似物(例如,美国专利第8,278,425号)、4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (例如,美国专利公开第2004/0171570号)、4'-CH₂-N(R)-O-2',其中R为H、C₁-C₁₂烷基或保护基团(例如,美国专利第7,427,672号)、4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (例如,Chattopadhyaya等人,J.Org.Chem., 2009,74,118-134)和4'-CH₂-C(=CH₂)-2'和其类似物(例如,美国专利第8,278,426号)。前述每一者的全部内容特此通过引用并入本文。教导双环核酸核苷酸的制备的额外代表性美国专利和美国专利公开包括但不限于以下:美国专利第6,268,490号;第6,525,191号;第6,670,461号;第6,770,748号;第6,794,499号;第6,998,484号;第7,053,207号;第7,034,133号;第7,084,125号;第7,399,845号;第7,427,672号;第7,569,686号;第7,741,457号;第8,022,193号;第8,030,467号;第8,278,425号;第8,278,426号;第8,278,283号;US2008/0039618;和US2009/0012281、US2013/0190383;和W0 2013/036868,其中每一者的全部内容特此通过引用并入本文。前述双环核苷中的任一者可制备为具有一种或多种立体化学糖构型,包括例如 α -L-核呋喃糖和 β -D-核呋喃糖(参见例如W0 99/14226)。除非另外规定,否则本文指定双环核苷呈 β -D构型。

[0208] 在某些实施方案中,经修饰的糖为糖替代物。在某些实施方案中,糖替代物具有例如经硫、碳或氮原子置换的氧原子。在某些此类实施方案中,糖替代物也可包含如本文所描述的桥接和/或非桥接取代基。在某些实施方案中,糖替代物包含具有除5个原子以外的环。在某些此类实施方案中,糖替代物包含环丁基部分而非呋喃戊糖基糖。在某些实施方案中,糖替代物包含六元环而非呋喃戊糖基糖。在某些实施方案中,糖替代物包含四氢吡喃(“THP”)而非呋喃糖基糖。在某些实施方案中,糖替代物包含吗啉基而非呋喃戊糖基糖。教

导此类经修饰的糖结构的制备的代表性美国专利包括但不限于美国专利第4,981,957号;第5,118,800号;第5,166,315号;第5,185,444号;第5,319,080号;第5,359,044号;第5,393,878号;第5,446,137号;第5,466,786号;第5,514,785号;第5,519,134号;第5,567,811号;第5,576,427号;第5,591,722号;第5,597,909号;第5,610,300号;第5,627,053号;第5,639,873号;第5,646,265号;第5,658,873号;第5,670,633号;第5,700,920号;第7,875,733号;第7,939,677号;第8,088,904号;第8,440,803号;和第9,005,906号,前述每一者的全部内容特此通过引用并入本文。

[0209] 在一些实施方案中,糖替代物包含非环部分。在某些实施方案中,糖替代物为解锁核酸(“UNA”)。UNA为解锁非环核酸,其中已去除糖的任何键,从而形成解锁“糖”残基。在一个实例中,UNA也涵盖其中已去除C1'-C4'之间的键(即C1'碳与C4'碳之间的共价碳-氧-碳键)的单体。在另一实例中,已去除糖的C2'-C3'键(即C2'碳与C3'碳之间的共价碳-碳键)。教导UNA的制备的代表性美国公开包括但不限于美国专利第8,314,227号;和美国专利公开第2013/0096289号;第2013/0011922号;和第2011/0313020号,其中每一者的全部内容特此通过引用并入本文。在某些实施方案中,糖替代物包含肽核酸(“PNA”)、非环丁基核酸(参见例如Kumar等人,Org.Biomol.Chem.,2013,11,5853-5865)和Manoharan等人,US2013/130378中所描述的核苷和寡核苷酸,其全部内容特此通过引用并入本文。可用于经修饰的核苷中的许多其他双环和三环糖和糖替代物环系是本领域中已知的。

[0210] 在某些方面,本公开涉及包含至少一个寡核苷酸的化合物,其中此类寡核苷酸的核苷包含以限定模式或“糖基序”形式沿着寡核苷酸或其区域配置的一种或多种类型的经修饰的糖和/或未经修饰的糖。在某些情况下,此类糖基序包括但不限于本文所描述的糖修饰模式中的任一者。

[0211] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含间隔体糖基序。间隔体寡核苷酸包含以下或由以下组成:具有两个外部“翼”区域和中央或内部“间隙”区域的区域。间隙和翼区域形成核苷的邻接序列,其中翼中的每一者的大部分核苷糖不同于间隙的大部分核苷糖。在某些实施方案中,翼区域包含大部分经修饰的糖,并且间隙包含大部分未经修饰的糖。在某些实施方案中,间隙的核苷为脱氧核苷。具有间隔体糖基序的化合物描述于例如美国专利8,790,919中,其全部内容特此通过引用并入本文。

[0212] 在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含三联体糖基序。具有三联体糖基序的寡核苷酸包含三个连续核苷上的三种相同的糖修饰。在某些实施方案中,三联体处于或接近寡核苷酸的裂解位点。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸可含有多于一个三联体糖基序。在某些实施方案中,三联体糖基序的相同糖修饰为2'-F修饰。具有三联体糖基序的化合物公开于例如美国专利10,668,170中,其全部内容通过引用并入本文。

[0213] 在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含四联体糖基序。具有四联体糖基序的寡核苷酸包含四个连续核苷上的四种相同的糖修饰。在某些实施方案中,四联体处于或接近裂解位点。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸可含有多于一个四联体糖基序。在某些实施方案中,四联体糖基序的相同糖修饰为2'-F修饰。对于具有长度为19至23个核苷酸的双链体区域的双链化合物,反义寡核苷酸的裂解位点通常约在5'端的10、11和12位置。在某些实施方案中,四联体糖基序处于有义寡核苷酸的8、9、10、11位置;9、

10、11、12位置;10、11、12、13位置;11、12、13、14位置;或12、13、14、15位置,其从有义寡核苷酸的5'端的第一核苷计数,或从有义寡核苷酸的5'端的双链体区域内的第一成对核苷酸开始计数。在某些实施方案中,四联体糖基序处于反义寡核苷酸的8、9、10、11位置;9、10、11、12位置;10、11、12、13位置;11、12、13、14位置;或12、13、14、15位置,其从反义寡核苷酸的5'端的第一核苷计数,或从反义寡核苷酸的5'端的双链体区域内的第一成对核苷酸开始计数。裂解位点可根据双链化合物的双链体区域的长度改变并且可相应地改变四联体的位置。

[0214] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含交替糖基序。在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含交替糖基序。具有交替糖基序的寡核苷酸包含至少两种不同的糖修饰,其中包含第一糖修饰的一个或多个连续核苷与包含第二糖修饰的一个或多个连续核苷和包含第三糖修饰的一个或多个连续核苷等交替。例如,如果A、B和C各自表示对核苷的一种修饰,则交替基序可为“ABABABABABAB...”、“AABBAABBAABB...”、“AABAABAABAAB...”、“AAABAAABAAA B...”、“AAABBBAAABBB...”或“ABCABCABCABC...”等。在某些实施方案中,交替糖基序沿着寡核苷酸重复至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基。在某些实施方案中,交替糖基序包含两种不同糖修饰。在某些实施方案中,交替糖基序包含2'-OMe和2'-F糖修饰。

[0215] 在某些实施方案中,寡核苷酸的每个核苷独立地经一种或多种本文所提供的糖修饰进行修饰。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸独立地具有一个或多个本文所提供的糖基序。在某些实施方案中,含有糖基序的寡核苷酸经完全修饰,这是因为除含糖基序的核苷以外的每个核苷含糖修饰。

[0216] 核碱基修饰和基序

[0217] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个包含经修饰的核碱基的核苷。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个不包含核碱基的核苷,称为无碱基核苷。

[0218] 在某些实施方案中,经修饰的核碱基选自:5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶、被烷基或炔基取代的嘧啶、被烷基取代的嘌呤以及N-2、N-6和O-6取代的嘌呤。在某些实施方案中,经修饰的核碱基选自:2-氨基丙基腺嘌呤、5-羟甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、6-N-甲基鸟嘌呤、6-N-甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶和2-硫代胞嘧啶、5-丙炔基($C\equiv C-CH_3$)尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-氮尿嘧啶、6-氮胞嘧啶、6-氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-卤基、8-氨基、8-硫醇、8-硫代烷基、8-羟基、8-氮杂和其他8-取代的嘌呤、5-卤基(特别是5-溴、5-三氟甲基、5-卤基尿嘧啶和5-卤基胞嘧啶)、7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤、3-脱氮腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、2-N-异丁酰基鸟嘌呤、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基尿嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基尿嘧啶、通用碱基、疏水性碱基、混杂碱基、大小扩展的碱基和氟化碱基。其他经修饰的核碱基包括三环嘧啶,例如1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮、1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮和9-(2-氨基乙氧基)-1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮(G形夹)。经修饰的核碱基也可包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环代替的那些经修饰的核碱基,例如7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮。

[0219] 其他核碱基包括公开于以下的那些核碱基:美国专利3,687,808;Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. 编 Wiley-VCH, 2008; The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, 第858-859页; Kroschwitz, J.L. 编, John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch 等人, Angewandte Chemie, 国际版, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., 第15章, dsRNA Research and Applications, 第289-302页; Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. 和 Lebleu, B. 编, CRC Press, 1993, 273-288; Antisense Drug Technology, Crooke S.T. 编, CRC Press, 2008, 163-166 和 442-443 (第6章和第15章), 其中每一者特此通过引用并入本文。

[0220] 教导某些以上所指出的经修饰的核碱基以及其他经修饰的核碱基的制备的公开包括但不限于美国申请2003/0158403和2003/0175906; 美国专利4,845,205; 5,130,302; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,434,257; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121; 5,596,091; 5,614,617; 5,645,985; 5,681,941; 5,811,534; 5,750,692; 5,948,903; 5,587,470; 5,457,191; 5,763,588; 5,830,653; 5,808,027; 6,005,096; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,166,199; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; 和 7,495,088, 其中每一者的全部内容特此通过引用并入本文。

[0221] 在某些实施方案中, 本文所描述的化合物包含寡核苷酸。在某些实施方案中, 寡核苷酸包含以限定模式或基序形式沿寡核苷酸或其区配置的经修饰和/或未经修饰的核碱基。在某些实施方案中, 每个核碱基经修饰。在某些实施方案中, 核碱基均未经修饰。在某些实施方案中, 每个嘌呤或每个嘧啶经修饰。在某些实施方案中, 每个腺嘌呤经修饰。在某些实施方案中, 每个鸟嘌呤经修饰。在某些实施方案中, 每个胸腺嘧啶经修饰。在某些实施方案中, 每个尿嘧啶经修饰。在某些实施方案中, 每个胞嘧啶经修饰。在某些实施方案中, 经修饰的寡核苷酸中的一些或所有胞嘧啶核碱基为5-甲基胞嘧啶。

[0222] 在某些实施方案中, 经修饰的寡核苷酸包含经修饰的核碱基的嵌段。在某些此类实施方案中, 所述嵌段处于寡核苷酸的3'端。在某些实施方案中, 所述嵌段在寡核苷酸的3'端的3个核苷内。在某些实施方案中, 所述嵌段处于寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中, 所述嵌段在寡核苷酸的5'端的3个核苷内。

[0223] 核苷间键联修饰和基序

[0224] 3'至5'磷酸二酯键联为RNA和DNA的天然存在的核苷间键联。在某些实施方案中, 本文所描述的化合物具有一种或多种经修饰, 即非天然存在的核苷间键联。某些非天然存在的核苷间键联可赋予期望的特性, 例如增强的细胞吸收、增强的对目标核酸的亲合力和增加的在核酸酶的存在下的稳定性。代表性含磷修饰的核苷间键联包括但不限于磷酸三酯、磷酸烷酯(例如, 甲基磷酸酯)、氨基磷酸酯和硫代磷酸酯("P=S")和二硫代磷酸酯("HS-P=S")。代表性不含磷核苷间键联基团包括但不限于亚甲基甲基亚氨基(-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-)、硫代二酯、硫代氨基甲酸酯(-O-C(=O)(NH)-S-); 硅氧烷(-O-SiH₂-O-); 和N, N'-二甲基胍(-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-)。含磷和非含磷的核苷间键联的制备方法是本领域技术人员众所周知的。中性核苷间键联包括但不限于磷酸三酯、甲基磷酸酯、MMI(3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), 酰胺-3(3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), 酰胺-4(3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), 甲缩醛(3'-O-CH₂-O-5'), 甲氧基丙基和硫代甲缩醛(3'-S-CH₂-O-5')。其他中性核苷间键联包括包

含硅氧烷(二烷基硅氧烷)、羧酸酯、甲酰胺、硫化物、磺酸酯和酰胺的非离子型键联(参见例如:Carbohydrate Modifications in Antisense Research;Y.S.Sanghvi和P.D.Cook编,ACS Symposium Series 580;第3章和第4章,40-65)。其他中性核苷间键联包括非离子键联,其包含混合的N、O、S和CH₂组分部分。

[0225] 在某些实施方案中,本文所提供的化合物包含至少一个经修饰的核苷间键联。经修饰的核苷间键联可置于寡核苷酸的任何位置处。对于双链化合物,经修饰的核苷间键联可置于双链化合物的有义寡核苷酸、反义寡核苷酸或两种寡核苷酸内。

[0226] 在某些实施方案中,核苷间键联修饰可存在于寡核苷酸的每一核苷上。在某些实施方案中,核苷间键联修饰可沿着寡核苷酸以交替模式存在。在某些实施方案中,基本上每个核苷间键联基团为磷酸酯核苷间键联(P=O)。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的每个核苷间键联基团为硫代磷酸酯(P=S)。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的每个核苷间键联基团独立地选自硫代磷酸酯和磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸上的核苷间键联修饰的模式相同。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸上的核苷间键联修饰的模式不同。在某些实施方案中,双链化合物包含6至8个经修饰的核苷间键联。在某些实施方案中,6至8个经修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸烷酯核苷间键联。在某些实施方案中,有义寡核苷酸在5'端和3'端中的任一者或两者处包含至少两个经修饰的核苷间键联。在某些此类实施方案中,经修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸烷酯核苷间键联。在某些实施方案中,反义寡核苷酸在5'端和3'端中的任一者或两者处包含至少两个经修饰的核苷间键联。在某些此类实施方案中,经修饰的核苷间键联为硫代磷酸酯核苷间键联或磷酸烷酯核苷间键联。

[0227] 在某些实施方案中,双链化合物包含悬突区域。在某些实施方案中,双链化合物在悬突区域中包含硫代磷酸酯或磷酸烷酯核苷间键联修饰。在某些实施方案中,双链化合物包含连接悬突核苷酸与紧靠悬突核苷酸的成对核苷酸的硫代磷酸酯或磷酸烷酯核苷酸间键联。例如,在末端三个核苷之间可存在至少两个硫代磷酸酯核苷间键联,其中三个核苷中的两者为悬突核苷,并且第三者为紧靠悬突核苷的成对核苷。这些末端三个核苷可处于反义寡核苷酸的3'端、有义寡核苷酸的3'端、反义寡核苷酸的5'端或反义寡核苷酸的5'端。

[0228] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸包含一个或多个具有手性中心的核苷间键联。代表性手性核苷间键联包括但不限于磷酸烷酯和硫代磷酸酯。包含具有手性中心的核苷间键联的经修饰的寡核苷酸可制备为包含立构无规核苷间键联的经修饰的寡核苷酸的群体,或制备为包含呈特定立体化学构型的硫代磷酸酯键联的经修饰的寡核苷酸的群体。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的群体包含硫代磷酸酯核苷间键联,其中所有硫代磷酸酯核苷间键联都为立构无规的。此类经修饰的寡核苷酸可使用使每个硫代磷酸酯键联随机选择立体化学构型的合成方法产生。如本领域技术人员所充分理解,每个个别寡核苷酸分子的每个个别硫代磷酸酯具有限定的立体构型。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的群体富含经修饰的寡核苷酸,所述经修饰的寡核苷酸包含一个或多个呈独立选择的特定立体化学构型的特定硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群体中至少65%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群体中至少70%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群体中至少80%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定

构型存在于群体中至少90%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群体中至少99%的分子中。此类富集的经修饰的寡核苷酸的群体可使用本领域中已知的合成方法产生,例如Oka等人,JACS125,8307(2003),Wan等人Nuc. Acid. Res. 42, 13456(2014)和WO 2017/015555中所描述的方法。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸群体富含具有至少一个呈(Sp)构型的指定硫代磷酸酯的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸群体富含具有至少一个呈(Rp)构型的硫代磷酸酯的经修饰的寡核苷酸。

[0229] 缀合基团

[0230] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含以下或由以下组成:一个或多个寡核苷酸和任选地一个或多个缀合基团。缀合基团可连接至寡核苷酸的任一端或两端和/或处于任何内部位置。在某些实施方案中,缀合基团连接在寡核苷酸的3'端。在某些实施方案中,缀合基团连接在寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中,寡核苷酸共价连接至一个或多个缀合基团。

[0231] 在某些实施方案中,缀合基团为连接至寡核苷酸的任一端或两端的末端基团。在某些此类实施方案中,末端基团连接在寡核苷酸的3'端。在某些此类实施方案中,末端基团连接在寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中,末端基团包括但不限于封端基团、磷酸酯部分、保护基团、经修饰或未经修饰的核苷、和独立地经修饰或未经修饰的两个或更多个核苷,例如悬突。

[0232] 在某些实施方案中,缀合基团改进所连接的寡核苷酸的一个或多个特性,包括但不限于药效学、药物动力学、稳定性、活性、半衰期、结合、吸收、组织分布、细胞分布、细胞吸收、电荷和清除。在某些实施方案中,与例如缺乏此类缀合基团的化合物相比,缀合基团增强化合物对所选择靶标(例如,分子、细胞或细胞类型、隔室(例如,细胞或器官隔室)、组织、器官或身体区域)的亲和力。在某些实施方案中,缀合基团为所连接的寡核苷酸赋予新特性,例如能够检测寡核苷酸的荧光团或报告基团。

[0233] 在某些实施方案中,缀合基团包括但不限于嵌入剂、报告分子、多元胺、聚酰胺、肽、碳水化合物、维生素部分、聚乙二醇、硫醚、聚醚、胆固醇、硫代胆固醇、胆酸部分、叶酸、脂质、磷脂、生物素、吩嗪、菲啶、蒽醌、金刚烷、吡啶、荧光素、罗丹明(rhodamine)、香豆素、荧光团和染料。

[0234] 在某些实施方案中,缀合基团包括活性药物物质,例如阿司匹林(aspirin)、华法林(warfarin)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、布洛芬(ibuprofen)、舒洛芬(suprofen)、芬布芬(fen-bufen)、酮洛芬(ketoprofen)、(S) - (+) - 普拉洛芬(pranoprofen)、卡洛芬(carprofen)、丹磺酰基肌氨酸(dansylsarcosine)、2,3,5-三碘苯甲酸、芬戈莫德(fingolimod)、氟芬那酸(flufenamic acid)、醛叶酸、苯并噻二嗪(benzothiadiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、二氮杂卓(diazepine)、吲哚美辛(indo-methicin)、巴比妥酸盐、头孢菌素、磺胺药物、抗糖尿病剂、抗细菌剂或抗生素。

[0235] 在某些实施方案中,缀合基团为靶向部分。在某些实施方案中,靶向部分包括但不限于凝集素、糖蛋白、脂质、蛋白质、肽、肽模拟物、受体配体、抗体、促甲状腺素、促黑激素、表面活性剂蛋白A、碳水化合物、碳水化合物衍生物、经修饰的碳水化合物、碳水化合物簇、多糖、经修饰的多糖或多糖衍生物、粘蛋白碳水化合物、多价乳糖、多价半乳糖、N-乙酰基-

半乳糖(GalNAc)、N-乙酰葡萄糖胺多价甘露糖、多价岩藻糖、糖基化聚氨基酸、多价半乳糖、转铁蛋白、双磷酸酯、聚谷氨酸酯、聚天冬氨酸酯、脂质、胆固醇、类固醇、胆酸、叶酸酯、维生素B12、维生素A、生物素或RGD肽或RGD肽模拟物。

[0236] 在某些实施方案中,缀合基团可包括但不限于以下参考文献中所描述的缀合基团,例如胆固醇(例如,Letsinger等人,Proc.Natl.Acid.Sci.USA,1989,86:6553-6556);胆酸(例如,Manoharan等人,Biorg.Med.Chem.Lett.,1994,4:1053-1060);硫醚,例如己基-S-三苯甲基硫醇(例如,Manoharan等人,Ann.NY.Acad.Sci.,1992,660:306-309;Manoharan等人,Biorg.Med.Chem.Lett.,1993,3:2765-2770);硫代胆固醇(例如,Oberhauser等人,Nucl.Acids Res.,1992,20:533-538);脂族链,例如十二烷二醇或十一烷基残基(例如,Saison-Behmoaras等人,EMBO J,1991,10:1111-1118;Kabanov等人,FEBS Lett.,1990,259:327-330;Svinarchuk等人,Biochimie,1993,75:49-54);磷脂,例如二-十六烷基-外消旋-甘油或1,2-二-0-十六烷基-外消旋-甘油-3-H-磷酸三乙基-铵(例如,Manoharan等人,Tetrahedron Lett.,1995,36:3651-3654;Shea等人,Nucl.Acids Res.,1990,18:3777-3783);多元胺或聚乙二醇链(例如,Manoharan等人,Nucleosides&Nucleotides,1995,14:969-973);金刚烷乙酸(例如,Manoharan等人,Tetrahedron Lett.,1995,36:3651-3654);棕榈基(例如,Mishra等人,Biochim.Biophys.Acta,1995,1264:229-237);十八烷基胺或己氨基-羧基胆固醇部分(例如,Crooke等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.,1996,277:923-937);生育酚(例如,Nishina等人,Molecular Therapy Nucleic Acids,2015,4,e220和Nishina等人,Molecular Therapy,2008,16:734-740);GalNAc和其他碳水化合物(例如,Maier等人,Bioconjugate Chemistry,2003,14,18-29;Rensen等人,J.Med.Chem.2004,47,5798-5808;W02009/073809和美国专利8,106,022;8,450,467和8,828,957;和W02014/179445;W02014/179620和美国专利9,127,276;9,181,549和10,844,379),其中每一者通过引用整体并入本文。

[0237] 缀合基团可经由缀合接头连接至寡核苷酸。在某些实施方案中,缀合接头包含链结构,例如烃基链,或重复单元的寡聚物或此类重复单元的组合。在某些实施方案中,缀合接头包含选自以下的一个或多个基团:烷基、氨基、氧代基、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚和羧氨基。在某些实施方案中,缀合接头包含至少一个磷基团。在某些实施方案中,缀合接头包含至少一个磷酸酯基。在某些实施方案中,缀合接头包括至少一个中性键联基团。在某些实施方案中,缀合接头包括但不限于吡咯烷、8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(ADO)、环己烷-1-甲酸丁二酰亚胺4-(N-顺丁烯二酰亚胺基甲基)酯(SMCC)和6-氨基己酸(AHEX或AHA)。其他缀合接头包括但不限于被取代或未被取代的C₁-C₁₀烷基、被取代或未被取代的C₂-C₁₀烯基、或被取代或未被取代的C₂-C₁₀炔基,其中优选取代基的非限制性列表包括羟基、氨基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基、硫醇、硫代烷氧基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。在某些实施方案中,缀合接头包含1至10个接头核苷。在某些实施方案中,此类接头核苷可为经修饰或未经修饰的核苷。通常期望接头核苷在其到达目标组织后从化合物裂解。因此,本文中的接头核苷可经由可裂解键彼此连接并且连接至化合物的其余部分。在本文中,接头-核苷不被视为寡核苷酸的一部分。因此,在化合物包含由指定数目或范围的键联核苷和/或与参考核苷的指定百分比互补性组成的寡核苷酸并且所述化合物也包含含有包含接头核苷的缀合接头的缀合基团的实施方案中,那些接头核苷不计入寡核苷酸的长度并且不用于确定寡

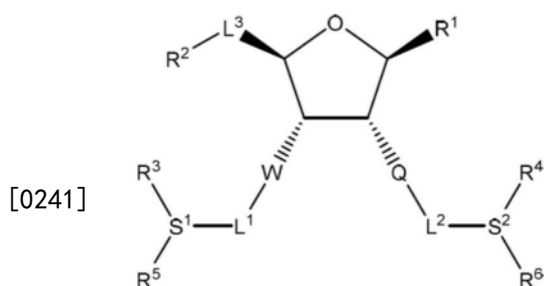
核苷酸与参考核酸的百分比互补性。

[0238] 在某些实施方案中,缀合基团和缀合接头以及其他修饰包括但不限于以下参考文献中所描述的那些:US 5,994,517;US 6,300,319;US 6,660,720;US 6,906,182;US 7,262,177;US 7,491,805;US 8,106,022;US 7,723,509;US 9,127,276;US2006/0148740;US2011/0123520;W02013/033230;W02012/037254,Biessen等人,J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852;Lee等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry 2011, 19, 2494-2500;Rensen等人,J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584;Rensen等人,J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808;Sliedregt等人,J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618;Valentijn等人,Tetrahedron, 1997, 53, 759-770;Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514;Connolly等人,J Biol Chem, 1982, 257, 939-945;Pavia等人,Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548;Lee等人,Biochem, 1984, 23, 4255-4261;Lee等人,Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328;Toyokuni等人,Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676;Biessen等人,J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546;Valentijn等人,Tetrahedron, 1997, 53, 759-770;Kim等人,Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490;Lee等人,Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765;Kato等人,Glycohiol, 2001, 11, 821-829;Rensen等人,J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584;Lee等人,Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43;Westerlind等人,Glycoconj J, 2004, 21, 227-241;Lee等人,Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135;Maierhofer等人,Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676;Khorev等人,Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231;Lee等人,Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500;Kornilova等人,Analyst Biochem, 2012, 425, 43-46;Pujol等人,Angew Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448;Biessen等人,J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852;Sliedregt等人,J Med Chem, 1999, 42, 609-618;Rensen等人,J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808;Rensen等人,Arterioscler Thromb Vase Biol, 2006, 26, 169-175;van Rossenberg等人,Gene Ther, 2004, 11, 457-464;Sato等人,J Am Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022;Lee等人,J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571;Biessen等人,FASEB J, 2000, 14, 1784-1792;Rajur等人,Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940;Duff等人,Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321;Maier等人,Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29;Jayaprakash等人,Org Lett, 2010, 12, 5410-5413;Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128;Merwin等人,Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620;Tomiya等人,Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281;国际申请W01998/013381;W02011/038356;W01997/046098;W02008/098788;W02004/101619;W02012/037254;W02011/120053;W02011/100131;W02011/163121;W02012/177947;W02013/033230;W02013/075035;W02012/083185;W02012/083046;W02009/082607;W02009/134487;W02010/144740;W02010/148013;W01997/020563;W02010/088537;W02002/043771;W02010/129709;W02012/068187;W02009/126933;W02004/024757;W02010/054406;W02012/089352;W02012/089602;W02013/166121;W02013/165816;美国专利4,751,219;7,582,744;8,552,163;8,137,695;6,908,903;6,383,812;7,262,177;6,525,031;5,994,517;6,660,720;6,300,319;7,723,509;8,106,022;7,491,805;7,491,805;8,541,548;8,344,125;8,313,772;8,349,308;8,450,467;8,501,930;8,158,601;7,262,177;6,906,182;6,620,916;8,435,491;8,404,862;7,851,615;公开的美国专利申请公开US2011/0097264;US2011/0097265;US2013/0004427;US2003/0119724;US2011/0207799;

US2012/0035115;US2012/0230938;US2005/0164235;US2006/0183886;US2012/0136042;US2012/0095075;US2013/0109817;US2006/0148740;US2008/0206869;US2012/0165393;US2012/0101148;US2013/0121954;US2011/0123520;US2003/0077829;US2008/0108801;和US2009/0203132;其中每一者通过引用整体并入本文。

[0239] 某些靶向部分

[0240] 在某些实施方案中,本文所提供的化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,本文提供的寡核苷酸包含缀合基团。在某些实施方案中,缀合基团为靶向部分。在某些实施方案中,靶向部分包含一个或多个GalNAc。在某些实施方案中,一个或多个GalNAc连接至呋喃糖环上的一个或多个位置。在某些实施方案中,一个或多个GalNAc连接至呋喃糖环上的2'或3'位置。在某些实施方案中,呋喃糖环为寡核苷酸的亚基。在某些实施方案中,呋喃糖环为寡核苷酸的5'核苷糖。在某些实施方案中,呋喃糖环为有义寡核苷酸的5'核苷糖。在某些实施方案中,化合物或寡核苷酸包含一个或多个具有下式或其盐、溶剂化物或水合物的亚基:



式 IX

[0242] 其中:

[0243] R^1 为H、腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、尿嘧啶、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基或核碱基电子等排体;

[0244] R^2 为寡核苷酸序列;

[0245] L^1 为烷基或烷基-C(=O)-NH-烷基;

[0246] L^2 为烷基或烷基-C(=O)-NH-烷基;

[0247] L^3 为键、磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、三唑、四唑、酰胺、反向酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NH、被取代的N基团、烷基、烯基、二烯基、炔基、杂烷基、磷酸酯;

[0248] R^3 为H、-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;

[0249] R^4 为H、-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_k-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;

[0250] R^5 为-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;

[0251] R^6 为-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;

[0252] W和Q各自独立地为O、NH、CH₂或CH₂O;

[0253] S¹和S²各自独立地为C(R⁷)或N,其中R⁷的每个实例独立地为H、烷基、杂烷基或卤

素;

[0254] j为整数1至10,包括端点;

[0255] k为整数1至10,包括端点;

[0256] m为整数1至10,包括端点;和

[0257] n为整数1至10,包括端点。

[0258] 在某些实施方案中, R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 相同。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 和 R^6 相同。在某些实施方案中, R^3 或 R^4 为H。

[0259] 在某些实施方案中, L^1 和 L^2 相同。

[0260] 在某些实施方案中, L^1 和 L^2 各自独立地为烷基; R^3 为H、 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; R^4 为H、 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_k-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; R^5 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; 和 R^6 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$ 。

[0261] 在某些实施方案中, L^1 和 L^2 各自独立地为烷基- $C(=O)-NH-烷基$; R^3 为H、 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; R^4 为H、 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_k-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; R^5 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; 和 R^6 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$ 。

[0262] 在某些实施方案中, R^4 为H。

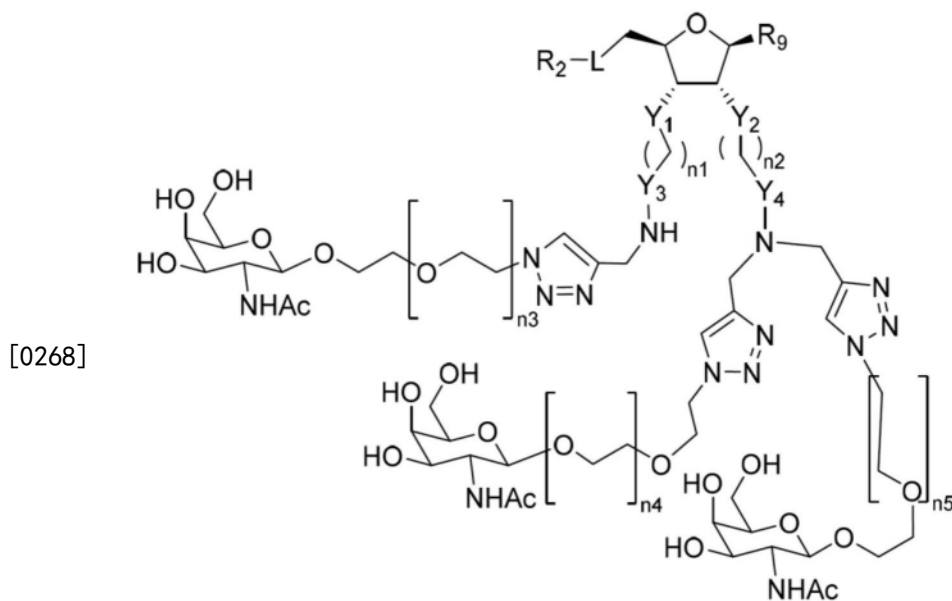
[0263] 在某些实施方案中, L^1 和 L^2 各自独立地为烷基; R^3 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; R^4 为H; R^5 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; 和 R^6 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$ 。

[0264] 在某些实施方案中, L^1 和 L^2 各自独立地为烷基- $C(=O)-NH-烷基$; R^3 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; R^4 为H; R^5 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; 和 R^6 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$ 。

[0265] 在某些实施方案中, R^3 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$; R^4 为H; R^5 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$; 和 R^6 为 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$ 。

[0266] 在某些实施方案中, R^3 为 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; R^4 为H; R^5 为 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$; 和 R^6 为 $-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc$ 。

[0267] 在某些实施方案中,化合物或寡核苷酸包含一个或多个具有下式或其盐、溶剂化物或水合物的亚基:



式 X

[0269] 其中:

[0270] R^9 为H、腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶,或腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶,其各自包含保护基(PG)、经修饰的核碱基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的杂环基或核碱基电子等排体;

[0271] L为键、磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、三唑、四唑、酰胺、反向酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或杂烷基;

[0272] R^2 为寡核苷酸序列;

[0273] Y_1 为O、 CH_2 、 CH_2O 或任选地被取代的NH;

[0274] Y_2 为O、 CH_2 、 CH_2O 或任选地被取代的NH;

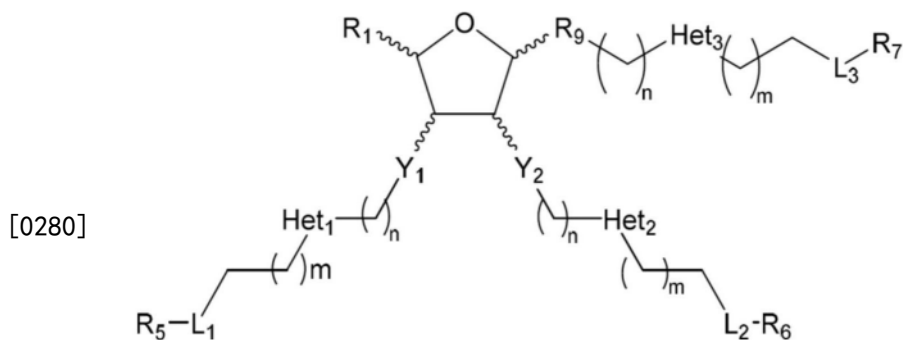
[0275] Y_3 为CO、 SO_2 、 $P(O)O$ 、 $CH_2-O-C(O)$ 、 $CH_2-NH-C(O)$ 、 $CH_2-NH-SO_2$ 或 CH_2 ;

[0276] Y_4 为CO、 SO_2 、 $P(O)O$ 、 $CH_2-O-C(O)$ 、 $CH_2-NH-C(O)$ 、 $CH_2-NH-SO_2$ 或 CH_2 ;

[0277] n_2 为0、1、2、3、4、5或6;和

[0278] 每个 n_1 、 n_3 、 n_4 和 n_5 独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0279] 在某些实施方案中,化合物或寡核苷酸包含一个或多个具有下式或其盐、溶剂化物或水合物的亚基:



式 XI

[0281] 其中:

[0282] 每个n独立地为1、2、3、4或5;

[0283] 每个m独立地为0、1、2、3、4、5或6;

[0284] 每个o独立地为0、1、2、3、4、5或6;

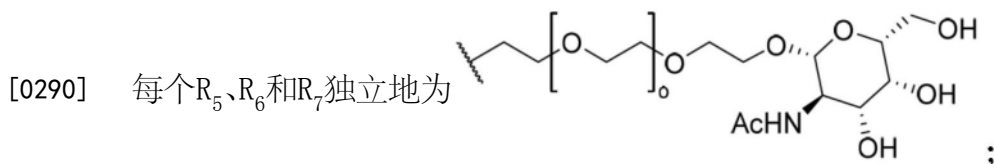
[0285] L_1 、 L_0 和 L_2 中的每一者独立地不存在、为C(=O)或C(=O)NH;

[0286] 每个Y₁独立地为O、CH(R^a)、S、S(=O)、S(=O)₂、NH、被取代的N基团、NHC(=O)、C(=O)NH、P(=O)₂-O-、P(=O)(=S)-O-、P(=S)₂-O-、-O-P(=O)₂-O-、-O-P(=O)(=S)-O-、-O-P(=S)₂-O-、-O-P(=O)₂-、-O-P(=O)(=S)-、-O-P(=S)₂-、-O-P(=O)(=S)-、-O-P(=S)₂-；

[0287] 每个Y₂独立地为O、CH(R^b)、S、S(=O)、S(=O)₂、NH、被取代的N基团、NHC(=O)、C(=O)NH、P(=O)₂-O⁻、P(=O)(=S)-O⁻、P(=S)₂-O⁻、-O-P(=O)₂-O⁻、-O-P(=O)(=S)-O⁻、-O-P(=S)₂-O⁻、-O-P(=O)₂-、-O-P(=O)(=S)-、-O-P(=S)₂-、-O-P(=O)(=S)-、-O-P(=S)₂-；

[0288] Het₁、Het₂和Het₃中的每一者独立地为任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基；

[0289] R^1 为通过键、磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、三唑、四唑、酰胺、反向酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或杂烷基连接的寡核苷酸序列；



[0291] R₀为任选地被取代的杂环基;

[0292] 每个R^a独立地为H、烷基、卤基、OR^c或SR^c;

[0293] 每个R^b独立地为H、烷基、卤基、OR^c或SR^c;和

[0294] 每个R^c独立地为H或烷基。

[0295] 在某些实施方案中,亚基选自式I至式VIII或其盐、溶剂化物或水合物,其中R为除5'核苷以外的经修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式I并且R'为O。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式I并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式II并且R'为O。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式II并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式III并且R'为O。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式III并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式IV并且R'为O。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式IV并且R'为S。

核苷酸的5'核苷为式IV并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式V并且R'为0。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式V并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VI并且R'为0。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VI并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VII并且R'为0。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VII并且R'为S。在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VIII并且R'为0。

[0296] 在某些实施方案中,经修饰的寡核苷酸的5'核苷为式VIII并且R'为S。

[0297] 目标核酸和目标区域

[0298] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物包含以下或由以下组成:包含与目标核酸互补的区域的寡核苷酸。在某些实施方案中,目标核酸为内源性RNA分子。在某些实施方案中,目标核酸编码蛋白。在某些实施方案中,目标核酸为非编码的。在某些此类实施方案中,目标核酸选自mRNA和前mRNA,包括内含子、外显子和非翻译区域。在某些实施方案中,目标RNA为mRNA。在某些实施方案中,目标核酸为前mRNA。在某些此类实施方案中,目标区域完全在外显子内。在某些此类实施方案中,目标区域完全在内含子内。在某些实施方案中,目标区域跨越内含子/外显子接合点。在某些实施方案中,目标区域至少50%位于内含子内。

[0299] 在某些实施方案中,本文所公开的化合物与AGT核酸杂交。最常见的杂交机制涉及核酸分子的互补核碱基之间的氢键结。杂交可在不同条件下发生。杂交条件为序列依赖性的并且是通过待杂交的核酸分子的性质和组成来确定。确定序列是否与目标核酸特异性杂交的方法是本领域中众所周知的。在某些实施方案中,本文所提供的化合物与AGT核酸特异性杂交。

[0300] 编码AGT的核苷酸序列包括但不限于以下:GENBANK登录号NM_000029.4(以SEQ ID NO:1并入本文)、NC_000001.11的核苷酸230702523至230745583的互补序列(以SEQ ID NO:2并入本文)、NM_001382817.3(以SEQ ID NO:3并入本文)和NG_008836.2的核苷酸5469至17068(以SEQ ID NO:4并入本文)。

[0301] 互补性

[0302] 本文提供的寡核苷酸可具有与特定核酸、目标区域、寡核苷酸或其部分的限定的百分比互补性。可容许非互补核碱基,条件是寡核苷酸仍能够与核酸、寡核苷酸或其部分特异性杂交。在某些实施方案中,本文提供的寡核苷酸或其指定部分与目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分至少或至多70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互补。在某些实施方案中,本文提供的寡核苷酸或其指定部分与目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分70%至75%、75%至80%、80%至85%、85%至90%、90%至95%、95%至100%或这些范围之间的任何数值互补。可使用常规方法确定寡核苷酸与目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分的百分比互补性。例如,其中寡核苷酸的20个核碱基中的18个核碱基与目标区域互补并且将因此特异性杂交的寡核苷酸将代表90%互补性。在此实例中,其余非互补核碱基可经丛集或穿插有互补核碱基,并且无需彼此邻接或与互补核碱基邻接。因此,长度为18个核碱基的寡核苷酸具有侧接与目标核酸完全互补的两个区域的四个非互补核碱基,所述寡核苷酸将与目标核酸具有77.8%总体互补性。寡核苷酸与目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分的区域的百分比互补性可使用本领域中已知的BLAST程序(基本局部比对检索工具)常规地确

定。在某些实施方案中,本文所描述的寡核苷酸或其指定部分与目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分完全互补(即100%互补)。例如,寡核苷酸可与目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分完全互补。如本文所用,“完全互补”意指寡核苷酸的每个核碱基与目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分的对应核碱基互补。例如,20个核碱基寡核苷酸与400个核碱基长的目标序列完全互补,只要有目标核酸的对应20个核碱基部分与化合物完全互补即可。“完全互补”也可用于指代第一和/或第二核酸的指定部分。例如,30个核碱基寡核苷酸的20个核碱基部分可与长度为400个核碱基的目标序列的20个核碱基区域“完全互补”。如果目标序列具有对应的20个核碱基部分,其中每个核碱基与化合物的20个核碱基部分互补,则30个核碱基化合物的20个核碱基部分与目标序列完全互补。同时,取决于化合物的其余10个核碱基是否也与目标序列互补,整个30个核碱基化合物可与或可不与目标序列完全互补。

[0303] 在某些实施方案中,本文所描述的寡核苷酸相对于目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分包含一个或多个错配核碱基。在某些实施方案中,相对于目标核酸或其指定部分,长度为或至多为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个核碱基的本文所描述的寡核苷酸包含不多于4、不多于3、不多于2或不多于1个非互补核碱基。在某些实施方案中,相对于目标核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分,长度为或至多为14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核碱基的本文所描述的寡核苷酸包含不多于6、不多于5、不多于4、不多于3、不多于2或不多于1个非互补核碱基。在某些实施方案中,错配在从寡核苷酸的5'端起的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14处。在某些实施方案中,错配在从寡核苷酸的3'端起的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12、13或14处。在某些实施方案中,错配与目标核酸上的对应核碱基形成摆动碱基对。例如,在某些实施方案中,错配形成摆动碱基对,其选自次黄嘌呤(肌苷的核碱基)和尿嘧啶(I:U碱基对);鸟嘌呤和尿嘧啶(G:U碱基对);次黄嘌呤和腺嘌呤(I:A碱基对);以及次黄嘌呤和胞嘧啶(I:C碱基对)。因此,在某些实施方案中,寡核苷酸上的错配核碱基包含次黄嘌呤、鸟嘌呤或尿嘧啶。

[0304] 在某些实施方案中,本文所描述的寡核苷酸可与核酸的一部分互补。如本文所用,“部分”是指核酸的区域内的限定数目个连续核碱基。“部分”也可指寡核苷酸的限定数目个连续核碱基。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少8个核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少9个核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少10个核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少11个核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少12个核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少13个核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少14个核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少15个核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸的至少16个核碱基部分互补。也考虑如下寡核苷酸,其与核酸的至少9、10、17、18、19、20、21、22、23或更多个核碱基的部分互补,或与由这些值中的任两者限定的范围的核碱基部分互补。在某些实施方案中,寡核苷酸为反义寡核苷酸。在某些实施方案中,将反义寡核苷酸的一部分与目标核酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基的部分与目标核酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,寡核苷酸为有义寡核苷酸。在某些实施方案中,将有义寡核苷酸的一部分与反义寡核苷酸的等长部分进行比较。在某些实施方案

中,将有义寡核苷酸的8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基的部分与反义寡核苷酸的等长部分进行比较。

[0305] 同一性

[0306] 本文提供的寡核苷酸也可与特定核酸、目标区域、寡核苷酸或其指定部分具有有限的同一性百分比。如本文所用,如果寡核苷酸具有相同核碱基配对能力,则其与本文所公开的序列同一。例如,在所公开的RNA序列中含有胸苷而非尿嘧啶的DNA将视为与RNA序列同一,这是由于尿嘧啶和胸苷两者都与腺嘌呤配对。也涵盖缩短和延长型式的本文所描述的化合物以及相对于本文所提供的化合物具有不同一碱基的化合物。不同一碱基可彼此相邻或分散遍布整个化合物。根据相对于与其进行比较的序列具有同一碱基配对的碱基数目来计算寡核苷酸的百分比同一性。在某些实施方案中,本文所描述的寡核苷酸或其部分与本文所公开的核酸、寡核苷酸或其部分中的一者或多者具有或至少具有70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性。在某些实施方案中,本文所描述的寡核苷酸与特定核酸或寡核苷酸或其部分具有约70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性或此类值之间的任何百分比的同一性。

[0307] 在某些实施方案中,寡核苷酸可具有一个或多个错配核碱基。在某些此类实施方案中,错配在从寡核苷酸的5'端起的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14处。在某些此类实施方案中,错配在从寡核苷酸的3'端起的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12、13或14处。在某些实施方案中,将寡核苷酸的一部分与目标核酸的相等长度部分进行比较。在某些实施方案中,将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基的部分与目标核酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,寡核苷酸为有义寡核苷酸。在某些实施方案中,将有义寡核苷酸的一部分与目标核酸的相等长度部分进行比较。在某些实施方案中,将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基的部分与目标核酸的等长部分进行比较。

[0308] 药物组合物和制剂

[0309] 本文所描述的化合物可与药学上可接受的活性或惰性物质混杂以用于制备药物组合物或制剂。用于配制药物组合物的组合物和方法取决于多个标准,所述标准包括但不限于施用途、疾病程度或待施用的剂量。某些实施方案提供包含一种或多种化合物或其盐的药物组合物。在某些实施方案中,所述化合物为反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物为寡聚化合物。在某些实施方案中,所述化合物包含一个或多个经修饰的寡核苷酸或由其组成。在某些此类实施方案中,所述药物组合物包含一种或多种化合物和适合的药学上可接受的稀释剂或载体。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或多种化合物和无菌盐水溶液。在某些实施方案中,此类药物组合物由一种化合物和无菌盐水溶液组成。在某些实施方案中,所述无菌生理盐水为医药级生理盐水。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或多种化合物和无菌水。在某些实施方案中,药物组合物由一种化合物和无菌水组成。在某些实施方案中,所述无菌水为医药级水。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或多种化合物和磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在某些实施方案中,药物组合物由一种化合物和无菌PBS组成。在某些实施方案中,所述无菌PBS为医药级PBS。

[0310] 靶向AGT的本文所描述的化合物可通过将化合物与适合药学上可接受的稀释剂或

载体组合而用于药物组合物中。在某些实施方案中,药学上可接受的稀释剂为水,例如适合于注射的无菌水。因此,在一个实施方案中,本文所描述的方法中采用的是包含靶向AGT的化合物和药学上可接受的稀释剂的药物组合物。在某些实施方案中,药学上可接受的稀释剂为水。在某些实施方案中,化合物包含本文提供的一个或多个经修饰的寡核苷酸或由其组成。

[0311] 包含本文所提供的化合物的药物组合物涵盖任何药学上可接受的盐、酯或此类酯的盐,或在向动物(包括人类)施用时能够(直接地或间接地)提供具有生物活性的代谢物或其残余物的任何其他寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物为反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物为寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含一个或多个经修饰的寡核苷酸或由其组成。因此,例如,本公开也涉及化合物的药学上可接受的盐、前药、此类前药的药学上可接受的盐和其他生物等效物。适合的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。前药可包括并入化合物的一端或两端处的额外的核苷,所述核苷在体内通过内源性核酸酶裂解,以形成活性化合物。在某些实施方案中,化合物或组合物还包含药学上可接受的载体或稀释剂。

[0312] 实施例

[0313] 以下实施例描述鉴定靶向AGT的先导化合物的方法。某些化合物以具有高效力和耐受性而著名。

[0314] 以下实施例仅用于说明本文所描述的化合物而不旨在限制本文所描述的化合物。随附此申请的以下实施例和相关序列表可将序列鉴定为“RNA”或“DNA”;然而,如本文所公开,那些序列可经化学修饰的任何组合修饰。本领域技术人员将容易了解,在某些情况下,序列中呈“RNA”或“DNA”的命名是任意的。例如,包含含有2'-OH糖部分和胸腺嘧啶碱基的核苷的寡核苷酸可描述为具有经修饰的糖(对于DNA的天然2'-H为2'-OH)的DNA或具有经修饰的碱基(对于RNA的天然尿嘧啶为甲基化尿嘧啶)的RNA。因此,本文提供的核酸序列,包括但不限于序列表中的那些核酸序列,旨在涵盖含有天然或经修饰的RNA和/或DNA的任何组合的核酸,包括但不限于具有经修饰的核碱基的此类核酸。

[0315] 本申请中所列举的每个参考文献通过引用整体并入本文。

[0316] 表1

[0317] 化学命名法

[0318]

缩写	结构
----	----

[0319]

‘m’	2'-O-甲基糖修饰(例如, mA、mG、mC、mU)
‘f’	2'-F 糖修饰(例如, fA、fG、fC、fU)
‘*’	硫代磷酸酯核苷间键联
‘.’	磷酸酯核苷间键联
‘dQ’	反向无碱基脱氧核糖
‘H1’	式 I
‘H2’	式 II
‘H4’	式 III
‘H9’	式 VI
“H7”	式 V
“Hd”	式 VII
H1”	式 VIII

[0320] 表2化合物序列和SEQ ID NO:1上的靶向位置

[0321]

化合物 编号	Seq ID NO:1 起 始位点	SEQ ID NO:1 终止 位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:
RD2915	1418	1440	UGAUCAUACACAGUA AACAGGAA	11	UCCUGUUUACUGUGU AUGAUC	31
RD2916	1418	1440	UGAUCAUACACAGUA AACAGGAA	11	CCUGUUUACUGUGUA UGAUC	32
RD2917	1417	1440	UGAUCAUACACAGUA AACAGGAAU	12	CCUGUUUACUGUGUA UGAUC	32
RD2833	393	415	UCAUAGCUCACUGUG CAUGCCA	13	UGGCAUGCACAGUGA GCUAUG	33
RD2836	1124	1146	AUCCAGUUGAGGGAG UUUUGCUG	14	AGCAAAACUCCCUCA ACUGGAU	34
RD2837	1808	1830	UAAACAAGCUGGUUG GUUGGAAU	15	UCCAACCAACCAGC UUGUUUA	35
RD2838	1815	1837	UGUUUCACAAACAAG CUGGUCGG	16	CGACCAGCUUGUUUG UGAAACA	36
RD3048	1124	1146	AUCCAGUUGAGGGAG UUUUGCUG	14	GCAAAACUCCCUCAA CUGGAU	37
RD3049	1126	1146	AUCCAGUUGAGGGAG UUUUGC	17	UGCAAAACUCCCUCA ACUGGAU	38
RD3050	1816	1837	UGUUUCACAAACAAG CUGGUCG	18	UCGACCAGCUUGUUU GUGAAACA	39
RD3051	1817	1837	UGUUUCACAAACAAG CUGGUC	19	UGACCAGCUUGUUUG UGAAACA	40
RD3057	1815	1837	UGUUUCACAAACAAG CUGGUCGG	16	GACCAGCUUGUUUGU GAAACA	41

[0322]

RD3058	1815	1837	UGUUUCACAAACAAG CUGGUUGG	20	CAACCAGCUUGUUUG UGAAACA	42
--------	------	------	-----------------------------	----	----------------------------	----

[0323] 表3化合物化学

[0324]

化合物 编号	经修饰的链(5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2915	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.m A.fA.mA.fC.mA.fG.mG*mA*mA	IA0500	11
	H4*mC*mC.mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG. mU.mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS1279	31
RD2916	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.m A.fA.mA.fC.mA.fG.mG*mA*mA	IA0500	11
	H9*mC*mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG.mU. mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS1280	32
RD2917	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.m A.fA.mA.fC.mA.fG.mG.mA*mA*mU	IA1027	12
	H9*mC*mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG.mU. mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS1280	32
RD2833	mU*fC*mA.fU.mA.fG.mC.fU.mC.fA.mC.fU.mG.fU.m G.fC.mA.fU.mG.fC.mC*mA*mU	IA1019	13
	H2*mG*mG.mC.mA.mU.mG.fC.mA.fC.fA.fG.fU.mG. mA.mG.mC.mU.mA.mU.mG*mA*dQ	IS1255	33
RD2836	mA*fU*mC.fC.mA.fG.mU.fU.mG.fA.mG.fG.mG.fA.m G.fU.mU.fU.mU.fG.mC*mU*mG	IA1022	14
	Hd*mG*mC.mA.mA.mA.mA.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mC. mA.mA.mC.mU.mG.mG.mA*mU*dQ	IS1258	34
RD2837	mU*fA*mA.fA.mC.fA.mA.fG.mC.fU.mG.fG.mU.fU.m G.fG.mU.fU.mG.fG.mA*mA*mU	IA1023	15
	H2*mU*mC.mC.mA.mA.mC.fC.mA.fA.fC.fC.fA.mG. mC.mU.mU.mG.mU.mU.mU*mA*dQ	IS1259	35
RD2838	mU*fG*mU.fU.mU.fC.mA.fC.mA.fA.mA.fC.mA.fA.m G.fC.mU.fG.mG.fU.mC*mG*mG	IA1024	16
	H7*mG*mA.mC.mC.mA.mG.fC.mU.fU.fG.fU.fU.mU. mG.mU.mG.mA.mA.mA.mC*mA*dQ	IS1260	36
RD3048	mA*fU*mC.fC.mA.fG.mU.fU.mG.fA.mG.fG.mG.fA.m G.fU.mU.fU.mU.fG.mC*mU*mG	IA1022	14
	H1*mC*mA.mA.mA.mA.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mC.mA.m A.mC.mU.mG.mG.mA*mU*dQ	IS1372	37
RD3049	mA*fU*mC.fC.mA.fG.mU.fU.mG.fA.mG.fG.mG.fA.m G.fU.mU.fU.mU*fG*mC	IA1093	17
	H2*mG*mC.mA.mA.mA.mA.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mC. mA.mA.mC.mU.mG.mG.mA*mU*dQ	IS1373	38

[0325]

RD3050	mU*fG*mU.fU.mU.fC.mA.fC.mA.fA.mA.fC.mA.fA.mG.fC.mU.fG.mG.fU*mC*mG	IA1094	18
	H2*mC*mG.mA.mC.mC.mA.mG.fC.mU.fU.fG.fU.fU.mU.mG.mU.mG.mA.mA.mA.mC*mA*dQ	IS1374	39
RD3051	mU*fG*mU.fU.mU.fC.mA.fC.mA.fA.mA.fC.mA.fA.mG.fC.mU.fG.mG*fU*mC	IA1095	19
	H2*mG*mA.mC.mC.mA.mG.fC.mU.fU.fG.fU.fU.mU.mG.mU.mG.mA.mA.mA.mC*mA*dQ	IS1375	40
RD3057	mU*fG*mU.fU.mU.fC.mA.fC.mA.fA.mA.fC.mA.fA.mG.fC.mU.fG.mG.fU.mC*mG*mG	IA1024	16
	H1*mA*mC.mC.mA.mG.fC.mU.fU.fG.fU.fU.mU.mG.mU.mG.mA.mA.mA.mC*mA*dQ	IS1381	41
RD3058	mU*fG*mU.fU.mU.fC.mA.fC.mA.fA.mA.fC.mA.fA.mG.fC.mU.fG.mG.fU.mU*mG*mG	IA1103	20
	H7*mA*mA.mC.mC.mA.mG.fC.mU.fU.fG.fU.fU.mU.mG.mU.mG.mA.mA.mA.mC*mA*dQ	IS1382	42

[0326] 实施例1:靶向人类AGT的经修饰的寡核苷酸在hAGT转基因小鼠中的作用

[0327] 在hAGT转基因小鼠中评价化合物RD2836和RD2838。在研究第1天对两组各5只hAGT小鼠注射单次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸或PBS。在第1天(在给药前)、第8、15、22、29、35、43和57天进行血清收集。根据制造商的方案(IBM America#27412),使用对人类血管紧张素原具有特异性的ELISA对循环AGT水平进行量化。AGT抑制数据表示为基线值的百分比(给药前第1天)并且呈现为每个化合物的组平均值。

[0328] 表4平均AGT抑制

[0329]

化合物	天数						
	8	15	22	29	35	43	57
RD2836	93	93	92	86	84	73	57
RD2838	89	89	91	87	82	72	57

[0330] 实施例2:靶向人类AGT的经修饰的寡核苷酸在hAGT转基因小鼠中的剂量反应

[0331] 在hAGT转基因小鼠中评价化合物RD2833、RD2836、RD2837和RD2838。在研究第1天对十六组各5只hAGT小鼠注射单次皮下剂量的寡核苷酸或PBS。以三种剂量施用寡核苷酸:0.5mg/kg、1.5mg/kg和4.5mg/kg。在第1天(在给药前)、第8、15和22天进行血清收集。未来收集将在第29、36和43天进行。根据制造商的方案(IBM America#27412),使用对人类血管紧张素原具有特异性的ELISA对循环AGT水平进行量化。AGT抑制数据表示为基线值的百分比(给药前第1天)并且呈现为每个化合物的组平均值。

[0332] 表5平均AGT抑制

		天数		
		8	15	22
[0333]	化合物 剂量 mg/kg			
	RD2833	0.5	0.5	39
		1.5	1.5	77
		4.5	4.5	80
	RD2836	0.5	0.5	16
		1.5	1.5	52
		4.5	4.5	72
	RD2837	0.5	0.5	36
		1.5	1.5	68
		4.5	4.5	79
	RD2838	0.5	0.5	38
		1.5	1.5	78
		4.5	4.5	90

[0334] 实施例3:靶向人类AGT的经修饰的寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0335] 在食蟹猴中评价化合物RD2915、RD2916、RD2917、RD2833、RD2836、RD2837和RD2838。在研究之前,猴子保持隔离,在此期间每日观测动物的一般健康状况。在研究第1天对七组各2只食蟹猴(或对于RD2838为3只)注射单次5mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-6天和第1天(在给药前)、第4、8、15、22和29天对所有动物抽血以用于血清分析。未来收集将在第36、43、50、57和64天进行。所描述的方案经机构动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)批准。根据制造商的方案(IBM America#27412),使用对人类血管紧张素原具有特异性(并且与食蟹猴具有交叉反应性)的ELISA对循环AGT水平进行量化。AGT抑制数据表示为基线值的百分比(给药前第-6天和第1天的平均值)并且呈现为每个化合物的组平均值。在第-6天进行临床化学并且将在第64天进行临床化学。

[0336] 表6平均AGT抑制

	天数				
	4	8	15	22	29
[0337]	RD2915	16	38	48	59
	RD2916	15	51	72	72
	RD2917	12	19	39	35
	RD2833	31	56	52	64
	RD2836	36	65	63	75
	RD2837	16	34	41	53
	RD2838	24	65	75	84

[0338] 实施例4:靶向人类AGT的经修饰的寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0339] 在食蟹猴中评价化合物RD3048、RD3049、RD3050、RD3051、RD3057和RD3058。在研究之前,猴子保持隔离,在此期间每日观测动物的一般健康状况。在研究第1天对六组各2只食蟹猴注射单次5mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-6天和第1天(在给药前)、第4、8、15、22、29、36、43、50、57和64天将对所有动物抽血以用于血清分析。所描述的方案经机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。根据制造商的方案(IBM America#27412),使用对人类血管紧张素原具有特异性(并且与食蟹猴具有交叉反应性)的ELISA对循环AGT水平进行量化。将评价AGT抑制数据。将在第-6天和第64天进行临床化学。

[0340] 实施例5:靶向人类AGT的经修饰的寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0341] 在食蟹猴中评价化合物RD3051和RD3057。在研究之前,猴子保持隔离,在此期间每日观测动物的一般健康状况。在研究第1天对两组各2只食蟹猴注射单次5mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-6天和第1天(在给药前)、第8、15、22、29、36、43、50、57和64天对所有动物抽血以用于血清分析。所描述的方案经机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。根据制造商的方案(IBM America#27412),使用对人类血管紧张素原具有特异性(并且与食蟹猴具有交叉反应性)的ELISA对循环AGT水平进行量化。AGT抑制数据表示为基线值的百分比(给药前第-6天和第1天的平均值)并且呈现为每个化合物的组平均值。在第-6天和第64天进行临床化学。对体重不存在测试物品相关作用并且所有血清化学值在参考范围内。

[0342] 表7平均AGT抑制

化合物	天数								
	8	15	22	29	36	43	50	57	64
RD3051	53	81	83	84	82	83	84	71	70
RD3057	57	76	77	78	77	72	69	55	55

[0344] 表8体重(kg)

化合物	第1天	第64天
RD3051食蟹猴#1	4.5	4.9
RD3051食蟹猴#2	4.9	5.4
RD3057食蟹猴#1	4.3	4.7
RD3057食蟹猴#2	4.4	4.3

[0346] 表9肝功能标志物

化合物	ALT 第-6天 [U/L]	ALT 第64天 [U/L]	AST 第-6天 [U/L]	AST 第64天 [U/L]	胆红素 第-6天 [mg/dL]	胆红素 第64天 [mg/dL]	白蛋白 第-6天 [g/dL]	白蛋白 第64天 [g/dL]
RD3051食蟹猴#1	50	60	49	43	0.2	0.2	4.4	4.4
RD3051食蟹猴#2	58	81	29	40	<0.2	0.2	4.7	4.4
RD3057食蟹猴#1	74	85	55	45	0.2	<0.2	3.9	4.0
RD3057食蟹猴#2	58	61	51	51	<0.2	0.3	4.7	5.1

[0348] 表10肾功能标志物

	化合物	Bun 第-6 天 [mg/dL]	Bun 第 64 天 [mg/dL]	肌酸酐 第-6 天 [mg/dL]	肌酸酐 第 64 天 [mg/dL]
[0349]	RD3051 食蟹猴#1	21	20	0.7	0.8
	RD3051 食蟹猴#2	20	19	0.6	0.6
	RD3057 食蟹猴#1	23	25	0.7	0.7
	RD3057 食蟹猴#2	19	19	0.5	0.7

[0350] 实施例6:靶向人类AGT的经修饰的寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0351] 在食蟹猴中评价化合物RD3050和RD3058。在研究之前,猴子保持隔离,在此期间每日观测动物的一般健康状况。在研究第1天对两组各2只食蟹猴注射单次5mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-6天并且在第1天(在给药前)、第8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85、92、99、106、113和120天对所有动物抽血以用于血清分析。所描述的方案经机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。根据制造商的方案(IBM America#27412),使用对人类血管紧张素原具有特异性(并且与食蟹猴具有交叉反应性)的ELISA对循环AGT水平进行量化。AGT抑制数据表示为基线值的百分比(给药前第-6天和第1天的平均值)并且呈现为每个化合物的组平均值。在第-6天和第120天对RD3050和RD3058进行临床化学。对体重不存在测试物品相关作用并且所有血清化学值在参考范围内。

[0352] 表11平均AGT抑制

化合物	天数																
	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	92	99	106	113	120
RD3050	64	89	89	94	91	93	91	89	83	88	79	82	66	64	68	55	55
RD3058	75	87	94	97	96	96	96	94	91	86	90	86	81	64	60	65	72

[0354] 表12体重(kg)

化合物	第1天	第120天
RD3050食蟹猴#1	4.2	4.9
RD3050食蟹猴#2	2.5	2.8
RD3058食蟹猴#1	4.8	5.5
RD3058食蟹猴#2	4.4	4.8

[0356] 表13

[0357] 肝功能标志物

化合物	ALT 第-6天 [U/L]	ALT 第120天 [U/L]	AST 第-6天 [U/L]	AST 第120天 [U/L]	胆红素 第-6天 [mg/dL]	胆红素第 120天 [mg/dL]	白蛋白 第-6天 [g/dL]	白蛋白第 120天 [g/dL]
[0358] RD3050 食蟹猴#1	47	43	35	32	0.2	0.2	4.1	4.4
RD3050 食蟹猴#2	40	36	40	38	0.2	0.2	3.2	4.7
RD3058 食蟹猴#1	40	42	27	28	0.3	0.3	4.2	4.2
RD3058 食蟹猴#2	35	48	30	33	0.2	0.3	4.5	4.6

[0359] 表14肾功能标志物

化合物	Bun 第-6天 [mg/dL]	Bun 第120天 [mg/dL]	肌酸酐 第-6天 [mg/dL]	肌酸酐 第120天 [mg/dL]
[0360] RD3050 食蟹猴#1	20	13	0.6	0.6
RD3050 食蟹猴#2	26	25	0.6	0.6
RD3058 食蟹猴#1	26	21	0.6	0.7
RD3058 食蟹猴#2	19	18	0.7	0.8

[0361] 实施例7:靶向人类AGT的经修饰的寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0362] 在食蟹猴中评价化合物RD3058。在研究之前,猴子保持隔离,在此期间每日观测动物的一般健康状况。在研究第1天对两组食蟹猴各注射单次皮下剂量的寡核苷酸。在一个组中,2只猴以0.5mg/kg给药。在第二组中,向3只猴注射3mg/kg。在第-6天和第1天(在给药前)、第8、15、22、29、36、43、50、57和64天对所有动物抽血以用于血清分析。在第71、78、85和92天,对3mg/kg组进行额外收集。所描述的方案经机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。根据制造商的方案(IBM America#27412),使用对人类血管紧张素原具有特异性(并且与食蟹猴具有交叉反应性)的ELISA对循环AGT水平进行量化。AGT抑制数据表示为基线值的百分比(给药前第-6天和第1天的平均值)并且呈现为每个化合物的组平均值。在第-6天和第64天(0.5mg/kg)或92天(3mg/kg)对RD3058进行临床化学。

[0363] 表15平均AGT抑制

化合物	天数												
	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	92
[0364] RD3058 0.5 mg/kg	31	41	38	42	31	36	34	29	24				
RD3058 3 mg/kg	67	84	91	88	85	79	71	66	62	41	46	45	47

[0365] 实施例8:靶向人类AGT的经修饰的寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0366] 在食蟹猴中评价化合物RD3058。在研究之前,猴子保持隔离,在此期间每日观测动物的一般健康状况。选择三只未经处理的动物进行研究并且随机分配至2组;对照组和剂量组。RD3058以30mg/kg/剂的剂量水平通过以3周间隔(第1天和第22天)经由以0.5mL/kg的剂量体积皮下注射给与两次剂量向剂量组施用。观测包括活力、临床观测(笼侧观测和详细临床观测)、体重、食物消耗、临床病理学(临床化学、血液学和凝血)、器官重量以及宏观和微

观病理学。基于总体结果,两次重复剂量的RD3058在食蟹猴中以30mg/kg/剂耐受良好。

[0367] SEQ ID NO:1

[0368] GAAGAAGCTGCCGTTGTTCTGGGTACTACAGCAGAAGGGTATGCGGAAGCGAGCACCCAGTCT
GAGATGGCTCCTGCCGGTGTGAGCCTGAGGGCCACCATCCTCTGCCTCCTGGCCTGGGCTGGCC
TGGCTGCAGGTGACCGGGTGTACATACACCCCTTCCACCTCGTCATCCACAATGAGAGTACCTG
TGAGCAGCTGGCAAAGGCCAATGCCGGAAGCCAAAGACCCACCTTCATACCTGCTCCAATT
CAGGCCAAGACATCCCCTGTGGATGAAAAGGCCCTACAGGACCAGCTGGTGCTAGTCGCTGCAA
AACTTGACACCGAAGACAAGTTGAGGGCCGCAATGGTCGGGATGCTGGCCAACCTTCTTGGGCTT
CCGTATATATATGGCATGCACAGTGAGCTATGGGGCGTGGTCCATGGGGCCACCGTCCTCTCCCCA
ACGGCTGTCTTTGGCACCCCTGGCCTCTCTCTATCTGGGAGCCTTGACCACACAGCTGACAGGC
TACAGGCAATCCTGGGTGTTCTTGGGAAGGACAAGAACTGCACCTCCCGGCTGGATGCGCACAA
GGTCCTGTCTGCCCTGCAGGCTGTACAGGGCCTGCTAGTGGCCCAGGGCAGGGCTGATAGCCAG
GCCCAGCTGCTGCTGTCCACGGTGGTGGGCGTGTTACAGCCCCAGGCCTGCACCTGAAGCAGC
CGTTTGTGCAGGGCCTGGCTCTCTATACCCCTGTGGTCTCTCCACGCTCTCTGGACTTCACAGA
ACTGGATGTTGCTGCTGAGAAGATTGACAGGTTGATGCAGGCTGTGACAGGATGGAAGACTGGC
TGCTCCCTGATGGGAGCCAGTGTGGACAGCACCCCTGGCTTTCAACACCTACGTCCACTTCCAAG
GGAAGATGAAGGGCTTCTCCCTGCTGGCCGAGCCCCAGGAGTTCTGGGTGGACAACAGCACCTC
AGTGTCTGTTCCCATGCTCTCTGGCATGGGCACCTTCCAGCACTGGAGTGACATCCAGGACAAC
TTCTCGGTGACTCAAGTGCCCTTCACTGAGAGCGCCTGCCTGCTGCTGATCCAGCCTCACTATG
CCTCTGACCTGGACAAGGTGGAGGGTCTCACTTTCCAGCAAACTCCCTCAACTGGATGAAGAA
[0369] ACTATCTCCCCGACCATCCACCTGACCATGCCCCAACTGGTGCTGCAAGGATCTTATGACCTG
CAGGACCTGCTCGCCCAGGCTGAGCTGCCC GCCATTCTGCACACCGAGCTGAACCTGCAAAAAT
TGAGCAATGACCGCATCAGGGTGGGGGAGGTGCTGAACAGCATTTTTTTTGGAGCTTGAAGCGGA
TGAGAGAGAGCCACAGAGTCTACCCAACAGCTTAACAAGCCTGAGGTCTTGGAGGTGACCCTG
AACCGCCCATTCCTGTTTGCTGTGTATGATCAAAGCGCCACTGCCCTGCACTTCCTGGGCCGCG
TGGCCAACCCGCTGAGCACAGCATGAGGCCAGGGCCCCAGAACACAGTGCCTGGCAAGGCCTCT
GCCCCTGCCCTTTGAGGCAAAGGCCAGCAGCAGATAACAACCCCGACAAATCAGCGATGTGTC
ACCCCCAGTCTCCACCTTTTCTTCTAATGAGTCGACTTTGAGCTGGAAAGCAGCCGTTTCTCC
TTGGTCTAAGTGTGCTGCATGGAGTGAGCAGTAGAAGCCTGCAGCGGCACAAATGCACCTCCCA
GTTTGTGCTGGGTTTATTTTAGAGAATGGGGGTGGGGAGGCAAGAACCAGTGTTTATGCGGGGACT
ACTGTTCCAAAAAGAATTCCAACCGACCAGCTTGTTTGTGAAACAAAAAAGTGTTCCCTTTTCA
AGTTGAGAACAAAAATTGGGTTTTAAATTAAGTATACATTTTTTGCATTGCCTTCGGTTTGTA
TTTAGTGTCTTGAATGTAAGAACATGACCTCCGTGTAGTGTCTGTAATACCTTAGTTTTTTCCA
CAGATGCTTGTGATTTTTGAACAATACGTGAAAGATGCAAGCACCTGAATTTCTGTTTGAATGC
GGAACCATAGCTGGTTATTTCTCCCTTGTGTTAGTAATAAACGTCTTGCCACAATAAGCCTCCA
AAAA