

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

(21)(22) Заявка: 2018127537, 01.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.02.2016 US 62/289,671

(43) Дата публикации заявки: 03.03.2020 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.09.2018(86) Заявка РСТ:
US 2017/016065 (01.02.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/136450 (10.08.2017)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):

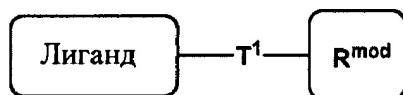
АРРАКИС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ПЕТТЕР Дженнифер Колин (US),
БАРСУМ Джеймс Грегори (US)**(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РНК-ОПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение Формулы I:

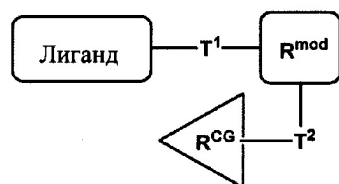
**I**

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

Лиганд представляет собой маломолекулярный РНК-связывающий элемент;

 T^1 представляет собой двухвалентную соединяющую группу; и R^{mod} представляет собой РНК-модифицирующий фрагмент.

2. Соединение Формулы II:

**II**

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

Лиганд представляет собой маломолекулярный РНК-связывающий элемент;

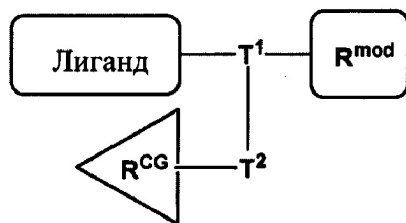
каждый из T^1 и T^2 независимо представляет собой двухвалентную соединяющую

группу;

R^{mod} представляет собой РНК-модифицирующий фрагмент; и

R^{CG} представляет собой реакционную клик-группу.

2. Соединение Формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

Лиганд представляет собой маломолекулярный РНК-связывающий элемент;

T^1 представляет собой трехвалентную соединяющую группу;

T^2 представляет собой двухвалентную соединяющую группу;

R^{mod} представляет собой РНК-модифицирующий фрагмент; и

R^{CG} представляет собой реакционную клик-группу.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что Лиганд выбран из группы, состоящей из макролида, алкалоида, аминогликозида, тетрациклина, SMN2-лиганда, выбранного из показанных на Фиг. 34, плевомутилина, теофиллина или его аналога, рибоцила или его аналога, замещенного антрацена, замещенного триптицена, оксазолидинона и CPNQ или его аналога; где Лиганд может быть необязательно замещен одним или более заместителями.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что Лиганд выбран из группы, состоящей из эритромицина, азитромицина, бербериона, пальматина, паромомицина, неомицина, канамицина, доксициклина, окситетрациклина, плевомутилина, теофиллина или его аналога, рибоцила или его аналога, NVS-SM1, замещенного антрацена, замещенного триптицена, линезолида, тедизолида и CPNQ или его аналога; где Лиганд может быть необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что T^1 выбран из показанных на Фиг. 46-53.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что T^1 выбран из группы полиэтиленгликоля (ПЭГ), необязательно замещенной C_{1-12} алифатической группы или пептида, содержащего 1-8 аминокислот.

8. Соединение по любому из пп. 2 или 3, отличающееся тем, что T^2 выбран из показанных на Фиг. 46-53.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что R^{mod} выбран из сульфонилгалогенидов, аренкарбонилимидазолов, активных сложных эфиров, эпоксидов, оксиранов, окислителей, альдегидов, алкилгалогенидов, бензилгалогенидов или изоцианатов; где R^{mod} реагирует со свободной 2'-гидроксильной группой целевой РНК, к которой присоединяется Лиганд с образованием 2'-ковалентно модифицированной РНК.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором R^{CG} выбран из реакционноспособной клик-группы или группы, способной вступать в реакцию нитрона с циклооктином, образования оксимов/гидразонов, тетразинового лигирования, клик-реакции на основе

изоцианида или квадрицикланового лигирования.

11. Соединение по п. 11, в котором RCG является реакционной клик-группой.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что Лиганд связывается со структурой типа "мультипетля", "петля-на-стебле" или "выпетливание" в целевой РНК.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что Лиганд связывается со структурой типа "трехсторонняя мультипетля" (3WJ) нуклеиновой кислоты.

14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что 3WJ представляет собой транс-3WJ между двумя молекулами РНК.

15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что 3WJ представляет собой транс-3WJ между микроРНК и мРНК.

16. РНК-конъюгат, содержащий целевую РНК и соединение по любому из пп. 1-15, где R^{mod} образует ковалентную связь с указанной целевой РНК.

17. Способ идентификации малой молекулы, которая связывается с целевой РНК и модулирует ее функцию, включающий следующие стадии:

скрининг одного или более соединений по любому из пп. 1-15 в отношении связывания с указанной целевой РНК; и анализ результатов путем анализа связывания РНК.