



(19) RU (11) 2018 127 537<sup>(13)</sup> A  
 (51) МПК  
*A61K 48/00* (2006.01)

## (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 Дженифер Колин (US),  
БАРСУМ Джеймс Грегори (US)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РНК-ОПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение Формулы I:



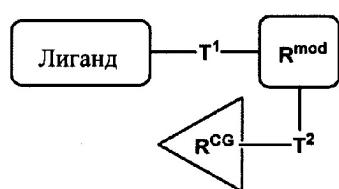
I

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

Лиганд представляет собой маломолекулярный РНК-связывающий элемент;

T<sup>1</sup> представляет собой двухвалентную соединяющую группу; иR<sup>mod</sup> представляет собой РНК-модифицирующий фрагмент.

## 2. Соединение Формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

Лиганд представляет собой маломолекулярный РНК-связывающий элемент;

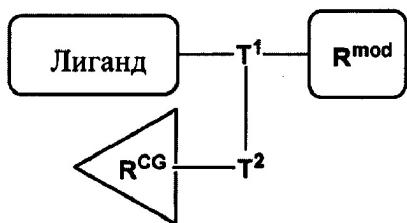
каждый из T<sup>1</sup> и T<sup>2</sup> независимо представляет собой двухвалентную соединяющую

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, плевромутилина, 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, берберина, пальматина, паромомицина, неомицина, канамицина, доксициклина, окситетрациклина, плевромутилина, 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 "выпячивание" 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 миРНК и мРНК.

16. РНК-конъюгат, содержащий целевую РНК и соединение по любому из пп. 1-15, где R<sup>mod</sup> 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.