РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2012 102 480** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/70 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012102480/04, 06.07.2010**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
06.07.2009 US 61/223,369;
15.09.2009 US 61/242,722

(43) Дата публикации заявки: **20.08.2013** Бюл. № **23**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **06.02.2012**

(86) Заявка PCT:
US 2010/041068 (06.07.2010)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/005761 (13.01.2011)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", А.Ю.Соболеву

(71) Заявитель(и):
ОНТОРИИ, ИНК. (US)

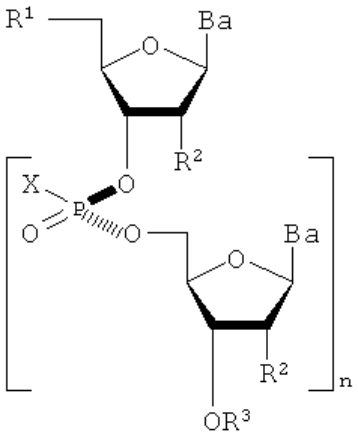
(72) Автор(ы):
ВЕРДИН Грегори Л. (US),
МИНА Мина (US),
ИВАМОТО Наоки (US)

RU 2012102480 A

(54) НОВЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Олигонуклеотидная композиция, содержащая множество олигонуклеотидов следующей структуры:



Формула 1

где R^1 представляет собой -OH, -SH, $-NR^dR^d$, $-N_3$, галоген, водород, алкил, алкенил, алкинил, алкил-Y^1-, алкенил-Y^1-, алкинил-Y^1-, арил-Y^1-, гетероарил-Y^1-, $-P(O)(R^e)_2$, -HP

RU 2012102480 A

(O)(R^e), -OR^a или -SR^c;

Y^1 представляет собой O, NR^d, S или Se;

R^a представляет собой блокирующую группу;

R^c представляет собой блокирующую группу;

R^d, в каждом случае независимо, представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, ацил, замещенный силил, карбамат, -$P(O)(R^e)_2$ или -$HP(O)(R^e)$;

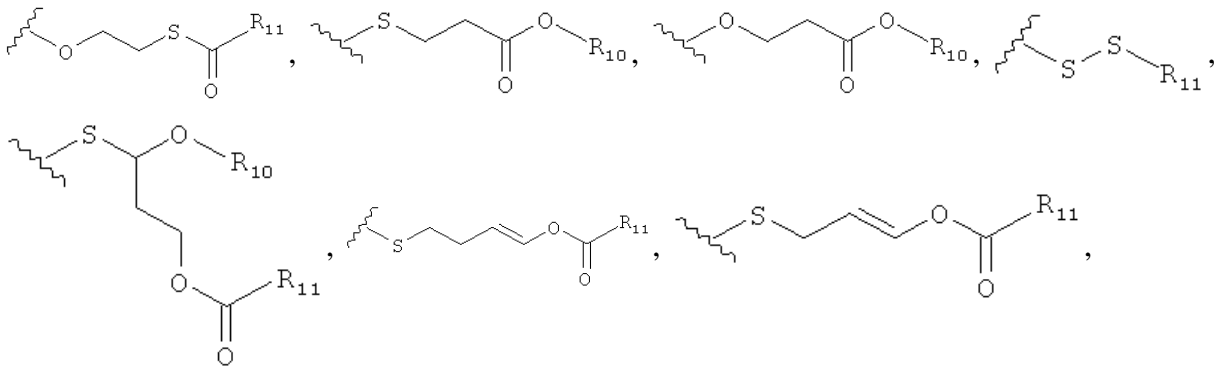
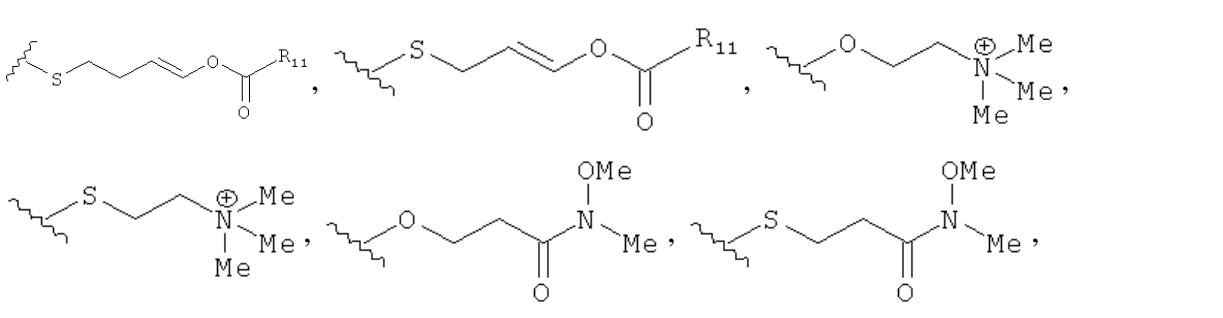
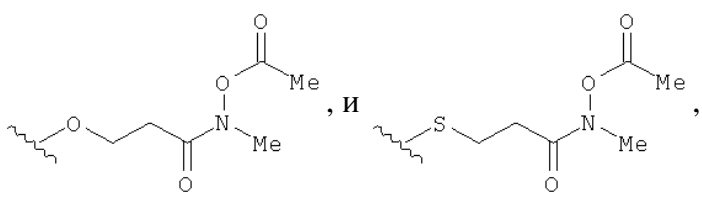
R^e, в каждом случае независимо, представляет собой водород, алкил, арил, алкенил, алкинил, алкил-Y^2-, алкенил-Y^2-, алкинил-Y^2-, арил-Y^2- или гетероарил-Y^2- или катион, который представляет собой Na^{+1}, Li^{+1} или K^{+1};

Y^2 представляет собой O, NR^d или S;

R^2, в каждом случае независимо, представляет собой водород, -OH, -SH, -NR^dR^d, -N_3, галоген, алкил, алкенил, алкинил, алкил-Y^1-, алкенил-Y^1-, алкинил-Y^1-, арил-Y^1-, гетероарил-Y^1-, -OR^b или -SR^c, где R^b представляет собой блокирующую группу;

Ba, в каждом случае независимо, представляет собой блокированный или неблокированный аденин, цитозин, гуанин, тимин, урацил или модифицированное нуклеиновое основание;

где в каждом случае фрагмент X представляет собой H или -OCH_2CH_2S-$S(O)_2R_{10}$, -OCH_2CH_2S-SCH_2CH_2OH, -$OCH_2CH_2CO_2H$,





, и

,

причем по меньшей мере 25% фрагментов X, присутствующих в олигонуклеотиде, отличны от H;

RU 2012102480 A

RU 2012102480 A

где R_{10} представляет собой алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; R_{11} представляет собой алкил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил; и R_{12} представляет собой водород или алкил;

R^3 представляет собой водород, блокирующую группу, связывающий фрагмент, соединенный с твердой подложкой или соединенный с нуклеиновой кислотой; и n равно целому числу от 1 до приблизительно 200.

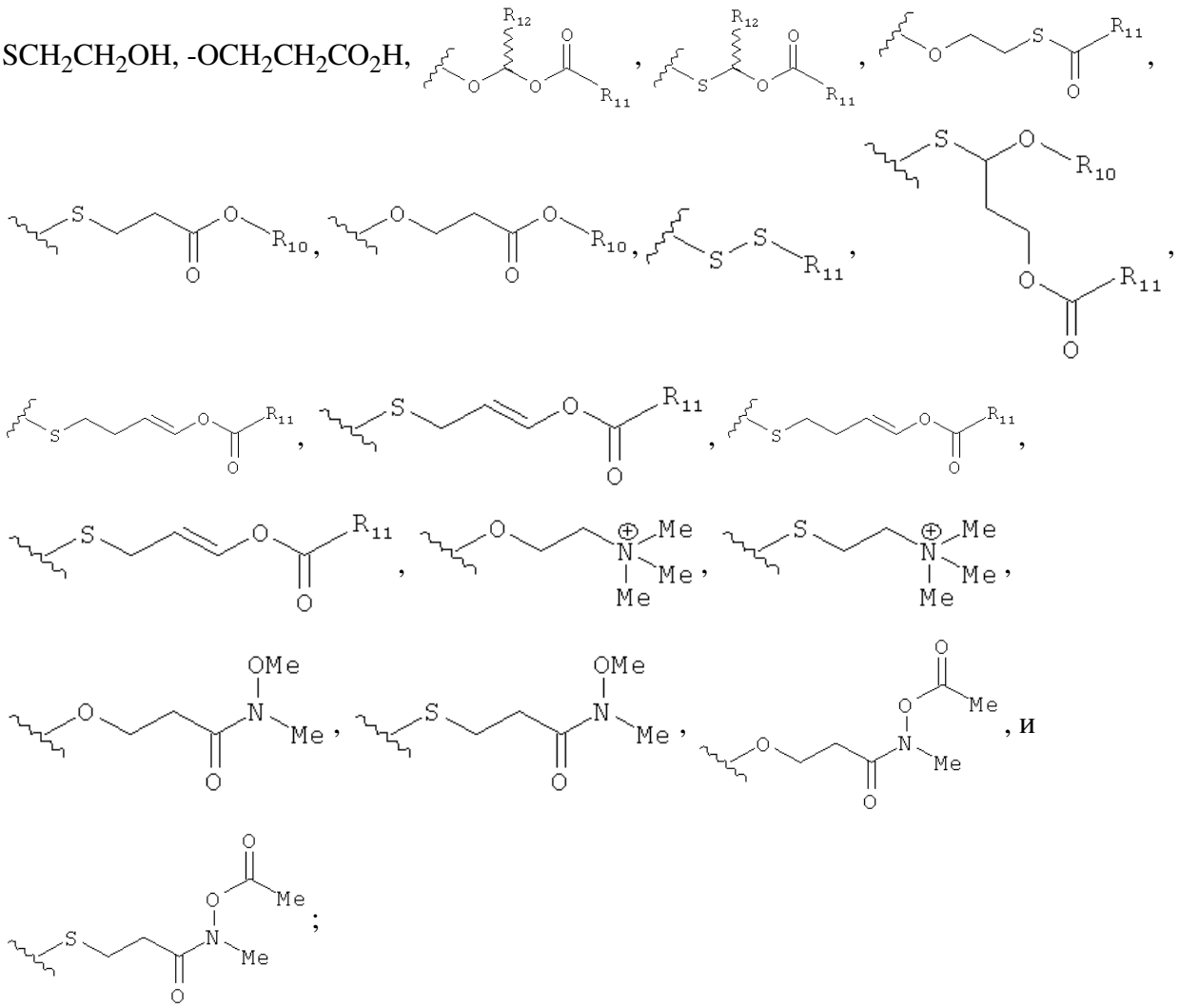
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что диастереомерная чистота каждого X-фосфонатного фрагмента соединения формулы 1 составляет более 98% по данным ^{31}P ЯМР спектроскопии или обращенно-фазовой ВЭЖХ.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что каждый X-фосфонатный фрагмент находится в R_P конфигурации.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что каждый X-фосфонатный фрагмент находится в S_P конфигурации.

5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что каждый X-фосфонат независимо находится в R_P конфигурации или S_P конфигурации.

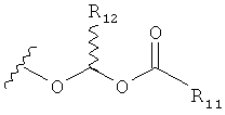
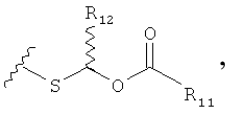
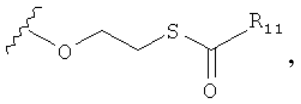
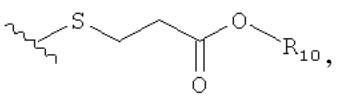
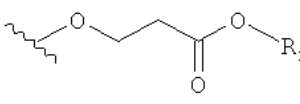
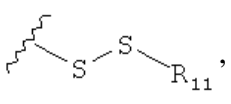
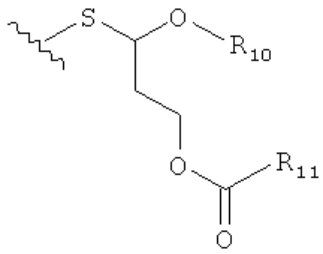
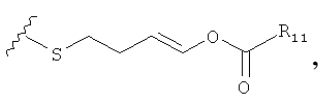
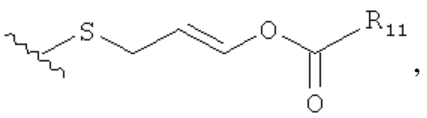
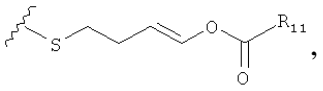
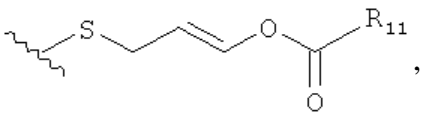
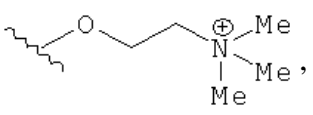
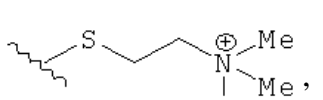
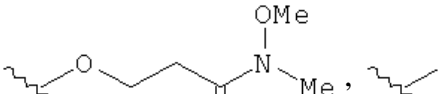
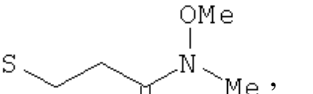
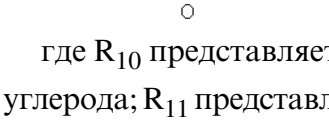
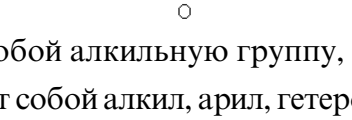
6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере 50% фрагментов X в олигонуклеотиде независимо выбраны из $-OCH_2CH_2S-S(O)_2R_{10}$, $-OCH_2CH_2S-SCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CO_2H$,



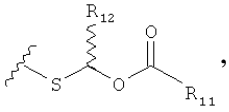
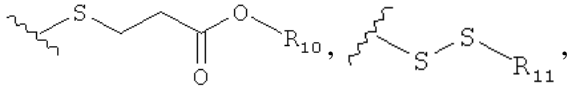
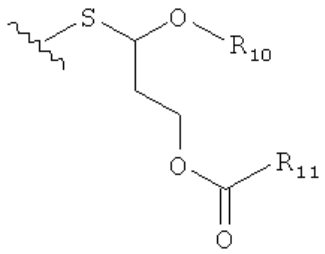
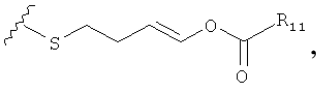
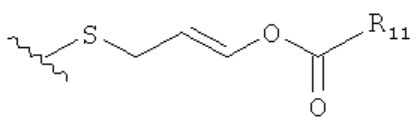
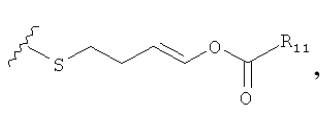
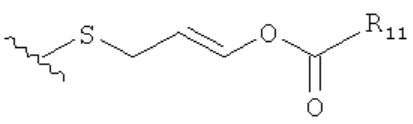
где R_{10} представляет собой алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; R_{11} представляет собой алкил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил; и R_{12} представляет собой водород или алкил.

RU 2012102480 A

RU 2012102480 A

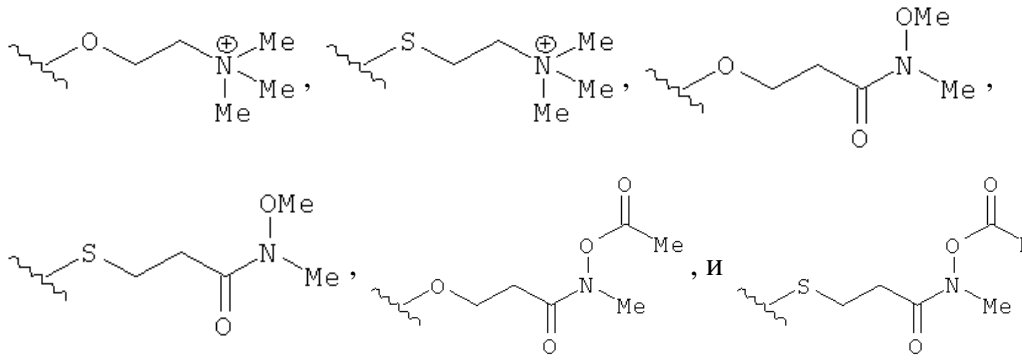
7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере 90% фрагментов X в пролекарстве нуклеиновой кислоты независимо выбраны из $-OCH_2CH_2S-S(O)_2R_{10}$, $-OCH_2CH_2S-SCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CO_2H$, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , и ;

где R_{10} представляет собой алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; R_{11} представляет собой алкил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил; и R_{12} представляет собой водород или алкил.

8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в каждом случае X независимо выбран из $-OCH_2CH_2S-S(O)_2R_{10}$, $-OCH_2CH_2S-SCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CO_2H$, , , , , , , ,

RU 2012102480 A

RU 2012102480 A



где R_{10} представляет собой алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; R_{11} представляет собой алкил, арил, гетероарил, гетероциклил или циклоалкил; и R_{12} представляет собой водород или алкил.

9. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что R_{10} представляет собой метил.

10. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что R_{11} представляет собой метил.

11. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что R_{12} представляет собой метил.

12. Композиция по п.1, полученная способом, включающим стадии:

(1) реакции молекулы, содержащей ахиральный H-фосфонатный фрагмент, и нуклеозида, содержащего 5′-OH фрагмент, с образованием конденсированного промежуточного соединения;

(2) повторения стадии (1) вплоть до n-1 раз; и

(3) превращения конечного конденсированного промежуточного соединения продукта стадии (2) в олигонуклеотид, содержащий хиральный X-фосфонатный фрагмент.

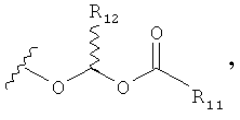
13. Композиция по п.12, где олигонуклеотиды в композиции получены способом, изображенным на схеме 10.

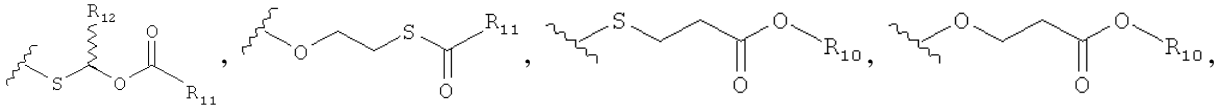
14. Композиция по п.13, где способ, изображенный на схеме 10, включает повторяющиеся циклы.

15. Композиция по п.1, в которой олигонуклеотид имеет нуклеотидную последовательность, которая придает активность олигонуклеотиду, так что он может действовать в качестве антисмыслового олигонуклеотида, антигенного олигонуклеотида, который образует тройную спираль с последовательностью-мишенью и подавляет транскрипцию по крайней мере одного гена-мишени, ложного олигонуклеотида, ДНК-вакцины, аптамера, рибозима, дезоксирибозима, миРНК (малой интерферирующей РНК), микроРНК, нкРНК (некодирующей РНК), или P-модифицированного пролекарства.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество композиции по п.1 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

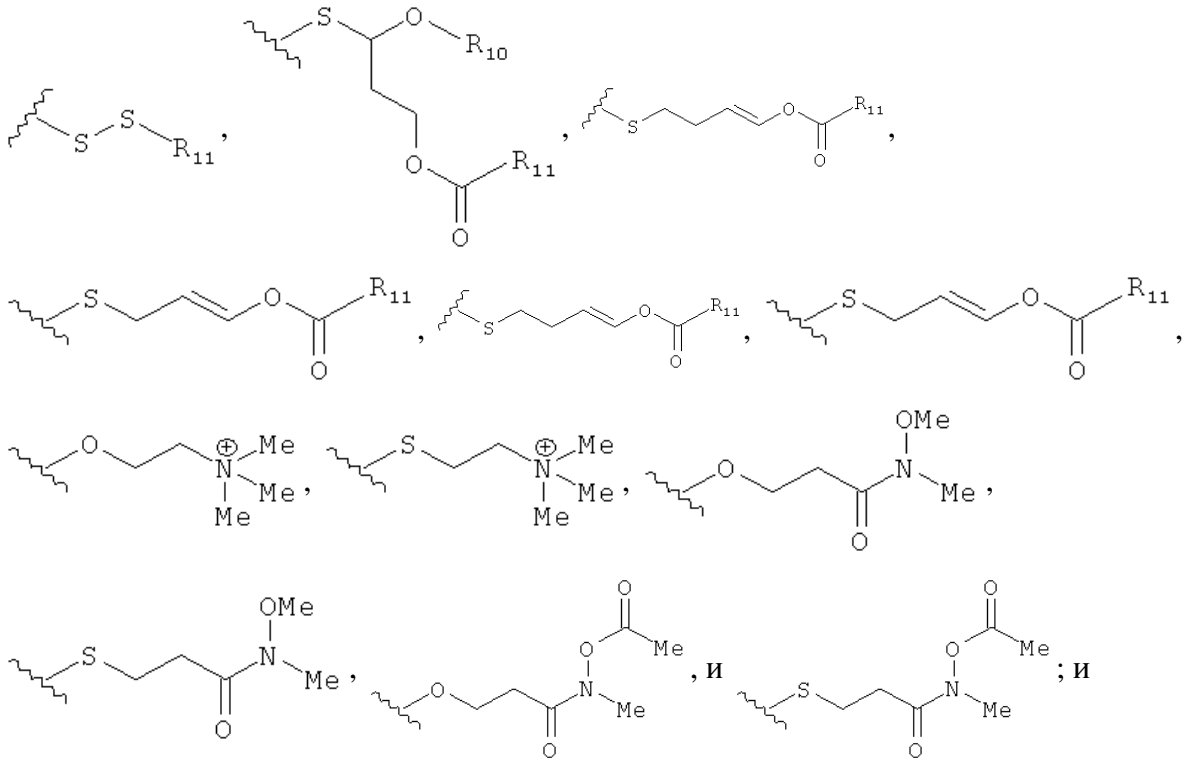
17. Олигонуклеотидная композиция, содержащая множество олигонуклеотидов, структуры которых соответствуют структурам, полученным способом, изображенным на схеме 10, где указанный способ включает повторяющиеся циклы, так что каждый олигонуклеотид имеет структуру, в которой в каждом случае X представляет собой H или

$-OCH_2CH_2S\text{-}S(O)_2R_{10}$, $-OCH_2CH_2S\text{-}SCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CO_2H$, ,



RU 2012102480 A

RU 2012102480 A



где по меньшей мере 25% фрагментов X, присутствующих в олигонуклеотиде, отличны от H.

18. Композиция по п.17, которая получена посредством повторения циклов способа, изображенного на схеме 10.

RU 2012102480 A

RU 2012102480 A