



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018113709, 23.09.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.09.2015 US 62/232,120

(43) Дата публикации заявки: 30.10.2019 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.04.2018(86) Заявка РСТ:
US 2016/053334 (23.09.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/053722 (30.03.2017)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АЙОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

РЕВЕНКО Алексей (US),
ФРЕЙЕР Сьюзан М. (US),
МАКЛАУД Роберт А. (US)(54) **МОДУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ KRAS**

(57) Формула изобретения

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11 или 12 смежных нуклеиновых оснований из любой из последовательностей нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 13-2190.

2. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любой из SEQ ID NO: 13-2190.

3. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из последовательности нуклеиновых оснований под любой из SEQ ID NO: 13-2190.

4. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, комплементарных участкам в пределах нуклеиновых оснований 463-478, 877-892, 1129-1144, 1313-1328, 1447-1462, 1686-1701, 1690-1705, 1778-1793, 1915-1930, 1919-1934, 1920-1935, 2114-2129, 2115-2130, 2461-2476, 2462-2477, 2463-2478, 4035-4050 из SEQ ID NO: 1, где указанный модифицированный олигонуклеотид по меньшей мере на 85%, 90%, 95% или 100% комплементарен SEQ ID NO: 1.

5. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-80 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, 9, 10, 11 или 12 смежных нуклеиновых оснований из

любой из последовательностей нуклеиновых оснований под любой из SEQ ID NO: 272, 804, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, 854, 1028, 2130, 2136, 2142, 2154 и 2158.

6. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательности нуклеиновых оснований под любой из SEQ ID NO: 272, 804, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, 854, 1028, 2130, 2136, 2142, 2154 и 2158.

7. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из любой из SEQ ID NO: 272, 804, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790, 854, 1028, 2130, 2136, 2142, 2154 и 2158.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где модифицированный олигонуклеотид содержит гэтап-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; где гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

9. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любой из SEQ ID NO: 272, 239, 569, 607, 615, 621, 640, 655, 678, 715, 790 и 854, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; где гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом, где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит конформационно ограниченный этилом (сEt) нуклеозид; где каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь, и где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

10. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2130, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэтап-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из одного связанного нуклеозида; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из шести связанных нуклеозидов; где гэтап-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит сEt-нуклеозид; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид, 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид, сEt-нуклеозид, 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид, сEt-нуклеозид и 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид; где каждая межнауклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

11. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под любой из SEQ ID NO: 804, 1028 и 2136, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэтап-сегмент, состоящий из десяти связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из двух связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из четырех связанных нуклеозидов; где гЭп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид и сEt-нуклеозид; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид, 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид, сEt-нуклеозид и 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид; где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

12. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2142, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гЭп-сегмент, состоящий из восьми связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из двух связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из шести связанных нуклеозидов; где гЭп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид и сEt-нуклеозид; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид, 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид, сEt-нуклеозид, 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид, сEt-нуклеозид и сEt-нуклеозид; где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

13. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2154, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гЭп-сегмент, состоящий из девяти связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из двух связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из пяти связанных нуклеозидов; где гЭп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид и сEt-нуклеозид; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид, 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид, сEt-нуклеозид, 2'-О-метоксиэтил-нуклеозид и сEt-нуклеозид; где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

14. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16-80 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований под SEQ ID NO: 2158, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гЭп-сегмент, состоящий из восьми связанных дезоксинуклеозидов; 5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из трех связанных нуклеозидов; и 3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из пяти связанных нуклеозидов; где гЭп-сегмент расположен между 5'-концевым фланговым сегментом и 3'-концевым фланговым сегментом; где 5'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид, сEt-нуклеозид и сEt-нуклеозид; где 3'-концевой фланговый сегмент содержит в направлении 5'-3': сEt-нуклеозид, дезоксинуклеозид, сEt-нуклеозид, дезоксинуклеозид и сEt-нуклеозид; где каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную связь; и где каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где олигонуклеотид по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарен SEQ ID NO: 1 или 2.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где модифицированный олигонуклеотид

содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, по меньшей мере один модифицированный сахар или по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание.

17. Соединение по п. 16, где модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфотиоатную межнуклеозидную связь.

18. Соединение по п. 16 или 17, где модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

19. Соединение по п. 18, где бициклический сахар выбран из группы, состоящей из 4'-(CH₂)-O-2' (LNA), 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA) и 4'-CH(CH₃)-O-2' (сEt).

20. Соединение по любому из пп. 16-19, где модифицированный сахар является 2'-O-метоксиэтил-модифицированным.

21. Соединение по любому из пп. 16-20, где модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, где модифицированный олигонуклеотид содержит

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксинуклеозидов;

5'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-концевой фланговый сегмент, состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен непосредственно возле 5'-концевого флангового сегмента и 3'-концевого флангового сегмента и между ними, и где каждый нуклеозид каждого флангового сегмента содержит модифицированный сахар.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, где соединение является однонитевым.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где соединение является двухнитевым.

25. Соединение по любому из пп. 1-24, где соединение содержит рибонуклеотиды.

26. Соединение по п. 25, где соединение содержит двухнитевой РНК-олигонуклеотид, где одна нить такого двухнитевого РНК-олигонуклеотида представляет собой модифицированный олигонуклеотид.

27. Соединение по любому из пп. 1-24, где соединение содержит дезоксирибонуклеотиды.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, где модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-30, 12-30, 15-30, 16-30 или 16 связанных нуклеозидов.

29. Соединение по любому из пп. 1-28, где соединение содержит конъюгат и модифицированный олигонуклеотид.

30. Соединение по любому из пп. 1-28, где соединение состоит из конъюгата и модифицированного олигонуклеотида.

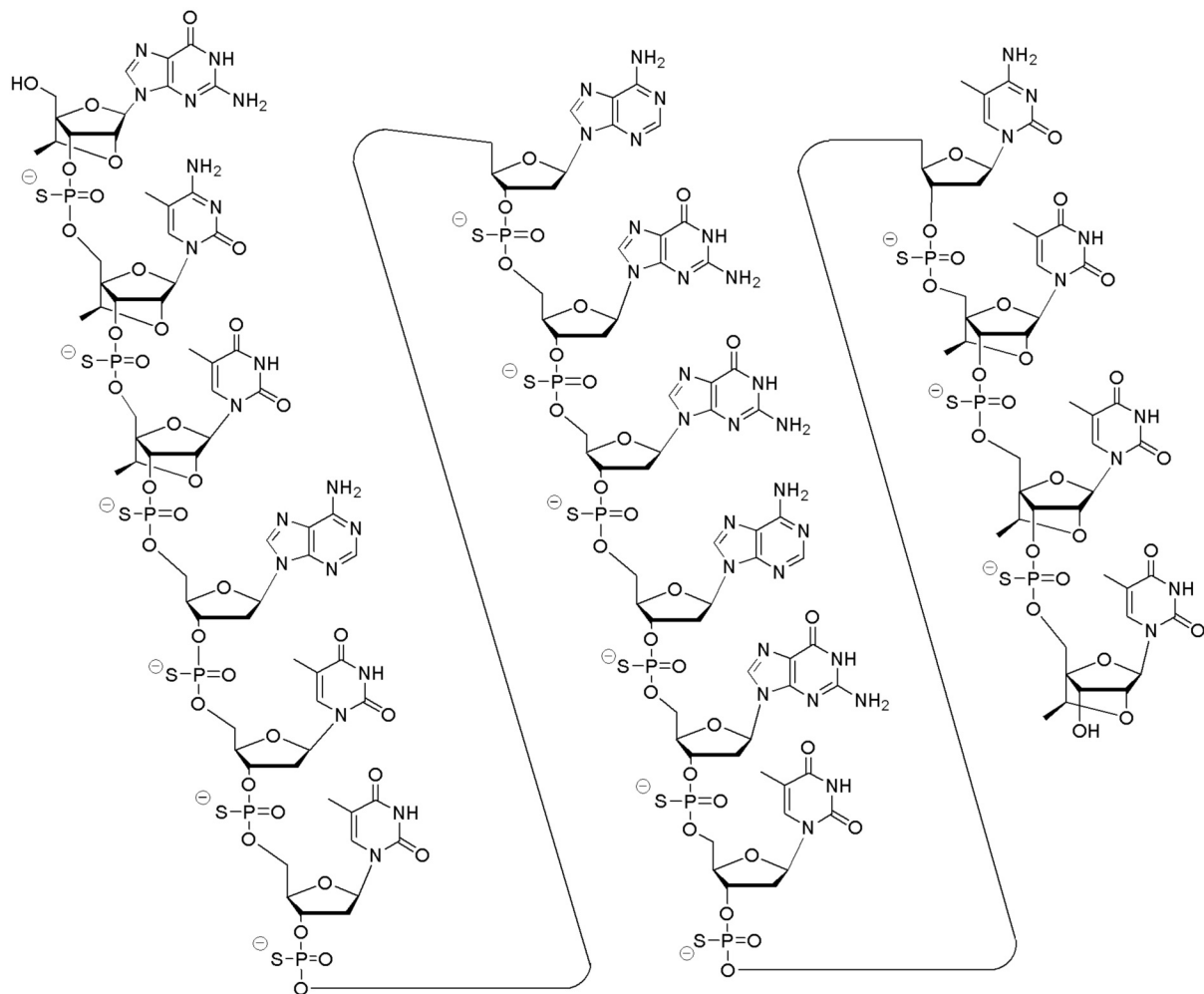
31. Соединение по любому из пп. 1-28, где соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида.

32. Соединение, состоящее из фармацевтически приемлемой соли любого из соединений по пп. 1-31.

33. Соединение по п. 32, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

34. Соединение по п. 32, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль.

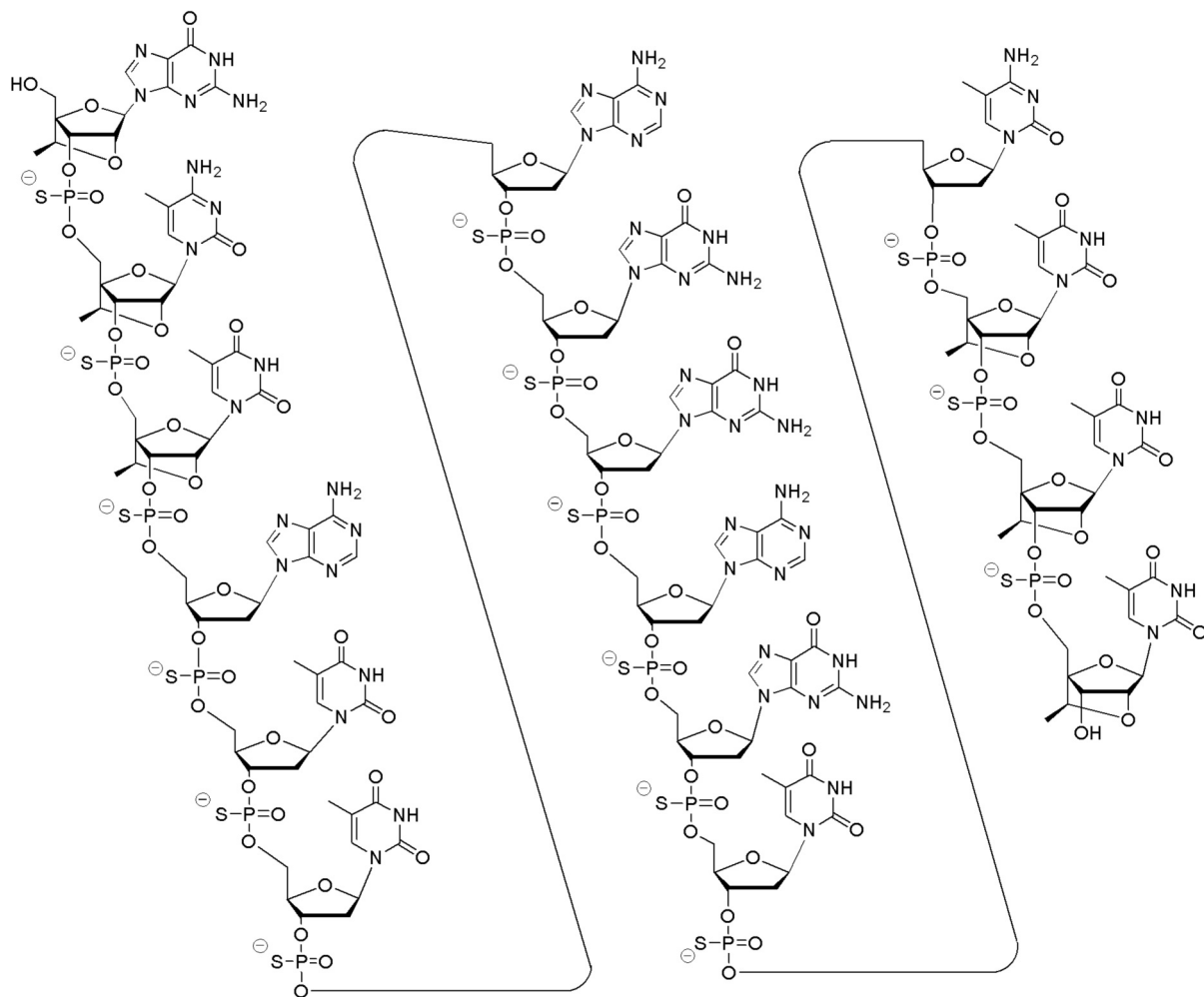
35. Соединение, содержащее ISIS 651987 или его фармацевтически приемлемую соль с формулой:



36. Соединение, состоящее из ISIS 651987 или его фармацевтически приемлемой соли с формулой

A 6023118102 RU

RU 2018113709 A



37. Соединение по п. 35 или 36, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль.

38. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-37 и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Способ лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности рака у индивидуума, предусматривающий введение индивидууму соединения по любому из пп. 1-37 или композиции по п. 38, за счет чего обеспечивается лечение, предупреждение или уменьшение интенсивности рака у индивидуума.

40. Способ по п. 39, где рак представляет собой рак легкого, немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), мелкоклеточную карциному легкого (SCLC), рак желудочно-кишечного тракта, рак толстого кишечника, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак печени, рак желудка, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желчных путей, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, рак предстательной железы, рак гемопоетической системы, рак головного мозга, глиобластома, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), MPNST с мутацией, вызывающей нейрофиброматоз 1-го типа (NF1), нейрофибром, лейкоз, миелоидный лейкоз или лимфому.

41. Способ по п. 39 или 40, где введение соединения обеспечивает снижение количества раковых клеток у индивидуума, уменьшение размера опухоли у индивидуума, снижение или ингибирование роста или пролиферации опухоли у индивидуума, предупреждение метастазирования или снижение степени метастазирования у индивидуума или увеличение продолжительности жизни индивидуума.

42. Способ ингибирования экспрессии KRAS в клетке, предусматривающий приведение

клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-37 или композицией по п. 38, за счет чего обеспечивается ингибирование экспрессии KRAS в клетке.

43. Применение соединения по любому из пп. 1-37 или композиции по п. 38 для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности рака у индивидуума.

44. Применение соединения по любому из пп. 1-37 или композиции по п. 38 для производства лекарственного препарата для лечения рака.

45. Применение по п. 43 или 44, где рак представляет собой рак легкого, немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), мелкоклеточную карциному легкого (SCLC), рак желудка-кишечного тракта, рак толстого кишечника, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак печени, рак желудка, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желчных путей, рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки, рак предстательной железы, рак гемопоэтической системы, рак головного мозга, глиобластома, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), MPNST с мутацией, вызывающей нейрофиброматоз 1-го типа (NF1), нейрофибром, лейкоз, миелоидный лейкоз или лимфому.

RU 2018113709 A

RU 2018113709 A