



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015111672, 11.10.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

11.10.2012 US 61/712,756;

11.10.2012 US 61/712,780;

07.11.2012 US 61/723,701;

12.03.2013 US 61/777,813;

12.03.2013 US 61/777,851;

12.03.2013 US 61/777,895

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2016 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 12.05.2015

(86) Заявка РСТ:

US 2013/064479 (11.10.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2014/059238 (17.04.2014)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

АЙСИС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ИНК (US)

(72) Автор(ы):

МАКЛЕОД Роберт А. (US),**КИМ Янсу (US),****ЧЖОУ Тяньюань (US),****ФРЕЙЕР Сюзан М. (US),****СЕТ Пунит П. (US),****СУЭЙЗИ Эрик (US),****МОНЬЯ Бретт П. (US)**

(54) Модулирование экспрессии рецептора андрогенов

(57) Формула изобретения

1. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 12-179.

2. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеоснований, содержащую по меньшей мере 8 смежных нуклеоснований любой из последовательностей нуклеоснований SEQ ID NO: 35, 39, 43, 124, 150, 155, 169 или 175.

3. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах нуклеотидов 2957-2972, 3079-3094, 3099-3114, 3109-3124, 3113-3128, 3120-3135, 3133-3148, 3224-3239, 3226-3241, 3351-3366, 3353-3368, 3361-3376, 3388-3403, 3513-3528, 3517-3532, 3519-3534, 3641-3656, 3735-3750, 3764-3779, 3768-3783, 3798-3813, 3799-3814, 3851-3866, 3870-3885, 3874-3889, 3876-3891, 3878-3893, 3884-3899, 3886-3901, 3888-3903, 3901-3916, 3956-3971, 3962-3977, 3964-3979, 3967-3982, 4019-4034, 4038-4053, 4049-4064, 4056-4071, 4059-4074, 4062-4077, 4066-4081, 4070-4085, 4101-4116, 4103-4118, 4105-4120, 4109-4124, 4305-4320, 4405-4420, 4532-

4547, 4534-4549, 4537-4552, 4539-4554, 4555-4570, 4571-4586, 4573-4588, 4578-4593, 4597-4612, 4632-4647, 4655-4670, 4656-4671, 4662-4677, 4699-4714, 4747-4762, 4750-4765, 4752-4767, 4754-4769, 4755-4770, 4769-4784, 4798-4813, 4804-4819, 4807-4822, 4833-4848, 4837-4852, 4839-4854, 4865-4880, 4868-4883, 4872-4887, 4874-4889, 4876-4891, 4887-4902, 4889-4904, 4916-4931, 4918-4933, 4938-4953, 4942-4957, 4944-4959, 4951-4966, 5050-5065, 5052-5067, 5054-5069, 5056-5071, 5060-5075, 5061-5076, 5062-5077, 5133-5148, 5141-5156, 5155-5170, 5265-5280, 5293-5308, 5308-5323, 5392-5407, 5448-5463, 5469-5484, 5481-5496, 5483-5498, 5486-5501, 5488-5503, 5494-5509, 5521-5536, 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-3361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58769, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380, 134971-134986, 102156-102171, 139682-139697, 139762-139777, 139782-139797, 144856-144871, 144938-144953, 148406-148421, 148443-148458, 148520-148535, 181695-181710, 182958-182973 или 183049-183064 SEQ ID NO: 1, где указанный модифицированный олигонуклеотид является по меньшей мере на 90% комплементарным SEQ ID NO: 1.

4. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах нуклеотидов интрона 1 5666-5681, 6222-6237, 6701-6716, 7543-7558, 8471-8486, 8638-8653, 9464-9479, 10217-10232, 10250-10265, 10865-10880, 11197-11212, 11855-11870, 13189-13204, 13321-13336, 13346-13361, 16555-16570, 16793-16808, 16968-16983, 17206-17221, 18865-18880, 29329-29344, 32290-32305, 33315-33330, 39055-39070, 40615-40630, 42017-42032, 56050-56065, 58719-58734, 58720-58739, 58721-58736, 58722-58737, 58723-58738, 58724-58739, 58725-58740, 58750-58769, 58751-58766, 58752-58767, 58753-58768, 58754-58769, 58755-58770, 60902-60917, 67454-67469, 114874-114889, 115272-115287, 115365-115380 или 134971-134986 SEQ ID NO: 1.

5. Соединение по п. 4, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 10-30 связанных нуклеозидов, комплементарных в пределах нуклеотидов интрона 1 8638-8653, 11197-11212, 40615-40630, 58719-58734, 58720-58735 или 58721-58736 SEQ ID NO: 1.

6. Соединение по любому из п.п. 1-4, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный сахар.

7. Соединение по п. 6, где по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-О-метоксиэтильную группу.

8. Соединение по п. 6, где по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

9. Соединение по п. 8, где бициклический сахар содержит группу, выбранную из 4'-СН(СН₃)-О-2', 4'-СН₂-О-2' и 4'-(СН₂)₂-О-2'.

10. Соединение по любому из п.п. 1-4, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

11. Соединение по п. 10, где каждая межнуклеозидная связь антисмыслового олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

12. Соединение по любому из п.п. 1-4, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одно модифицированное нуклеосодержащее основание.

13. Соединение по п. 12, где модифицированное нуклеосодержащее основание представляет собой 5-метилцитозин.

14. Соединение по любому из п.п. 1-4, где модифицированный олигонуклеотид

содержит:

гэп-сегмент, состоящий из связанных дезоксирибонуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом", и где каждый нуклеозид каждого сегмента-"крыла" содержит модифицированный сахар.

15. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеосахаров, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 35, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 9 связанных дезоксирибонуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из трех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; каждый из трех связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" представляет собой связанный этил (сEt)-сахар; четыре связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" представляют собой связанный этил (сEt)-сахар, связанный этил (сEt)-сахар, связанный этил (сEt)-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

16. Соединение, содержащее одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 16 связанных нуклеозидов, имеющих последовательность нуклеосахаров, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 39, или его фармацевтически приемлемую соль, где модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 7 связанных дезоксирибонуклеозидов;

5'-сегмент-"крыло", состоящий из четырех связанных нуклеозидов; и

3'-сегмент-"крыло", состоящий из пяти связанных нуклеозидов;

где гэп-сегмент расположен между 5'-сегментом-"крылом" и 3'-сегментом-"крылом"; четыре связанных нуклеозидов 5'-сегмента-"крыла" представляют собой 2'-О-метоксиэтил-сахар, связанный этил (сEt)-сахар, связанный этил (сEt)-сахар и связанный этил (сEt)-сахар в направлении от 5' к 3'; пять связанных нуклеозидов 3'-сегмента-"крыла" представляют собой связанный этил (сEt)-сахар, связанный этил (сEt)-сахар, связанный этил (сEt)-сахар, 2'-О-метоксиэтил-сахар и 2'-О-метоксиэтил-сахар в направлении от 5' к 3'; каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную связь; и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

17. Соединение по любому из п.п. 1-4, 15 и 16, где модифицированный олигонуклеотид является по меньшей мере на 90% комплементарным нуклеиновой кислоте, кодирующей рецептор андрогенов.

18. Соединение по п. 17, где нуклеиновая кислота, кодирующая рецептор андрогенов, содержит нуклеотидную последовательность любой из SEQ ID NO: 1-8.

19. Композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-18 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

20. Композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-18 и антиандрогенный агент, выбранный из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, TOK001, TAK700 и VT464.

21. Композиция по п. 20, где антиандрогенный агент представляет собой MDV3100.

22. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, имеющему рак, соединения по любому из п.п. 1-18 или композиции по любому из п.п. 19-21, осуществляя тем самым лечение рака у субъекта.

23. Способ по п. 22, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак желудка или рак мочевого пузыря.

24. Способ по п. 22, где рак представляет собой резистентный к кастрации рак предстательной железы.

25. Способ по п. 24, где резистентный к кастрации рак предстательной железы является резистентным к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, ТОК001, ТАК700 и VT464.

26. Антисмысловое соединение по любому из п.п. 1-18 или композиция по любому из п.п. 19-21 для применения в лечении рака.

27. Соединение или композиция по п. 26, где рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак желудка или рак мочевого пузыря.

28. Соединение или композиция по п. 27, где рак представляет собой резистентный к кастрации рак предстательной железы.

29. Соединение или композиция по п. 28, где резистентный к кастрации рак предстательной железы является резистентным к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, ТОК001, ТАК700 и VT464.

30. Способ ингибирования роста или пролиферации клетки рака предстательной железы, резистентной к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, ТОК001, ТАК700 и VT464, включающий приведение клетки рака предстательной железы в контакт с антисмысловым соединением, направленно воздействующим на рецептор андрогенов (AR) человека выше 3'-конца экзона 3.

31. Способ по п. 30, где агент представляет собой MDV3100.

32. Способ лечения рака предстательной железы, резистентного к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, ТОК001, ТАК700 и VT464, у субъекта, включающий введение субъекту антисмыслового соединения, направленно воздействующего на рецептор андрогенов (AR) человека выше 3'-конца экзона 3.

33. Способ по п. 32, где у субъекта диагностирован рак предстательной железы, резистентный к антиандрогенному агенту, выбранному из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, ТОК001, ТАК700 и VT464.

34. Способ лечения рака предстательной железы у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту антисмыслового соединения по любому из п.п. 1-18 или композиции по любому из п.п. 19-21 и антиандрогенного агента.

35. Способ по п. 34, где антиандрогенный агент выбран из MDV3100, ARN-059, ODM-201, абиратерона, ТОК001, ТАК700 и VT464.

36. Способ по п. 34 или 35, где антисмысловое соединение и антиандрогенный агент в комбинации оказывают синергетическое действие для ингибирования роста или пролиферации клетки рака предстательной железы.

37. Способ по п. 34, где клетку рака предстательной железы приводят в контакт с некоторым количеством антисмыслового соединения и некоторым количеством антиандрогенного агента, которые, каждое или оба, в комбинации меньше, чем количество либо антисмыслового соединения, либо антиандрогенного агента, взятого отдельно, являются эффективными в ингибировании роста или пролиферации указанной клетки рака предстательной железы.

38. Способ ингибирования роста или пролиферации рецептор андрогенов (AR)-позитивной клетки рака молочной железы, включающий приведение клетки рака молочной железы в контакт с антисмысловым соединением, направленно воздействующим на рецептор андрогенов (AR) человека, при котором ингибируется рост или пролиферация клетки рака молочной железы.

39. Способ по любому из п.п. 30-38, где антисмысловое соединение представляет собой соединение по любому из п.п. 1-18 или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Способ по любому из п.п. 30-38, где антисмысловое соединение представляет собой соединение по п. 15 или 16 или его фармацевтически приемлемую соль.

R U 2 0 1 5 1 1 1 6 7 2 A

R U 2 0 1 5 1 1 1 6 7 2 A