



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006126643/13, 23.12.2004

(30) Конвенционный приоритет:

23.12.2003 DK PA 2003 01929

23.12.2003 US 60/532,844

31.03.2004 DK PA 2004 00517

31.03.2004 US 60/558,392

07.07.2004 DK PA 2004 01069

07.07.2004 US 60/586,340

22.10.2004 DK PA 2004 01629

22.10.2004 US 60/621,594

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2008 Бюл. № 3

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
24.07.2006

(86) Заявка РСТ:

DK 2004/000917 (23.12.2004)

(87) Публикация РСТ:

WO 2005/061710 (07.07.2005)

Адрес для переписки:

129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513

(71) Заявитель(и):

САНТАРИС ФАРМА А/С (DK)

(72) Автор(ы):

ФРЕДЕН Мириам (DK),

ХАНСЕН Йенс Бо (DK),

ЕРУМ Хенрик (DK),

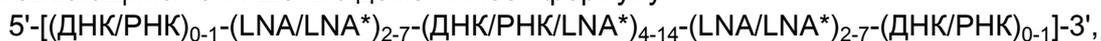
ВЕСТЕРГОР Майкен (DK),

ТРУ Шарлот Альбэк (DK)

(54) ОЛИГОМЕРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ BCL-2

(57) Формула изобретения

1. Олигомерное соединение, имеющее длину 10-30 нуклеиновых оснований и содержащее мишень-связывающий домен, который специфически гибридизуется с областью от положения основания 1459 (5') до 1476 (3') мРНК человеческого Bcl-2 (HUMBcl2A (номер доступа M13994) в базе данных GenBank), где указанный связывающийся с мишенью домен имеет формулу



где LNA означает нуклеотид LNA, LNA* означает нуклеотидный аналог LNA; и

указанный мишень-связывающий домен содержит, по меньшей мере, два нуклеотида LNA или нуклеотидных аналога LNA, связанных фосфортиоатной группой (-O-P(O,S)-O-).

2. Соединение по п.1, где, по меньшей мере, 70% нуклеотидных связей в указанном мишень-связывающем домене представляют собой фосфортиоатные группы (-O-P(O,S)-O-).

3. Соединение по п.2, где все нуклеотидные связи в олигомерном соединении представляют собой фосфортиоатные группы.

4. Соединение по п.1, где 10-50% нуклеиновых оснований в мишень-связывающем

домене представляют собой нуклеиновые основания LNA нуклеотидов.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где указанный мишень-связывающий домен имеет формулу 5'-[LNA₂₋₇-(ДНК)₄₋₁₄-LNA₂₋₇-(ДНК/РНК)]-3'.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где указанный мишень-связывающий домен имеет формулу 5'-[(ДНК/РНК)-LNA₂₋₇-(ДНК)₄₋₁₄-LNA₂₋₇-(ДНК/РНК)]-3'.

7. Соединение по любому из пп. 1-4, где указанный мишень-связывающий домен имеет формулу 5'-[(ДНК/РНК)-LNA₂₋₇-(ДНК)₄₋₁₄-LNA₂₋₇]-3'.

8. Соединение по любому из пп. 1-4, где указанный мишень-связывающий домен имеет формулу 5'-[LNA₂₋₇-(ДНК)₄₋₁₄-LNA₂₋₇]-3'.

9. Соединение по любому из пп. 1-4, где 10-100% нуклеиновых оснований в мишень-связывающем домене представляют собой нуклеиновые основания нуклеотидного аналога LNA (LNA*).

10. Соединение по любому из пп. 1-4, где указанный мишень-связывающий домен комплементарен части области от положения основания 1459 (5') до 1476 (3') мРНК человеческого Bcl-2 (HUMBcl2A (номер доступа M13994) в базе данных GenBank), с которой он специфически гибридизуется, возможно, за исключением до 2 некомплементарных нуклеиновых оснований.

11. Соединение по п.10, где указанный мишень-связывающий домен комплементарен части области от положения основания 1459 (5') до 1476 (3') мРНК человеческого Bcl-2 (HUMBcl2A (номер доступа M13994) в базе данных GenBank), с которой он специфически гибридизуется.

12. Соединение по п.11, где указанный мишень-связывающий домен выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 35, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 и 52.

13. Соединение по п.12, где указанный мишень-связывающий домен представляет собой SEQ ID NO:8.

14. Соединение по п.13, где указанный мишень-связывающий домен представляет собой SEQ ID NO:35.

15. Соединение по п.10, где указанный мишень-связывающий домен комплементарен части области от положения основания 1459 (5') до 1476 (3') мРНК человеческого Bcl-2 (HUMBcl2A (номер доступа M13994) в базе данных GenBank), с которой он специфически гибридизуется, за исключением 1-2 некомплементарных нуклеиновых оснований.

16. Соединение по п.15, где указанный мишень-связывающий домен содержит подпоследовательность CCCAXCGT, где X не является G (гуанином).

17. Соединение по п.16, где указанный мишень-связывающий домен выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 53, 54 и 55.

18. Соединение по п.17, где указанным мишень-связывающим доменом является SEQ ID NO:15.

19. Соединение по п.17, где указанным мишень-связывающим доменом является SEQ ID NO:29.

20. Конъюгат, содержащий олигомерное соединение по любому из пп.1-19, и, по меньшей мере, один не-нуклеотидный/не-полинуклеотидный фрагмент, ковалентно связанный с указанным соединением.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из пп.1-19 или конъюгат по п.20 и фармацевтически приемлемый носитель.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, которая содержит дополнительный агент, выбранный из группы, состоящей из химиотерапевтических соединений, противовоспалительных соединений, противовирусных соединений, цитостатических соединений, антиангиогенных соединений, антипролиферативных соединений, про-апоптотических соединений, модуляторов передачи сигнала и ингибиторов киназы.

23. Олигомерное соединение по любому из пп.1-19 или конъюгат по п.20, применяемые в качестве лекарственного средства.

24. Применение олигомерного соединения по любому из пп.1-19 или конъюгата по п.20 для получения лекарственного средства для лечения ракового заболевания.

25. Комплекс, содержащий соединение, гибридизованное с рибонуклеиновой кислотой,

кодирующей человеческий белок Vcl-2, где указанным соединением является олигомерное соединение по любому из пп.1-19 или конъюгат по п.20.

RU 2 0 0 6 1 2 6 6 4 3 A

RU 2 0 0 6 1 2 6 6 4 3 A