(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118786133 A
(43)申请公布日 2024.10.15

(21)申请号 202280066569.0
(22)申请日 2022.09.30
(30)优先权数据
63/251,562 2021.10.01 US
63/287,960 2021.12.09 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/077389 2022.09.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/056446 EN 2023.04.06
(71)申请人 阿达尔克斯制药有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 李砾 朱瑞 周智清
金伯利·富尔茨
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 张珊珊 韩晓帆
(51)Int.Cl.
C07H 21/02(2006.01)
A61K 31/712(2006.01)
A61K 31/713(2006.01)
A61K 31/7125(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
C12N 15/113(2010.01)

权利要求书5页 说明书70页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

血管紧张素原调节组合物及其使用方法

(57)摘要

本公开内容的一些方面提供了用于调节血管紧张素原(AGT)的表达或活性的化合物、组合物和方法。在一些方面中,本公开内容的化合物、组合物和方法可用于降低细胞或动物中AGT mRNA的表达。在一些方面中,本公开内容的化合物、组合物和方法可用于降低细胞或动物中AGT蛋白的表达。

CN 118786133 A

1.化合物,其包含长度为14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸,其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个连续核碱基的核碱基序列。

2.化合物,其包含长度为14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸,其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。

3.化合物,其包含这样的经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166的核碱基序列中任一者的核碱基序列。

4.权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述经修饰寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1或3的核碱基序列至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互补。

5.权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中所述经修饰寡核苷酸包含至少一个选自经修饰核苷间键联、经修饰糖和经修饰核碱基的修饰。

6.权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中所述化合物是双链的。

7.化合物,其包含:长度为14至23个连接的核苷的第一经修饰寡核苷酸,其具有包含SEQ ID NO:10至166和167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和长度为14至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。

8.化合物,其包含:长度为14至23个连接的核苷的第一经修饰寡核苷酸,其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为14至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。

9.化合物,其包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。

10.权利要求7至9中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸的核碱基序列在其长度上与SEQ ID NO:1或3的核碱基序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互补性或同一性。

11.权利要求7至10中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1或3的核碱基序列的区域具有至少1个、至少2个、至少3个错配,所述区域与所述第一经修饰寡核苷酸的长度相同。

12.权利要求7至11中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸与所述第二经修饰寡核苷酸之间的互补区的长度为14至23个连接的核苷。

13.权利要求7至11中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸与所述第二经修饰寡核苷酸之间的互补区的长度为19至23个连接的核苷。

14.权利要求7至11中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸与所述第二经修饰寡核苷酸之间的互补区的长度为21至23个连接的核苷。

15.权利要求7至11中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸与所述第二经修饰寡核苷酸完全互补。

16.权利要求7至15中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸包含至少一个选自经修饰核苷间键联、经修饰糖和经修饰核碱基的修饰。

17.权利要求7至16中任一项所述的化合物,其中所述第二经修饰寡核苷酸包含至少一个选自经修饰核苷间键联、经修饰糖和经修饰核碱基的修饰。

18.权利要求5、16和17中任一项所述的化合物,其中所述经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联或甲基磷酸酯核苷间键联。

19.权利要求18所述的化合物,其中所述硫代磷酸酯核苷间键联或甲基磷酸酯核苷间键联在所述第一经修饰寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸的3'端或者在所述第一经修饰寡核苷酸的5'端。

20.权利要求5、16和17中任一项所述的化合物,其中所述经修饰糖包含选自卤素、烷氧基和双环糖的修饰。

21.权利要求20所述的化合物,其中所述经修饰糖包含2'-F修饰。

22.权利要求20所述的化合物,其中所述经修饰糖包含2'-OMe修饰。

23.权利要求7至15中任一项所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸的每个核苷包含经修饰糖。

24.权利要求7至15中任一项所述的化合物,其中所述第二经修饰寡核苷酸的每个核苷包含经修饰糖。

25.权利要求23或24所述的化合物,其中所述经修饰糖包含选自以下的修饰:卤素、烷氧基和双环糖、或者其组合。

26.权利要求25所述的化合物,其中所述经修饰糖包含选自以下的修饰·LNA、cEt、2'-MOE、2'-F、2'-OMe和2'-脱氧、或者其组合。

27.权利要求23所述的化合物,其中所述第一经修饰寡核苷酸包含不多于十个2'-F糖修饰。

28.权利要求24所述的化合物,其中所述第二经修饰寡核苷酸包含不多于五个2'-F糖修饰。

29.前述权利要求中任一项所述的化合物,其包含缀合基团。

30.权利要求29所述的化合物,其中所述缀合基团与所述经修饰寡核苷酸的5'末端连接。

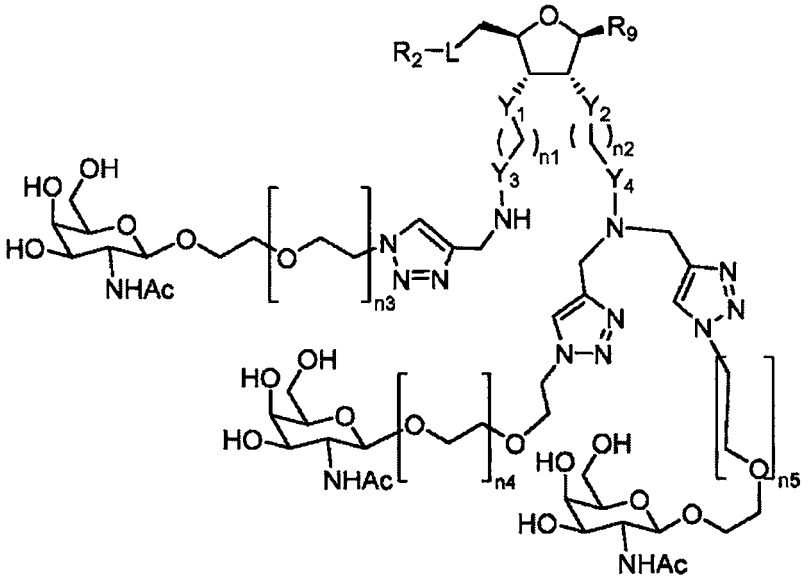
31.权利要求29或30所述的化合物,其中所述缀合基团包含靶向部分。

32.权利要求31所述的化合物,其中所述靶向部分包含一个或更多个GalNAc。

33.权利要求32所述的化合物,其中所述经修饰寡核苷酸是所述第二经修饰寡核苷酸。

34.权利要求32或33所述的化合物,其中所述一个或更多个GalNAc与所述经修饰寡核苷酸的5'核苷的核糖基环的2'或3'位连接。

35.权利要求34所述的化合物,其中所述5'核苷具有下式:



式 X,

其中:

R^9是H、腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶,或者是各自包含保护基(PG)的腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶、经修饰核碱基、任选经取代的烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的碳环基、任选经取代的杂环基或核碱基电子等排体;

L是键、磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、三唑、四唑、酰胺、反酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或杂烷基;

R^2是该寡核苷酸序列;

Y_1是O、CH_2、CH_2O或任选经取代的NH;

Y_2是O、CH_2、CH_2O或任选经取代的NH;

Y_3是CO、SO_2、P(O)O、CH_2-O-C(O)、CH_2-NH-C(O)、CH_2-NH-SO_2或CH_2;

Y_4是CO、SO_2、P(O)O、CH_2-O-C(O)、CH_2-NH-C(O)、CH_2-NH-SO_2或CH_2;

n_2是0、1、2、3、4、5或6;并且

n_1、n_3、n_4和n_5各自独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

36.权利要求34所述的化合物,其中所述5'核苷选自式I至VIII中的任一者,并且其中R'是S且R是除所述5'核苷之外的所述经修饰寡核苷酸的部分。

37.权利要求34所述的化合物,其中所述5'核苷选自式I至VIII中的任一者,并且其中R'是O且R是除所述5'核苷之外的所述经修饰寡核苷酸的部分。

38.化合物,其包含:第一经修饰寡核苷酸,其选自以下中的任一者:Ref ID NO:IA0297,IA0300,IA0301,IA0304,IA0305,IA0335-338,IA0343-359,IA0431-432,IA0435,IA440-446,IA0727-728,IA0500-501,和IA0868;和长度为14至21个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其与所述第一经修饰寡核苷酸完全互补。

39.化合物,其包含选自Ref ID NO:IA0443和IA0445的第一经修饰寡核苷酸,和选自Ref ID NO:IS0505和IS0509的第二经修饰寡核苷酸。

40.权利要求1至39中任一项所述的化合物,其中所述化合物为可药用盐形式。

41.权利要求40所述的化合物,其中所述可药用盐是钠盐。

42.权利要求40所述的化合物,其中所述可药用盐是钾盐。

43.组合物,其包含权利要求1至42中任一项所述化合物以及可药用载体。

44.包含前述权利要求中任一项所述化合物的组合物,其用于治疗。

45.在个体中治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、障碍或病症的方法,其包括向所述个体施用靶向AGT的化合物,从而治疗、预防或改善所述疾病、障碍或病症。

46.向个体施用权利要求1至42中任一项所述化合物或者权利要求43或44所述组合物的方法。

47.权利要求45或46所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症为RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

48.权利要求45至47中任一项所述的方法,其中所述化合物的施用抑制或减轻或改善RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

49.抑制细胞中AGT表达的方法,其包括使所述细胞与靶向AGT的化合物接触,从而抑制所述细胞中AGT的表达。

50.权利要求49所述的方法,其中所述细胞在个体的肝中。

51.权利要求50所述的方法,其中所述个体患有以下或者处于患有以下的风险之中:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

52.在个体中减轻或抑制RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害的方法,其包括向所述个体施用靶向AGT的化合物,从而在所述个体中减轻或抑制RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

53.权利要求52所述的方法,其中所述个体患有以下或者处于患有以下的风险之中:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

54.权利要求45至53中任一项所述的方法,其中所述化合物是靶向AGT的化合物。

55.权利要求45至54中任一项所述的方法,其中所述化合物是权利要求1至42中任一项所述化合物或者权利要求43或44所述组合物。

56.权利要求55所述的方法,其中所述化合物或组合物肠胃外施用。

57.靶向AGT的化合物用于治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、障碍或病症的用途。

58.权利要求57所述的用途,其中所述疾病、障碍或病症是RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

59.权利要求57或58所述的用途,其中所述化合物是靶向AGT的化合物。

60.权利要求57至59中任一项所述的用途,其中所述化合物是权利要求1至42中任一项所述化合物或者权利要求43或44所述组合物。

61.靶向AGT的化合物在制备用于治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、障碍或病症的药物中的用途。

62.权利要求61所述的用途,其中所述疾病是RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

63.权利要求61或62所述的用途,其中所述化合物是靶向AGT的化合物。

64.权利要求61至63中任一项所述的用途,其中所述化合物是权利要求1至42中任一项所述化合物或者权利要求43或44所述组合物。

65.前述权利要求中任一项所述的方法或用途,其中所述化合物或组合物约每三个月一次至约每年一次施用于个体。

66.前述权利要求中任一项所述的方法或用途,其中所述化合物或组合物约每三个月一次、约每六个月一次或约每年一次施用于个体。

血管紧张素原调节组合物及其使用方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2021年10月1日提交的美国临时申请No.63/251,562和于2021年12月9日提交的美国临时申请No.63/287,960的权益。每个现有申请的公开内容均被认为是本申请的公开内容的一部分,并通过引用整体并入本申请的公开内容。

背景技术

[0002] 血管紧张素原(angiotensinogen,AGT)(也称为SERPINA8)是丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin)家族的成员。所编码的蛋白质是血管紧张素原前体,其在肝中大量表达并被酶肾素切割以响应于降低的血压。产物(血管紧张素I)随后被血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme,ACE)切割以产生具有生理活性的血管紧张素II。血管紧张素II是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)的活性肽。血管紧张素II与受体相互作用以介导血管收缩、口渴、加压素和醛固酮的释放、肾钠重吸收、纤维化、炎症、血管形成、血管老化和动脉粥样硬化。醛固酮的释放使得肾对钠和水的重吸收提高,导致体内流体体积增加,其进而可使血压提高。因此,RAAS途径的过度刺激或活性可导致高血压(high blood pressure)。高水平的血管紧张素II与慢性高血压(系统性动脉高血压、原发性高血压或高血压(hypertension))、肾衰竭和心脏纤维化相关。

[0003] 高血压是心血管疾病(CVD(cardiovascular disease);包括冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动和外周动脉疾病)、慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)和认知损害的最常见的风险因素,并且是全世界全因死亡和残疾的主要单一促成因素(Forouzanfar et al.,Lancet,2016,388:1659-1724)。世界卫生组织(World Health Organization)估计,全世界有12.8亿30至79岁的成年人患有高血压。小于一半的该群体得到了诊断和治疗,并且其中仅约20%能够通过药物治疗、饮食和生活方式改变控制其高血压。

[0004] 美国心脏协会(American Heart Association)将顽固性高血压定义为不受控血压(blood pressure,BP)≥130/80mmHg,尽管同时使用3种抗高血压药物类型,包括钙通道阻滞剂、肾素-血管紧张素系统阻滞剂和噻嗪类利尿剂,优选氯噻酮。顽固性高血压还可被定义为用≥4类抗高血压药物进行治疗,无论BP如何。估计在经治疗的群体中,顽固性高血压的全球患病率为约14.7%。目前批准用于治疗高血压的治疗具有显著的局限性。药物(例如ACE抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂)是高血压的主要治疗。这样的药物其抑制RAAS途径的能力有限,并且在某些患者群体中具有相当大的不良作用和禁忌症(Momoniat et al., Cleveland Clinic Journal of Medicine,2019,86:601-607)。

[0005] 因素(例如年龄增长和肥胖)使个体倾向于处于顽固性高血压的风险。在老龄化和越来越多的超重群体以及缺乏有效治疗的情况下,预期高血压、顽固性高血压和相关疾病的患病率将继续上升。因此,需要找到RAAS相关疾病的有效治疗。

发明概述

[0006] 本公开内容提供了用于调节AGT的表达或活性的化合物、组合物和方法。在某些实

施方案中,所述化合物、组合物和方法可用于降低细胞或动物中AGT mRNA的表达。在某些实施方案中,所述化合物、组合物和方法可用于降低细胞或动物中AGT蛋白的量。

[0007] 在某些实施方案中,动物患有RAAS相关疾病、障碍或病症。在某些实施方案中,疾病、障碍或病症是高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。本文中提供的某些化合物、组合物和方法旨在在动物中减轻RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,本文中提供的化合物和组合物是高效和可耐受的并且抑制AGT表达,其可用于治疗、预防、改善以下或者减慢以下的进展:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

[0008] 在某些实施方案中,所述化合物和组合物包含一种或更多种对提高效力有效的特征。在某些实施方案中,所述化合物和组合物包含一种或更多种对提高耐受性有效的特征。在某些实施方案中,所述化合物和组合物包含一种或更多种对将所述化合物或组合物靶向细胞或组织有效的特征。在某些实施方案中,所述化合物和组合物比所公开的公开化合物更高效、具有更长的作用持续时间或具有更高的治疗价值。

发明详述

[0009] 应当理解,上文发明内容和以下具体实施方式二者仅是示例性和解释性的,并且不对所要求保护的实施方案构成限制。本文中使用的章节标题仅出于组织目的,并且不应理被解释为限制所述主题。

[0010] 本申请中引用的所有文件或文件的一部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、论文以及GenBank、NCBI和其他序列参考记录,在此通过引用本文中所讨论文件的一部分,以及以其截至本申请提交之日的整体明确地并入。

[0011] 应当理解,本文中包含的每个SEQ ID NO中所示的序列是独立于糖部分、核苷间键联或核碱基的任何修饰的,即使在上下文中以经修饰化合物示出的情况下。因此,由SEQ ID NO限定的化合物可独立地包含对糖部分、核苷间键联或核碱基中的一个或更多个修饰。通过化合物编号(Compound Number)或Ref ID NO引用的寡聚化合物表示核碱基序列、化学修饰和基序的组合。

[0012] 在此,除非另有明确说明,否则单数的使用包括复数。例如,本文中使用的没有数量词修饰的名词是指一个/种或多于一个/种(即,至少一个/种)的语法对象。举例来说,“要素”意指一个要素或多于一个要素,例如多个要素。除非另有说明,否则本文中使用的“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括/包含”以及其他形式(例如其变化形式)的使用不是限制性的,并且可与短语“包括但不限于”互换使用。

定义

[0013] 除非另有说明,否则下列术语具有以下含义:

[0014] “血管紧张素原”可与术语“AGT”互换使用,是指AGT的任何核酸或蛋白质。AGT的示例性核苷酸和氨基酸序列可见于例如GenBank登录No.NM_000029.4(以SEQ ID NO:1并入本

文)、NC_000001.11的第230702523至230745583位核苷酸的互补序列(以SEQ ID NO:2并入本文)、NM_001382817.3(以SEQ ID NO:3并入本文)以及NG_008836.2的第5469至17068位核苷酸(以SEQ ID NO:4并入本文)。AGT序列的另外的实例可通过公开可用的数据库(例如,GenBank、UniProt和OMIM)容易地获得。关于AGT的另外的信息可见于例如ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=AGT。本文中使用的AGT还指AGT基因的变异,包括SNP数据库中提供的变体。已鉴定了AGT基因中的许多序列变异,并且可见于例如NCBI dbSNP和UniProt(参见例如,ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=AGT)。"AGT mRNA"意指编码AGT蛋白的mRNA。AGT可以以大写字母或小写字母表示。

[0015] "AGT特异性抑制剂"是指能够在分子水平上特异性抑制AGT RNA和/或AGT蛋白表达或活性的任何药剂。例如,AGT特异性抑制剂包括核酸(包括寡核苷酸化合物)、肽、抗体、小分子以及其他能够抑制AGT RNA和/或AGT蛋白的表达的药剂。

[0016] "2'-O-甲氧基乙基"或"2'-MOE"意指2'-O$(CH_2)_2$-OCH_3修饰。经2'-O-甲氧基乙基修饰的糖是用2'-O$(CH_2)_2$-OCH_3代替核糖基环的2'-OH基团的经修饰糖。

[0017] "5'起始位点"意指与反义寡核苷酸的最3'-核苷对齐的靶核酸或区域的核苷酸。

[0018] "3'终止位点"意指与反义寡核苷酸的最5'-核苷对齐的靶核酸或区域的核苷酸。

[0019] "大约/约"意指在值的±10%内。例如,如果表述"化合物实现了约70%的AGT抑制",则意味着AGT水平在60%至80%的范围内抑制。当"约"存在在一系列数字或范围之前时,应理解"大约/约"可修饰该系列或范围中的每个数字。

[0020] "施用"及其变化形式是指将本文中提供的化合物或组合物引入至个体以实现其预期功能的途径。例如,可使用的施用途径包括但不限于肠胃外施用,例如皮下、静脉内或者肌肉注射或输注。

[0021] "改善"是指相关疾病、障碍或病症的至少一种指标、体征或症状的改善或减轻。在某些实施方案中,改善包括延迟或减慢病症或疾病的一种或更多种指标的进展或严重程度。指标的进展或严重程度可通过本领域技术人员已知的主观或客观测量来确定。

[0022] "动物"是指人或非人动物,包括但不限于小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪和非人灵长类,包括但不限于猴和黑猩猩。

[0023] "反义寡核苷酸"或"反义链"意指包含与靶核酸(例如,AGT RNA或其区域)互补的区域的寡核苷酸。

[0024] 关于寡核苷酸的"互补性"意指当两个核碱基序列以相反方向对齐时,这样的寡核苷酸或者其一个或更多个区域的核碱基序列与另一个寡核苷酸或核酸或者其一个或更多个区域的核碱基序列互补。除非另有说明,否则本文中所述的互补核碱基仅限于以下配对:腺嘌呤(A)和胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)和尿嘧啶(U)以及胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)。互补寡核苷酸和/或核酸不需要在每个核苷处具有核碱基互补性,并且可包含一个或更多个核碱基错配。相比之下,关于寡核苷酸的"完全互补"或"100%互补"意指这样的寡核苷酸在没有任何核碱基错配的情况下在每个核苷处均具有核碱基匹配。

[0025] "组合物"或"药物组合物"意指适合于施用于个体的物质的混合物。例如,组合物可包含一种或更多种化合物或其盐以及无菌水溶液。

[0026] "共施用"意指以任何方式施用两种或更多种化合物,其中两种化合物的药理作用均在患者中显现。共施用不要求两种化合物以单一药物组合物、相同剂型、通过相同施用途

径或同时施用。两种化合物的作用不需要其同时显现。作用仅需要在一段时间内重叠,并且不需要共延长。共施用包括一种或更多种化合物的平行或顺序施用。

[0027] “缀合基团”意指与寡核苷酸连接的原子团。缀合基团任选通过缀合接头与寡核苷酸连接。例如缀合基团可改变其所并入的化合物的分布、靶向或半衰期。缀合基团包括靶向部分。

[0028] “缀合接头”意指包含至少一个将连接部分与寡核苷酸连接的键的原子团。

[0029] 关于寡核苷酸的“同一性”意指这样的寡核苷酸或者其一个或更多个区域的核碱基序列与另一个寡核苷酸或核酸或者其一个或更多个区域的核碱基序列匹配。一个寡核苷酸与另一个寡核苷酸或核酸的同一性不需要每个核碱基都匹配,并且可包含一个或更多个不同的核碱基。相比之下,关于寡核苷酸的“完全相同”或“100%同一性”意指这样的寡核苷酸在其长度上的每个相对位置处与其他寡核苷酸或核酸具有相同的核碱基。

[0030] “个体”意指选择用于处理或治疗的人或非人动物。

[0031] 关于靶核酸或蛋白质的“抑制表达或活性”意指相对于未经处理或对照样品中的表达或活性,降低或阻断这样的靶标的表达或活性,并且不一定表示表达或活性的完全消除。

[0032] 本文中使用的,术语“核苷间键联”是寡核苷酸中相邻核苷之间的共价键联。本文中使用的,“经修饰核苷间键联”意指除磷酸二酯核苷间键联之外的任何核苷间键联。“硫代磷酸酯核苷间键联”是这样的经修饰核苷间键联,其中磷酸二酯核苷间键联的一个非桥接氧原子被硫原子代替。

[0033] 具有手性中心的代表性核苷间键联包括但不限于烷基膦酸酯和硫代磷酸酯。包含具有手性中心的核苷间键联的经修饰寡核苷酸可被制备为包含立体无规核苷间键联的经修饰寡核苷酸群,或者制备为包含特定立体化学构型的硫代磷酸酯键联的经修饰寡核苷酸群,如下文进一步描述。除非另有说明,否则本文中所述的经修饰寡核苷酸的手性核苷间键联可以是立体无规的或特定的立体化学构型。

[0034] 本公开内容的化合物还可在构成这样的化合物的一个或更多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,所述化合物可用放射性同位素(例如如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C))进行放射性标记。本发明化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,均涵盖在本公开内容的范围内。

[0035] 术语“同位素变体”是指在构成治疗剂的一个或更多个原子处包含非天然比例同位素的这样的治疗剂(例如,本文中公开的化合物和/或经修饰寡核苷酸)。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”包含非天然比例的一种或更多种同位素,包括但不限于氢(H)、氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”包含非天然比例的一种或更多种同位素,包括但不限于氢(H)、氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18

(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。

[0036] 应当理解,在治疗剂(例如,本文中公开的化合物和/或经修饰寡核苷酸)中,根据技术人员的判断在可行的情况下,例如任何氢都可以是^{2}H,或例如任何碳都可以是^{13}C,或者例如任何氮都可以是^{15}N,或者例如任何氧都可以是^{18}O。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”包含非天然比例的氘(D)。

[0037] “错配”或“非互补”意指当第一寡核苷酸/核酸和第二寡核苷酸/核酸以反平行方向对齐时,第一寡核苷酸或核酸的核碱基与第二寡核苷酸或核酸的相应核碱基是非互补的。例如,核碱基,包括但不限于通用核碱基、肌苷和次黄嘌呤,能够与至少一个核碱基杂交,但仍与其所杂交的核碱基错配或非互补。作为另一个实例,当第一寡核苷酸和第二寡核苷酸以反平行方向对齐时,不能与第二寡核苷酸/核酸的相应核碱基杂交的第一寡核苷酸/核酸的核碱基是错配或非互补核碱基。

[0038] “经修饰寡核苷酸”意指其中至少一个糖、核碱基或核苷间键联被修饰的寡核苷酸。

[0039] “调节”是指改变或调节细胞、组织、器官或生物体的特征。例如,调节AGT RNA可意指提高或降低细胞、组织、器官或生物体中AGT RNA和/或AGT蛋白的水平。“调节剂”影响细胞、组织、器官或有机体中的变化。例如,AGT化合物可以是减少细胞、组织、器官或生物体中AGT RNA和/或AGT蛋白之量的调节剂。

[0040] “基序”意指寡核苷酸中未经修饰和经修饰的糖部分、核碱基和/或核苷间键联的模式。

[0041] “核酸”是指由单体核苷酸构成的分子。核酸包括但不限于核糖核酸(ribonucleic acid,RNA)、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)、单链核酸和双链核酸。

[0042] “核碱基”意指能够与另一核酸的碱基配对的杂环部分。本文中使用的“天然存在的核碱基”是腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)和鸟嘌呤(G)。“经修饰核碱基”是经化学修饰的天然存在的核碱基。“通用碱基”或“通用核碱基”是除天然存在的核碱基和经修饰核碱基之外的核碱基,并且能够与任何核碱基配对。

[0043] “核碱基序列”意指独立于任何糖或核苷间键联的核酸或寡核苷酸中的连续核碱基的顺序。

[0044] “核苷”意指包含核碱基和糖部分的化合物。核碱基和糖部分各自独立地是未经修饰或经修饰的。“经修饰核苷”意指包含经修饰核碱基和/或经修饰糖部分的核苷。经修饰核苷包括缺乏核碱基的无碱基核苷。

[0045] “寡聚化合物”意指包含一个或更多个寡核苷酸和任选的一个或更多个另外的特征(例如缀合基团或末端基团)的化合物。寡聚化合物的实例包括单链和双链化合物,例如寡核苷酸、反义寡核苷酸、干扰RNA化合物(interfering RNA compound)(RNAi化合物)、microRNA靶向寡核苷酸、基于占位的化合物(例如,mRNA加工或翻译阻断化合物和剪接化合物)。RNAi化合物包括双链化合物(例如,短干扰RNA(short-interfering RNA,siRNA)和双链RNA(double-stranded RNA,dsRNA))和单链化合物(例如,单链siRNA(single-stranded siRNA,ssRNA)、单链RNAi(single-stranded RNAi,ssRNAi)、短发夹RNA(short hairpin

RNA,shRNA)和microRNA模拟物),其至少部分地通过RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex,RISC)途径发挥作用,从而导致经由称为RNA干扰(RNA interference,RNAi)的过程对靶核酸的序列特异性降解和/或螯合(sequestration)。术语“RNAi化合物”意指等同于用于描述能够介导序列特异性RNA干扰的核酸化合物的其他术语,例如干扰RNA(iRNA)、iRNA剂、RNAi剂、短干扰寡核苷酸、短干扰核酸、短干扰经修饰寡核苷酸、经化学修饰的siRNA等。另外,术语“RNAi”意指等同于用于描述序列特异性RNA干扰的其他术语。

[0046] “寡核苷酸”意指彼此独立的连接的核苷的聚合物,所述核苷各自可以是经修饰或未经修饰的。

[0047] 术语“寡聚双链体”意指由两个具有互补核碱基序列的寡聚化合物形成的双链体。寡聚双链体的每个寡聚化合物可被称为“双链寡聚化合物”。寡聚双链体的每个寡聚化合物的寡核苷酸可包括非互补的突出核苷。在一些实施方案中,术语“双链寡聚化合物”和“经修饰寡核苷酸”可互换使用。在另一些实施方案中,术语“寡聚双链体”和“化合物”可互换使用。

[0048] “肠胃外施用”意指通过注射或输注施用。肠胃外施用包括皮下施用、静脉内施用、肌内施用、动脉内施用、腹膜内施用或颅内施用,例如鞘内或脑室内施用。

[0049] “可药用的载体或稀释剂”意指适用于向个体施用的任何物质。在某些实施方案中,可药用的载体或稀释剂有助于将化合物施用于个体并被个体吸收,并且可包含在本公开内容的组合物中,而不会对患者产生显著的不良毒理学作用。可药用赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、正常盐水溶液等。例如,可药用载体可以是无菌水溶液,例如PBS或注射用水。本领域技术人员将认识到另一些药物赋形剂可用于本公开内容。

[0050] “可药用盐”意指化合物(例如寡聚化合物或寡核苷酸)的生理学和药理学上可接受的盐,即保留母体化合物的期望的生物活性且不会对其产生不期望的毒理作用的盐。本文中使用的,可药用盐是本文中提供的化合物的任何盐,所述盐保留了其生物特性,并且无毒或在其他方面期望用于药用。本文中公开的治疗剂的可药用盐包括用相对无毒的酸或碱制备的盐,这取决于见于本文中所述化合物或经修饰寡核苷酸的特定取代基。

[0051] 当本公开内容的化合物包含相对酸性的官能团时,碱加成盐可通过使中性形式的这样的化合物与足量的期望碱(无论是纯的还是在合适的惰性溶剂中)接触来获得。

[0052] 当本公开内容的化合物包含相对碱性的官能团时,酸加成盐可通过使中性形式的这样的化合物与足量的期望酸(无论是纯的还是在合适的惰性溶剂中)接触来获得。

[0053] 因此,本公开内容的化合物可以以盐存在,例如与可药用酸一起存在。这样的盐可来源于本领域公知的多种有机和无机反荷离子。这样的盐包括但不限于:(1)与有机或无机酸形成的酸加成盐,所述酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氨磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、山梨酸、抗坏血酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、苦味酸、肉桂酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、苯甲酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、环己基氨基磺酸、奎宁酸、黏康酸等酸;或者(2)当存在于母体化合物中的酸性质子进行以下(a)或(b)时形成的盐:(a)被金属离子,例如碱金

属离子、碱土金属离子或铝离子,或者碱金属或碱土金属氢氧化物,例如钠、钾、钙、镁、铝、锂、锌和钡氢氧化物、氨代替;(b)与以下配位:有机碱,例如脂族、脂环族或芳香族有机胺,例如氨、甲基胺、二甲基胺、二乙基胺、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙基胺、N-甲基葡糖胺哌嗪、三(羟基甲基)-氨基甲烷、四甲基氢氧化铵等(参见例如,Berge et al.,"Pharmaceutical Salts,"Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。

[0054] 可药用盐还包括(仅作为示例而非限制)钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等,并且当化合物包含碱性官能团时,还包括无毒的有机或无机酸的盐例如氢卤化物,例如盐酸盐和氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、硝酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊基丙酸盐、乙醇酸盐、戊二酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、山梨酸盐、抗坏血酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、苦味酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、邻苯二甲酸盐、月桂酸盐、甲磺酸盐(methanesulfonate)(甲磺酸盐(mesylate))、乙磺酸盐、1,2-乙烷-二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)(苯磺酸盐(besylate))、4-氯苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲苯磺酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸盐、葡庚糖酸盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡糖酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、羟基萘酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、环己基氨基磺酸盐、奎尼酸盐、黏康酸盐等。在一些实施方案中,本文中公开的化合物和经修饰寡核苷酸的可药用盐是钠盐或钾盐。在一些实施方案中,本文中公开的化合物和经修饰寡核苷酸的可药用盐是钠盐。

[0055] 中性形式的化合物优选通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。所述化合物的母体形式在某些物理特性(例如在极性溶剂中的溶解度)中可不同于多种盐形式。在一些实施方案中,本公开内容的化合物包含允许将化合物转化成碱加成盐或酸加成盐的碱性和酸性官能团二者。中性形式的化合物可通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理特性(例如在极性溶剂中的溶解度)中不同于多种盐形式,但是,除非特别指出,否则本文中公开的盐等同于出于本公开内容目的的化合物的母体形式。

[0056] "药剂"意指当施用于个体时提供治疗益处的化合物。

[0057] "硫代磷酸酯键联"意指经修饰磷酸酯键联,其中一个非桥接氧原子被硫原子代替。

[0058] "部分"意指核酸的确定数目的连续(即,连接的)核碱基。在某些实施方案中,部分是靶核酸的确定数目的连续核碱基。在某些实施方案中,部分是寡核苷酸的确定数目的连续核碱基。

[0059] "预防"是指在一段时间内延迟或阻止疾病、障碍或病症的发作、发生或进展。

[0060] "RNA干扰化合物"或"RNAi化合物"意指至少部分地通过RNA诱导的沉默复合物(RISC)途径或Ago2(而不是通过RNA酶H)发挥作用来调节靶核酸和/或由靶核酸编码的蛋白质的化合物。RNAi化合物包括但不限于双链siRNA、单链siRNA和microRNA,包括microRNA模拟物。

[0061] "有义寡核苷酸"或"有义链"意指双链化合物的链,其包含与化合物反义链的区域

基本上互补的区域。

[0062] 关于靶核酸或蛋白质的“特异性抑制”意指降低或阻断靶核酸或蛋白质的表达或活性,同时使对非靶核酸或蛋白质的影响最小化或消除对非靶核酸或蛋白质的影响。

[0063] 关于寡核苷酸的“亚基”意指如本文中提供的核苷酸、核苷、核碱基或糖或者经修饰的核苷酸、核苷、核碱基或糖。

[0064] “靶核酸”、“靶RNA”和“核酸靶标”全部意指能够被本文中所述化合物靶向的核酸。

[0065] “靶区域”意指一种或更多种化合物靶向的靶核酸的一部分。

[0066] “靶向部分”意指与例如不含这样的部分的化合物相比,对所选靶标(例如,分子、细胞或细胞类型、隔室(例如,细胞或器官隔室)、组织、器官或身体区域)提供增强的亲和力的缀合基团。

[0067] “末端基团”意指与寡核苷酸的末端共价连接的化学基团或原子团。

[0068] “治疗有效量”或“有效量”意指向个体提供治疗益处的化合物、药剂或组合物的量。“治疗有效量”或“有效量”是相对于不存在化合物而言,足以使化合物实现所述目的的量(例如,实现其施用针对的作用,治疗、预防或改善疾病或者减轻疾病或病症中的一种或更多种症状)。“治疗有效量”或“有效量”的实例是足以有助于治疗、预防、改善疾病或者减轻疾病的一种或多种症状的量。一种或多种症状(以及该短语的语法等同物)的“减轻”意指一种或多种症状的严重程度或频率的降低,或者一种或多种症状的消除。药物的“预防有效量”是这样的药物的量:当施用于对象时将具有预期的预防作用例如预防或延迟损伤、疾病、病理状况或病症的发作(或复发),或者降低损伤、疾病、病理状况或病症或其症状的发作(或复发)的可能性。本文中使用的术语“治疗有效量”是指足以向个体提供治疗益处的治疗剂的量,例如治疗、预防或改善如上述的疾病或病症或其症状。例如,对于给定的参数,治疗有效量将显示至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或至少100%的提高或降低。治疗作用还可表示为“倍”提高或降低。例如,治疗有效量可具有相对于对照的至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多的作用。

[0069] 术语“治疗”及其变化形式是指成功治疗或改善损伤、疾病、病理状况或病症的任何标志,包括任何客观或主观参数,例如减轻;缓解;减弱症状或使损伤、病理状况或病症对于患者而言更可忍受;使退化或衰退的速率减慢;使退化的终点不那么使人衰弱;改善患者的身体或心理健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观参数,包括身体检查的结果。术语“治疗”及其变化形式可包括损伤、病理状况、病症或疾病的预防。在一些实施方案中,治疗是预防。在一些实施方案中,治疗不包括预防。

[0070] 本文中使用的“治疗”或其变化形式(和如本领域充分理解的)还广义地包括用于在对象的病症中获得有益或期望的结果(包括临床结果)的任何方法。有益或期望的临床结果可包括但不限于减轻或改善一种或更多种症状或病症、减弱疾病程度、稳定疾病状态(即,不使其恶化)、阻止疾病的传播或扩散、延缓或减慢疾病进展、改善或减轻疾病状态、减少疾病复发以及缓解,无论是部分还是全部,并且无论是可检测的还是不可检测的。换言之,本文中使用的“治疗”包括疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可阻止疾病的发生;抑制疾病的传播;缓解疾病的症状、完全或部分消除疾病的潜在原因、缩短疾病的持续时间或进行这些事件的组合。

[0071] 本文中使用的“治疗”及其变化形式包括预防性治疗。治疗方法包括向对象施用治

疗有效量的本文中所述的化合物。施用步骤可由单次施用组成,或者可包括一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素,例如病症的严重程度、患者的年龄、化合物的浓度、治疗中所使用组合物的活性或其组合。还应理解,用于治疗或预防的药剂的有效剂量可在特定治疗或预防方案的过程中提高或降低。在一些情况下,可能需要长期施用。例如,以足以治疗患者的量和持续时间向对象施用组合物。

[0072] “治疗”是指向动物施用化合物或药物组合物以在动物中实现疾病、障碍或病症的改变或改善。

[0073] 本公开内容的某些化合物具有非对称碳原子(光学或手性中心)或双键;对映体、外消旋体、非对映体、互变异构体、几何异构体、立体异构形式,其在绝对立体化学方面可限定为(R)-或(S)-或者(D)-或(L)-(对于氨基酸),并且单独异构体均涵盖在本公开内容的范围内。本公开内容的化合物不包括本领域已知的太不稳定而不能合成和/或分离的化合物。本公开内容意指包括外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性的(R)-和(S)-或者(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备,或者使用常规技术来拆分。当本文中所述的化合物包含烯键或其他几何非对称中心时,并且除非另有说明,否则旨在所述化合物包括E和Z几何异构体二者。

[0074] 本文中使用的术语“异构体”是指具有相同数目和种类的原子,并因此具有相同分子量,但原子的结构排列或构型不同的化合物。

[0075] 本文中使用的术语“互变异构体”是指两种或更多种结构异构体中的一种,所述结构异构体以平衡状态存在,并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式。

[0076] 对本领域技术人员来说明显的是,本公开内容的某些化合物可以以互变异构体形式存在,所有这样的化合物的互变异构体形式均在本公开内容的范围内。

[0077] 除非另有说明,否则本文中描述的结构也意在包括该结构的所有立体化学形式(即,每个非对称中心的R和S构型)。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体和非对映体混合物均在本公开内容的范围内。

[0078] 本文中使用的,“手性富集群”意指多个相同分子式的分子,其中在特定手性中心处含有特定立体化学构型的群中分子的数目或百分比大于在特定手性中心是立体无规时则预期在群中相同特定手性中心处含有相同特定立体化学构型的分子的数目或百分比。每个分子中具有多个手性中心的手性富集分子群可包含一个或更多个立体无规手性中心。在某些实施方案中,分子是经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,分子是包含经修饰寡核苷酸的化合物。

[0079] 除非另有说明,否则本文中描述的结构还意在包括仅区别在于一个或更多个同位素富集原子的存在下的化合物。例如,除氢被氘或氚代替或者碳被富含^{13}C或^{14}C的碳代替之外,具有本发明结构的化合物均在本公开内容的范围内。

[0080] 本文中使用的,“立体无规手性中心”在具有相同分子式的分子群的上下文中意指具有无规的立体化学构型的手性中心。例如,在包含立体无规手性中心的分子群中,具有立体无规手性中心的(S)构型的分子数目可以但不一定与具有立体无规手性中心的(R)构型的分子数目相同。当手性中心的立体化学构型是不旨在控制立体化学构型的合成方法的结果时被认为是无规的。在某些实施方案中,立体无规手性中心是立体无规硫代磷酸酯核苷间键联。

某些实施方案

[0081] 在某些方面中,本公开内容涉及用于抑制AGT的方法、化合物和组合物。在某些实施方案中,AGT被特异性抑制。在某些实施方案中,AGT被特异性降解。在某些实施方案中,AGT表达被抑制。在某些实施方案中,AGT翻译被抑制。在某些实施方案中,AGT活性被抑制。在某些实施方案中,相对于未经处理或对照样品中的表达、翻译或活性,AGT表达、翻译或活性降低了至少10%。例如,在某些实施方案中,相对于未经处理或对照样品中的表达、翻译或活性,AGT表达、翻译或活性降低了至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、10%至50%、25%至50%、25%至75%、50%至75%、50%至99%或75%至99%。在某些实施方案中,AGT的表达、翻译或活性降低,如通过任何合适的测定(包括但不限于免疫测定、基于杂交的测定或基于测序的测定(例如,RNA-Seq))所测量的。

[0082] 在某些方面中,本公开内容涉及靶向AGT核酸的化合物。在某些实施方案中,AGT核酸具有以下:GENBANK登录No.NM_000029.4中所示的序列(以SEQ ID NO:1并入本文)、NC_000001.11的第230702523至230745583位核苷酸的互补序列(以SEQ ID NO:2并入本文)、NM_001382817.3(以SEQ ID NO:3并入本文)以及NG_008836.2的第5469至17068位核苷酸(以SEQ ID NO:4并入本文)。

[0083] 在某些实施方案中,所述化合物是寡聚化合物。在某些实施方案中,所述化合物是单链的。在某些实施方案中,所述化合物是双链的。

[0084] 某些实施方案提供了包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸)的化合物,所述经修饰寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。

[0085] 某些实施方案提供了包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸)的化合物,所述经修饰寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。

[0086] 某些实施方案提供了包含经修饰寡核苷酸的化合物,所述经修饰寡核苷酸具有选自SEQ ID NO:10至166中核碱基序列中任一者的核碱基序列。

[0087] 在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸具有与SEQ ID NO:1或3的核碱基序列至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互补的核碱基序列。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸包含至少一个选自经修饰核苷间键联、经修饰糖和经修饰核碱基的修饰。在某些实施方案中,所述化合物是双链的。

[0088] 某些实施方案提供了包含以下的化合物:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。

[0089] 在某些实施方案中,所述化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含表2至25、42、45、50和51中

提供的任何核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。

[0090] 某些实施方案提供了包含以下的化合物:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。

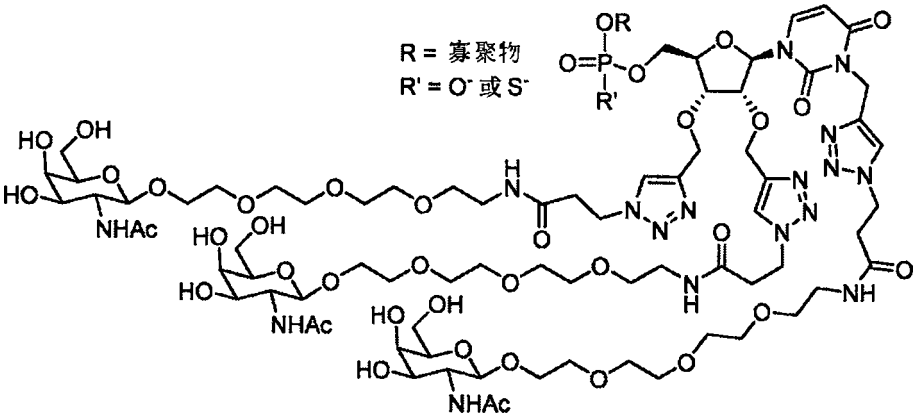
[0091] 某些实施方案提供了包含以下的化合物:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。

[0092] 在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸具有这样的核碱基序列:在其长度上与SEQ ID NO:1或3的核碱基序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互补性或同一性。在某些实施方案中,具有核碱基序列的第一经修饰寡核苷酸与SEQ ID NO:1或3的核碱基序列的区域具有至少1个、至少2个、至少3个错配。在某些实施方案中,第一链与第二链之间的互补性区域的长度为14至30个连接的核苷。在某些实施方案中,第一链与第二链之间的互补性区域的长度为14至23个连接的核苷。在某些实施方案中,第一链与第二链之间的互补性区域的长度为19至23个连接的核苷。在某些实施方案中,第一链与第二链之间的互补性区域的长度为21至23个连接的核苷。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸与第二经修饰寡核苷酸完全互补。

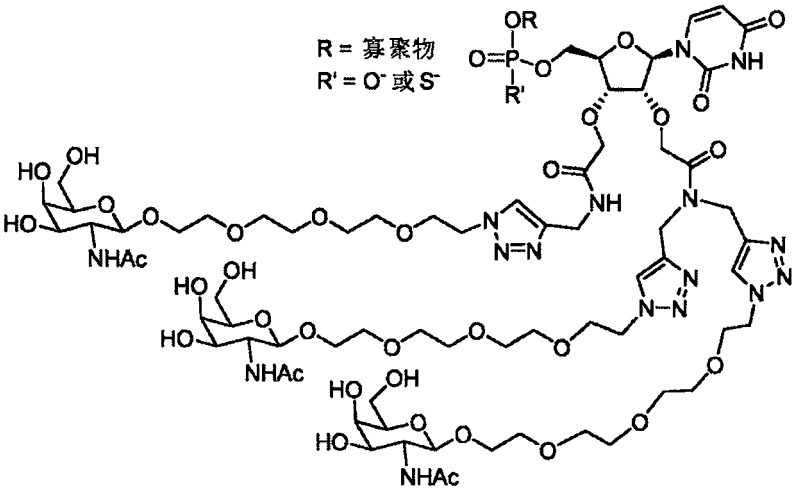
[0093] 在某些实施方案中,任一前述化合物的第一经修饰寡核苷酸包含至少一个选自经修饰核苷间键联、经修饰糖和经修饰核碱基的修饰。在某些实施方案中,任一前述化合物的第二经修饰寡核苷酸包含至少一个选自经修饰核苷间键联、经修饰糖和经修饰核碱基的修饰。在某些实施方案中,经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联或甲基磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,硫代磷酸酯核苷间键联或甲基磷酸酯核苷间键联在第一经修饰寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸的3'端或者第一经修饰寡核苷酸的5'端处。在某些实施方案中,经修饰糖包含选自卤素、烷氧基和双环糖的修饰。在某些实施方案中,经修饰糖包含2'-F修饰。在某些实施方案中,经修饰糖包含2'-OMe修饰。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸的每个核苷包含经修饰糖。在某些实施方案中,第二经修饰寡核苷酸的每个核苷包含经修饰糖。在某些实施方案中,经修饰糖包含选自以下的修饰:卤素、烷氧基和双环糖、或其组合。在某些实施方案中,经修饰糖包含选自以下的修饰:2'-MOE、2'-F和2'-OMe、或其组合。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸包含不多于十个2'-F糖修饰。在某些实施方案中,第二经修饰寡核苷酸包含不多于五个2'-F糖修饰。

[0094] 在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,缀合基团与经修饰寡核苷酸的5'末端连接。在某些实施方案中,缀合基团是靶向部分。在某些实施方案中,靶向部分包含一个或更多个GalNAc。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸是第二经修饰寡核苷酸或有义寡核苷酸。在某些实施方案中,一个或更多个GalNAc与核糖基环的2'或3'位连接。在某些实施方案中,一个或更多个GalNAc与经修饰寡核苷酸的5'

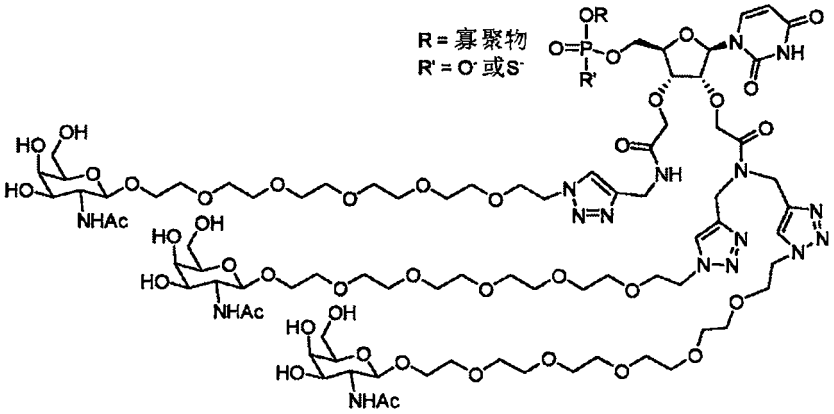
核苷连接。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5’核苷选自下式或其盐、溶剂合物或水合物,其中R是除5’核苷之外的经修饰寡核苷酸的部分:



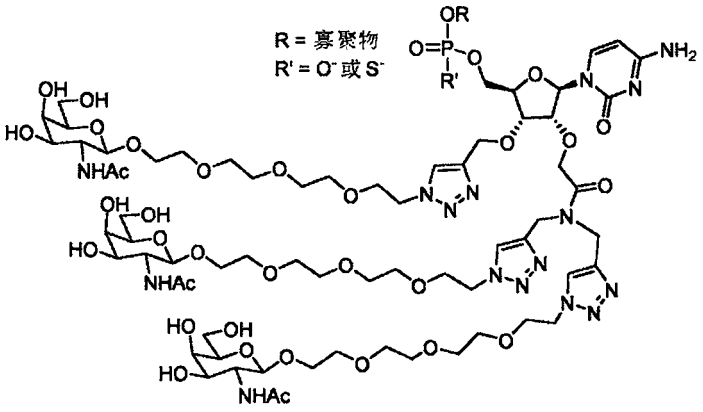
式 I



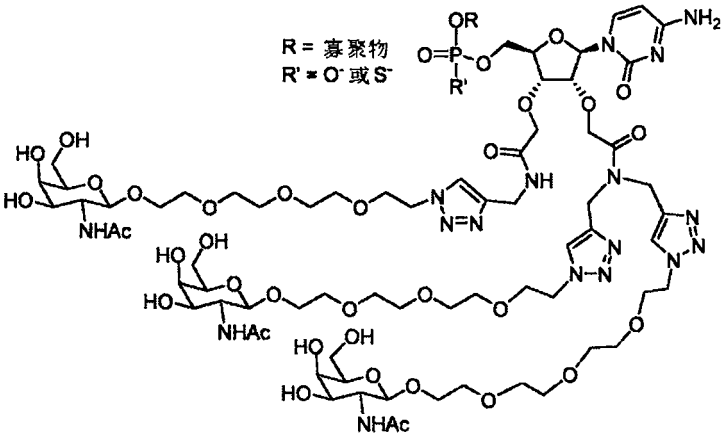
式 II



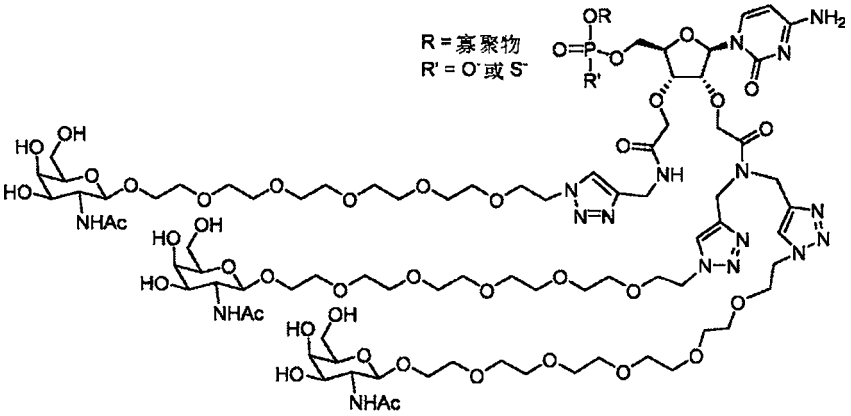
式 III



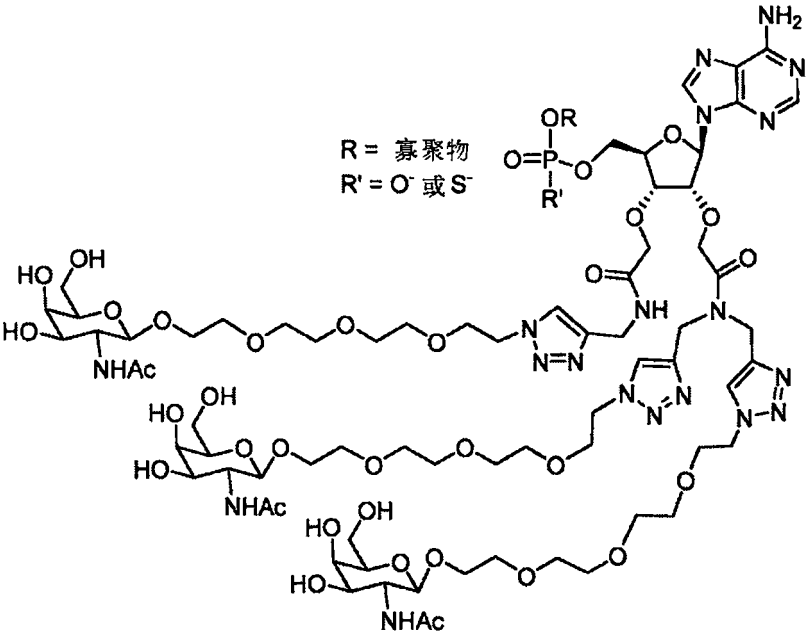
式 IV



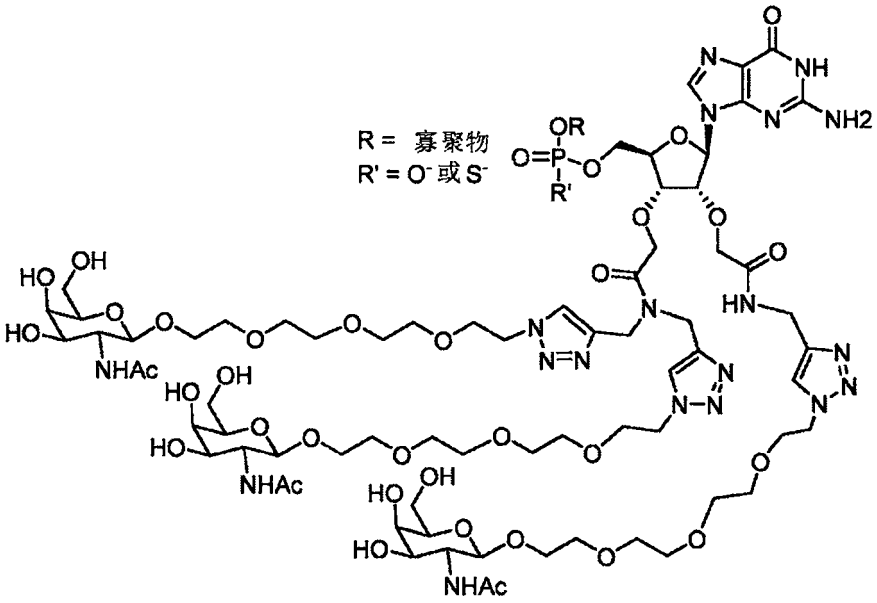
式 V



式 VI



式 VII



式 VIII

[0095] 在某些实施方案中,R' 是O。在某些实施方案中,R' 是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式I且R' 是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式I且R' 是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式II且R' 是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式II且R' 是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式III且R' 是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式III且R' 是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式IV且R' 是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式IV且R' 是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式V且R' 是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式V且R' 是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式VI且R' 是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5' 核苷是式VI且R' 是S。在

某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VII且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VII且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VIII且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VIII且R'是S。

[0096] 某些实施方案提供了包含以下的化合物:第一经修饰寡核苷酸,其选自以下中的任一者:

Ref ID NO:IA0297,IA0300,IA0301,IA0304,IA0305,IA0335-338,IA0343-359,IA0431432,IA0435,IA440446,IA0727-728,IA0500-501,和IA0868,

以及长度为14至21个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其与所述第一经修饰寡核苷酸完全互补。

[0097] 某些实施方案提供了包含由IA0443组成的第一经修饰寡核苷酸和由IS0505组成的第二经修饰寡核苷酸的化合物。在某些实施方案中,所述化合物包含由IA0445组成的第一经修饰寡核苷酸和由IS0509组成的第二经修饰寡核苷酸。

[0098] 在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物是可药用盐形式。在某些实施方案中,可药用盐是钠盐。在某些实施方案中,可药用盐是钾盐。

[0099] 某些实施方案提供了包含前述实施方案中任一者的化合物以及可药用载体的组合物。

[0100] 某些实施方案提供了包含任一前述实施方案的化合物的组合物,其用于治疗。

[0101] 某些实施方案提供了在个体中治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、障碍或病症的方法,其包括向个体施用靶向AGT的化合物,从而治疗、预防或改善该疾病。

[0102] 在某些实施方案中,向个体施用任一前述实施方案的化合物或组合物。在某些实施方案中,疾病、障碍或病症是RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

[0103] 在某些实施方案中,施用化合物抑制或减轻或改善RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

[0104] 在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物以治疗有效量施用于个体。在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物以足以递送约1至100mg/kg个体体重的剂量水平施用于个体。在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物以约25mg至约1,000mg的固定剂量施用于个体。在某些实施方案中,所述化合物或组合物以多达所述剂量水平或固定剂量一天内一次或更多次施用于个体。

[0105] 在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物每天、每周、每月、每季度或每年施用于个体。在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物约每季度一次(即,每三个月一次)至约每年一次施用于个体。在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物约每季度一次、约每六个月一次或约每年一次施用于个体。

[0106] 某些实施方案提供了抑制细胞中AGT表达的方法,其包括使细胞与靶向AGT的化合

物接触,从而抑制细胞中AGT的表达。在某些实施方案中,细胞在个体的肝中。在某些实施方案中,个体患有以下或处于患有以下的风险之中:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

[0107] 某些实施方案提供了在个体中减轻或抑制RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害的方法,其包括向个体施用靶向AGT的化合物,从而在个体中减轻或抑制RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,个体患有以下或处于患有以下的风险之中:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,化合物是靶向AGT的化合物。在某些实施方案中,化合物是任一前述化合物。在某些实施方案中,化合物或组合物肠胃外施用。

[0108] 某些实施方案提供了靶向AGT的化合物用于治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、障碍或病症的用途。在某些实施方案中,疾病、障碍或病症是RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,化合物是靶向AGT的化合物。在某些实施方案中,化合物是任一前述化合物。

[0109] 某些实施方案提供了靶向AGT的化合物在制备用于治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、障碍或病症的药物中的用途。在某些实施方案中,疾病、障碍或病症是RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,化合物是靶向AGT的化合物。在某些实施方案中,化合物是任一前述化合物。

某些适应证

[0110] 在某些方面中,本公开内容涉及通过施用靶向AGT的化合物来抑制AGT表达的方法,其可用于在个体中治疗、预防或改善与AGT相关的疾病。在某些实施方案中,所述化合物可以是AGT特异性抑制剂。在某些实施方案中,所述化合物可以是反义寡核苷酸、寡聚化合物或靶向AGT的寡核苷酸。

[0111] 在某些方面中,本公开内容涉及治疗、预防或改善与AGT相关的疾病、障碍或病症。在某些实施方案中,可用本文中提供的方法治疗、预防和/或改善的与AGT相关的疾病、障碍或病症包括RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。本文中提供的某些化

合物涉及在动物中减轻以下的化合物和组合物:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

[0112] 在某些实施方案中,在个体中治疗、预防或改善与AGT相关的疾病的方法包括向个体施用包含AGT特异性抑制剂的化合物,从而治疗、预防或改善疾病。在某些实施方案中,个体被鉴定为患有与AGT相关的疾病或处于患有与AGT相关的疾病的风险之中。在某些实施方案中,疾病是RAAS相关疾病。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含长度为(例如,14至30个,例如,14至23个连接的核苷)的经修饰寡核苷酸,其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在某些实施方案中,单链化合物的长度可以是14至30、14至23、14至20、16至20或14至16个连接的核苷。在某些实施方案中,单链化合物的长度可以是14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个连接的核苷。在某些实施方案中,双链化合物可包含两个相同或不同长度的寡核苷酸,如本文中别处所述。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物肠胃外施用于个体。在某些实施方案中,施用所述化合物在动物中

改善、保持(preserve)或预防RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

[0113] 在某些实施方案中,在动物中治疗、预防或改善RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害的方法包括向个体施用包含AGT特异性抑制剂的化合物,从而治疗、预防或改善RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),所述经修饰寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,施用所述化合物在动物中改善、保持或预防RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性

肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,个体被鉴定为患有与AGT相关的疾病或处于患有与AGT相关的疾病的风险之中。

[0114] 在某些实施方案中,在患有与AGT相关的疾病或处于患有与AGT相关的疾病风险之中的个体中抑制AGT表达的方法包括向个体施用包含AGT特异性抑制剂的化合物,从而在个体中抑制AGT的表达。在某些实施方案中,施用所述化合物抑制肝中AGT的表达。在某些实施方案中,疾病是RAAS相关疾病。在某些实施方案中,个体患有以下或处于患有以下的风险之中:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,所述化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中核碱基序列中任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中核碱基序列中任一者的核碱基序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物肠胃外施用于个体。在某些实施方案中,施用所述化合物改善、保持或预防RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、

慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。

[0115] 在某些实施方案中,抑制细胞中AGT表达的方法包括使细胞与包含AGT特异性抑制剂的化合物接触,从而抑制细胞中AGT的表达。在某些实施方案中,细胞是肝细胞。在某些实施方案中,细胞在肝中。在某些实施方案中,细胞在患有以下或处于患有以下的风险之中的个体的肝中:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,该化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中核碱基序列中任一者的核碱基序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。

[0116] 在某些实施方案中,在患有与AGT相关的疾病或处于患有与AGT相关的疾病的风险之中的个体中减轻或抑制RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害的方法

包括向个体施用包含AGT特异性抑制剂的化合物,从而在个体中减轻或抑制RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,个体患有以下或处于患有以下的风险之中:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物肠胃外施用于个体。在某些实施方案中,个体被鉴定为患有与AGT相关的疾病或处于患有与AGT相关的疾病的风险之中。

[0117] 某些实施方案涉及用于治疗与AGT相关的疾病、障碍或病症的包含AGT特异性抑制剂的化合物。在某些实施方案中,疾病、障碍或病症是RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰

竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中核碱基序列中任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物肠胃外施用于个体。

[0118] 某些实施方案涉及用于减轻或抑制以下的包含AGT特异性抑制剂的化合物:RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,

例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中核碱基序列中任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中核碱基序列中任一者的核碱基序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中核碱基序列中任一者的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。

[0119] 某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物在制造或制备用于治疗与AGT相关的疾病的药物中的用途。某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物在制备用于治疗与AGT相关的疾病、障碍或病症的药物中的用途。在某些实施方案中,疾病、障碍或病症是RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状。在某些实施方案中,疾病、障碍或病症是高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中核碱基序列中任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自

SEQ ID NO:85和134中核碱基序列中任一者的核碱基序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。

[0120] 某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物在制造或制备药物中的用途,所述药物用于在患有与AGT相关的RAAS相关疾病、障碍、或病症或者其症状,或者处于患有与AGT相关的RAAS相关疾病、障碍、或病症或者其症状的风险之中的个体中减轻或抑制RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状。在某些实施方案中,RAAS相关疾病、障碍或病症是高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。某些实施方案涉及包含AGT特异性抑制剂的化合物在制备用于治疗与AGT相关的疾病、障碍或病症的药物中的用途。在某些实施方案中,疾病、障碍或病症是RAAS相关疾病、障碍或病症或者其症状、或者高血压、顽固性高血压、纤维化、肾病、慢性肾病、心血管疾病(例如,冠心病、心力衰竭、卒中、心肌梗死、心房颤动、动脉瘤和外周动脉疾病)、器官损伤(例如,心脏、肝或肾)、炎性肠病或认知损害。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含靶向AGT的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),并且具有包含SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基

序列。在任一前述实施方案中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述实施方案中,化合物可以是反义寡核苷酸或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一核碱基序列的至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个连续核碱基的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有包含SEQ ID NO:10至166或167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸(例如,长度为14至30个,例如,14至23个连接的核苷的经修饰寡核苷酸),其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:10至166和167至327中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和长度为19至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其具有与所述第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:85和134中任一者的核碱基序列的核碱基序列;和第二经修饰寡核苷酸,其具有选自SEQ ID NO:244和294中任一者的核碱基序列的核碱基序列。

[0121] 在任一前述方法或用途中,化合物可以是寡聚化合物。在任一前述方法或用途中,化合物可以是单链或双链的。在任一前述方法或用途中,化合物可以靶向AGT。在某些实施方案中,化合物包含经修饰寡核苷酸或由经修饰寡核苷酸组成。在某些实施方案中,化合物包含一个或更多个经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含第一经修饰寡核苷酸和第二经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的长度为8至80个连接的核苷、长度为10至30个连接的核苷、长度为14至30个连接的核苷、长度为14至23个连接的核苷或长度为19至23个连接的核苷。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸具有这样的核碱基序列:在其长度上与SEQ ID NO:1和3中记载的任意核碱基序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%互补。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸包含至少一个经修饰核苷间键联、至少一个经修饰糖和/或至少一个经修饰核碱基。在某些实施方案中,经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,经修饰糖是双环糖、2'-MOE、2'-F或2'-OMe。在某些实施方案中,经修饰核碱基是5-甲基胞嘧啶。在任一前述实施方案中,每个经修饰寡核苷酸的长度独立地为12至30、14至30、14至25、14至24、14至23、16至23、17至23、18至23、19至23、19至22或19至20个连接的核苷。在某些实施方案中,具有核碱基序列的经修饰寡核苷酸与SEQ ID NO:1和3的核碱基的区域具有至少1个、至少2个、至少3个错配。

[0122] 在任一前述方法或用途中,化合物包含第一经修饰寡核苷酸和第二经修饰寡核苷酸,其中在第一经修饰寡核苷酸与第二经修饰寡核苷酸之间存在互补区。在某些实施方案中,第一寡核苷酸与第二寡核苷酸之间的互补区的长度为14至23、19至23或21至23个连接的核苷。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸与第二经修饰寡核苷酸完全互补。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸包含至少一个选自经修饰核苷间键联、经修饰糖和经修饰核碱基的修饰。在某些实施方案中,第二经修饰寡核苷酸包含至少一个选自经修饰核苷间键联、经修饰糖和经修饰核碱基的修饰。在某些实施方案中,经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联或甲基磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,经修饰核苷间键联在第一

经修饰寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸的3'端或者第一经修饰寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸的5'端。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸包含一个或更多个经修饰糖。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸的每个核苷均包含经修饰糖。在某些实施方案中,经修饰糖包含选自卤素、烷氧基和双环糖的修饰。在某些实施方案中,经修饰糖包含选自以下的修饰:2'-MOE、2'-F和2'-OMe、或其组合。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸包含不多于十个2'-F糖修饰。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸包含不多于五个2'-F糖修饰。

[0123] 在任一前述方法或用途中,化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,缀合基团与经修饰寡核苷酸的5'末端连接。在某些实施方案中,缀合基团是靶向部分。在某些实施方案中,靶向部分包含一个或更多个GalNAc。在某些实施方案中,一个或更多个GalNAc与核糖基环的2'或3'位连接。在某些实施方案中,一个或更多个GalNAc与经修饰寡核苷酸的5'核苷连接。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷选自式I至VIII或其盐、溶剂合物或水合物,其中R是除5'核苷之外的经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式I且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式I且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式II且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式II且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式III且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式III且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式IV且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式IV且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式V且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式V且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VI且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VI且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VII且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VII且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VIII且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VIH且R'是S。

[0124] 在任一前述方法或用途中,化合物包含:第一经修饰寡核苷酸,其选自以下中的任一者:

Ref ID NO:IA0297,IA0300,IA0301,IA0304,IA0305,IA0335-338,IA0343-359,IA0431432,IA0435,IA440-446,IA0727-728,IA0500-501,和IA0868;

和长度为14至23个连接的核苷的第二经修饰寡核苷酸,其与所述第一经修饰寡核苷酸完全互补。在某些实施方案中,化合物包含为Ref ID NO:IA0443的第一经修饰寡核苷酸和为Ref ID NO:IS0505的第二经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含为Ref ID NO:IA0445的第一经修饰寡核苷酸和为Ref ID NO:IS0509的第二经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物是可药用盐形式。在某些实施方案中,可药用盐是钠盐。在某些实施方案中,可药用盐是钾盐。在某些实施方案中,组合物包含前述实施方案中任一项所述的化合物以及可药用载体。

[0125] 在任一前述方法或用途中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物以治疗有效量施用于个体。在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物以足以递送约1至100mg/kg个体体重的剂量水平施用于个体。在某些实施方案中,任

一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物以约25mg至约1,000mg的固定剂量施用于个体。在某些实施方案中,所述组合物以多达所述剂量水平或固定剂量一天内一次或更多次施用于个体。

[0126] 在任一前述方法或用途中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物每天、每周、每月、每季度或每年施用于个体。在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物约每季度一次(即,每三个月一次)至约每年一次施用于个体。在某些实施方案中,任一前述实施方案的化合物或包含化合物的组合物约每季度一次、约每六个月一次或约每年一次施用于个体。

某些化合物

[0127] 在某些方面中,本公开内容涉及包含寡聚化合物或由寡聚化合物组成的化合物。在某些实施方案中,寡聚化合物包含与靶核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0128] 在某些方面中,本公开内容涉及包含经修饰寡核苷酸或由经修饰寡核苷酸组成的化合物。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸具有与靶核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0129] 在某些方面中,本公开内容涉及包含反义寡核苷酸或由反义寡核苷酸组成的化合物。在某些实施方案中,反义寡核苷酸具有与靶核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0130] 在某些方面中,本公开内容涉及为单链化合物的化合物。在某些实施方案中,单链化合物包含寡聚化合物或由寡聚化合物组成。在某些实施方案中,这样的寡聚化合物包含寡核苷酸和任选地缀合基团或者由寡核苷酸和任选地缀合基团组成。在某些实施方案中,寡核苷酸是经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸。在某些实施方案中,单链化合物的寡核苷酸或经修饰寡核苷酸包含自身互补的核碱基序列。

[0131] 在某些方面中,本公开内容涉及为双链化合物的化合物。在某些实施方案中,双链化合物包含寡聚化合物或由寡聚化合物组成。在某些实施方案中,双链化合物包含第一寡核苷酸和第二寡核苷酸。在某些实施方案中,第一寡核苷酸具有与靶核酸互补的区域,并且第二寡核苷酸具有与第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,双链化合物包含经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸具有与靶核酸互补的区域。在某些实施方案中,双链化合物包含第一经修饰寡核苷酸和第二经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,第一经修饰寡核苷酸具有与靶核酸互补的区域,并且第二经修饰寡核苷酸具有与第一经修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸或经修饰寡核苷酸是RNA寡核苷酸。在这样的实施方案中,经修饰寡核苷酸中的胸腺嘧啶核碱基被尿嘧啶核碱基代替。

[0132] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,双链化合物的第一寡核苷酸或第一经修饰寡核苷酸包含缀合基团。在某些实施方案中,双链化合物的第二寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸包含缀合基团。在某些实施方案中,双链化合物的第一寡核苷酸或第一经修饰寡核苷酸以及第二寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸各自包含缀合基团。

[0133] 在某些实施方案中,化合物的长度为14至30个连接的核苷。在某些实施方案中,双链化合物的第一寡核苷酸或第一经修饰寡核苷酸的长度为14至30个连接的核苷。在某些实施方案中,第二寡核苷酸或第二经修饰寡核苷酸的长度为14至30个连接的核苷。在某些实

施方案中,双链化合物的寡核苷酸或经修饰寡核苷酸在化合物的一侧末端或两侧末端处是平末端的。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸或经修饰寡核苷酸在化合物的一侧末端或两侧末端处包含非互补的突出核苷。

[0134] 在某些实施方案中,化合物具有包含SEQ ID NO:10至166中的任何核碱基序列的至少14个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸或经修饰寡核苷酸中的一者具有包含SEQ ID NO:10至166中的任何核碱基序列的至少14个连续核碱基的核碱基序列。

[0135] 单链和双链化合物的一些实例包括但不限于寡核苷酸、反义寡核苷酸、siRNA、microRNA靶向寡核苷酸、基于占位的化合物(例如,mRNA加工或翻译阻断化合物和剪接化合物)、和单链RNAi化合物(例如,小发夹RNA(small hairpin RNA,shRNA)、单链siRNA(ssRNA)和微RNA模拟物)。

[0136] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物具有这样的核碱基序列,当以5'至3'方向书写时,所述序列包含其所靶向的靶核酸的靶区域的反向互补序列。

[0137] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为12至30个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为12至23个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为14至30个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为14至23个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为15至30个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为15至23个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为16至30个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为16至23个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为17至30个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为17至23个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为18至30个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为18至23个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为19至30个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为19至23个连接的亚基的寡核苷酸。换言之,这样的寡核苷酸分别是12至30个连接的亚基、12至23个连接的亚基、14至30个连接的亚基、14至23个连接的亚基、15至30个连接的亚基、15至23个连接的亚基、16至30个连接的亚基、16至23个连接的亚基、17至30个连接的亚基、17至23个连接的亚基、18至30个连接的亚基、18至23个连接的亚基、19至30个连接的亚基或19至23个连接的亚基。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为14个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为16个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为17个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为18个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为19个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为20个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为21个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为22个连接的亚基的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为23个连接的亚基的寡核苷酸。在另一些实施方

案中,本文中所述的化合物包含8至80、12至50、13至30、13至50、14至30、14至50、15至30、15至50、16至30、16至50、17至30、17至50、18至23、18至24、18至25、18至50、19至23、19至30、19至50、20至23、或20至30个连接的亚基的寡核苷酸。在某些这样的实施方案中,本文中所述的化合物包含长度为8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个连接的亚基的寡核苷酸,或由上述值中的任何两个所限定的范围。

[0138] 在某些实施方案中,化合物还可包含另外的部分,例如缀合基团或递送部分。在某些实施方案中,这样的化合物是寡聚化合物,并且另外的部分与寡核苷酸连接。在某些实施方案中,缀合基团与寡核苷酸的核苷连接。

[0139] 在某些实施方案中,化合物可以被缩短或截短。例如,一个或更多个亚基可从寡核苷酸的5'末端(5'截短)或替代地从3'末端(3'截短)缺失。

[0140] 在某些实施方案中,化合物可以被延长。例如,一个或更多个亚基可以与寡核苷酸的3'末端或5'末端连接。在某些实施方案中,至少一个亚基(例如,

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,

或更多个亚基)与寡核苷酸的5'末端连接。在某些实施方案中,至少一个亚基(例如,

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,

或更多个亚基)与寡核苷酸的3'末端连接。在某些实施方案中,至少一个或更多个亚基可以与双链化合物的寡核苷酸的3'末端或5'末端连接,产生3'和/或5'末端突出端。在某些实施方案中,至少一个亚基(例如,

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,

或更多个亚基)与双链化合物的两个寡核苷酸的5'末端连接。在某些实施方案中,至少一个亚基(例如,

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,

或更多个亚基)与双链化合物的两个寡核苷酸的3'末端连接。在某些实施方案中,亚基在同一末端与双链化合物的两个寡核苷酸连接(例如,亚基与寡核苷酸中的一个的3'末端连接,并且亚基与另一个寡核苷酸的5'末端连接)。在某些实施方案中,当亚基在同一末端与双链化合物的两个寡核苷酸连接时,与每个寡核苷酸连接的亚基数目可以相同或可以不同。在某些实施方案中,当亚基在同一末端与双链化合物的两个寡核苷酸连接时,与每个寡核苷酸连接的亚基数目是相同的。在某些实施方案中,当亚基在同一末端与双链化合物的两个寡核苷酸连接时,与每个寡核苷酸连接的亚基数目不同。其中亚基在同一末端与双链化合物的两个寡核苷酸连接的情况可以发生在双链化合物的一侧末端或两侧末端。在某些实施方案中,与3'和/或5'末端连接的亚基被修饰。

[0141] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物是寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物是经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物是反义寡核苷酸。在某些实施方案中,本文中所述的化合物是寡聚化合物。在某些实施方案中,本文中所

述的化合物是RNAi化合物。在某些实施方案中,本文中所述的化合物是siRNA化合物。

[0142] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物可包含靶向本文中所述的AGT的任何寡核苷酸序列。在某些实施方案中,化合物可以是双链的。

[0143] 在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列的寡核苷酸,所述核碱基序列包含SEQ ID NO:10至166的核碱基序列中的任一者的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基部分。在某些实施方案中,化合物包含第二寡核苷酸。

[0144] 在某些实施方案中,化合物包含核糖核苷酸,其中对于在此提供的任何序列,寡核苷酸具有代替胸腺嘧啶(T)的尿嘧啶(U)。在某些实施方案中,化合物包含脱氧核糖核苷酸,其中对于在此提供的任何序列,寡核苷酸具有代替尿嘧啶(U)的胸腺嘧啶(T)。

某些机制

[0145] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含经修饰寡核苷酸或由经修饰寡核苷酸组成。在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含反义寡核苷酸或由反义寡核苷酸组成。在某些实施方案中,化合物包含寡聚化合物或由寡聚化合物组成。在某些实施方案中,本文中所述的化合物能够与靶核酸杂交。在某些实施方案中,本文中所述的化合物选择性地影响一个或更多个靶核酸。这样的化合物包含这样的核碱基序列:与一个或更多个靶核酸杂交从而产生一种或更多种期望活性,并且不与一个或更多个非靶核酸杂交,或者不以导致显著的不期望活性的这样的方式与一个或更多个非靶核酸杂交。

[0146] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物与靶核酸的杂交导致一个或更多个引起靶核酸切割的蛋白质的募集。例如,将本文中所述的某些化合物或化合物的一部分装载到RNA诱导的沉默复合物(RISC)中,最终导致靶核酸的切割。例如,本文中所述的某些化合物导致靶核酸被Argonaute切割。装载到RISC中的化合物是RNAi化合物。RNAi化合物可以是双链(siRNA)或单链(ssRNA)。

[0147] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物与靶核酸的杂交不会导致切割靶核酸的蛋白质的募集。在某些这样的实施方案中,化合物与靶核酸的杂交导致靶核酸剪接的改变。在某些实施方案中,化合物与靶核酸的杂交导致靶核酸与蛋白质或其他核酸之间结合相互作用的抑制。在某些这样的实施方案中,化合物与靶核酸的杂交导致RNA加工的改变。在某些这样的实施方案中,化合物与靶核酸的杂交导致靶核酸翻译的改变。

[0148] 可直接或间接观察化合物与靶核酸杂交产生的活性。在某些实施方案中,活性的观察或检测涉及观察或检测靶核酸或由这样的靶核酸编码的蛋白质的量的变化、核酸或蛋白质的剪接变体的比例的变化、和/或者细胞或动物中的表型变化。

某些修饰

[0149] 在某些方面中,本公开内容涉及包含寡核苷酸或由寡核苷酸组成的化合物。寡核苷酸由连接的核苷组成。在某些实施方案中,寡核苷酸可以是未经修饰的RNA或DNA,或者可以是经修饰的。在某些实施方案中,寡核苷酸是经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,相对于未经修饰的RNA或DNA,经修饰寡核苷酸包含至少一个经修饰糖、经修饰核碱基或经修饰核苷间键联。在某些实施方案中,寡核苷酸具有经修饰核苷。经修饰核苷可包含经修饰糖、经修饰核碱基、或者经修饰糖和经修饰核碱基二者。经修饰寡核苷酸还可包括末端修饰,例如5'-末端修饰和3'-末端修饰。

糖修饰和基序

[0150] 在某些实施方案中,经修饰糖是经取代呋喃糖基糖或非双环经修饰糖。在某些实施方案中,经修饰糖是双环或三环经修饰糖。在某些实施方案中,经修饰糖是糖替代物。糖替代物可包含一个或更多个本文中所述的取代物。

[0151] 在某些实施方案中,经修饰糖是经取代呋喃糖基或非双环经修饰糖。在某些实施方案中,呋喃糖基糖是核糖基糖。在某些实施方案中,呋喃糖基糖包含一个或更多个取代基,包括但不限于2'、3'、4'和5'位置处的取代基。

[0152] 在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于F和OCH_3("OMe"、"O-甲基"或"甲氧基")。在某些实施方案中,适合于非双环经修饰糖的2'位置处的取代基包括但不限于卤素、烯丙基、氨基、叠氮基、SH、CN、OCN、CF_3、OCF_3、F、Cl、Br、SCH_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3和NH_2。在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于O-(C_1-C_{10})烷氧基、烷氧基烷基、O-烷基、S-烷基、N-烷基、O-烯基、S-烯基、N-烯基、O-炔基、S-炔基、N-炔基、O-烷基-O-烷基、炔基,其中烷基、烯基和炔基可以是经取代或未经取代的C_1至C_{10}烷基或者C_2至C_{10}烯基和炔基。在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于烷芳基、芳烷基、O-烷芳基和O-芳烷基。在某些实施方案中,这些2'取代基可进一步被一个或更多个独立选自以下的取代基取代:羟基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基(NO_2)、硫醇、硫代烷氧基、硫代烷基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于$O[(CH_2)_nO]_mCH_3$、$O(CH_2)_nOCH_3$、$O(CH_2)_nCH_3$、$O(CH2)_nONH_2$、$O(CH_2)_nNH_2$、$O(CH_2)_nSCH_3$和$O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]2$,其中n和m独立地为1至约10。在某些实施方案中,2'位置处的取代基包括但不限于$OCH_2CH_2OCH_3$("MOE")、$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$("DMAOE")、$O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$("DMAEOE")和$OCH_2C(=O)-N(H)CH_3$("NMA")。

[0153] 在某些实施方案中,适合于非双环经修饰糖的在4'位置处的取代基包括但不限于烷氧基(例如,甲氧基)、烷基以及Manoharan et al.,WO 2015/106128中描述的那些。在某些实施方案中,适合于非双环经修饰糖的在5'位置处的取代基包括但不限于甲基("Me")(R或S)、乙烯基和甲氧基。在某些实施方案中,2'、4'和5'位置的本文中所述的取代基可被添加至糖上的其他特定位置。在某些实施方案中,这样的取代基可被添加至3'端核苷上的糖的3'位置或5'端核苷的5'位置。在某些实施方案中,非双环经修饰糖可包含多于一个非桥接糖取代基。在某些这样的实施方案中,非双环经修饰糖取代基包括但不限于5'-Me-2'-F、5'-Me-2'-OMe(包括R和S异构体二者)。在某些实施方案中,经修饰糖取代基包括Migawa et al.,WO 2008/101157和Rajeev et al.,US2013/0203836中描述的那些。

[0154] 在某些实施方案中,经修饰糖是双环糖。双环糖是包含两个环的经修饰糖,其中第二环通过连接第一环中的两个原子的桥而形成,从而形成双环结构。在某些实施方案中,双环糖包含桥接呋喃糖基环的两个原子以形成第二环的桥接取代基。在某些实施方案中,双环糖不包含呋喃糖基部分。"双环核苷"("BNA")是具有双环糖的核苷。在某些实施方案中,双环糖包含4'与2'呋喃糖环原子之间的桥。在某些实施方案中,双环糖包含5'与3'呋喃糖环原子之间的桥。在某些这样的实施方案中,呋喃糖环是核糖环。在某些实施方案中,4'至2'桥接取代基包括但不限于4'-CH_2-2'、4'-$(CH_2)_2$-2'、4'-$(CH_2)_3$-2'、4'-CH_2-O-2'("LNA")、4'-CH_2-S-2'、4'-$(CH_2)_2$-O-2'("ENA")、4'-$CH(CH_3)$-O-2'(当处于S构型时为"约束性乙基"或"cEt")、4'-CH2-O-CH_2-2'、4'-CH_2-N(R)-2'、4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2'("约束性MOE"或"cMOE")及其类似物(例如,美国专利No.7,399,845)、4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2'及其类似物(例

如,美国专利No.8,278,283)、4'-CH_2-N(OCH_3)-2'及其类似物(例如,美国专利No.8,278,425)、4'-CH_2-O-N(CH_3)-2'(例如,美国专利公开No.2004/0171570)、4'-CH_2-N(R)-O-2',其中R是H、C_1-$C_1$2烷基或保护基(例如,美国专利No.7,427,672)、4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2'(例如,Chattopadhyaya el al.,J.Org.Chem.,2009,74,118-134和4'-CH_2-C(=CH_2)-2'及其类似物(例如,美国专利No.8,278,426)。前述各自的全部内容在此通过引用并入本文。教导双环核酸核苷酸制备的另外的代表性美国专利和美国专利出版物包括但不限于以下:

美国专利No.6,268,490;6,525,191;6,670,461;6,770,748;6,794,499;6,998,484;7,053,207;7,034,133;7,084,125;7,399,845;7,427,672;7,569,686;7,741,457;8,022,193;8,030,467;8,278,425;8,278,426;8,278,283;US 2008/0039618;和US 2009/0012281,US 2013/0190383;以及WO 2013/036868,

其各自的全部内容在此通过引用并入本文。可制备具有一种或更多种立体化学糖构型的任何前述双环核苷,包括例如α-L-呋喃核糖和β-D-呋喃核糖(参见例如WO 99/14226)。除非另有说明,否则本文中指定的双环核苷为β-D构型。

[0155] 在某些实施方案中,经修饰糖是糖替代物。在某些实施方案中,糖替代物有氧原子例如被硫、碳或氮原子代替。在某些这样的实施方案中,糖替代物还可包含如本文中所述的桥接和/或非桥接取代基。在某些实施方案中,糖替代物包含具有除5个原子之外的环。在某些这样的实施方案中,糖替代物包含代替戊呋喃糖基糖的环丁基部分。在某些实施方案中,糖替代物包含代替戊呋喃糖基糖的六元环。在某些实施方案中,糖替代物包含代替戊呋喃糖基糖的四氢吡喃("THP")。在某些实施方案中,糖替代物包含代替戊呋喃糖基糖的吗啉代。教导制备这样的经修饰糖结构的代表性美国专利包括但不限于

美国专利No.4,981,957;5,118,800;5,166,315;5,185,444;5,319,080;5,359,044;5,393,878;5,446,137;5,466,786;5,514,785;5,519,134;5,567,811;5,576,427;5,591,722;5,597,909;5,610,300;5,627,053;5,639,873;5,646,265;5,658,873;5,670,633;5,700,920;7,875,733;7,939,677,8,088,904;8,440,803;和9,005,906,

前述各自的全部内容在此通过引用并入本文。

[0156] 在一些实施方案中,糖替代物包含无环部分。在某些实施方案中,糖替代物是解锁核酸("UNA(unlocked nucleic acid)")。UNA是解锁无环核酸,其中糖的任一键已被去除,形成解锁的"糖"残基。在一个实例中,UNA还涵盖其中C1'至C4'之间的键被去除的单体(即C1'与C4'碳之间的共价碳-氧-碳键)。在另一个实例中,糖的C2'-C3'键(即,C2'与C3'碳之间的共价碳-碳键)已被去除。教导制备UNA的代表性美国出版物包括但不限于美国专利No.8,314,227;和美国专利公开No.2013/0096289、2013/0011922和2011/0313020,其各自的全部内容在此通过引用并入本文。在某些实施方案中,糖替代物包含肽核酸("PNA(peptide nucleic acid)")、无环丁基核酸(参见例如,Kumar et al.,Org.Biomol.Chem.,2013,11,5853-5865),以及在Manoharan et al.,US2013/130378中描述的核苷和寡核苷酸,其全部内容在此通过引用并入本文。本领域已知的许多其他双环和三环糖和糖替代环系统可用于经修饰核苷。

[0157] 在某些方面中,本公开内容涉及包含至少一个寡核苷酸的化合物,其中这样的寡核苷酸的核苷包含一种或更多种类型的经修饰糖和/或未经修饰糖,其以限定的模式或"糖基序"沿寡核苷酸或其区域排列。在某些情况下,这样的糖基序包括但不限于本文中所述的

任何糖修饰模式。

[0158] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含间隔聚体糖基序。间隔聚体寡核苷酸包含以下或由以下组成:具有两个外部“翼”区和中央或内部“间隔”区的区域。间隔区和翼区形成核苷的连续序列,其中每个翼的大部分核苷糖不同于间隔的大部分核苷糖。在某些实施方案中,翼区包含大部分经修饰糖,并且间隙包含大部分未经修饰糖。在某些实施方案中,间隔的核苷是脱氧核苷。具有间隔聚体糖基序的化合物在例如美国专利8,790,919中描述,其全部内容在此通过引用并入本文。

[0159] 在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含三联体糖基序。具有三联体糖基序的寡核苷酸在三个连续的核苷上包含三个相同的糖修饰。在某些实施方案中,三联体在寡核苷酸的切割位点处或附近。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸可包含多于一个三联体糖基序。在某些实施方案中,三联体糖基序的相同糖修饰是2’-F修饰。例如在美国专利10,668,170中公开了具有三联体糖基序的化合物,所述专利的全部内容通过引用并入本文。

[0160] 在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含四联体糖基序。具有四联体糖基序的寡核苷酸在四个连续的核苷上包含四个相同的糖修饰。在某些实施方案中,四联体在切割位点处或附近。在某些实施方案中,双链化合物的寡核苷酸可包含多于一个四联体糖基序。在某些实施方案中,四联体糖基序的相同糖修饰是2’-F修饰。对于具有长度为19至23个核苷酸的双链体区域的双链化合物,反义寡核苷酸的切割位点通常在距5’末端约第10、11和12位处。在某些实施方案中,从有义寡核苷酸5’末端的第一个核苷开始计数,或从有义寡核苷酸5’末端的双链体区域内的第一个配对核苷酸开始计数,四联体糖基序在有义寡核苷酸的第8、9、10、11位处;第9、10、11、12位处;第10、11、12、13位处;第11、12、13、14位处;或第12、13、14、15位处。在某些实施方案中,从反义寡核苷酸5’末端的第一个核苷开始计数,或从反义寡核苷酸5’末端的双链体区域内的第一个配对核苷酸开始计数,四联体糖基序在反义寡核苷酸的第8、9、10、11位处;第9、10、11、12位处;第10、11、12、13位处;第11、12、13、14位处;或第12、13、14、15位处。切割位点可根据双链化合物的双链体区域的长度而变化,并可相应地改变四联体的位置。

[0161] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含交替糖基序。在某些实施方案中,双链化合物的一个或两个寡核苷酸包含交替糖基序。具有交替糖基序的寡核苷酸包含至少两种不同的糖修饰,其中包含第一糖修饰的一个或更多个连续核苷与包含第二糖修饰的一个或更多个连续核苷和包含第三糖修饰的一个或更多个连续核苷等交替。例如,如果A、B和C各自代表核苷的一种修饰类型,则交替基序可以是

“ABABABABABAB...,”“AABBAABBAABB...,”“AABAABAABAAB...,”“AAABAAABAAAB...,”“AAABBBAAABBB...,”或“ABCABCABCABC...”等。

在某些实施方案中,交替糖基序沿寡核苷酸重复至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续核碱基。在某些实施方案中,交替糖基序由两种不同的糖修饰构成。在某些实施方案中,交替糖基序包含2’-OMe和2’-F糖修饰。

[0162] 在某些实施方案中,寡核苷酸的每个核苷被一个或更多个本文中提供的糖修饰独立地修饰。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸独立地具有一个或更多个本文中提供的糖基序。在某些实施方案中,包含糖基序的寡核苷酸被完全修饰,因为除包含糖基

序的核苷之外的每个核苷都包含糖修饰。

核碱基修饰和基序

[0163] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸包含一个或更多个含有经修饰核碱基的核苷。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸包含一个或更多个不含核碱基的核苷,称为无碱基核苷。

[0164] 在某些实施方案中,经修饰核碱基选自:5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶、烷基或炔基取代的嘧啶、烷基取代的嘌呤以及N-2、N-6和O-6取代的嘌呤。在某些实施方案中,经修饰核碱基选自:2-氨基丙基腺嘌呤、5-羟基甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、6-N-甲基鸟嘌呤、6-N-甲基腺嘌呤、2-丙基腺嘌呤、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶和2-硫胞嘧啶、5-丙炔基($C\equiv C-CH_3$)尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤代、8-氨基、8-硫醇、8-硫烷基、8-羟基、8-氮杂和另一些8-取代的嘌呤、5-卤代特别是5-溴、5-三氟甲基、5-卤代尿嘧啶和5-卤代胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基腺嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤、3-脱氮腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、2-N-异丁酰基鸟嘌呤、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基尿嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基4-N-苯甲酰基尿嘧啶、通用碱基、疏水碱基、泛主碱基(promiscuous base)、尺寸扩大的碱基(size expanded base)和氟化碱基。进一步经修饰核碱基包括三环嘧啶,例如1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮、1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮和9-(2-氨基乙氧基)-1,3-二氮杂吩噁嗪-2-酮(G-clamp)。经修饰核碱基还可包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环(例如,7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮)代替的那些。

[0165] 另一些核碱基包括以下中公开的那些:

美国专利3,687,808;Modified Nucleosides in Biochemistry,Biotechnology and Medicine,Herdewijn,P.ed.Wiley-VCH,2008;The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering,第858至859页;Kroschwitz,J.L,Ed.,John Wiley& Sons,1990,858-859;Englisch et al.,Angewandte Chemie,International Edition,1991,30,613;Sanghvi,Y.S.,第15章,dsRNA Research and Applications,第289至302页;Antisense Research and Applications,Crooke,S.T.and Lebleu,B.,Eds.,CRC Press,1993,273-288;Antisense Drug Technology,Crooke S.T.,Ed.,CRC Press,2008,163-166和442-443(第6章和第15章),

其各自在此通过引用并入本文。

[0166] 教导制备某些上述经修饰核碱基以及其他经修饰核碱基的出版物包括但不限于美国申请2003/0158403和2003/0175906;美国专利

4,845,205;5,130,302;5,134,066;5,175,273;5,367,066;5,432,272;5,434,257;5,457,187;5,459,255;5,484,908;5,502,177;5,525,711;5,552,540;5,587,469;5,594,121;5,596,091;5,614,617;5,645,985;5,681,941;5,811,534;5,750,692;5,948,903;5,587,470;5,457,191;5,763,588;5,830,653;5,808,027;6,005,096.6,015,886;6,147,200;6,166,197;6,166,199;6,222,025;6,235,887;6,380,368;6,528,640;6,639,062;6,617,438;7,045,610;7,427,672;和7,495,088,

其全部内容在此通过引用并入本文。

[0167] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸包含以限定的模式或基序沿寡核苷酸或其区域排列的经修饰和/或未经修饰的核碱基。在某些实施方案中,每个核碱基被修饰。在某些实施方案中,没有一个核碱基被修饰。在某些实施方案中,每个嘌呤或每个嘧啶被修饰。在某些实施方案中,每个腺嘌呤被修饰。在某些实施方案中,每个鸟嘌呤被修饰。在某些实施方案中,每个胸腺嘧啶被修饰。在某些实施方案中,每个尿嘧啶被修饰。在某些实施方案中,每个胞嘧啶被修饰。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸中的一些或全部胞嘧啶核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0168] 在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸包含经修饰核碱基的嵌段。在某些这样的实施方案中,嵌段在寡核苷酸的3'末端处。在某些实施方案中,嵌段在寡核苷酸3'末端的3个核苷内。在某些实施方案中,嵌段在寡核苷酸的5'末端处。在某些实施方案中,嵌段在寡核苷酸5'末端的3个核苷内。

核苷间键联修饰和基序

[0169] 3'至5'磷酸二酯键联是RNA和DNA中天然存在的核苷间键联。在某些实施方案中,本文中所述的化合物具有一个或更多个经修饰的,即非天然存在的核苷间键联。某些非天然存在的核苷间键联可赋予期望的特性,例如增强细胞摄取、增强对靶核酸的亲和力以及在存在核酸酶的情况下提高稳定性。代表性的含磷的经修饰核苷间键联包括但不限于磷酸三酯、烷基膦酸酯(例如甲基膦酸酯)、次磷酸酯、和硫代磷酸酯("P=S")以及二硫代磷酸酯("HS-P=S")。代表性的不含磷的核苷间键联基团包括但不限于亚甲基甲基亚氨基(-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2)、硫代二酯、硫代氨基甲酸酯(-O-C(=O(NH)-S-);硅氧烷(-O-SiH_2-O-);和N,N'-二甲基肼(-CH_2-N((CH_3)-N((CH_3)-)。制备含磷和不含磷的核苷间键联的方法是本领域技术人员公知的。中性核苷间键联包括但不限于磷酸三酯、甲基膦酸酯、MMI(3'-CH_2-N(CH_3)-O-5')、酰胺-3(3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5')、酰胺-4(3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5')、甲缩醛(3'-O-CH_2-O-5')、甲氧基丙基和硫代甲缩醛(3'-S-CH_2-O-5')。另一些中性核苷间键联包括含有以下的非离子键联:硅氧烷(二烷基硅氧烷)、羧酸酯、甲酰胺、硫化物、磺酸酯和酰胺(参见例如:Carbohydrate Modifications in Antisense Research;Y.S.Sanghvi and P.D.Cook,Eds.,ACS Symposium Series 580;第三章和第四章,40-65)。另一些中性核苷间键联包括含有混合的N、O、S和CH_2组成部分的非离子键联。

[0170] 在某些实施方案中,本文中提供的化合物包含至少一个经修饰核苷间键联。经修饰核苷间键联可置于寡核苷酸的任何位置处。对于双链化合物,经修饰核苷间键联可置于双链化合物的有义寡核苷酸、反义寡核苷酸或两种寡核苷酸内。

[0171] 在某些实施方案中,核苷间键联修饰可发生在寡核苷酸的每个核苷上。在某些实施方案中,核苷间键联修饰可沿寡核苷酸以交替模式发生。在某些实施方案中,基本上每个核苷间键联基团均是磷酸核苷间键联(P=O)。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的每个核苷间键联基团均是硫代磷酸酯(P=S)。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的每个核苷间键联基团独立地选自硫代磷酸酯和磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸上的核苷间键联修饰的模式均是相同的。在某些实施方案中,双链化合物的每个寡核苷酸上的核苷间键联修饰的模式均是不同的。在某些实施方案中,双链化合物包含6至8个经修饰核苷间键联。在某些实施方案中,6至8个经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联或烷基膦酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,有义寡核苷酸在5'末端和3'

末端中一者或两者处包含至少两个经修饰核苷间键联。在某些这样的实施方案中,经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联或烷基膦酸酯核苷间键联。在某些实施方案中,反义寡核苷酸在5'末端和3'末端中一者或两者处包含至少两个经修饰核苷间键联。在某些这样的实施方案中,经修饰核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联或烷基膦酸酯核苷间键联。

[0172] 在某些实施方案中,双链化合物包含突出端区域。在某些实施方案中,双链化合物在突出端区域包含硫代磷酸酯或烷基磷酸酯核苷间键联修饰。在某些实施方案中,双链化合物包含硫代磷酸酯或烷基膦酸酯核苷酸间键联,所述键联连接突出端核苷酸与和突出端核苷酸相邻的配对核苷酸。例如,在末端三个核苷之间可存在至少两个硫代磷酸酯核苷间键联,其中三个核苷中的两个是突出端核苷,并且第三个是与突出端核苷相邻的配对核苷。这些末端三个核苷可在反义寡核苷酸的3'末端、有义寡核苷酸的3'末端、反义寡核苷酸的5'末端或反义寡核苷酸的5'末端处。

[0173] 在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸包含一个或更多个具有手性中心的核苷间键联。代表性的手性核苷间键联包括但不限于烷基膦酸酯和硫代磷酸酯。包含具有手性中心的核苷间键联的经修饰寡核苷酸可被制备为包含立构无规核苷间键联的经修饰寡核苷酸群,或者为包含特定立体化学构型中的硫代磷酸酯键联的经修饰寡核苷酸群。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸群包含硫代磷酸酯核苷间键联,其中所有硫代磷酸酯核苷间键联都是立构无规的。这样的经修饰寡核苷酸可使用合成方法产生,所述方法导致随机选择每个硫代磷酸酯键联的立体化学构型。正如本领域技术人员公知的,每个单个寡核苷酸分子中的每个单个硫代磷酸酯具有限定的立体构型。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸群富含在特定、独立选择的立体化学构型中包含一个或更多个特定硫代磷酸酯核苷间键联的经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群中至少65%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群中至少70%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群中至少80%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群中至少90%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键联的特定构型存在于群中至少99%的分子中。这样的富集的经修饰寡核苷酸群可使用本领域已知的合成方法,例如,Oka et al.,JACS 125,8307(2003),Wan et al.Nuc.Acid.Res.42,13456(2014)和WO 2017/015555中描述的方法来产生。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸群富集在(Sp)构型中具有至少一个所指示硫代磷酸酯的经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸群富集在(Rp)构型中具有至少一个硫代磷酸酯的经修饰寡核苷酸。

缀合基团

[0174] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含以下或由以下组成:一个或更多个寡核苷酸和任选地一个或更多个缀合基团。缀合基团可与寡核苷酸的一端或两端连接、和/或者在任何内部位置。在某些实施方案中,缀合基团与寡核苷酸的3'末端连接。在某些实施方案中,缀合基团与寡核苷酸的5'末端连接。在某些实施方案中,寡核苷酸与一个或更多个缀合基团共价连接。

[0175] 在某些实施方案中,缀合基团是与寡核苷酸一端或两端连接的端基。在某些这样的实施方案中,端基与寡核苷酸的3'末端连接。在某些这样的实施方案中,端基与寡核苷酸的5'末端连接。在某些实施方案中,端基包括但不限于加帽基团、磷酸部分、保护基、经修饰

或未经修饰的核苷以及两个或更多个独立地经修饰或未经修饰的核苷,例如突出端。

[0176] 在某些实施方案中,缀合基团修饰所连接寡核苷酸的一种或更多种特性,包括但不限于药效学、药代动力学、稳定性、活性、半衰期、结合、吸收、组织分布、细胞分布、细胞摄取、电荷和清除。在某些实施方案中,例如与不存在这样的缀合基团的化合物相比,缀合基团增强了化合物对所选靶标的亲和力,所述靶标例如分子、细胞或细胞类型、隔室(例如,细胞或器官隔室)、组织、器官或身体区域。在某些实施方案中,缀合基团赋予所连接寡核苷酸新的特性,例如,使得能够检测寡核苷酸的荧光团或报道基团。

[0177] 在某些实施方案中,缀合基团包括但不限于嵌入剂、报道分子、聚胺、聚酰胺、肽、碳水化合物、维生素部分、聚乙二醇、硫醚、聚醚、胆固醇、硫代胆固醇、胆酸部分、叶酸、脂质、磷脂、生物素、吩嗪、菲啶、蒽醌、金刚烷、吖啶、荧光素、罗丹明(rhodamine)、香豆素、荧光团和染料。

[0178] 在某些实施方案中,缀合基团包括活性药物物质,例如,阿司匹林(aspirin)、华法林(warfarin)、苯基丁氮酮、布洛芬(ibuprofen)、舒洛芬(suprofen)、芬-布芬(fen-bufen)、酮洛芬(ketoprofen)、(S)-(+)-普拉洛芬(pranoprofen)、卡洛芬(carprofen)、丹磺酰基肌氨酸、2,3,5-三碘苯甲酸、芬戈莫德(fingolimod)、氟芬那酸(flufenamic acid)、亚叶酸、苯并噻二嗪、氯噻嗪、二氮杂**草**(diazepine)、indo-methicin、巴比妥酸盐/酯、头孢菌素、磺胺类药物、抗糖尿病剂、抗细菌剂或抗生素。

[0179] 在某些实施方案中,缀合基团是靶向部分。在某些实施方案中,靶向部分包括但不限于凝集素、糖蛋白、脂质、蛋白质、肽、肽模拟物、受体配体、抗体、促甲状腺素、促黑素、表面活性蛋白A、碳水化合物、碳水化合物衍生物、改性碳水化合物、碳水化合物簇、多糖、改性多糖或多糖衍生物、黏蛋白碳水化合物、多价乳糖、多价半乳糖、N-乙酰基-半乳糖胺(GalNAc)、N-乙酰基葡糖胺多价甘露糖、多价岩藻糖、糖基化聚氨基酸、多价半乳糖、转铁蛋白、双膦酸酯、聚谷氨酸、聚天冬氨酸、脂质、胆固醇、类固醇、胆汁酸、叶酸、维生素B12、维生素A、生物素或RGD肽或RGD肽模拟物。

[0180] 在某些实施方案中,缀合基团可包括但不限于以下参考中描述的缀合基团:例如胆固醇(例如,Letsinger et al.,Proc.Natl.Acid.Sci.USA,1989,86:6553-6556);胆酸(例如,Manoharan et al.,Biorg.Med.Chem.Let.,1994,4:1053-1060);硫醚,例如,己基-S-三苯甲基硫醇(例如,Manoharan et al.,Ann.NY.Acad.Sci.,1992,660:306-309;Manoharan et al.,Biorg.Med.Chem.Let.,1993,3:2765-2770);硫代胆固醇(例如,Oberhauser et al.,Nucl.Acids Res.,1992,20:533-538);脂族链,例如,十二烷二醇或十一烷基残基(例如,Saison-Behmoaras et al.,EMBO J,1991,10:1111-1118;Kabanov et al.,FEBS Lett.,1990,259:327-330;Svinarchuk et al.,Biochimie,1993,75:49-54);磷脂,例如,二-十六烷基-rac-甘油或三乙基铵1,2-二-O-十六烷基-rac-甘油-3-H-膦酸酯(例如,Manoharan et al.,Tetrahedron Lett.,1995,36:3651-3654;Shea et al.,Nucl.Acids Res.,1990,18:3777-3783);多胺或聚乙二醇链(例如,Manoharan et al.,Nucleosides&Nucleotides,1995,14:969-973);金刚烷乙酸(例如,Manoharan et al.,Tetrahedron Lett.,1995,36:3651-3654);棕榈基(例如,Mishra et al.,Biochim.Biophys.Acta,1995,1264:229-237);十八胺或己基氨基-羰基氧基胆固醇部分(例如,Crooke et al.J.Pharmacol.Exp.Ther.,1996,277:923-937);生育酚(例如,

Nishina et al.,Molecular Therapy Nucleic Acids,2015,4,e220和Nishina et al.,Molecular Therapy,2008,16:734-740);GalNAc和另一些碳水化合物(例如,Maier et al.,Bioconjugate Chemistry,2003,14,18-29;Rensen et al.,J.Med.Chem.2004,47,5798-5808;WO2009/073809和美国专利8,106,022;8,450,467和8,828,957;以及WO2014/179445;WO2014/179620和美国专利9,127,276;9,181,549和10,844,379),其各自通过引用整体并入本文。

[0181] 缀合基团可通过缀合接头与寡核苷酸连接。在某些实施方案中,缀合接头包含链结构(例如烃基链)或重复单元的寡聚物或这样的重复单元的组合。在某些实施方案中,缀合接头包含一个或更多个选自烷基、氨基、氧代、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚和羟基氨基的基团。在某些实施方案中,缀合接头包含至少一个磷基。在某些实施方案中,缀合接头包含至少一个磷酸基。在某些实施方案中,缀合接头包含至少一个中性连接基团。在某些实施方案中,缀合接头包括但不限于吡咯烷、8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(ADO)、琥珀酰亚胺基4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸酯(SMCC)和6-氨基己酸(AHEX或AHA)。另一些缀合接头包括但不限于经取代或未经取代的C_1-C_{10}烷基、经取代或未经取代的C_2-C_{10}烯基或者经取代或未经取代的C_2-C_{10}炔基,其中优选取代基的非限制性列表包括羟基、氨基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基、硫醇、硫代烷氧基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。在某些实施方案中,缀合接头包含1至10个接头-核苷。在某些实施方案中,这样的接头-核苷可以是经修饰或未经修饰的核苷。通常期望在化合物到达靶组织之后将接头-核苷从化合物中切割。因此,本文中的接头-核苷可通过可切割键相互连接并与化合物的剩余部分连接。在本文中,接头-核苷不被认为是寡核苷酸的一部分。因此,在其中化合物包含由特定数目或范围的连接核苷组成和/或者与参考核酸有特定互补性百分比的寡核苷酸,并且化合物还包含含有含接头-核苷的缀合接头的缀合基团的实施方案中,这些接头-核苷不计入寡核苷酸的长度并且不用于确定寡核苷酸针对参考核酸的互补性百分比。

[0182] 在某些实施方案中,缀合基团和缀合接头以及其他修饰包括但不限于以下参考文献中描述的那些:US 5,994,517;US 6,300,319;US 6,660,720;US 6,906,182;US 7,262,177;US 7,491,805;US 8,106,022;US 7,723,509;US 9,127,276;US 2006/0148740;US 2011/0123520;WO2013/033230;WO2012/037254,Biessen et al.,J.Med.Chem.1995,38,1846-1852;Lee et al.,Bioorganic&Medicinal Chemistry 2011,19,2494-2500;Rensen et al.,J.Biol.Chem.2001,276,37577-37584;Rensen et al.,J.Med.Chem.2004,47,5798-5808;Sliedregt et al.,J.Med.Chem.1999,42,609-618;Valentijn et al.,Tetrahedron,1997,53,759-770;Lee,Carhohydr Res,1978,67,509-514;Connolly et al.,J Biol Chem,1982,257,939-945;Pavia et al.,Int J Pep Protein Res,1983,22,539-548;Lee et al.,Biochem,1984,23,4255-4261;Lee et al.,Glycoconjugate J,1987,4,317-328;Toyokuni et al.,Tetrahedron Lett,1990,31,2673-2676;Biessen et al.,J Med Chem,1995,38,1538-1546;Valentijn et al.,Tetrahedron,1997,53,759-770;Kim et al.,Tetrahedron Lett,1997,38,3487-3490;Lee et al.,Bioconjug Chem,1997,8,762-765;Kato et al.,Glycohiol,2001,11,821-829;Rensen et al.,J Biol Chem,2001,276,37577-37584;Lee et al.,Methods Enzymol,2003,362,38-43;Westerlind et al.,Glycoconj J,2004,21,227-241;Lee et al.,Bioorg Med Chem

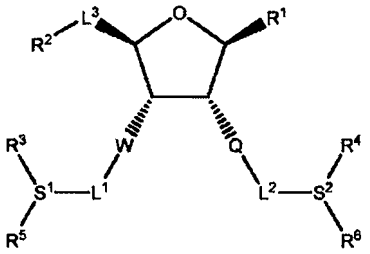
Lett,2006,16(19),5132-5135;Maierhofer et al.,Bioorg Med Chem,2007,15,7661-7676;Khorev et al.,Bioorg Med Chem,2008,16,5216-5231;Lee et al.,Bioorg Med Chem,2011,19,2494-2500;Kornilova et al.,Analyt Biochem,2012,425,43-46;Pujol et al.,Angew Chemie Int Ed Engl,2012,51,7445-7448;Biessen et al.,J Med Chem,1995,38,1846-1852;Sliedregt et al.,J Med Chem,1999,42,609-618;Rensen et al.,J Med Chem,2004,47,5798-5808;Rensen et al.,Arterioscler Thromh Vase Biol,2006,26,169-175;van Rossenberg et al.,Gene Ther,2004,11,457-464;Sato et al.,JAm Chem Soc,2004,126,14013-14022;Lee et al.,J Org Chem,2012,77,7564-7571;Biessen et al.,FASEB J,2000,14,1784-1792;Rajur et al.,Bioconjug Chem,1997,8,935-940;Duff et al.,Methods Enzymol,2000,313,297-321;Maier et al.,Bioconjug Chem,2003,14,18-29;Jayaprakash et al.,Org Lett,2010,12,5410-5413;Manoharan,Antisense Nucleic Acid Drug Dev,2002,12,103-128;Merwin et al.,Bioconjug Chem,1994,5,612-620;Tomiya et al.,Bioorg Med Chem,2013,21,5275-5281;

国际申请WO1998/013381;WO2011/038356;WO1997/046098;WO2008/098788;WO2004/101619;WO2012/037254;WO2011/120053;WO2011/100131;WO2011/163121;WO2012/177947;WO2013/033230;WO2013/075035;WO2012/083185;WO2012/083046;WO2009/082607;WO2009/134487;WO2010/144740;WO2010/148013;WO 1997/020563;WO2010/088537;WO2002/043771;WO2010/129709;WO2012/068187;WO2009/126933;WO2004/024757;WO2010/054406;WO2012/089352;WO2012/089602;WO2013/166121;WO2013/165816;美国专利4,751,219;7,582,744;8,552,163;8,137,695;6,908,903;6,383,812;7,262,177;6,525,031;5,994,517;6,660,720;6,300,319;7,723,509;8,106,022;7,491,805;7,491,805;8,541,548;8,344,125;8,313,772;8,349,308;8,450,467;8,501,930;8,158,601;7,262,177;6,906,182;6,620,916;8,435,491;8,404,862;7,851,615;公开的美国专利申请公开US2011/0097264;

US2011/0097265;US2013/0004427;US2003/0119724;US2011/0207799;
US2012/0035115;US2012/0230938;US2005/0164235;US2006/0183886;
US2012/0136042;US2012/0095075;US2013/0109817;US2006/0148740;
US2008/0206869;US2012/0165393;US2012/0101148;US2013/0121954;
US2011/0123520;US2003/0077829;US2008/0108801;和US2009/0203132;
其各自通过引用整体并入本文。

某些靶向部分

[0183] 在某些实施方案中,本文中提供的化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸包含缀合基团。在某些实施方案中,缀合基团是靶向部分。在某些实施方案中,靶向部分包含一个或更多个GalNAc。在某些实施方案中,一个或更多个GalNAc与呋喃糖环上的一个或更多个位置连接。在某些实施方案中,一个或更多个GalNAc与呋喃糖环上的2'或3'位置连接。在某些实施方案中,呋喃糖环是寡核苷酸的亚基。在某些实施方案中,呋喃糖环是寡核苷酸的5'核苷糖。在某些实施方案中,呋喃糖环是有义寡核苷酸的5'核苷糖。在某些实施方案中,化合物或寡核苷酸包含一个或更多个具有下式或者其盐、溶剂合物或水合物的亚基:



式IX

其中：

R^1是H、腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、尿嘧啶、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基或核碱基电子等排体；

R^2是寡核苷酸序列；

L^1是烷基或烷基-C(=O)-NH-烷基；

L^2是烷基或烷基-C(=O)-NH-烷基；

L^3是键、磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、三唑、四唑、酰胺、反酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲、O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NH、经取代的N基团、烷基、烯基、二烯基、炔基、杂烷基、磷酸酯；

R^3是H、-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；

R^4是H、-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；

R^5是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；

R^6是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；

W和Q各自独立地是O、NH、CH_2或CH_2O；

S^1和S^2各自独立地是C(R^7)或N，其中R^7的每个实例独立地是H、烷基、杂烷基或卤素；

j是1至10的整数，包括端值；

k是1至10的整数，包括端值；

m是1至10的整数，包括端值；并且

n是1至10的整数，包括端值。

[0184] 在某些实施方案中，R^3、R^4、R^5和R^6是相同的。在某些实施方案中，R^3、R^5和R^6是相同的。在某些实施方案中，R^3或R^4是H。

[0185] 在某些实施方案中，L^1和L^2是相同的。

[0186] 在某些实施方案中，L^1和L^2各自独立地是烷基；R^3是H、-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；R^4是H、-C=(O)-NH-(CH_2CH_2O)k-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；R^5是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；并且R^6是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

[0187] 在某些实施方案中,L^1和L^2各自独立地是烷基-C(=O)-NH-烷基;R^3是H、-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;R^4是H、-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_k$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;R^5是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;并且R^6是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

[0188] 在某些实施方案中,R^4是H。

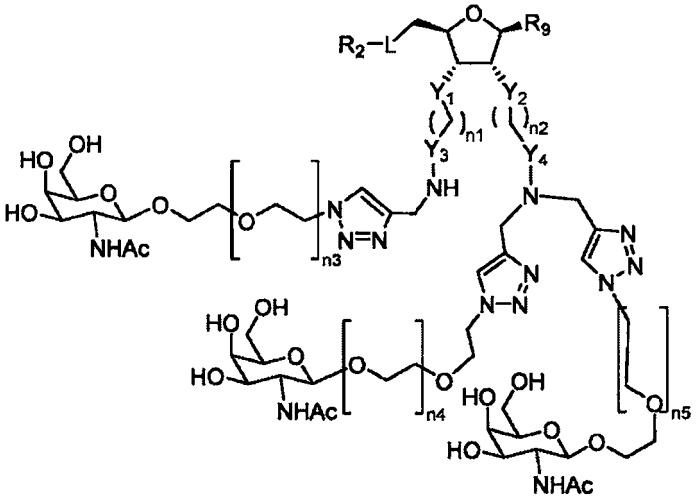
[0189] 在某些实施方案中,L^1和L^2各自独立地是烷基;R^3是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;R^4是H;R^5是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;并且R^6是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

[0190] 在某些实施方案中,L^1和L^2各自独立地是烷基-C(=O)-NH-烷基;R^3是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;R^4是H;R^5是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;并且R^6是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

[0191] 在某些实施方案中,R^3是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_j$-GalNAc;R^4是H;R^5是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_m$-GalNAc;并且R^6是-C=(O)-NH-$(CH_2CH_2O)_n$-GalNAc。

[0192] 在某些实施方案中,R^3是-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;R^4是H;R^5是-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc;并且R^6是-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

[0193] 在某些实施方案中,化合物或寡核苷酸包含一个或更多个具有下式或其盐、溶剂合物或水合物的亚基:



式 X

其中:

R^9是H、腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶,或者是各自包含保护基(PG)的腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶,经修饰核碱基、任选经取代的烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基、任选经取代的碳环基、任选经取代的杂环基或核碱基电子等排体;

L是键、磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、三唑、四唑、酰胺、反酰胺、氨基甲酸酯、碳酸

酯、脲、烷基或杂烷基；

R^2是寡核苷酸序列；

Y_1是O、CH_2、CH_2O或任选经取代的NH；

Y_2是O、CH_2、CH_2O或任选经取代的NH；

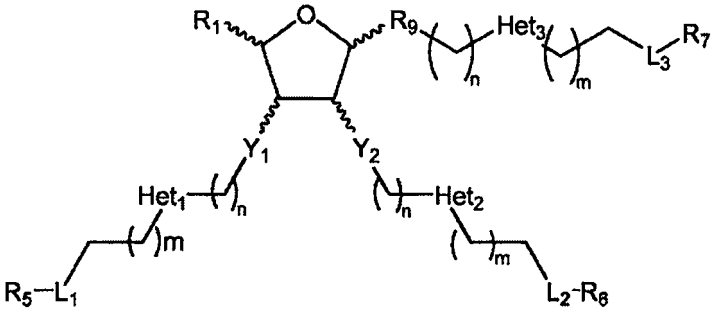
Y_3是CO、SO_2、P(O)O、CH_2-O-C(O)、CH_2-NH-C(O)、CH_2-NH-SO_2或CH_2；

Y_4是CO、SO_2、P(O)O、CH_2-O-C(O)、CH_2-NH-C(O)、CH_2-NH-SO_2或CH_2；

n_2是0、1、2、3、4、5或6；并且

n_1、n_3、n_4和n_5各自独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0194] 在某些实施方案中，化合物或寡核苷酸包含一个或更多个具有下式或其盐、溶剂合物或水合物的亚基：



式 XI

其中：

每个n独立地是1、2、3、4或5；

每个m独立地是0、1、2、3、4、5或6；

每个o独立地是0、1、2、3、4、5或6；

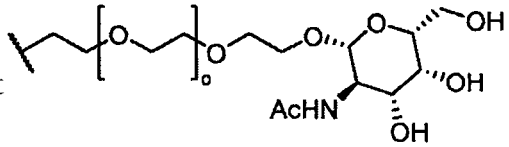
L_1、L_2和L_3各自独立地是不存在、C(=O)或C(=O)NH；

每个Y_1独立地是O、CH(R^a)、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NH、经取代的N基团、NHC(=O)、C(=O)NH、P(=O)$_2$-O-、P(=O)(=S)-O、P(=S)$_2$-O、-O-P(=O)$_2$-O-、-O-P(=O)(=S)-O-、-O-P(=S)$_2$-O-、-O-P(=O)$_2$-、-O-P(=O)(=S)-、-O-P(=S)$_2$-；

每个Y_2独立地是O、CH(R^b)、S、S(=O)、S(=O)$_2$、NH、经取代的N基团、NHC(=O)、C(=O)NH、P(=O)$_2$-O-、P(=O)(=S)-O、P(=S)$_2$-O、-O-P(=O)$_2$-O-、-O-P(=O)(=S)-O-、-O-P(=S)$_2$-O-、-O-P(=O)$_2$-、-O-P(=O)(=S)-、-O-P(=S)$_2$-；

Het_1、Het_2和Het_3各自独立地是任选经取代的杂芳基或任选经取代的杂环基；

R^1是通过键、磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、三唑、四唑、酰胺、反酰胺、氨基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或杂烷基连接的寡核苷酸序列；

R^5、R^6和R^7各自独立地是 

；

R_9是任选经取代的杂环基；

每个R^a独立地是H、烷基、卤素、OR^c或SR^c；

每个R^b独立地是H、烷基、卤素、OR^c或SR^c；并且

每个R^c独立地是H或烷基。

[0195] 在某些实施方案中,亚基选自式I至VIII或其盐、溶剂合物或水合物,其中R是除5'核苷之外的经修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式I且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式I且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式II且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式II且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式III且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式III且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式IV且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式IV且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式V且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式V且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VI且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VI且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VII且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VII且R'是S。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VIII且R'是O。在某些实施方案中,经修饰寡核苷酸的5'核苷是式VIII且R'是S。

靶核酸和靶区域

[0196] 在某些实施方案中,本文中所述的化合物包含寡核苷酸或由寡核苷酸组成,所述寡核苷酸包含与靶核酸互补的区域。在某些实施方案中,靶核酸是内源性RNA分子。在某些实施方案中,靶核酸编码蛋白质。在某些实施方案中,靶核酸是非编码的。在某些这样的实施方案中,靶核酸选自mRNA和前mRNA,包括内含子区、外显子区和非翻译区。在某些实施方案中,靶RNA是mRNA。在某些实施方案中,靶核酸是前mRNA。在某些这样的实施方案中,靶区域完全在外显子内。在某些这样的实施方案中,靶区域完全在内含子内。在某些实施方案中,靶区域横跨内含子/外显子连接。在某些实施方案中,靶区域至少50%在内含子内。

[0197] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物与AGT核酸杂交。最常见的杂交机制涉及核酸分子的互补核碱基之间的氢键。杂交可以在不同的条件下发生。杂交条件是序列依赖性的,并由待杂交核酸分子的性质和组成决定。确定序列是否与靶核酸特异性杂交的方法是本领域公知的。在某些实施方案中,本文中提供的化合物与AGT核酸特异性杂交。

[0198] 编码AGT的核苷酸序列包括但不限于以下:GENBANK登录No.NM_000029.4(作为SEQ ID NO:1并入本文)、NC_000001.11的第230702523至230745583位核苷酸的互补序列(作为SEQ ID NO:2并入本文)、NM_001382817.3(作为SEQ ID NO:3并入本文)以及NG_008836.2的第5469至17068位核苷酸(作为SEQ ID NO:4并入本文)。

互补性

[0199] 本文中提供的寡核苷酸可以与特定核酸、靶区域、寡核苷酸或其部分具有限定的互补性百分比。非互补核碱基是可以容许的,前提是寡核苷酸保持能够与核酸、寡核苷酸或其部分特异性杂交。在某些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸或其特定部分与靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分至少或至高70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互补。在某些实施方案中,本文中提供的寡核苷酸或其特定部分与靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分有70%至75%、75%至80%、80%至85%、85%至90%、90%至95%、95%至100%、或这些范围之间的任何数值互补。寡核苷酸与靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分的互补性百分比可使用常规

方法来确定。例如,其中寡核苷酸的20个核碱基中的18个与靶区域互补并因此特异性杂交的寡核苷酸将表示90％互补性。在该实例中,剩余的非互补核碱基可与互补核碱基成簇或散布,并且不需要彼此相连或与互补核碱基相连。因此,长度为18个核碱基的寡核苷酸具有四个非互补核碱基,其侧翼是两个与靶核酸完全互补的区域,与靶核酸的总互补性为77.8％。可使用本领域已知的BLAST程序(基本局部比对搜索工具(basic local alignment search tool))来常规确定寡核苷酸与靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分的区域的互补性百分比。在某些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸或其特定部分与靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分完全互补(即100％互补)。例如,寡核苷酸可与靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分完全互补。本文中使用的“完全互补”意指寡核苷酸的每个核碱基与靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分的相应核碱基互补。例如,20个核碱基寡核苷酸与400个核碱基长的靶序列完全互补,只要靶核酸中存在与化合物完全互补的相应的20个核碱基部分即可。“完全互补”还可用于指第一和/或第二核酸的特定部分。例如,30个核碱基寡核苷酸中的20个核碱基部分可以与400个核碱基长的靶序列中的20个核碱基区域“完全互补”。如果靶序列具有其中每个核碱基与化合物中的20个核碱基部分互补的相应的20个核碱基部分,则30个核碱基化合物中的20个核碱基部分与靶序列完全互补。同时,整个30个核碱基化合物可与靶序列完全互补或可不与靶序列完全互补,这取决于化合物的剩余10个核碱基是否也与靶序列互补。在某些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸包含相对于靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分的一个或更多个错配的核碱基。在某些实施方案中,本文中所述的长度为或多至12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个核碱基的寡核苷酸包含相对于靶核酸或其特定部分的不多于4个、不多于3个、不多于2个或不多于1个非互补核碱基。在某些实施方案中,本文中所述的长度为或多至14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核碱基的寡核苷酸包含相对于靶核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分的不多于6个、不多于5个、不多于4个、不多于3个、不多于2个或不多于1个非互补核碱基。在某些实施方案中,错配在寡核苷酸5’末端的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14位。在某些实施方案中,错配在寡核苷酸3’末端的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12、13或14位。在某些实施方案中,错配与靶核酸上相应的核碱基形成摆动碱基对。例如,在某些实施方案中,错配形成选自以下的摆动碱基对:次黄嘌呤(肌苷的核碱基)和尿嘧啶(I:U碱基对);鸟嘌呤和尿嘧啶(G:U碱基对);次黄嘌呤和腺嘌呤(I:A碱基对);以及次黄嘌呤和胞嘧啶(I:C碱基对)。因此,在某些实施方案中,寡核苷酸上错配的核碱基包含次黄嘌呤、鸟嘌呤或尿嘧啶。

[0200] 在某些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸可与核酸的部分互补。本文中使用的“部分”是指核酸区域内限定数目的连续核碱基。“部分”还可以指寡核苷酸的限定数目的连续核碱基。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸中的至少8个核碱基部分是互补的。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸中的至少9个核碱基部分是互补的。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸中的至少10个核碱基部分是互补的。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸中的至少11个核碱基部分是互补的。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸中的至少12个核碱基部分是互补的。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸中的至少13个核碱基部分是互补的。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸中的至少14个核碱基部分是互补的。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸中的至少15个核碱基部分是互补的。在某些实施方案中,寡核苷酸与核酸

中的至少16个核碱基部分是互补的。还考虑了与核酸中的至少9、10、17、18、19、20、21、22、23或更多个核碱基部分,或由这些值中的任何两个限定的范围是互补的寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸。在某些实施方案中,将反义寡核苷酸的部分与靶核酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基部分与靶核酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,寡核苷酸是有义寡核苷酸。在某些实施方案中,将有义寡核苷酸的部分与反义寡核苷酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,将有义寡核苷酸中的8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基部分与反义寡核苷酸的等长部分进行比较。

同一性

[0201] 本文中提供的寡核苷酸还可与特定核酸、靶区域、寡核苷酸或其特定部分具有限定的百分比同一性。如本文中使用的,如果寡核苷酸具有相同的核碱基配对能力,则其与本文中公开的序列相同。例如,含有代替在所公开RNA序列中的尿嘧啶的胸苷的DNA将被认为与RNA序列相同,因为尿嘧啶和胸苷二者均与腺嘌呤配对。还考虑了本文中所述化合物的缩短和延长形式以及相对于本文中提供的化合物具有不同碱基的化合物。不同的碱基可彼此相邻或分散在整个化合物中。寡核苷酸的同一性百分比是根据相对于与其比较的序列具有相同碱基配对的碱基数目来计算的。在某些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸或其部分与本文中公开的核酸、寡核苷酸或其部分中的一者或更多者具有或具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性。在某些实施方案中,本文中所述的寡核苷酸与特定核酸或寡核苷酸或其部分具有约70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性,或这样的值之间的任意百分比。

[0202] 在某些实施方案中,寡核苷酸可具有一个或更多个错配的核碱基。在某些这样的实施方案中,错配在寡核苷酸5'末端的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14位处。在某些这样的实施方案中,错配在寡核苷酸3'末端的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或12、13或14位处。在某些实施方案中,将寡核苷酸的部分与靶核酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基部分与靶核酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,寡核苷酸是有义寡核苷酸。在某些实施方案中,将有义寡核苷酸的部分与靶核酸的等长部分进行比较。在某些实施方案中,将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基部分与靶核酸的等长部分进行比较。

药物组合物和制剂

[0203] 本文中所述的化合物可与可药用活性物质或惰性物质混合以用于制备药物组合物或制剂。用于配制药物组合物的组合物和方法取决于许多标准,包括但不限于施用途径、疾病程度或待施用剂量。某些实施方案提供了包含一种或更多种化合物或其盐的药物组合物。在某些实施方案中,化合物是反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物是寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含一个或更多个经修饰寡核苷酸或者由一个或更多个经修饰寡核苷酸组成。在某些这样的实施方案中,药物组合物包含一种或更多种化合物和合适的可药用稀释剂或载体。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或更多种化合物和无菌盐水溶液。在某些实施方案中,这样的药物组合物由一种化合物和无菌盐水溶液组成。在某些

实施方案中,无菌盐水是药用级盐水。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或更多种化合物和无菌水。在某些实施方案中,药物组合物由一种化合物和无菌水组成。在某些实施方案中,无菌水是药用级水。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或更多种化合物和磷酸缓冲盐水(phosphate-buffered saline,PBS)。在某些实施方案中,药物组合物由一种化合物和无菌PBS组成。在某些实施方案中,无菌PBS是药用级PBS。

[0204] 通过将本文中所述的靶向AGT的化合物与合适的可药用稀释剂或载体组合,所述化合物可用于药物组合物中。在某些实施方案中,可药用稀释剂是水,例如适合于注射的无菌水。因此,在一个实施方案中,本文中所述的方法中采用的是包含靶向AGT的化合物和可药用稀释剂的药物组合物。在某些实施方案中,可药用稀释剂是水。在某些实施方案中,化合物包含本文中提供的一个或更多个经修饰寡核苷酸或者由本文中提供的一个或更多个经修饰寡核苷酸组成。

[0205] 包含本文中提供的化合物的药物组合物涵盖任何可药用盐、酯或这样的酯的盐、或者任何其他寡核苷酸,所述寡核苷酸在施用于动物(包括人)之后能够提供(直接或间接地)其生物活性代谢物或残基。在某些实施方案中,化合物是反义寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物是寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含一个或更多个经修饰寡核苷酸或者由一个或更多个经修饰寡核苷酸组成。因此,例如,本公开内容还涉及化合物的可药用盐、前药、这样的前药的可药用盐、和另一些生物等同物。合适的可药用盐包括但不限于钠盐和钾盐。前药可包含在化合物的一侧末端或两侧末端并入的另外的核苷,其在机体内被内源性核酸酶切割以形成活性化合物。在某些实施方案中,化合物或组合物还包含可药用载体或稀释剂。

实施例

[0206] 以下实施例描述了鉴定靶向AGT的先导化合物的方法。某些化合物被认为具有高效力和耐受性。

[0207] 以下实施例仅用于举例说明本文中所述的化合物,并不旨在对其进行限制。以下实施例和本文件附带的相关序列表可将序列识别为“RNA”或“DNA”;然而,如本文中公开的,这些序列可用化学修饰的任何组合进行修饰。本领域技术人员将容易理解,在某些情况下,将序列指定为“RNA”或“DNA”是任意的。例如,包含含有2’-OH糖部分和胸腺嘧啶碱基的核苷的寡核苷酸可被描述为具有经修饰糖的DNA(对于DNA的天然2’-H为2’-OH)或具有经修饰碱基的RNA(对于RNA的天然尿嘧啶为甲基化尿嘧啶)。因此,本文中提供的核酸序列,包括但不限于序列表中的核酸序列,旨在涵盖含有天然或经修饰的RNA和/或DNA的任何组合的核酸,包括但不限于具有经修饰核碱基的这样的核酸。

[0208] 本申请中引用的每篇参考文献均通过引用整体并入本文。

表1

化学命名法

缩写	结构
‘m’	2’-O-甲基糖修饰（例如，mA、mG、mC、mU）
‘f’	2’-F 糖修饰（例如，fA、fG、fC、fU）
‘*’	硫代磷酸酯核苷间键联
‘.’	磷酸酯核苷间键联
‘dQ’	倒置无碱基脱氧核糖
‘H1’	式 I
‘H2’	式 II
‘H4’	式 III
‘H9’	式 VI

实施例1-HepG2细胞中AGT的抑制

[0209] 将HepG2细胞(ATCC Cat#HB-8065)在96孔板中以10,000个细胞/孔接种于无抗生素培养基中。第二天,将测试AGT化合物稀释至1.0μM(储备溶液为10μM)。根据Dharmafect 4转染试剂(Dharmacon Cat#T-2004-0)的说明制备转染混合物。将所制备的转染混合物在室温下孵育20分钟。在该孵育期间,将96孔板中的培养基用80μl无抗生素培养基进行替换。然后将20μl转染混合物添加至每个孔,最终浓度为10nM(以一式三份进行测试)。将AGT siRNA SMARTpool(Dharmacon Cat#L-010988-00-0005)用作阳性对照。然后将细胞在37℃下于5% CO_2中孵育24小时。

[0210] 根据Cells-To-CT 1 Step TaqMan试剂盒说明进行细胞裂解。在细胞裂解之后,将96孔板置于冰上,同时准备qRT-PCR反应。将2μl细胞裂解物添加至在MicroAmp光学96孔板中的反应混合物(0.2mL),所述反应混合物含有5μl TaqMan 1-Step qRT-PCR混合物、1μl AGT(FAM)TaqMan基因表达测定(Hs01586213_m1)、1μl GAPDH(VIC)TaqMan基因表达测定(Hs02786624_g1)和11μl RT-PCR级无核酸酶水。qPCR使用QuantStudio3 qPCR机器在以下循环下进行:50℃持续1分钟,95℃持续20秒,以及在95℃持续15秒和60℃持续1分钟下进行40次循环。相对于未经处理的对照细胞,结果在下表中以AGT的抑制百分比表示。除非在以下单独的化合物化学表中另有说明,否则化合物是未经修饰的。化学修饰的缩写在上表1中提供。Ref ID NO:中的IA和IS分别表示化合物的反义链和有义链。

表2

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0588	134	154	UAUGUACACCCGGUCACCUGC	10	UGCAGGUGACCGGGUGUACAUAC	167	43
RD0592	144	164	UGAAGGGGUGUAUGUACACCC	15	CGGGUGUACAUACACCCCUUCAA	173	26
RD0594	146	166	UUGGAAGGGGUGUAUGUACAC	17	GGUGUACAUACACCCCUUCCAAC	175	62
RD0602	186	206	UUGCCAGCUGCUCACAGGUAC	27	AGUACCUGUGAGCAGCUGGCAAA	185	61
RD0604	274	294	UGUAGGGCCUUUUCAUCCACA	30	CUGUGGAUGAAAAGGCCCUACAG	188	69
RD0605	361	381	UCCAAGAAGUUGGCCAGCAUC	33	GGAUGCUGGCCAACUUCUUGGAC	191	39
RD0607	367	387	UGGAAGCCCAAGAAGUUGGCC	35	UGGCCAACUUCUUGGGCUUCCAU	193	55
RD0608	377	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCAA	37	CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGAA	195	68
RD0610	383	403	UUGCAUGCCAUAUAUACGGAA	41	CUUCCGUAUAUAUGGCAUGCAAA	199	76
RD0611	384	404	UGUGCAUGCCAUAUAUACGGA	42	UUCCGUAUAUAUGGCAUGCACAG	200	60
RD0612	388	408	UCACUGUGCAUGCCAUAUAUA	43	GUAUAUAUGGCAUGCACAGUGAG	201	51
RD0613	396	416	UCCAUAGCUCACUGUGCAUGC	44	GGCAUGCACAGUGAGCUAUGGAG	202	44
RD0618	454	474	UAGGCCAGGGUGCCAAAGACA	49	CUGUCUUUGGCACCCUGGCCUAU	207	48
RD0622	506	526	UAGGAUUGCCUGUAGCCUGUC	55	UGACAGGCUACAGGCAAUCCUAG	213	60
RD0627	537	557	AGGUGCAGUUCUUGUCCUUCC	60	UGGAAGGACAAGAACUGCACCUC	218	17
RD0628	538	558	UAGGUGCAGUUCUUGUCCUUC	61	GGAAGGACAAGAACUGCACCUAC	219	52
RD0632	564	584	ACAGGACCUUGUGCGCAUCCA	66	CUGGAUGCGCACAAGGUCCUGUC	224	44
RD0634	584	604	UUGUACAGCCUGCAGGGCAGA	68	GUCUGCCCUGCAGGCUGUACAAG	226	22
RD0638	693	713	UCACAAACGGCUGCUUCAGGU	72	CACCUGAAGCAGCCGUUUGUGAA	230	46
RD0641	696	716	UCUGCACAAACGGCUGCUUCA	75	CUGAAGCAGCCGUUUGUGCAGAG	233	53
RD0648	793	813	ACAGCCUGCAUGAACCUGUCA	85	UUGACAGGUUCAUGCAGGCUGUG	243	76
RD0650	801	821	AUCCUGUCACAGCCUGCAUGA	87	UUCAUGCAGGCUGUGACAGGAUG	246	48

表3

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0589	135	155	UUAUGUACACCCGGUCACCUG	11	GCAGGUGACCGGGUGUACAUAAA	168	49
RD0595	151	171	ACGAGGUGGAAGGGGUGUAUG	18	ACAUACACCCCUUCCACCUCGUC	176	65
RD0596	152	172	UACGAGGUGGAAGGGGUGUAU	19	CAUACACCCCUUCCACCUCGUAA	177	47
RD0597	153	173	UGACGAGGUGGAAGGGGUGUA	20	AUACACCCCUUCCACCUCGUCAU	178	74
RD0598	154	174	AUGACGAGGUGGAAGGGGUGU	21	UACACCCCUUCCACCUCGUCAUC	179	88
RD0599	155	175	UAUGACGAGGUGGAAGGGGUG	22	ACACCCCUUCCACCUCGUCAUAC	180	60
RD0600	156	176	UGAUGACGAGGUGGAAGGGGU	23	CACCCCUUCCACCUCGUCAUCAA	181	80

化合物编号	Seq ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0601	185	205	UGCCAGCUGCUCACAGGUACU	26	GAGUACCUGUGAGCAGCUGGCAA	184	77
RD0603	187	207	UUUGCCAGCUGCUCACAGGUA	28	GUACCUGUGAGCAGCUGGCAAAG	186	93
RD0606	362	382	UCCCAAGAAGUUGGCCAGCAU	34	GAUGCUGGCCAACUUCUUGGGAU	192	22
RD0614	397	417	UCCCAUAGCUCACUGUGCAUG	45	GCAUGCACAGUGAGCUAUGGGAC	203	85
RD0615	404	424	UACCACGCCCCAUAGCUCACU	46	CAGUGAGCUAUGGGGCGUGGUAC	204	73
RD0616	448	468	AGGGUGCCAAAGACAGCCGUU	47	CAACGGCUGUCUUUGGCACCCUG	205	63
RD0617	449	469	UAGGGUGCCAAAGACAGCCGU	48	AACGGCUGUCUUUGGCACCCUAG	206	95
RD0619	462	482	UAUAGAGAGAGGCCAGGGUGC	50	GGCACCCUGGCCUCUCUCUAUAU	208	86
RD0620	463	483	AGAUAGAGAGAGGCCAGGGUG	51	GCACCCUGGCCUCUCUCUAUCUG	209	80
RD0621	505	525	AGGAUUGCCUGUAGCCUGUCA	54	CUGACAGGCUACAGGCAAUCCUG	212	74
RD0623	507	527	UCAGGAUUGCCUGUAGCCUGU	56	GACAGGCUACAGGCAAUCCUGAG	214	81
RD0624	508	528	UCCAGGAUUGCCUGUAGCCUG	57	ACAGGCUACAGGCAAUCCUGGAU	215	66
RD0625	509	529	ACCCAGGAUUGCCUGUAGCCU	58	CAGGCUACAGGCAAUCCUGGGUG	216	77
RD0626	510	530	UACCCAGGAUUGCCUGUAGCC	59	AGGCUACAGGCAAUCCUGGGUAU	217	51
RD0630	540	560	UGGAGGUGCAGUUCUUGUCCU	63	AAGGACAAGAACUGCACCUCCAG	221	68
RD0631	563	583	UAGGACCUUGUGCGCAUCCAG	65	GCUGGAUGCGCACAAGGUCCUAU	223	67
RD0633	565	585	UACAGGACCUUGUGCGCAUCC	67	UGGAUGCGCACAAGGUCCUGUAU	225	65
RD0635	594	614	UUAGCAGGCCCUGUACAGCCU	69	CAGGCUGUACAGGGCCUGCUAAU	227	34
RD0636	691	711	ACAAACGGCUGCUUCAGGUGC	70	UGCACCUGAAGCAGCCGUUUGUG	228	62
RD0637	692	712	UACAAACGGCUGCUUCAGGUG	71	GCACCUGAAGCAGCCGUUUGUAC	229	84
RD0639	694	714	UGCACAAACGGCUGCUUCAGG	73	ACCUGAAGCAGCCGUUUGUGCAG	231	82
RD0640	695	715	UUGCACAAACGGCUGCUUCAG	74	CCUGAAGCAGCCGUUUGUGCAAG	232	89
RD0642	713	733	UGUAUAGAGAGCCAGGCCCUG	76	GCAGGGCCUGGCUCUCUAUACAC	234	92
RD0643	747	767	UUGUGAAGUCCAGAGAGCGUG	78	CCACGCUCUCUGGACUUCACAAA	236	75
RD0644	748	768	UCUGUGAAGUCCAGAGAGCGU	80	CACGCUCUCUGGACUUCACAGAA	238	78
RD0645	749	769	UUCUGUGAAGUCCAGAGAGCG	81	ACGCUCUCUGGACUUCACAGAAC	239	65
RD0646	750	770	UUUCUGUGAAGUCCAGAGAGC	82	CGCUCUCUGGACUUCACAGAAAU	240	89
RD0649	794	814	UACAGCCUGCAUGAACCUGUC	86	UGACAGGUUCAUGCAGGCUGUAA	245	78
RD0650	801	821	AUCCUGUCACAGCCUGCAUGA	87	UUCAUGCAGGCUGUGACAGGAUG	246	35
RD0651	802	822	UAUCCUGUCACAGCCUGCAUG	88	UCAUGCAGGCUGUGACAGGAUAG	247	82
RD0652	803	823	UCAUCCUGUCACAGCCUGCAU	89	CAUGCAGGCUGUGACAGGAUGAA	248	76
RD0653	804	824	UCCAUCCUGUCACAGCCUGCA	90	AUGCAGGCUGUGACAGGAUGGAA	249	91
RD0654	805	825	UUCCAUCCUGUCACAGCCUGC	91	UGCAGGCUGUGACAGGAUGGAAG	250	79
RD0655	806	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUG	93	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAAAA	252	94
RD0656	871	891	AAGUGGACGUAGGUGUUGAAA	95	CUUUCAACACCUACGUCCACUUC	254	62
RD0657	936	956	UGCUGUUGUCCACCCAGAACU	96	GAGUUCUGGGUGGACAACAGCAC	255	25
RD0658	937	957	UUGCUGUUGUCCACCCAGAAC	97	AGUUCUGGGUGGACAACAGCAAC	256	71

表4

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0659	946	966	UACACUGAGGUGCUGUUGUCC	98	UGGACAACAGCACCUCAGUGUAU	257	76
RD0660	990	1010	UACUCCAGUGCUGGAAGGUGC	99	GGCACCUUCCAGCACUGGAGUAA	258	56
RD0661	991	1011	UCACUCCAGUGCUGGAAGGUG	100	GCACCUUCCAGCACUGGAGUGAC	259	55
RD0662	1087	1107	ACCUUGUCCAGGUCAGAGGCA	104	AUGCCUCUGACCUGGACAAGGUG	263	54
RD0663	1088	1108	UACCUUGUCCAGGUCAGAGGC	106	UGCCUCUGACCUGGACAAGGUAG	265	20
RD0664	1089	1109	UCACCUUGUCCAGGUCAGAGG	107	GCCUCUGACCUGGACAAGGUGAA	266	15
RD0665	1090	1110	UCCACCUUGUCCAGGUCAGAG	108	CCUCUGACCUGGACAAGGUGGAG	267	27

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0666	1091	1111	UUCCACCUUGUCCAGGUCAGA	109	CUCUGACCUGGACAAGGUGGAAG	268	13
RD0667	1099	1119	UUGAGACCCUCCACCUUGUCC	110	UGGACAAGGUGGAGGGUCUCAAU	269	69
RD0668	1109	1129	UUGCUGGAAAGUGAGACCCUC	113	GGAGGGUCUCACUUUCCAGCAAA	272	73
RD0669	1166	1186	UGGCAUGGUCAGGUGGAUGGU	116	GACCAUCCACCUGACCAUGCCAC	275	41
RD0670	1169	1189	UUGGGGCAUGGUCAGGUGGAU	117	CAUCCACCUGACCAUGCCCCAAC	276	63
RD0671	1170	1190	UUUGGGGCAUGGUCAGGUGGA	118	AUCCACCUGACCAUGCCCCAAAU	277	24
RD0672	1200	1220	UCUGCAGGUCAUAAGAUCCUU	119	CAAGGAUCUUAUGACCUGCAGAA	278	53
RD0673	1201	1221	UCCUGCAGGUCAUAAGAUCCU	120	AAGGAUCUUAUGACCUGCAGGAC	279	46
RD0674	1202	1222	UUCCUGCAGGUCAUAAGAUCC	121	AGGAUCUUAUGACCUGCAGGAAC	280	0
RD0675	1209	1229	UGAGCAGGUCCUGCAGGUCAU	122	UAUGACCUGCAGGACCUGCUCAC	281	11
RD0676	1263	1283	UCAAUUUUUGCAGGUUCAGCU	123	GAGCUGAACCUGCAAAAAUUGAG	282	62
RD0677	1264	1284	UUCAAUUUUUGCAGGUUCAGC	124	AGCUGAACCUGCAAAAAUUGAAC	283	64
RD0678	1343	1363	UUCUGUGGGCUCUCUCUCAUC	125	GGAUGAGAGAGAGCCCACAGAAU	284	57
RD0679	1350	1370	UGGUAGACUCUGUGGGCUCUC	126	AGAGAGCCCACAGAGUCUACCAA	285	61
RD0680	1351	1371	UGGGUAGACUCUGUGGGCUCU	127	GAGAGCCCACAGAGUCUACCCAA	286	74
RD0591	143	163	UAAGGGGUGUAUGUACACCCG	14	CCGGGUGUACAUACACCCCUUAC	172	45
RD0593	145	165	UGGAAGGGGUGUAUGUACACC	16	GGGUGUACAUACACCCCUUCCAC	174	33
RD0609	382	402	UGCAUGCCAUAUAUACGGAAG	39	GCUUCCGUAUAUAUGGCAUGCAC	197	41
RD0681	1352	1372	UUGGGUAGACUCUGUGGGCUC	128	AGAGCCCACAGAGUCUACCCAAC	287	73
RD0682	1353	1373	UUUGGGUAGACUCUGUGGGCU	129	GAGCCCACAGAGUCUACCCAAAA	288	88
RD0683	1603	1623	AGAAAAGGUGGGAGACUGGGG	138	CCCCCAGUCUCCCACCUUUUCUU	299	89
RD0684	1617	1637	UUCGACUCAUUAGAAGAAAAG	140	CCUUUUCUUCUAAUGAGUCGAAU	301	87
RD0685	1758	1778	UACUGGUUCUUGCCUCCCCAC	143	GGUGGGGAGGCAAGAACCAGUAU	304	87
RD0686	1759	1779	ACACUGGUUCUUGCCUCCCCA	144	GUGGGGAGGCAAGAACCAGUGUU	305	86
RD0687	1760	1780	AACACUGGUUCUUGCCUCCCC	145	UGGGGAGGCAAGAACCAGUGUUU	306	83
RD0688	1761	1781	AAACACUGGUUCUUGCCUCCC	147	GGGGAGGCAAGAACCAGUGUUUA	308	80
RD0689	1771	1791	UUCCCGCGCUAAACACUGGUU	152	GAACCAGUGUUUAGCGCGGGAAU	313	86
RD0690	1772	1792	AGUCCCGCGCUAAACACUGGU	153	AACCAGUGUUUAGCGCGGGACUA	314	71
RD0691	1773	1793	UAGUCCCGCGCUAAACACUGG	154	ACCAGUGUUUAGCGCGGGACUAC	315	78
RD0692	1774	1794	UUAGUCCCGCGCUAAACACUG	155	CCAGUGUUUAGCGCGGGACUAAU	316	79
RD0693	1795	1815	UUUGGAAUUCUUUUUGGAACA	157	CUGUUCCAAAAAGAAUUCCAAAC	318	75
RD0694	1800	1820	UGUCGGUUGGAAUUCUUUUUG	158	CCAAAAAGAAUUCCAACCGACAA	319	85

表5

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0590	142	162	AAGGGGUGUAUGUACACCCGG	13	ACCGGGUGUACAUACACCCCUUC	171	61
RD0598	154	174	AUGACGAGGUGGAAGGGGUGU	21	UACACCCCUUCCACCUCGUCAUC	179	67
RD0608	377	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCAA	37	CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGAA	195	67
RD0617	449	469	UAGGGUGCCAAAGACAGCCGU	48	AACGGCUGUCUUUGGCACCCUAG	206	75
RD0629	539	559	UGAGGUGCAGUUCUUGUCCUU	62	GAAGGACAAGAACUGCACCUCAC	220	50
RD0642	713	733	UGUAUAGAGAGCCAGGCCCUG	76	GCAGGGCCUGGCUCUCUAUACAC	234	75
RD0646	750	770	UUUCUGUGAAGUCCAGAGAGC	82	CGCUCUCUGGACUUCACAGAAAU	240	75
RD0647	751	771	AGUUCUGUGAAGUCCAGAGAG	83	GCUCUCUGGACUUCACAGAACUG	241	68
RD0653	804	824	UCCAUCCUGUCACAGCCUGCA	90	AUGCAGGCUGUGACAGGAUGGAA	249	78
RD0655	806	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUG	93	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAAAA	252	88

表6

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0608	377	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCAA	37	CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGAA	195	73
RD0653	804	824	UCCAUCCUGUCACAGCCUGCA	90	AUGCAGGCUGUGACAGGAUGGAA	249	86
RD0655	806	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUG	93	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAAAA	252	88
RD1033	376	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCGUA	36	UACGGGCUUCCGUAUAUAUGGAU	194	21

表7

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1033	mU*fC*mC.mA.mU.fA.mU.fA.mU.mA.mC.mG.mG.fA.mA.fG.mC.mC.mC*fG*mU.mA	IA0297	36
	H1.mA*mC.mG.fG.mG.mC.fU.mU.mC.fC.fG.fU.mA.mU.fA.mU.mA.fU.mG.mG*mA*mU	IS0297	194

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1033	mU*fC*mC.mA.mU.fA.mU.fA.mU.mA.mC.mG.mG.fA.mA.fG.mC.mC.mC*fG*mU.mA	IA0297	36
	H1.mA*mC.mG.fG.mG.mC.fU.mU.mC.fC.fG.fU.mA.mU.fA.mU.mA.fU.mG.mG*mA*mU	IS0297	194
RD1045	mU*fU*mU.mC.mC.fA.mU.fC.mC.mU.mG.mU.mC.fA.mC.fA.mG.mC.mC*fU*mC.mA	IA0304	92
	H1.mG*mA.mG.fG.mC.mU.fG.mU.mG.fA.fC.fA.mG.mG.fA.mU.mG.fG.mA.mA*mA*mU	IS0303	251

表8

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0608	377	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCAA	37	CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGAA	195	79
RD0653	804	824	UCCAUCCUGUCACAGCCUGCA	90	AUGCAGGCUGUGACAGGAUGGAA	249	82
RD0655	806	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUG	93	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAAAA	252	88
RD1033	376	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCGUA	36	UACGGGCUUCCGUAUAUAUGGAU	194	45
RD1045	805	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUCA	92	UGAGGCUGUGACAGGAUGGAAAU	251	66

表9

化合物化学

表10

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1033	376	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCGUA	36	UACGGGCUUCCGUAUAUAUGGAU	194	35
RD1036	747	768	UCUGUGAAGUCCAGAGAGCGUA	79	UACGCUCUCUGGACUUCACAGAU	237	29
RD1037	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	83
RD1045	805	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUCA	92	UGAGGCUGUGACAGGAUGGAAAU	251	66
RD1046	382	403	AUGCAUGCCAUAUAUACGGUGA	40	UCACCGUAUAUAUGGCAUGCAUU	198	22

表11

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1033	mU*fC*mC.mA.mU.fA.mU.fA.mU.mA.mC.mG.mG.fA.mA.fG.mC.mC.mC*fG*mU.mA	IA0297	36
	H1.mA*mC.mG.fG.mG.mC.fU.mU.mC.fC.fG.fU.mA.mU.fA.mU.mA.fU.mG.mG*mA*mU	IS0297	194
RD1036	mU*fC*mU.mG.mU.fG.mA.fA.mG.mU.mC.mC.mA.fG.mA.fG.mA.mG.mC*fG*mU.mA	IA0300	79
	H1.mA*mC.mG.fC.mU.mC.fU.mC.mU.fG.fG.fA.mC.mU.fU.mC.mA.fC.mA.mG*mA*mU	IS0300	237
RD1037	mU*fA*mA.mC.mA.fC.mU.fG.mG.mU.mU.mC.mU.fU.mG.fC.mC.mU.mC*fG*mG.mA	IA0301	146
	H1.mC*mC.mG.fA.mG.mG.fC.mA.mA.fG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0301	307
RD1045	mU*fU*mU.mC.mC.fA.mU.fC.mC.mU.mG.mU.mC.fA.mC.fA.mG.mC.mC*fU*mC.mA	IA0304	92
	H1.mG*mA.mG.fG.mC.mU.fG.mU.mG.fA.fC.fA.mG.mG.fA.mU.mG.fG.mA.mA*mA*mU	IS0303	251
RD1046	mA*fU*mG.mC.mA.fU.mG.fC.mC.mA.mU.mA.mU.fA.mU.fA.mC.mG.mG*fU*mG.mA	IA0305	40
	H1.mC*mA.mC.fC.mG.mU.fA.mU.mA.fU.fA.fU.mG.mG.fC.mA.mU.fG.mC.mA*mU*mU	IS0304	198

表12

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1298	1104	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACCA	111	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	27

表13

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1298	mU*fG*mG.mA.mA.fA.mG.fU.mG.mA.mG.mA.mC.fU.mC.fU.mC.mC.mA*fC*mC.mA	IA0335	111
	H1.mG*mG.mU.fG.mG.mA.fG.mA.mG.fU.fC.fU.mC.mA.fC.mU.mU.fU.mC.mC*mA*mU	IS0334	270

表14

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1270	136	156	UGUAUGUACACCCIGUCACCU	12	UAGGUGACCGGGUGUACAUACAU	169	66
RD1271	263	283	UUCAUCCACAGGGIAUGUCUC	29	UGAGACAUCCCCUGUGGAUGAAU	187	39
RD1272	464	484	UAGAUAGAGAGAGICCAGGGU	52	UACCCUGGCCUCUCUCUAUCUAU	210	59
RD1273	862	882	UAGGUGUUGAAAGUCAGGGUG	94	UCACCCUGACUUUCAACACCUAU	253	83
RD1274	993	1013	UGUCACUCCAGUGUUGGAAGG	101	UCCUUCCAACACUGGAGUGACAU	260	69

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1275	1035	1055	UCUCAGUGAAGGGUACUUGAG	103	UCUCAAGUACCCUUCACUGAGAU	262	71
RD1276	1105	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACC	112	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	73
RD1278	1408	1428	UCAAACAGGAAUGIGCGGUUC	131	UGAACCGCCCAUUCCUGUUUGAU	290	81
RD1279	1413	1433	ACACAGCAAACAGIAAUGGGC	132	UGCCCAUUCCUGUUUGCUGUGUU	291	62
RD1280	1420	1440	UGAUCAUACACAGUAAACAGG	134	UCCUGUUUACUGUGUAUGAUCAU	293	75
RD1281	1649	1669	ACCAAGGAGAAACIGCUGCUU	141	UAAGCAGCCGUUUCUCCUUGGUU	302	86
RD1282	1678	1698	CUACUGCUCACUCUAUGCAGC	142	UGCUGCAUAGAGUGAGCAGUAGU	303	40
RD1283	1781	1801	UGGAACAGUAGUCUCGCGCUA	156	UUAGCGCGAGACUACUGUUCCAU	317	84
RD1284	1841	1861	CAACUUGAAAAGGIAACACUG	159	UCAGUGUUCCCUUUUCAAGUUGU	320	78
RD1285	1842	1862	UCAACUUGAAAAGIGAACACU	160	UAGUGUUCCCUUUUCAAGUUGAU	321	87
RD1286	1842	1862	UCAACUUGAAAAGIGAACACG	161	UCGUGUUCCCUUUUCAAGUUGAU	322	87
RD1287	1900	1920	UACAAACCGAAGGUAAUGCAA	162	UUUGCAUUACCUUCGGUUUGUAU	323	36
RD1288	1900	1920	UACAAACCGAAGGUAAUGCAG	163	UCUGCAUUACCUUCGGUUUGUAU	324	39
RD1289	1906	1926	ACUAAAUACAAACUGAAGGCG	164	UCGCCUUCAGUUUGUAUUUAGUU	325	22
RD1290	1945	1965	ACAGACACUACACIGAGGUCA	165	UUGACCUCCGUGUAGUGUCUGUU	326	21
RD1291	1945	1965	ACAGACACUACACIGAGGUCG	166	UCGACCUCCGUGUAGUGUCUGUU	327	27
RD1292	163	183	UCAUUGUGGAUGAUGAGGUGG	25	UCCACCUCAUCAUCCACAAUGAU	182	70
RD1298	1104	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACCA	111	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	9

表15

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1298	mU*fG*mG.mA.mA.fA.mG.fU.mG.mA.mG.mA.mC.fU.mC.fU.mC.mC.mA*fC*mC.mA	IA0335	111
	H1.mG*mG.mU.fG.mG.mA.fG.mA.mG.fU.fC.fU.mC.mA.fC.mU.mU.fU.mC.mC*mA*mU	IS0334	270

表16

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1277	1407	1427	UAAACAGGAAUGGICGGUUCA	130	UUGAACCGCCCAUUCCUGUUUAU	289	17
RD1324	1104	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACCA	111	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	65
RD1354	162	183	UCAUUGUGGAUGAUGAGGUGGA	24	UCCACCUCAUCAUCCACAAUGAU	182	44
RD1355	736	757	UAGAGAGCGUGGGAGGACCACA	77	UGUGGUCCUCCCACGCUCUCUAU	235	83
RD1356	769	790	UUUCUCAGCAGCAACAUCCAGA	84	UCUGGAUGUUGCUGCUGAGAAAU	242	55
RD1377	1019	1041	ACUUGAGUCACCGAGAAGUUGGA	102	UCCAACUUCUCGGUGACUCAAGUU	261	85
RD1378	304	325	AAGUUUUGCAGCGACUAGCACA	31	UGUGCUAGUCGCUGCAAAACUUU	189	12
RD1379	483	504	UCUGUGUGGUCCAAGGCUCCCA	53	UGGGAGCCUUGGACCACACAGAU	211	34
RD1380	556	577	UUUGUGCGCAUCCAGCCGGGAA	64	UUCCCGGCUGGAUGCGCACAAAU	222	66

表17

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1324	mU*fG*mG.mA.mA.fA.mG.fU.mG.mA.mG.mA.mC.fU.mC.fU.mC.mC.mA*fC*mC.mA	IA0335	111
	H2.mG*mG.mU.fG.mG.mA.fG.mA.mG.fU.fC.fU.mC.mA.fC.mU.mU.fU.mC.mC*mA*mU	IS0336	270
RD1354	mU*fC*mA.mU.mU.fG.mU.fG.mG.mA.mU.mG.mA.fU.mG.fA.mG.mG.mU*fG*mG.mA	IA0336	24
	H2.mC*mC.mA.fC.mC.mU.fC.mA.mU.fC.fA.fU.mC.mC.fA.mC.mA.fA.mU.mG*mA*mU	IS0340	182
RD1355	mU*fA*mG.mA.mG.fA.mG.fC.mG.mU.mG.mG.mG.fA.mG.fG.mA.mC.mC*mA*mC.mA	IA0337	77
	H2.mG*mU.mG.fG.mU.mC.fC.mU.mC.fC.fC.fA.mC.mG.fC.mU.mC.fU.mC.mU*mA*mU	IS0344	235
RD1356	mU*fU*mU.mC.mU.fC.mA.fG.mC.mA.mG.mC.mA.fA.mC.fA.mU.mC.mC*mA*mG.mA	IA0338	84
	H2.mC*mU.mG.fG.mA.mU.fG.mU.mU.fG.fC.fU.mG.mC.fU.mG.mA.fG.mA.mA*mA*mU	IS0345	242
RD1377	mA*fC*mU.fU.mG.fA.mG.fU.mC.fA.mC.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mU.fU*mG*mG.mA	IA0343	102
	H2.mC*mC.mA.mA.fC.mU.mU.fC.mU.mC.fG.fG.fU.mG.mA.fC.mU.mC.fA.mA.mG*mU*mU	IS0346	261
RD1378	mA*fA*mG.fU.mU.fU.mU.fG.mC.fA.mG.fC.mG.fA.mC.fU.mA.fG.mC*fA*mC.mA	IA0344	31
	H2.mG*mU*mG.fC.mU.mA.fG.mU.mC.fG.fC.fU.mG.mC.fA.mA.mA.fA.mC.mU*mU*mU	IS0347	189
RD1379	mU*fC*mU.fG.mU.fG.mU.fG.mG.fU.mC.fC.mA.fA.mG.fG.mC.fU.mC*fC*mC.mA	IA0345	53
	H2.mG*mG*mG.fA.mG.mC.fC.mU.mU.fG.fG.fA.mC.mC.fA.mC.mA.fC.mA.mG*mA*mU	IS0348	211
RD1380	mU*fU*mU.fG.mU.fG.mC.fG.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fC.mC.fG.mG*fG*mA.mA	IA0346	64
	H2.mU*mC*mC.fC.mG.mG.fC.mU.mG.fG.fA.fU.mG.mC.fG.mC.mA.fC.mA.mA*mA*mU	IS0349	222

表18

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD0608	377	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCAA	37	CUUGGGCUUCCGUAUAUAUGGAA	195	74
RD0644	748	768	UCUGUGAAGUCCAGAGAGCGU	80	CACGCUCUCUGGACUUCACAGAA	238	66
RD0655	806	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUG	93	GCAGGCUGUGACAGGAUGGAAAA	252	94
RD0688	1761	1781	AAACACUGGUUCUUGCCUCCC	147	GGGGAGGCAAGAACCAGUGUUUA	308	88
RD1389	376	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCGUA	36	UACGGGCUUCCGUAUAUAUGGAU	194	40
RD1390	747	768	UCUGUGAAGUCCAGAGAGCGUA	79	UACGCUCUCUGGACUUCACAGAU	237	18
RD1392	805	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUCA	92	UGAGGCUGUGACAGGAUGGAAAU	251	33
RD1402	376	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCGUA	36	UACGGGCUUCCGUAUAUAUGGAU	194	81
RD1403	747	768	UCUGUGAAGUCCAGAGAGCGUA	79	UACGCUCUCUGGACUUCACAGAU	237	61
RD1405	805	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUCA	92	UGAGGCUGUGACAGGAUGGAAAU	251	71
RD1415	376	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCGUA	36	UACGGGCUUCCGUAUAUAUGGAU	194	77
RD1416	747	768	UCUGUGAAGUCCAGAGAGCGUA	79	UACGCUCUCUGGACUUCACAGAU	237	65
RD1418	805	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUCA	92	UGAGGCUGUGACAGGAUGGAAAU	251	81
RD1037	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	87
RD1033	376	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCGUA	36	UACGGGCUUCCGUAUAUAUGGAU	194	30
RD1045	805	826	UUUCCAUCCUGUCACAGCCUCA	92	UGAGGCUGUGACAGGAUGGAAAU	251	50

表19

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1389	mU*fC*mC.fA.mU.fA.mU.fA.mU.fA.mC.fG.mG.fA.mA.fG.mC.fC.mC.fG*mU.mA	IA0347	36
	mU.mA*mC*mG.fG.mG.mC.fU.mU.fC.mC.fG.fU.mA.mU.fA.mU.mA.fU.mG.mG*mA*mU	IS0350	194
RD1390	mU*fC*mU.fG.mU.fG.mA.fA.mG.fU.mC.fC.mA.fG.mA.fG.mA.fG.mC.fG*mU.mA	IA0348	79
	mU.mA*mC*mG.fC.mU.mC.fU.mC.fU.mG.fG.fA.mC.mU.fU.mC.mA.fC.mA.mG*mA*mU	IS0351	237
RD1392	mU*fU*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mC.fU.mG.fU.mC.fA.mC.fA.mG.fC.mC.fU*mC.mA	IA0350	92
	mU.mG*mA*mG.fG.mC.mU.fG.mU.fG.mA.fC.fA.mG.mG.fA.mU.mG.fG.mA.mA*mA*mU	IS0353	251
RD1402	mU*fC*mC.fA.mU.fA.mU.fA.mU.fA.mC.fG.mG.fA.mA.fG.mC.fC.mC.fG*mU.mA	IA0347	36

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	mU.mA*mC*mG.fG.mG.mC.fU.mU.fC.fC.fG.fU.mA.mU.fA.mU.mA.fU.mG.mG*mA*mU	IS0363	194
RD1403	mU*fC*mU.fG.mU.fG.mA.fA.mG.fU.mC.fC.mA.fG.mA.fG.mA.fG.mC.fG*mU.mA	IA0348	79
	mU.mA*mC*mG.fC.mU.mC.fU.mC.fU.fG.fG.fA.mC.mU.fU.mC.mA.fC.mA.mG*mA*mU	IS0364	237
RD1405	mU*fU*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mC.fU.mG.fU.mC.fA.mC.fA.mG.fC.mC.fU*mC.mA	IA0350	92
	mU.mG*mA*mG.fG.mC.mU.fG.mU.fG.fA.fC.fA.mG.mG.fA.mU.mG.fG.mA.mA*mA*mU	IS0366	251
RD1415	mU*fC*mC.fA.mU.fA.mU.fA.mU.fA.mC.fG.mG.fA.mA.fG.mC.fC.mC.fG*mU.mA	IA0347	36
	mU.mA*mC*mG.mG.mG.mC.fU.mU.fC.fC.fG.fU.mA.mU.mA.mU.mA.mU.mG.mG*mA*mU	IS0376	194
RD1416	mU*fC*mU.fG.mU.fG.mA.fA.mG.fU.mC.fC.mA.fG.mA.fG.mA.fG.mC.fG*mU.mA	IA0348	79
	mU.mA*mC*mG.mC.mU.mC.fU.mC.fU.fG.fG.fA.mC.mU.mU.mC.mA.mC.mA.mG*mA*mU	IS0377	237
RD1418	mU*fU*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mC.fU.mG.fU.mC.fA.mC.fA.mG.fC.mC.fU*mC.mA	IA0350	92
	mU.mG*mA*mG.mG.mC.mU.fG.mU.fG.fA.fC.fA.mG.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mA*mA*mU	IS0379	251
RD1037	mU*fA*mA.mC.mA.fC.mU.fG.mG.mU.mU.mC.mU.fU.mG.fC.mC.mU.mC*fG*mG.mA	IA0301	146
	H1.mC*mC.mG.fA.mG.mG.fC.mA.mA.fG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0301	307
RD1033	mU*fC*mC.mA.mU.fA.mU.fA.mU.mA.mC.mG.mG.fA.mA.fG.mC.mC.mC*fG*mU.mA	IA0297	36
	H1.mA*mC.mG.fG.mG.mC.fU.mU.mC.fC.fG.fU.mA.mU.fA.mU.mA.fU.mG.mG*mA*mU	IS0297	194
RD1045	mU*fU*mU.mC.mC.fA.mU.fC.mC.mU.mG.mU.mC.fA.mC.fA.mG.mC.mC*fU*mC.mA	IA0304	92
	H1.mG*mA.mG.fG.mC.mU.fG.mU.mG.fA.fC.fA.mG.mG.fA.mU.mG.fG.mA.mA*mA*mU	IS0303	251

表20

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1276	1105	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACC	112	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	61
RD1292	163	183	UCAUUGUGGAUGAUGAGGUGG	25	UCCACCUCAUCAUCCACAAUGAU	182	62
RD1393	382	403	AUGCAUGCCAUAUAUACGGUGA	40	UCACCGUAUAUAUGGCAUGCAUU	198	43
RD1394	1104	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACCA	111	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	31
RD1395	162	183	UCAUUGUGGAUGAUGAGGUGGA	24	UCCACCUCAUCAUCCACAAUGAU	182	51
RD1396	736	757	UAGAGAGCGUGGGAGGACCACA	77	UGUGGUCCUCCCACGCUCUCUAU	235	22
RD1397	769	790	UUUCUCAGCAGCAACAUCCAGA	84	UCUGGAUGUUGCUGCUGAGAAAU	242	77
RD1398	1019	1041	ACUUGAGUCACCGAGAAGUUGGA	102	UCCAACUUCUCGGUGACUCAAGUU	261	29
RD1400	483	504	UCUGUGUGGUCCAAGGCUCCCA	53	UGGGAGCCUUGGACCACACAGAU	211	22
RD1401	556	577	UUUGUGCGCAUCCAGCCGGGAA	64	UUCCCGGCUGGAUGCGCACAAAU	222	25
RD1406	382	403	AUGCAUGCCAUAUAUACGGUGA	40	UCACCGUAUAUAUGGCAUGCAUU	198	78
RD1407	1104	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACCA	111	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	34
RD1408	162	183	UCAUUGUGGAUGAUGAGGUGGA	24	UCCACCUCAUCAUCCACAAUGAU	182	77
RD1409	736	757	UAGAGAGCGUGGGAGGACCACA	77	UGUGGUCCUCCCACGCUCUCUAU	235	43
RD1410	769	790	UUUCUCAGCAGCAACAUCCAGA	84	UCUGGAUGUUGCUGCUGAGAAAU	242	86
RD1411	1019	1041	ACUUGAGUCACCGAGAAGUUGGA	102	UCCAACUUCUCGGUGACUCAAGUU	261	63
RD1413	483	504	UCUGUGUGGUCCAAGGCUCCCA	53	UGGGAGCCUUGGACCACACAGAU	211	32
RD1414	556	577	UUUGUGCGCAUCCAGCCGGGAA	64	UUCCCGGCUGGAUGCGCACAAAU	222	32
RD1419	382	403	AUGCAUGCCAUAUAUACGGUGA	40	UCACCGUAUAUAUGGCAUGCAUU	198	83
RD1420	1104	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACCA	111	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	42
RD1421	162	183	UCAUUGUGGAUGAUGAGGUGGA	24	UCCACCUCAUCAUCCACAAUGAU	182	80
RD1422	736	757	UAGAGAGCGUGGGAGGACCACA	77	UGUGGUCCUCCCACGCUCUCUAU	235	44
RD1423	769	790	UUUCUCAGCAGCAACAUCCAGA	84	UCUGGAUGUUGCUGCUGAGAAAU	242	89
RD1424	1019	1041	ACUUGAGUCACCGAGAAGUUGGA	102	UCCAACUUCUCGGUGACUCAAGUU	261	72
RD1426	483	504	UCUGUGUGGUCCAAGGCUCCCA	53	UGGGAGCCUUGGACCACACAGAU	211	27
RD1427	556	577	UUUGUGCGCAUCCAGCCGGGAA	64	UUCCCGGCUGGAUGCGCACAAAU	222	51
RD1037	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	77
RD1046	382	403	AUGCAUGCCAUAUAUACGGUGA	40	UCACCGUAUAUAUGGCAUGCAUU	198	25
RD1298	1104	1125	UGGAAAGUGAGACUCUCCACCA	111	UGGUGGAGAGUCUCACUUUCCAU	270	11

表21

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1393	mA*fU*mG.fC.mA.fU.mG.fC.mC.fA.mU.fA.mU.fA.mU.fA.mC.fG.mG.fU*mG.mA	IA0351	40
	mU.mC*mA*mC.fC.mG.mU.fA.mU.fA.mU.fA.fU.mG.mG.fC.mA.mU.fG.mC.mA*mU*mU	IS0354	198
RD1394	mU*fG*mG.fA.mA.fA.mG.fU.mG.fA.mG.fA.mC.fU.mC.fU.mC.fC.mA.fC*mC.mA	IA0352	111
	mU.mG*mG*mU.fG.mG.mA.fG.mA.fG.mU.fC.fU.mC.mA.fC.mU.mU.fU.mC.mC*mA*mU	IS0355	270
RD1395	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fG.mG.fA.mU.fG.mA.fU.mG.fA.mG.fG.mU.fG*mG.mA	IA0353	24
	mU.mC*mC*mA.fC.mC.mU.fC.mA.fU.mC.fA.fU.mC.mC.fA.mC.mA.fA.mU.mG*mA*mU	IS0356	182
RD1396	mU*fA*mG.fA.mG.fA.mG.fC.mG.fU.mG.fG.mG.fA.mG.fG.mA.fC.mC.fA*mC.mA	IA0354	77
	mU.mG*mU*mG.fG.mU.mC.fC.mU.fC.mC.fC.fA.mC.mG.fC.mU.mC.fU.mC.mU*mA*mU	IS0357	235
RD1397	mU*fU*mU.fC.mU.fC.mA.fG.mC.fA.mG.fC.mA.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA*mG.mA	IA0355	84
	mU.mC*mU*mG.fG.mA.mU.fG.mU.fU.mG.fC.fU.mG.mC.fU.mG.mA.fG.mA.mA*mA*mU	IS0358	242
RD1398	mA*fC*mU.fU.mG.fA.mG.fU.mC.fA.mC.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mU.fU.mG*mG.mA	IA0356	102
	mU.mC*mC*mA.mA.fC.mU.mU.fC.mU.fC.mG.fG.fU.mG.mA.fC.mU.mC.fA.mA.mG*mU*mU	IS0359	261
RD1400	mU*fC*mU.fG.mU.fG.mU.fG.mG.fU.mC.fC.mA.fA.mG.fG.mC.fU.mC.fC*mC.mA	IA0358	53
	mU.mG*mG*mG.fA.mG.mC.fC.mU.fU.mG.fG.fA.mC.mC.fA.mC.mA.fC.mA.mG*mA*mU	IS0361	211
RD1401	mU*fU*mU.fG.mU.fG.mC.fG.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fC.mC.fG.mG.fG*mA.mA	IA0359	64
	mU.mU*mC*mC.fC.mG.mG.fC.mU.fG.mG.fA.fU.mG.mC.fG.mC.mA.fC.mA.mA*mA*mU	IS0362	222
RD1406	mA*fU*mG.fC.mA.fU.mG.fC.mC.fA.mU.fA.mU.fA.mU.fA.mC.fG.mG.fU*mG.mA	IA0351	40
	mU.mC*mA*mC.fC.mG.mU.fA.mU.fA.fU.fA.fU.mG.mG.fC.mA.mU.fG.mC.mA*mU*mU	IS0367	198
RD1407	mU*fG*mG.fA.mA.fA.mG.fU.mG.fA.mG.fA.mC.fU.mC.fU.mC.fC.mA.fC*mC.mA	IA0352	111
	mU.mG*mG*mU.fG.mG.mA.fG.mA.fG.fU.fC.fU.mC.mA.fC.mU.mU.fU.mC.mC*mA*mU	IS0368	270
RD1408	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fG.mG.fA.mU.fG.mA.fU.mG.fA.mG.fG.mU.fG*mG.mA	IA0353	24
	mU.mC*mC*mA.fC.mC.mU.fC.mA.fU.fC.fA.fU.mC.mC.fA.mC.mA.fA.mU.mG*mA*mU	IS0369	182
RD1409	mU*fA*mG.fA.mG.fA.mG.fC.mG.fU.mG.fG.mG.fA.mG.fG.mA.fC.mC.fA*mC.mA	IA0354	77
	mU.mG*mU*mG.fG.mU.mC.fC.mU.fC.fC.fC.fA.mC.mG.fC.mU.mC.fU.mC.mU*mA*mU	IS0370	235
RD1410	mU*fU*mU.fC.mU.fC.mA.fG.mC.fA.mG.fC.mA.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA*mG.mA	IA0355	84
	mU.mC*mU*mG.fG.mA.mU.fG.mU.fU.fG.fC.fU.mG.mC.fU.mG.mA.fG.mA.mA*mA*mU	IS0371	242
RD1411	mA*fC*mU.fU.mG.fA.mG.fU.mC.fA.mC.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mU.fU.mG*mG.mA	IA0356	102
	mU.mC*mC*mA.mA.fC.mU.mU.fC.mU.fC.fG.fG.fU.mG.mA.fC.mU.mC.fA.mA.mG*mU*mU	IS0372	261
RD1413	mU*fC*mU.fG.mU.fG.mU.fG.mG.fU.mC.fC.mA.fA.mG.fG.mC.fU.mC.fC*mC.mA	IA0358	53
	mU.mG*mG*mG.fA.mG.mC.fC.mU.fU.fG.fG.fA.mC.mC.fA.mC.mA.fC.mA.mG*mA*mU	IS0374	211
RD1414	mU*fU*mU.fG.mU.fG.mC.fG.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fC.mC.fG.mG.fG*mA.mA	IA0359	64
	mU.mU*mC*mC.fC.mG.mG.fC.mU.fG.fG.fA.fU.mG.mC.fG.mC.mA.fC.mA.mA*mA*mU	IS0375	222
RD1419	mA*fU*mG.fC.mA.fU.mG.fC.mC.fA.mU.fA.mU.fA.mU.fA.mC.fG.mG.fU*mG.mA	IA0351	40
	mU.mC*mA*mC.mC.mG.mU.fA.mU.fA.fU.fA.fU.mG.mG.mC.mA.mU.mG.mC.mA*mU*mU	IS0380	198
RD1420	mU*fG*mG.fA.mA.fA.mG.fU.mG.fA.mG.fA.mC.fU.mC.fU.mC.fC.mA.fC*mC.mA	IA0352	111
	mU.mG*mG*mU.mG.mG.mA.fG.mA.fG.fU.fC.fU.mC.mA.mC.mU.mU.mU.mC.mC*mA*mU	IS0381	270
RD1421	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fG.mG.fA.mU.fG.mA.fU.mG.fA.mG.fG.mU.fG*mG.mA	IA0353	24
	mU.mC*mC*mA.mC.mC.mU.fC.mA.fU.fC.fA.fU.mC.mC.mA.mC.mA.mA.mU.mG*mA*mU	IS0382	182
RD1422	mU*fA*mG.fA.mG.fA.mG.fC.mG.fU.mG.fG.mG.fA.mG.fG.mA.fC.mC.fA*mC.mA	IA0354	77
	mU.mG*mU*mG.mG.mU.mC.fC.mU.fC.fC.fC.fA.mC.mG.mC.mU.mC.mU.mC.mU*mA*mU	IS0383	235
RD1423	mU*fU*mU.fC.mU.fC.mA.fG.mC.fA.mG.fC.mA.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA*mG.mA	IA0355	84
	mU.mC*mU*mG.mG.mA.mU.fG.mU.fU.fG.fC.fU.mG.mC.mU.mG.mA.mG.mA.mA*mA*mU	IS0384	242
RD1424	mA*fC*mU.fU.mG.fA.mG.fU.mC.fA.mC.fC.mG.fA.mG.fA.mA.fG.mU.fU.mG*mG.mA	IA0356	102
	mU.mC*mC*mA.mA.mC.mU.mU.fC.mU.fC.fG.fG.fU.mG.mA.mC.mU.mC.mA.mA.mG*mU*mU	IS0385	261
RD1426	mU*fC*mU.fG.mU.fG.mU.fG.mG.fU.mC.fC.mA.fA.mG.fG.mC.fU.mC.fC*mC.mA	IA0358	53
	mU.mG*mG*mG.mA.mG.mC.fC.mU.fU.fG.fG.fA.mC.mC.mA.mC.mA.mC.mA.mG*mA*mU	IS0387	211
RD1427	mU*fU*mU.fG.mU.fG.mC.fG.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fC.mC.fG.mG.fG*mA.mA	IA0359	64
	mU.mU*mC*mC.mC.mG.mG.fC.mU.fG.fG.fA.fU.mG.mC.mG.mC.mA.mC.mA.mA*mA*mU	IS0388	222
RD1037	mU*fA*mA.mC.mA.fC.mU.fG.mG.mU.mU.mC.mU.fU.mG.fC.mC.mU.mC*fG*mG.mA	IA0301	146
	H1.mC*mC.mG.fA.mG.mG.fC.mA.mA.fG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0301	307
RD1046	mA*fU*mG.mC.mA.fU.mG.fC.mC.mA.mU.mA.mU.fA.mU.fA.mC.mG.mG*fU*mG.mA	IA0305	40
	H1.mC*mA.mC.fC.mG.mU.fA.mU.mA.fU.fA.fU.mG.mG.fC.mA.mU.fG.mC.mA*mU*mU	IS0304	198
RD1298	mU*fG*mG.mA.mA.fA.mG.fU.mG.mA.mG.mA.mC.fU.mC.fU.mC.mC.mA*fC*mC.mA	IA0335	111

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
	H1.mG*mG.mU.fG.mG.mA.fG.mA.mG.fU.fC.fU.mC.mA.fC.mU.mU.fU.mC.mC*mA*mU	IS0334	270

表22

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1391	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	84
RD1399	304	325	AAGUUUUGCAGCGACUAGCACA	31	UGUGCUAGUCGCUGCAAAACUUU	189	84
RD1404	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	88
RD1412	304	325	AAGUUUUGCAGCGACUAGCACA	31	UGUGCUAGUCGCUGCAAAACUUU	189	7
RD1417	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	87
RD1425	304	325	AAGUUUUGCAGCGACUAGCACA	31	UGUGCUAGUCGCUGCAAAACUUU	189	87
RD1553	1761	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCCC	148	UGGGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	309	81
RD1554	1761	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCCG	149	UCGGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	310	82
RD1037	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	76

表23

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1391	mU*fA*mA.fC.mA.fC.mU.fG.mG.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fC.mC.fU.mC.fG*mG.mA	IA0349	146
	mU.mC*mC*mG.fA.mG.mG.fC.mA.fA.mG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0352	307
RD1399	mA*fA*mG.fU.mU.fU.mU.fG.mC.fA.mG.fC.mG.fA.mC.fU.mA.fG.mC.fA*mC.mA	IA0357	31
	mU.mG*mU*mG.fC.mU.mA.fG.mU.fC.mG.fC.fU.mG.mC.fA.mA.mA.fA.mC.mU*mU*mU	IS0360	189
RD1404	mU*fA*mA.fC.mA.fC.mU.fG.mG.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fC.mC.fU.mC.fG*mG.mA	IA0349	146
	mU.mC*mC*mG.fA.mG.mG.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0365	307
RD1412	mA*fA*mG.fU.mU.fU.mU.fG.mC.fA.mG.fC.mG.fA.mC.fU.mA.fG.mC.fA*mC.mA	IA0357	31
	mU.mG*mU*mG.fC.mU.mA.fG.mU.fC.fG.fC.fU.mG.mC.fA.mA.mA.fA.mC.mU*mU*mU	IS0373	189
RD1417	mU*fA*mA.fC.mA.fC.mU.fG.mG.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fC.mC.fU.mC.fG*mG.mA	IA0349	146
	mU.mC*mC*mG.mA.mG.mG.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mC.mC.mA.mG.mU.mG.mU.mU*mA*mU	IS0378	307
RD1425	mA*fA*mG.fU.mU.fU.mU.fG.mC.fA.mG.fC.mG.fA.mC.fU.mA.fG.mC.fA*mC.mA	IA0357	31
	mU.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mU.fC.fG.fC.fU.mG.mC.mA.mA.mA.mA.mC.mU*mU*mU	IS0386	189
RD1553	mU*fA*mA.fC.mA.fC.mU.fG.mG.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fC.mC.fU.mC*fC*mC	IA0431	148
	mU.mG*mG*mG.fA.mG.mG.fC.mA.fA.mG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0491	309
RD1554	mU*fA*mA.fC.mA.fC.mU.fG.mG.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fC.mC.fU.mC*fC*mG	IA0432	149
	mU.mC*mG*mG.fA.mG.mG.fC.mA.fA.mG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0492	310
RD1037	mU*fA*mA.mC.mA.fC.mU.fG.mG.mU.mU.mC.mU.fU.mG.fC.mC.mU.mC*fG*mG.mA	IA0301	146
	H1.mC*mC.mG.fA.mG.mG.fC.mA.mA.fG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0301	307

表24

靶向SEQ ID NO:1的双链化合物对AGT mRNA的抑制

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1404	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	86

化合物编号	Seq ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:1 终止位点	反义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有义序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	AGT % 抑制
RD1412	304	325	AAGUUUUGCAGCGACUAGCACA	31	UGUGCUAGUCGCUGCAAAACUUU	189	86
RD1037	1760	1781	UAACACUGGUUCUUGCCUCGGA	146	UCCGAGGCAAGAACCAGUGUUAU	307	80
RD1613	377	397	UCCAUAUAUACGGAAGCCCAG	38	UCUGGGCUUCCGUAUAUAUGGA	196	76
RD1614	1761	1781	AAACACUGGUUCUUGCCUCCC	147	UGGGAGGCAAGAACCAGUGUUU	311	81
RD1615	1607	1629	AUUAGAAGAAAAGGUGGGAGACU	139	UUCUCCCACCUUUUCUUCUAAU	300	85
RD1622	136	156	UGUAUGUACACCCIGUCACCU	12	UAGGUGACCGGGUGUACAUACA	170	66
RD1623	1420	1440	UGAUCAUACACAGUAAACAGG	134	UCCUGUUUACUGUGUAUGAUCA	294	74
RD1624	163	183	UCAUUGUGGAUGAUGAGGUGG	25	UCCACCUCAUCAUCCACAAUGA	183	76
RD1625	793	813	ACAGCCUGCAUGAACCUGUCA	85	UUGACAGGUUCAUGCAGACUGU	244	76
RD1626	1087	1107	ACCUUGUCCAGGUUAGAGGCA	105	UUGCCUCUAACCUGGAUAAGGU	264	66

表25

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1404	mU*fA*mA.fC.mA.fC.mU.fG.mG.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fC.mC.fU.mC.fG*mG.mA	IA0349	146
	mU.mC*mC*mG.fA.mG.mG.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0365	307
RD1412	mA*fA*mG.fU.mU.fU.mU.fG.mC.fA.mG.fC.mG.fA.mC.fU.mA.fG.mC.fA*mC.mA	IA0357	31
	mU.mG*mU*mG.fC.mU.mA.fG.mU.fC.fG.fC.fU.mG.mC.fA.mA.mA.fA.mC.mU*mU*mU	IS0373	189
RD1037	mU*fA*mA.mC.mA.fC.mU.fG.mG.mU.mU.mC.mU.fU.mG.fC.mC.mU.mC*fG*mG.mA	IA0301	146
	H1.mC*mC.mG.fA.mG.mG.fC.mA.mA.fG.fA.fA.mC.mC.fA.mG.mU.fG.mU.mU*mA*mU	IS0301	307
RD1613	mU*fC*mC.fA.mU.fA.mU.fA.mU.fA.mC.fG.mG.fA.mA.fG.mC.fC.mC*fA*mG	IA0440	38
	H2.mC*mU*mG.mG.mG.mC.fU.mU.fC.fC.fG.fU.mA.mU.mA.mU.mA.mU.mG.mG*mA*dQ	IS0499	196
RD1614	mA*fA*mA.fC.mA.fC.mU.fG.mG.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fC.mC.fU.mC*fC*mC	IA0435	147
	H2.mG*mG*mG.mA.mG.mG.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mC.mC.mA.mG.mU.mG.mU.mU*mU*dQ	IS0500	311
RD1615	mA*fU*mU.mA.mG.fA.mA.mG.mA.mA.mA.mA.mG.fG.mU.fG.mG.mG.mA.mG.mA*mC*mU	IA0441	139
	H2.mU*mC*mU.mC.mC.mC.fA.mC.fC.fU.fU.mU.mU.mC.mU.mU.mC.mU.mA.mA.mU*dQ	IS0501	300
RD1622	mU*fG*mU.fA.mU.fG.mU.fA.mC.fA.mC.fC.mC.fl.mG.fU.mC.fA.mC.fC*mU	IA0442	12
	H2.mA*mG*mG.mU.mG.mA.fC.mC.fG.fG.fG.fU.mG.mU.mA.mC.mA.mU.mA.mC*mA*dQ	IS0504	170
RD1623	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mA.fC.mA.fG*mG	IA0443	134
	H2.mC*mC*mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG.mU.mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS0505	294
RD1624	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fG.mG.fA.mU.fG.mA.fU.mG.fA.mG.fG.mU*fG*mG	IA0444	25
	H2.mC*mC*mA.mC.mC.mU.fC.mA.fU.fC.fA.fU.mC.mC.mA.mC.mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS0508	183
RD1625	mA*fC*mA.fG.mC.fC.mU.fG.mC.fA.mU.fG.mA.fA.mC.fC.mU.fG.mU.fC*mA	IA0445	85
	H2.mU*mG*mA.mC.mA.mG.fG.mU.fU.fC.fA.fU.mG.mC.mA.mG.mA.mC.mU.mG*mU*dQ	IS0509	244
RD1626	mA*fC*mC.fU.mU.fG.mU.fC.mC.fA.mG.fG.mU.fU.mA.fG.mA.fG.mG.fC*mA	IA0446	105
	H2.mU*mG*mC.mC.mU.mC.fU.mA.fA.fC.fC.fU.mG.mG.mA.mU.mA.mA.mG.mG*mU*dQ	IS0510	264

实施例2:靶向人AGT的化合物在食蟹猴中的作用

[0211] 在食蟹猴中评价了从体外基因表达筛选中鉴定的目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为6至8.5岁,并且体重为3.7至6.8kg。向2组中的每组3只食蟹猴注射单次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸(1只猴)或两次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸(5只猴)。第一剂在研究的第1天,并且第二剂在第17天。在研究时段期间,每天观察猴的疾病或痛苦的体征。在第-6天以及第1天(在给药之前)、第4天、第8天、第15天、第25天、第32天、第39天、第53天和第60天对动物进行放血以用于血清收集和分析。所描述的方案由机构动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee,IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第1天)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。

表26

平均AGT抑制

	天数								
化合物	4	8	15	25	32	39	46	53	60
RD1033	20	34	49	57	66	70	63	67	62
RD1045	24	33	42	49	59	54	47	49	46

实施例3:靶向人AGT的化合物在食蟹猴中的作用

[0212] 在食蟹猴中评价了从体外基因表达筛选中鉴定的目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为3.5至4岁,并且体重为3.1至4.6kg。在研究的第1天,向三组中的每组3只食蟹猴注射单次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在研究时段期间,每天观察猴的疾病或痛苦的体征。在第-6天以及第1天(在给药之前)、第4天、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天和第43天对动物进行放血以用于血清分析。所描

述的方案由机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第1天)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。

表27

平均AGT抑制

化合物	第15天	第22天
RD1036	12	0
RD1046	15	0

表28

平均AGT抑制

	天数						
化合物	**4**	**8**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**
RD1037	21	39	52	62	64	62	50

实施例4:靶向人AGT的化合物在食蟹猴中的作用

[0213] 在食蟹猴中评价了从体外基因表达筛选中鉴定的目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为2.6至5.3岁,并且体重为2.2至4.4kg。在研究的第1天,向8组中的每组2只食蟹猴注射单次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-6天以及第1天(在给药之前)、第4天、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天和第43天对动物进行放血以用于血清分析。一组(RD1354)在第43天注射第二剂3mg/kg,并且研究持续总共92天。随后在第50天、第57天、第64天、第71天、第78天、第85天和第92天对这些动物进行放血。所描述的方案由机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第1天)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。临床化学在第43天或第92天(RD1354组)进行。不存在测试品对体重的相关作用,并且所有血清化学值均在参考范围内。

表29平均AGT抑制

化合物	第15天
RD1324	0
RD1355	0
RD1356	16
RD1377	15
RD1378	25
RD1379	7
RD1380	24

表30

平均AGT抑制

	天数													
化合物	**4**	**8**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**	**71**	**78**	**85**	**92**
RD1354	29	46	53	61	57	62	52	60	65	71	64	69	64	62

表31

体重(kg)

化合物	第1天	第35天	第92天
RD1324 Cyno#1	2.6	3.0	
RD1324 Cyno#2	3.4	3.4	
RD1354 Cyno#1	3.2	3.4	3.3
RD1354 Cyno#2	2.7	2.8	2.8
RD1355 Cyno#1	2.4	2.8	
RD1355 Cyno#2	2.6	2.8	
RD1356 Cyno#1	3.2	3.4	
RD1356 Cyno#2	3.1	3.2	
RD1377 Cyno#1	3.3	4.0	
RD1377 Cyno#2	2.6	3.1	
RD1378 Cyno#1	2.5	2.8	
RD1378 Cyno#2	2.7	2.8	
RD1379 Cyno#1	3.1	3.2	
RD1379 Cyno#2	4.4	4.8	
RD1380 Cyno#1	2.3	2.4	
RD 1380 Cyno#2	2.4	2.4	

表32

肝功能标志物

化合物	**ALT 第43天 [U/L]**	**ALT 第92天 [U/L]**	**AST 第43天 [U/L]**	**AST 第92天 [U/L]**	**胆红素 第43天 [mg/dL]**	**胆红素 第92天 [mg/dL]**	**白蛋白 第43天 [g/dL]**	**白蛋白 第92天 [g/dL]**
RD1324 Cyno#1	61		49		0.35		4.1	
RD1324 Cyno#2	66		48		0.18		4.4	
RD1354 Cyno#1	57	47	48	32	0.29	0.26	4.9	4.9
RD1354 Cyno#2	40	31	40	28	0.24	0.14	4.2	4.0
RD1355 Cyno#1	56		46		0.25		3.9	
RD1355 Cyno#2	62		42		0.22		4.0	
RD1356 Cyno#1	48		74		0.31		4.2	
RD1356 Cyno#2	48		39		0.24		4.0	

化合物	ALT 第43天 [U/L]	ALT 第92天 [U/L]	AST 第43天 [U/L]	AST 第92天 [U/L]	胆红素 第43天 [mg/dL]	胆红素 第92天 [mg/dL]	白蛋白 第43天 [g/dL]	白蛋白 第92天 [g/dL]
RD1377 Cyno#1	55		68		0.22		4.9	
RD1377 Cyno#2	33		52		0.36		4.4	
RD1378 Cyno#1	50		39		0.19		4.7	
RD1378 Cyno#2	34		38		0.23		4.7	
RD1379 Cyno#1	32		30		0.15		4.0	
RD1379 Cyno#2	50		35		0.15		4.5	
RD1380 Cyno#1	64		45		0.37		4.5	
RD1380 Cyno#2	39		50		0.16		4.0	

表33

肾功能标志物

化合物	Bun 第43天 [mg/dL]	Bun 第92天 [mg/dL]	肌酐 第43天 [mg/dL]	肌酐 第92天 [mg/dL]
RD1324 Cyno#1	19		0.56	
RD1324 Cyno#2	20		0.73	
RD1354 Cyno#1	28	25	0.72	0.65
RD1354 Cyno#2	21	18	0.54	0.41
RD1355 Cyno#1	22		0.52	
RD1355 Cyno#2	29		0.90	
RD1356 Cyno#1	22		0.48	
RD1356 Cyno#2	23		0.59	
RD1377 Cyno#1	34		0.76	
RD1377 Cyno#2	23		0.50	
RD1378 Cyno#1	27		0.58	
RD1378 Cyno#2	19		0.50	
RD1379 Cyno#1	28		0.59	
RD1379 Cyno#2	24		0.62	
RD1380 Cyno#1	24		0.46	
RD1380 Cyno#2	27		0.49	

实施例5:靶向人AGT的化合物在食蟹猴中的作用

[0214] 在食蟹猴中评价了从体外基因表达筛选中鉴定的目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为2.3至3.1岁,并且体重为1.8至

2.4kg。在研究的第1天和第22天,向8组中的每组2只食蟹猴注射3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-6天以及第1天(在给药之前)、第4天、第8天、第14天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天和第57天对所有动物进行放血以用于血清分析。其中四组(RD1614、RD1615、RD1623和RD1625)在研究中保持另外的35天(总共92天),并随后在第64天、第71天、第78天、第85天和第92天进行放血。所描述的方案由机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第1天)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。临床化学在第-6天和第57天(RD1613、RD1622、RD1624和RD1626)或第92天(RD1614、RD1615、RD1623和RD1625)进行。不存在测试品对体重的相关作用,并且所有血清化学值通常均在参考范围内。

表34

平均AGT抑制

化合物	第14天	第22天
RD1613	42	51
RD1614	66	70
RD1615	81	88
RD1622	39	44
RD1624	50	48
RD1626	14	36

表35

平均AGT抑制

	天数													
化合物	**4**	**8**	**14**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**	**71**	**78**	**85**	**92**
RD1623	25	46	60	72	76	78	78	73	81	68	66	66	62	55
RD1625	20	47	63	63	68	75	77	73	75	65	69	63	61	61

表36

体重(kg)

化合物	第1天	第57天	第92天
RD1613 Cyno#1	2.1	2.3	
RD1613 Cyno#2	2.2	2.4	
RD1614 Cyno#1	2.6	2.8	2.8
RD1614 Cyno#2	1.9	2.1	1.9
RD1615 Cyno#1	2.1	2.6	2.1
RD1615 Cyno#2	2.1	2.4	2.1
RD1622 Cyno#1	1.8	2.0	
RD1622 Cyno#2	2.1	2.3	
RD1623 Cyno#1	2.4	2.6	2.5
RD1623 Cyno#2	2.1	2.3	2.1
RD1624 Cyno#1	2.1	2.2	
RD1624 Cyno#2	1.7	1.9	

RD1625 Cyno#1	2.0	2.2	1.9
RD1625 Cyno#2	2.1	2.3	2.1
RD1626 Cyno#1	2.1	2.3	
RD1626 Cyno#2	1.7	1.0	

表37

肝功能标志物

化合物	ALT 第-6天 [U/L]	ALT 第57天 [U/L]	ALT 第92天 [U/L]	AST 第-6天 [U/L]	AST 第57天 [U/L]	AST 第92天 [U/L]
RD1613 Cyno #1	86	70		55	43	
RD1613 Cyno #2	70	61		53	54	
RD1614 Cyno #1	42		51	48		44
RD1614 Cyno #2	82		87	73		57
RD1615 Cyno #1	41		42	62		38
RD1615 Cyno #2	125		128	66		71
RD1622 Cyno #1	88	71		69	80	
RD1622 Cyno #2	105	74		58	44	
RD1623 Cyno #1	25		26			
RD1623 Cyno #2	49		49			
RD1624 Cyno #1	66	57		67	55	
RD1624 Cyno #2	29	34		43	62	
RD1625 Cyno #1	62		53			
RD1625 Cyno #2	38		29			
RD1626 Cyno #1	57	42		90	40	
RD1626 Cyno #2	64	57		59	45	

表38

肝功能标志物

化合物	胆红素 第-6天 [mg/dL]	胆红素 第57天 [mg/dL]	胆红素 第92天 [mg/dL]	白蛋白 第-6天 [g/dL]	白蛋白 第57天 [g/dL]	白蛋白 第92天 [g/dL]
RD1613 Cyno #1	0.33	0.15		4.1	4.2	
RD1613 Cyno #2	0.35		0.22	4.2	3.9	
RD1614 Cyno #1	0.39		0.35	4.2		4.5
RD1614 Cyno #2	0.34		0.27	4.3		4.9
RD1615 Cyno #1	0.26		0.31	4.2		4.4
RD1615 Cyno #2	0.50		0.33	3.8		3.9
RD1622 Cyno #1	0.41	0.17		4.6	4.5	
RD1622 Cyno #2	0.29	0.18		4.6	4.3	
RD1623 Cyno #1	0.34		0.31	4.5		4.4
RD1623 Cyno #2	0.34		0.29	4.6		4.8
RD1624 Cyno #1	0.33	0.20		4.7	4.7	
RD1624 Cyno #2	0.50	0.29		4.2	4.5	
RD1625 Cyno #1	0.19		0.21	4.4		4.5
RD1625 Cyno #2	0.27		0.46	4.4		4.7
RD1626 Cyno #1	0.39	0.12		3.8	3.9	
RD1626 Cyno #2	0.30	0.18		4.7	4.6	

表39

肾功能标志物

化合物	Bun 第-6天 [mg/dL]	Bun 第57天 [mg/dL]	Bun 第92天 [mg/dL]	肌酐 第-6天 [mg/dL]	肌酐 第57天 [mg/dL]	肌酐 第92天 [mg/dL]
RD1613 Cyno #1	34	27		0.44	0.49	
RD1613 Cyno #2	33	34		0.55	0.54	
RD1614 Cyno #1	27		55	0.61		0.71
RD1614 Cyno #2	29		26	0.55		0.66
RD1615 Cyno #1	20		31	0.44		0.55
RD1615 Cyno #2	35		26	0.33		0.32
RD1622 Cyno #1	23	25		0.70	0.63	
RD1622 Cyno #2	29	27		0.53	0.38	
RD1623 Cyno #1	28		28	0.49		0.48
RD1623 Cyno #2	23		25	0.47		0.46
RD1624 Cyno #1	36	29		0.71	0.55	
RD1624 Cyno #2	29	27		0.42	0.48	
RD1625 Cyno #1	32		40	0.61		0.76
RD1625 Cyno #2	31		24	0.55		0.54
RD1626 Cyno #1	38	29		0.44	0.52	
RD1626 Cyno #2	26	24		0.46	0.50	

实施例6:靶向人AGT的化合物在食蟹猴中的作用

[0215] 在食蟹猴中评价了目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为3.86至4.28岁,并且体重为2.98至3.92kg。在研究的第1天,向两组中的每组2只食蟹猴注射单次5mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-8天以及第1天(在给药之前)、第4天、第8天、第15天、第22天、第27天、第36天、第43天、第50天和第57天对所有动物进行放血以用于血清分析。所描述的方案由机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第1天)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。不存在测试品对体重的相关作用。

表40

平均AGT抑制

	天数								
化合物	4	8	15	22	27	36	43	50	57
RD1623	21	40	73	83	84	81	81	81	85
RD1625	38	63	77	80	81	80	80	76	79

表41

体重(kg)

化合物	第1天	第57天
RD1623 Cyno#1	3.76	3.83
RD1623 Cyno#2	2.98	3.15
RD1623 Cyno#3	3.92	4.54
RD1625 Cyno#1	3.40	3.44
RD1625 Cyno#2	3.22	3.32
RD1625 Cyno#3	2.98	3.16

实施例7:靶向人AGT的化合物在食蟹猴中的作用

[0216] 在食蟹猴中评价了目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为3至5.6岁,并且体重为2.8至3.4kg。在研究的第1天,向两组中的每组2只食蟹猴注射单次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-6天以及第1天(在给药之前)、第7天、第14天、第21天、第28天、第36天和第42天对所有动物进行放血以用于血清分析。所描述的方案由机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第1天)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。不存在测试品对体重的相关作用。

表42

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2052	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mA.fC.mA.fC.mC*mG*mG	IA0727	136
	H2.mC*mC*mG.mG.mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG.mU.mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS0833	297
RD2053	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mA.fC.mA.fG.mC*mG*mG	IA0728	137
	H2.mC*mC*mG.mC.mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG.mU.mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS0834	298

表43

平均AGT抑制

	天数				
化合物	7	14	21	28	42
RD2052	30	52	63	55	41
RD2053	26	43	62	49	51

表44

体重(kg)

化合物	第1天	第42天
RD2052 Cyno#1	3.0	3.4

RD2052 Cyno#2	2.8	2.9
RD2053 Cyno#1	3.1	3.4
RD2053 Cyno#2	3.4	3.4

实施例8:靶向人AGT的经修饰寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0217] 在食蟹猴中评价了目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为2.9至6.1岁,并且体重为2.4至3.5kg。在研究的第1天,向三组中的每组2只食蟹猴注射单次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。在第-6天以及第1天(在给药之前)、第4天、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天和第64天对所有动物进行放血以用于血清分析。所描述的方案由机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第-6天和第1天的平均值)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。在第-6天和第64天进行临床化学。不存在测试品对体重的相关作用,并且所有血清化学值通常均在参考范围内。

表45

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2263	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mA.fC.mA.fG*mG	IA0443	134
	H4.mC*mC*mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG.mU.mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS0970	295
RD2264	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mA.fC.mA.fG.mG*mG*mA	IA0501	135
	H4.mC*mC*mC.mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG.mU.mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS0971	296
RD2265	mU*fG*mA.fU.mC.fA.mU.fA.mC.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mA.fC.mA.fG.mG*mA*mA	IA0500	133
	H4.mC*mC*mU.mG.mU.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mG.mU.mA.mU.mG.mA.mU.mC*mA*dQ	IS0970	292

表46

平均AGT抑制

	天数									
化合物	**4**	**8**	**15**	**22**	**29**	**36**	**43**	**50**	**57**	**64**
RD2263	12	21	49	54	55	47	47	33	34	34
RD2264	7	36	50	48	49	48	44	34	40	33
RD2265	11	37	58	61	59	57	58	46	43	36

表47

体重(kg)

化合物	第1天	第63天
RD2263 Cyno#1	3.5	3.4
RD2263 Cyno#2	3.0	3.1
RD2264 Cyno#1	3.0	2.8
RD2264 Cyno#2	3.0	3.2
RD2265 Cyno#1	2.6	2.7
RD2265 Cyno#2	2.4	2.5

表48

肝功能标志物

化合物	ALT 第1天 [U/L]	ALT 第64天 [U/L]	AST 第1天 [U/L]	AST 第64天 [U/L]	胆红素 第1天 [mg/dL]	胆红素 第64天 [mg/dL]	白蛋白 第1天 [g/dL]	白蛋白 第64天 [g/dL]
RD2263 Cyno#1	56	60	36	37	0.30	0.26	5.0	4.7
RD2263 Cyno#2	68	76	29	35	0.22	0.17	4.6	4.5
RD2264 Cyno#1	34	39	28	30	0.23	0.19	4.1	3.8
RD2264 Cyno#2	69	67	35	34	0.26	0.17	4.4	4.2
RD2265 Cyno#1	39	42	43	51	0.74	0.45	4.2	4.0
RD2265 Cyno#2	84	83	65	93	0.36	0.32	4.2	4.1

表49

肾功能标志物

化合物	Bun 第1天 [mg/dL]	Bun 第64天 [mg/dL]	肌酐 第1天 [mg/dL]	肌酐 第64天 [mg/dL]
RD2263 Cyno#1	23	24	0.72	0.72
RD2263 Cyno#2	24	24	0.66	0.68
RD2264 Cyno#1	17	17	0.48	0.51
RD2264 Cyno#2	17	15	0.37	0.34
RD2265 Cyno#1	28	24	0.50	0.48
RD2265 Cyno#2	21	16	0.40	0.36

实施例9:靶向人AGT的经修饰寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0218] 在食蟹猴中评价了目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为2.9至6.1岁,并且体重为2.4至3.5kg。在研究的第1天,向两组中的每组2只食蟹猴注射单次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。计划在第-6天以及第1天(在给药之前)、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天和第64天对所有动物进行放血以用于血清分析。研究在第29天之后结束。所描述的方案由机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第-6天和第1天的平均值)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。临床化学被安排在第-6天和第64天进行。

表50

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2497	mU*fC*mA.fA.mG.fA.mA.fG.mU.fU.mG.fG.mC.fC.mA.fG.mC.fA.mU.fC.mC*mG*mC	IA0868	32
	H2*mG*mG.mA.mU.mG.mC.fU.mG.fG.fC.fC.fA.mA.mC.mU.mU.mC.mU.mU.mG*mA*dQ	IS1078	190
RD2498	mU*fU*mU.fU.mG.fC.mU.fG.mG.fA.mA.fA.mG.fU.mG.fA.mG.fA.mC.fC.mC*mU*mC	IA0869	114
	H2*mG*mG.mG.mU.mC.mU.fC.mA.fC.fU.fU.fU.mC.mC.mA.mG.mC.mA.mA.mA*mA*dQ	IS1079	273

表51

平均AGT抑制

	天数			
化合物	8	15	22	29
RD2497	10	6	12	9
RD2498	40	56	42	35

实施例10:靶向人AGT的经修饰寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0219] 在食蟹猴中评价了目的化合物。在研究之前,将猴保持隔离,在此期间每天观察动物的一般健康。猴的年龄为2.9至6.1岁,并且体重为2.4至3.5kg。在研究的第1天,向两组中的每组2只食蟹猴注射单次3mg/kg皮下剂量的寡核苷酸。计划在第-6天以及第1天(在给药之前)、第4天、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天和第64天对所有动物进行放血以用于血清分析。研究在第43天之后结束。所描述的方案由机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准。使用对人血管紧张素原具有特异性的ELISA(并与食蟹猴交叉反应)根据制造商的方案(IBL美国#27412)对循环AGT水平进行定量。AGT抑制数据表示为基线值(在给药之前的第-6天和第1天的平均值)的百分比,并表示为每种化合物的组平均值。临床化学被安排在第-6天和第64天进行。

表52

化合物化学

化合物编号	经修饰链 (5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2499	mA*fG*mU.fU.mU.fC.mU.fU.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fU.mU.fG.mA.fG.mG*mG*mA	IA0870	115
	H9*mC*mC.mU.mC.mA.mA.fC.mU.fG.fG.fA.fU.mG.mA.mA.mG.mA.mA.mA.mC*mU*dQ	IS1080	274
RD2500	mU*fC*mU.fA.mA.fA.mC.fA.mC.fU.mG.fG.mU.fU.mC.fU.mU.fG.mC.fC.mU*mC*mC	IA0871	151
	H2*mA*mG.mG.mC.mA.mA.fG.mA.fA.fC.fC.fA.mG.mU.mG.mU.mU.mU.mA.mG*mA*dQ	IS1081	311

表53

平均AGT抑制

	天数						
化合物	4	8	15	22	29	36	43
RD2499	23	34	38	41	52	55	33
RD2500	26	34	29	39	59	51	36

SEQ ID NO: 1

GAAGAAGCTGCCGTTGTTCTGGGTACTACAGCAGAAGGGTATGCGGAAGCGAGCACCCCAGTCTGAGATGGCTCCTGCC
GGTGTGAGCCTGAGGGCCACCATCCTCTGCCTCCTGGCCTGGGCTGGCCTGGCTGCAGGTGACCGGGTGTACATACACCC
CTTCCACCTCGTCATCCACAATGAGAGTACCTGTGAGCAGCTGGCAAAGGCCAATGCCGGGAAGCCCAAAGACCCCACCT
TCATACCTGCTCCAATTCAGGCCAAGACATCCCCTGTGGATGAAAAGGCCCTACAGGACCAGCTGGTGCTAGTCGCTGCA
AAACTTGACACCGAAGACAAGTTGAGGGCCGCAATGGTCGGGATGCTGGCCAACTTCTTGGGCTTCCGTATATATGGCAT
GCACAGTGAGCTATGGGGCGTGGTCCATGGGGCCACCGTCCTCTCCCCAACGGCTGTCTTTGGCACCCTGGCCTCTCTCTA
TCTGGGAGCCTTGGACCACACAGCTGACAGGCTACAGGCAATCCTGGGTGTTCCTTGGAAGGACAAGAACTGCACCTCCC
GGCTGGATGCGCACAAGGTCCTGTCTGCCCTGCAGGCTGTACAGGGCCTGCTAGTGGCCCAGGGCAGGGCTGATAGCCA
GGCCCAGCTGCTGCTGTCCACGGTGGTGGGCGTGTTCACAGCCCCAGGCCTGCACCTGAAGCAGCCGTTTGTGCAGGGC
CTGGCTCTCTATACCCCTGTGGTCCTCCCACGCTCTCTGGACTTCACAGAACTGGATGTTGCTGCTGAGAAGATTGACAGG
TTCATGCAGGCTGTGACAGGATGGAAGACTGGCTGCTCCCTGATGGGAGCCAGTGTGGACAGCACCCTGGCTTTCAACAC
CTACGTCCACTTCCAAGGGAAGATGAAGGGCTTCTCCCTGCTGGCCGAGCCCCAGGAGTTCTGGGTGGACAACAGCACCT
CAGTGTCTGTTCCCATGCTCTCTGGCATGGGCACCTTCCAGCACTGGAGTGACATCCAGGACAACTTCTCGGTGACTCAAG
TGCCCTTCACTGAGAGCGCCTGCCTGCTGCTGATCCAGCCTCACTATGCCTCTGACCTGGACAAGGTGGAGGGTCTCACTT
TCCAGCAAAACTCCCTCAACTGGATGAAGAAACTATCTCCCCGGACCATCCACCTGACCATGCCCCAACTGGTGCTGCAAG
GATCTTATGACCTGCAGGACCTGCTCGCCCAGGCTGAGCTGCCCGCCATTCTGCACACCGAGCTGAACCTGCAAAAATTG
AGCAATGACCGCATCAGGGTGGGGGAGGTGCTGAACAGCATTTTTTTTGAGCTTGAAGCGGATGAGAGAGAGCCCACAG
AGTCTACCCAACAGCTTAACAAGCCTGAGGTCTTGGAGGTGACCCTGAACCGCCCATTCCTGTTTGCTGTGTATGATCAAA
GCGCCACTGCCCTGCACTTCCTGGGCCGCGTGGCCAACCCGCTGAGCACAGCATGAGGCCAGGGCCCCAGAACACAGTG
CCTGGCAAGGCCTCTGCCCCTGGCCTTTGAGGCAAAGGCCAGCAGCAGATAACAACCCCGGACAAATCAGCGATGTGTCA
CCCCCAGTCTCCCACCTTTTCTTCTAATGAGTCGACTTTGAGCTGGAAAGCAGCCGTTTCTCCTTGGTCTAAGTGTGCTGCA
TGGAGTGAGCAGTAGAAGCCTGCAGCGGCACAAATGCACCTCCCAGTTTGCTGGGTTTATTTTAGAGAATGGGGGTGGG
GAGGCAAGAACCAGTGTTTAGCGCGGGACTACTGTTCCAAAAAGAATTCCAACCGACCAGCTTGTTTGTGAAACAAAAAA
GTGTTCCCTTTTCAAGTTGAGAACAAAAATTGGGTTTTAAAATTAAAGTATACATTTTTGCATTGCCTTCGGTTTGTATTTA
GTGTCTTGAATGTAAGAACATGACCTCCGTGTAGTGTCTGTAATACCTTAGTTTTTTCCACAGATGCTTGTGATTTTTGAAC
AATACGTGAAAGATGCAAGCACCTGAATTTCTGTTTGAATGCGGAACCATAGCTGGTTATTTCTCCCTTGTGTTAGTAATA
AACGTCTTGCCACAATAAGCCTCCAAAAA