

REINVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende:

un péptido cíclico que tiene de 6 a 12 aminoácidos, en donde al menos dos aminoácidos del péptido cíclico son aminoácidos cargados, al menos dos aminoácidos del péptido cíclico son aminoácidos aromáticos hidrófobos, y al menos dos aminoácidos del péptido cíclico son aminoácidos no aromáticos no cargados; y

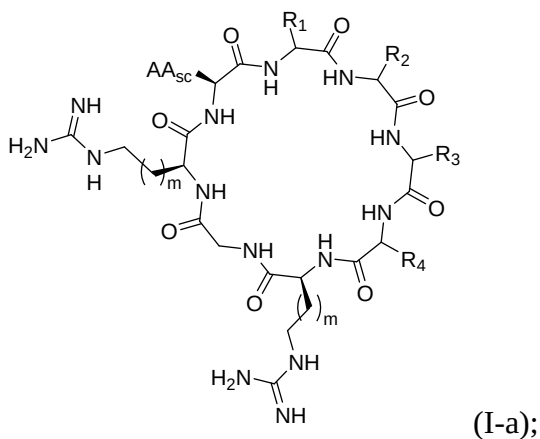
un compuesto antisentido (AC) que es complementario a al menos una porción de una repetición CUG expandida en una secuencia de ARNm objetivo, en donde el AC comprende un nucleótido de morfolino fosforodiamidato (PMO).

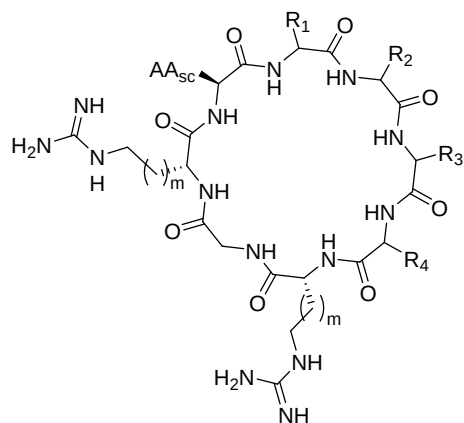
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos dos aminoácidos cargados del péptido cíclico son arginina.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde al menos dos aminoácidos aromáticos hidrófobos del péptido cíclico son fenilalanina, naftilalanina o sus combinaciones.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos dos aminoácidos no aromáticos no cargados son citrulina, glicina o sus combinaciones.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el péptido cíclico tiene una de las siguientes estructuras:





(I-b); o

una forma protonada de esta,
en donde:

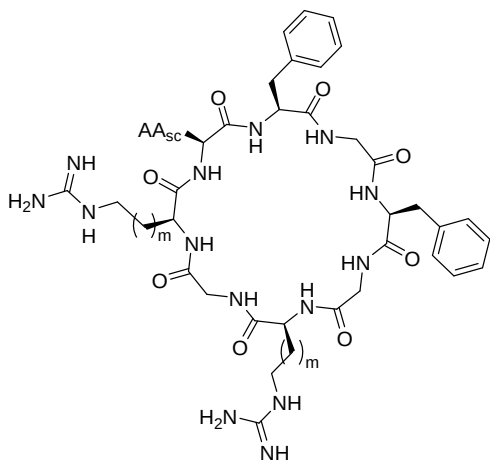
R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente H o un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral que comprende un grupo aromático;
al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es una cadena lateral aromática o heteroaromática de un aminoácido;

R_4 es H o una cadena lateral de aminoácido;

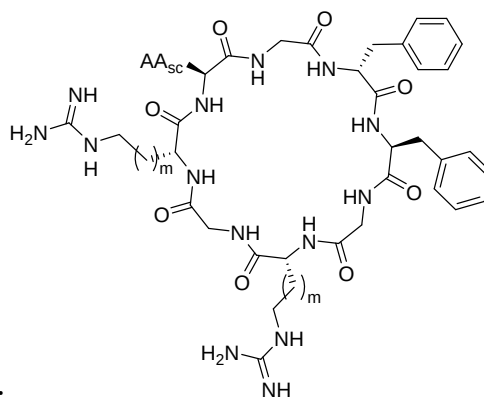
AA_{SC} es una cadena lateral de aminoácido a la que se conjuga el compuesto antisentido; y

cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3.

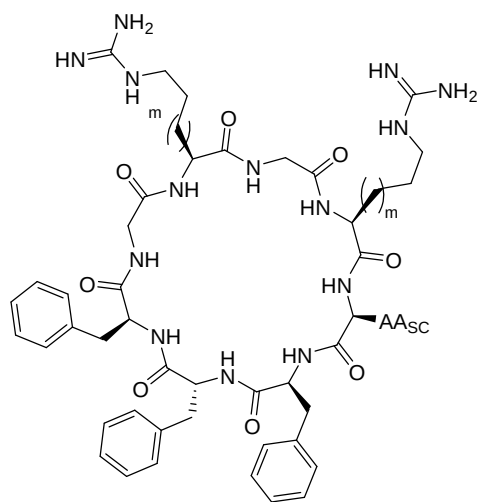
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el péptido cíclico tiene una de las siguientes estructuras:



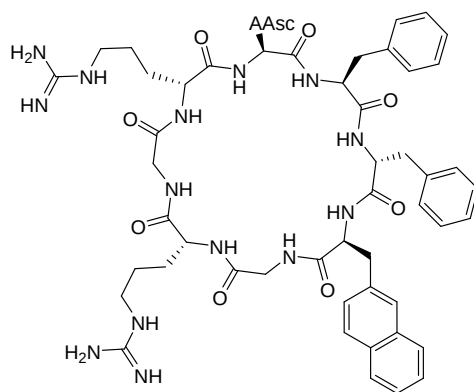
(I-1);



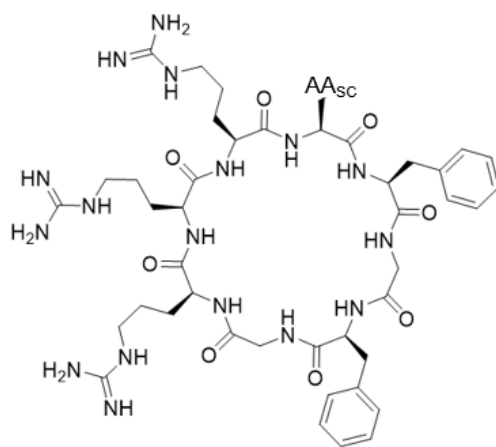
(I-2);



(I-3);

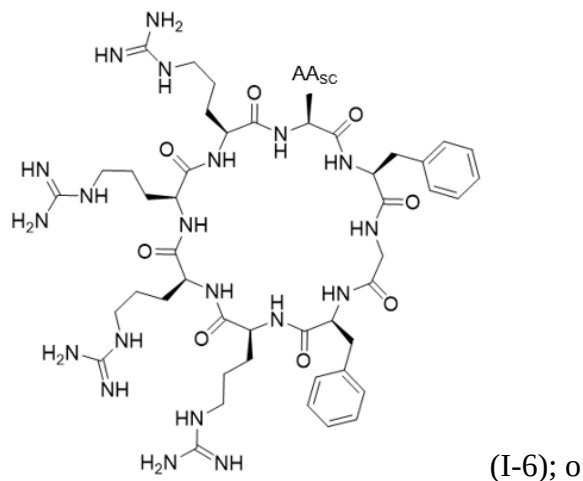


(I-4);



(I-5);

5



10

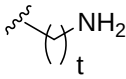
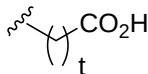
una forma protonada de estas.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde AA_{SC} es una cadena lateral de un residuo de asparagina, un residuo de ácido aspártico, un residuo de ácido glutámico, un residuo de ácido homoglutámico, o un residuo de homoglutamato.

15

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde
R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o un residuo de aminoácido que tiene una
cadena lateral que comprende un grupo aromático;
al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es una cadena lateral aromática o heteroaromática de un
aminoácido;
R₄ es H o una cadena lateral de aminoácido;
m es 2, y
AA_{SC} es una cadena lateral de un residuo de ácido glutámico.

25

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde AA_{SC} es:
- 
o
- 
, en donde t es un número entero de 0 a 5.

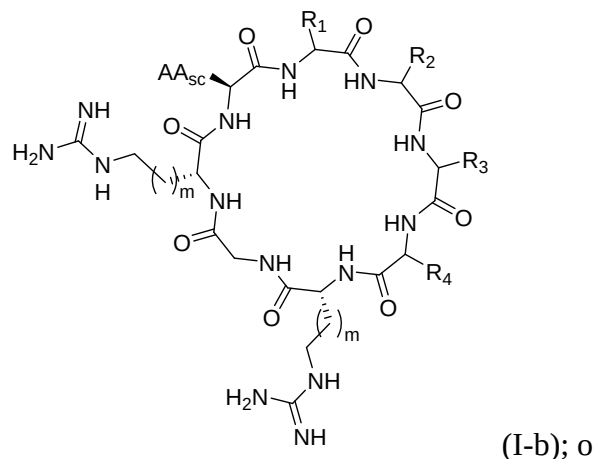
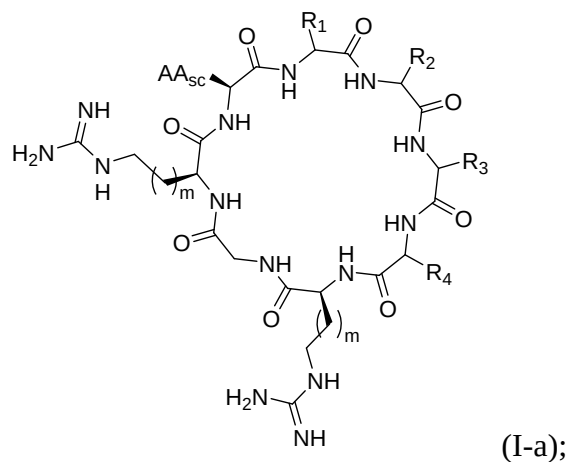
30

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un enlazador, en donde el enlazador conjuga el compuesto antisentido al AA_{SC}.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el enlazador comprende una subunidad $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{z'}$, en donde z' es un número entero de 1 a 23.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el enlazador comprende:
5 (i) una subunidad $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_z$, en donde z' es un número entero de 1 a 23;
(ii) uno o más residuos de aminoácidos, tales como un residuo de glicina, β -alanina, ácido 4-aminobutírico, ácido 5-aminopentoico o ácido 6-aminohexanoico, o sus combinaciones; o
(iii) combinaciones de (i) y (ii).
10
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el enlazador comprende:
(i) una subunidad $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_z$, en donde z es un número entero de 2 a 20;
(ii) uno o más residuos de glicina, β -alanina, ácido 4-aminobutírico, ácido 5-aminopentoico,
15 ácido 6-aminohexanoico, o sus combinaciones; o
(iii) combinaciones de (i) y (ii).
15
14. Un compuesto que comprende:
un vehículo de escape endosómico que comprende un péptido cíclico y un péptido exocíclico,
20 en donde el péptido cíclico comprende de 6 a 12 aminoácidos y el péptido exocíclico
comprende de 2 a 10 aminoácidos; y
un compuesto antisentido (AC) que es complementario a al menos una porción de una
repetición CUG expandida en una secuencia de ARNm objetivo, en donde el AC
comprende un nucleótido de morfolino fosforodiamidato (PMO).
25
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde al menos dos aminoácidos del
péptido cíclico son aminoácidos cargados, al menos dos aminoácidos del péptido cíclico son
aminoácidos aromáticos hidrófobos, y al menos dos aminoácidos del péptido cíclico son
aminoácidos no aromáticos no cargados.
30
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde al menos dos aminoácidos
cargados de los péptidos cíclicos son arginina, al menos dos aminoácidos aromáticos

hidrófobos del péptido cíclico son fenilalanina, naftilalanina, o sus combinaciones, y al menos dos aminoácidos no aromáticos no cargados son citrulina, glicina, o sus combinaciones.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el péptido cíclico tiene una de las siguientes estructuras:



una forma protonada de esta,
en donde:

R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente H o un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral que comprende un grupo aromático;

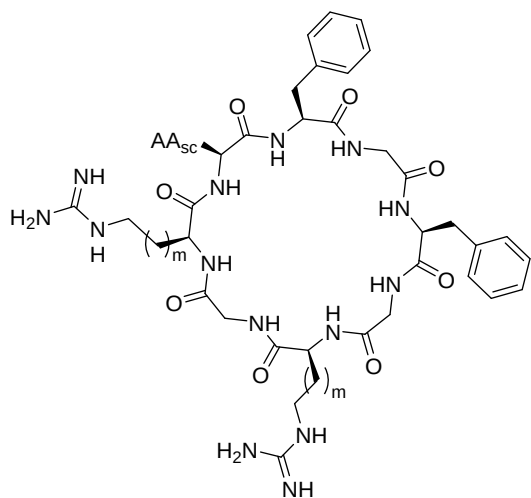
al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es una cadena lateral aromática o heteroaromática de un aminoácido;

R_4 es H o una cadena lateral de aminoácido;

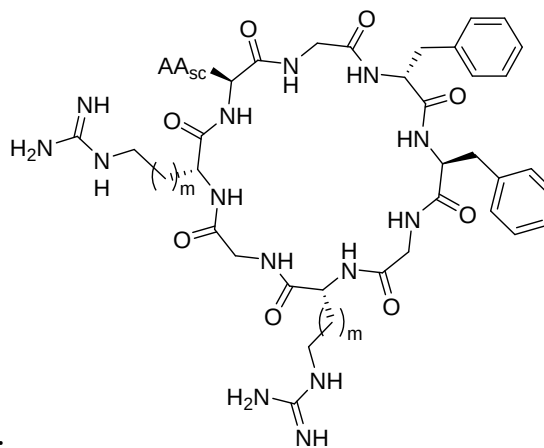
AA_{SC} es una cadena lateral de aminoácido a la que se conjugan el compuesto

antisentido y el péptido exocíclico; y
cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3.

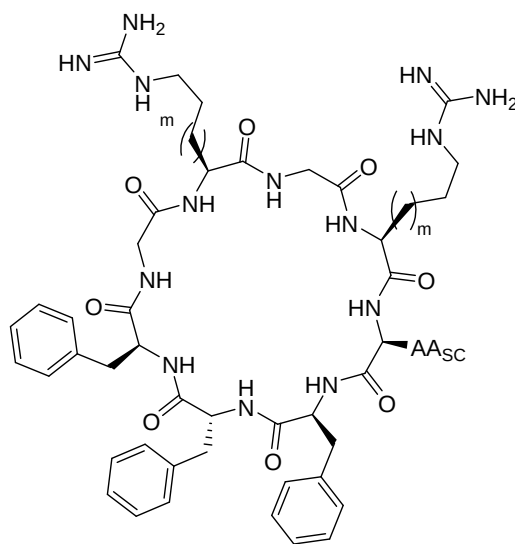
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el péptido cíclico tiene una de las siguientes estructuras:



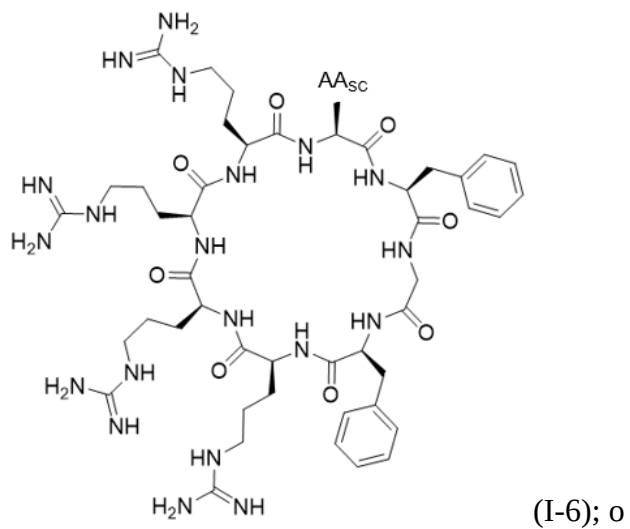
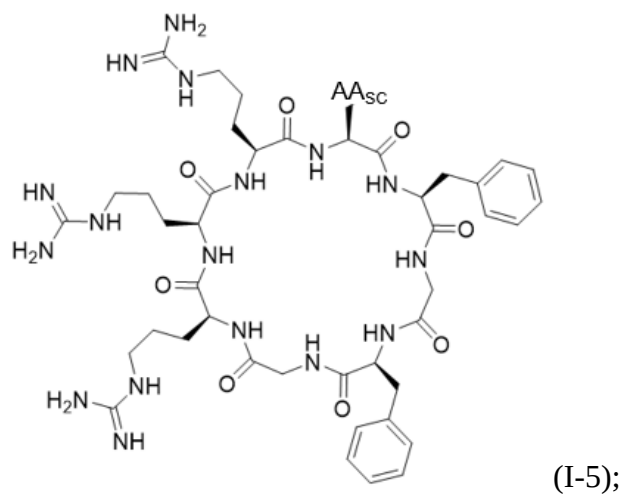
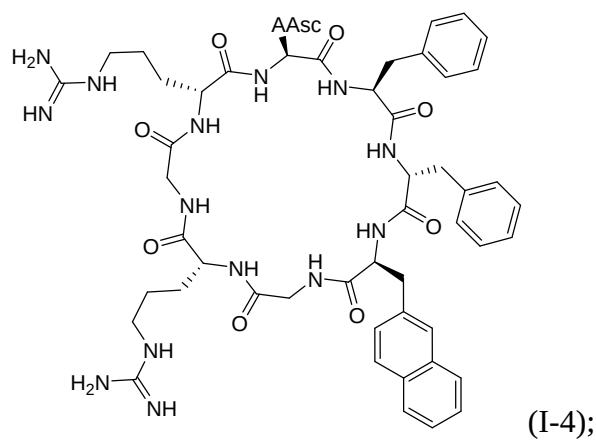
(I-1);



(I-2);



(I-3);



una forma protonada de estas.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde AA_{SC} es una cadena lateral de un residuo de asparagina, un residuo de ácido aspártico, un residuo de ácido glutámico,

un residuo de ácido homoglutámico, o un residuo de homoglutamato.

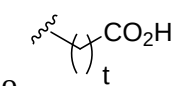
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde AA_{SC} es una cadena lateral de un residuo de ácido glutámico.

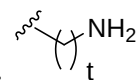
5

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicaciones 17 o 18, en donde R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral que comprende un grupo aromático; al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es una cadena lateral aromática o heteroaromática de un aminoácido; R₄ es H o una cadena lateral de aminoácido; m es 2, y AA_{SC} es una cadena lateral de un residuo de ácido glutámico.

10

15

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en donde AA_{SC} es:
- o  , en donde t es un número entero de 0 a 5.



20

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, en donde el péptido exocíclico comprende de 4 a 8 residuos de aminoácidos.

25

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23, en donde el péptido exocíclico comprende 1 o 2 residuos de aminoácidos que comprenden una cadena lateral que comprende un grupo guanidina, o una forma protonada o sal de esta.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en donde el péptido exocíclico comprende 2, 3 o 4 residuos de lisina.

30

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el grupo amino en la cadena lateral de cada residuo de lisina se sustituye con un grupo trifluoroacetilo (-COCF₃), aliloxicarbonilo (Alloc), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)etilo (Dde) o (4,4-dimetil-

2,6-dioxociclohex-1-iliden-3)-metilbutilo (ivDde).

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en donde el péptido exocíclico comprende al menos 2 residuos de aminoácidos con una cadena lateral hidrófoba.

5

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el residuo de aminoácido con una cadena lateral hidrófoba se selecciona de valina, prolina, alanina, leucina, isoleucina y metionina.

- 10 29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en donde el péptido exocíclico comprende una de las siguientes secuencias: KK, KR, RR, HH, HK, HR, RH, KKK, KGK, KBK, KBR, KRK, KRR, RKK, RRR, KKH, KHK, HKK, HRR, HRH, HHR, HBH, HHH, HHHH, KHKK, KKHK, KKKH, KHKH, HKHK, KKKK, KK RK, KRKK, KRRK, RKKR, RRRR, KGKK, KKGK, HBHBH, HBKBH, RRRRR, KKKKK, KKKRK, RKKKK, KRKKK, KKRKK, KKKKR, KBKBK, RKKKKG, KRKKKG, KKRKKG, KKKKRG, RKKKKB, KRKKKB, KKRKKB, KKKKRB, KKKRKV, RRRRRR, HHHHHH, RHRHRH, HRHRHR, KRKRKR, RKRKRK, RBRBRB, KBKBKB, PKKKRKV, PGKKRKV, PKGKRKV, PKKGRKV, PKKKGKV, PKKKRGV o PKKKRKG, en donde B is beta-alanina.

20

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en donde el péptido exocíclico comprende una de las siguientes secuencias: PKKKRKV, RR, RRR, RHR, RBR, RBRBR, RBHBR o HBRBH, en donde B es beta-alanina.

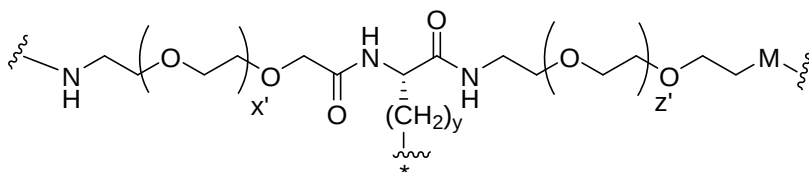
- 25 31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en donde el péptido exocíclico comprende una de las siguientes secuencias: KK, KR, RR, KKK, KGK, KBK, KBR, KRK, KRR, RKK, RRR, KKKK, KK RK, KRKK, KRRK, RKKR, RRRR, KGKK, KKGK, KKKKK, KKKRK, KBKBK, KKKRKV, PKKKRKV, PGKKRKV, PKGKRKV, PKKGRKV, PKKKGKV, PKKKRGV o PKKKRKG.

30

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en donde el péptido exocíclico comprende PKKKRKV.

33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en donde el péptido exocíclico comprende una de las siguientes secuencias: NLSKRPAAIKKAGQAKKKK, PAAKRVKLD, RQRRNELKRSF, RMRKFKNKGKDTAELRRRRVEVSVELR, KAKKDEQILKRRNV, VSRKRPRP, PPKKARED, PQPKKKPL, SALIKKKKKMAP, DRLRR, PKQKKRK, RKLKKKIKKL, REKKKFLKRR, KRKGDEV DGVDEVAKKKSKK o RKCLQAGMNLEARKTKK.
34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 33, que comprende además un enlazador que conjuga el compuesto antisentido y el péptido exocíclico al AA_{SC}.
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el enlazador comprende:
- (i) una subunidad $-(OCH_2CH_2)_{z'}$, en donde z' es un número entero de 1 a 23;
 - (ii) uno o más residuos de aminoácidos, tales como un residuo de glicina, β -alanina, ácido 4-aminobutírico, ácido 5-aminopentoico o ácido 6-aminohexanoico, o sus combinaciones; o
 - (iii) combinaciones de (i) y (ii).
36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el enlazador comprende:
- (i) una subunidad $-(OCH_2CH_2)_z$, en donde z es un número entero de 2 a 20;
 - (ii) uno o más residuos de glicina, β -alanina, ácido 4-aminobutírico, ácido 5-aminopentoico, ácido 6-aminohexanoico, o sus combinaciones; o
 - (iii) combinaciones de (i) y (ii).
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el enlazador comprende un alquilo C₁-C₅₀ bivalente o trivalente, en donde 1-25 grupos metileno se reemplazan opcional e independientemente por -N(H)-, -N(alquilo C₁-C₄)-, -N(cicloalquilo)-, -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(alquilo C₁-C₄)-, -S(O)₂N(cicloalquilo)-, -N(H)C(O)-, -N(alquilo C₁-C₄)C(O)-, -N(cicloalquilo)C(O)-, -C(O)N(H)-, -C(O)N(alquilo C₁-C₄)-, -C(O)N(cicloalquilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloalquenilo.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el enlazador tiene la estructura:



en donde:

x' es un número entero de 1-23; y es un número entero de 1-5; z' es un número entero de 1-23; * es el punto de unión a una cadena lateral de aminoácido de un residuo de aminoácido del péptido cíclico; y M es un grupo de unión.

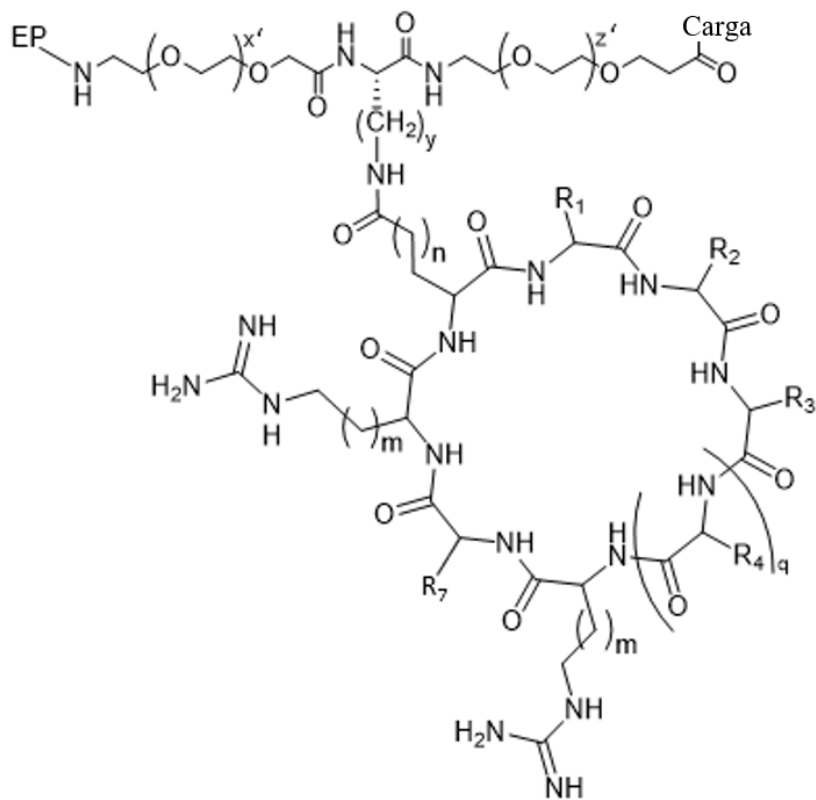
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, en donde z' es 11.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, en donde x' es 1.

41. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, en donde el péptido exocíclico se conjuga con el enlazador en el extremo amino del enlazador.

42. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, en donde el compuesto antisentido se conjuga con M.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el compuesto tiene la fórmula (C):



(C), o

una forma protonada o sal de esta,

en donde:

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o una cadena lateral que comprende un grupo arilo o heteroarilo, en donde al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es una cadena lateral que comprende un grupo arilo o heteroarilo;

R₄ y R₇ son independientemente H o una cadena lateral de aminoácido;

EP es el péptido exocíclico;

cada m es independientemente un número entero de 0-3;

n es un número entero de 0-2;

x' es un número entero de 1-23;

y es un número entero de 1-5;

q es un número entero de 1-4;

z' es un número entero de 1-23, y

Carga es el compuesto antisentido.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 43, en donde R₁, R₂ y R₃ es H o una cadena

lateral que comprende un grupo arilo.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la cadena lateral que comprende un grupo arilo es una cadena lateral de la fenilalanina.

5

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en donde dos de R_1 , R_2 y R_3 son una cadena lateral de la fenilalanina.

47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 46, en donde dos de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son H.

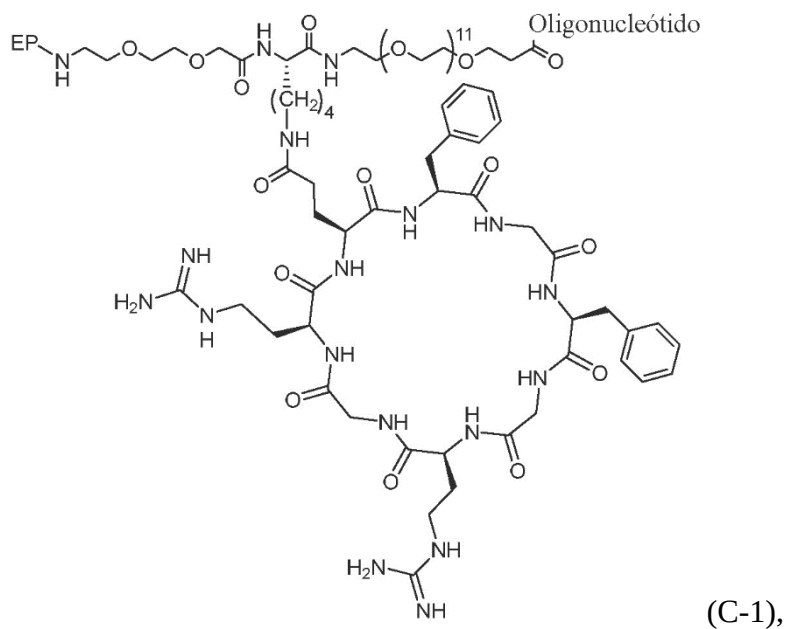
10

48. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 47, en donde z' es 11.

49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 48, en donde x' es 1.

15

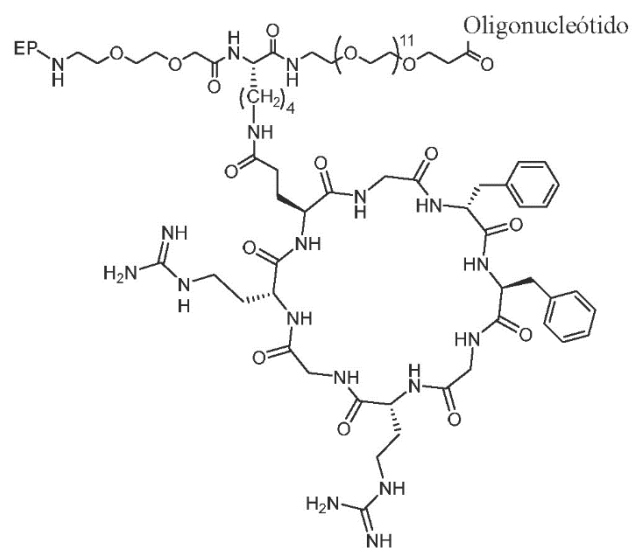
50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende la estructura de fórmula (C-1), (C-2), (C-3) o (C-4):



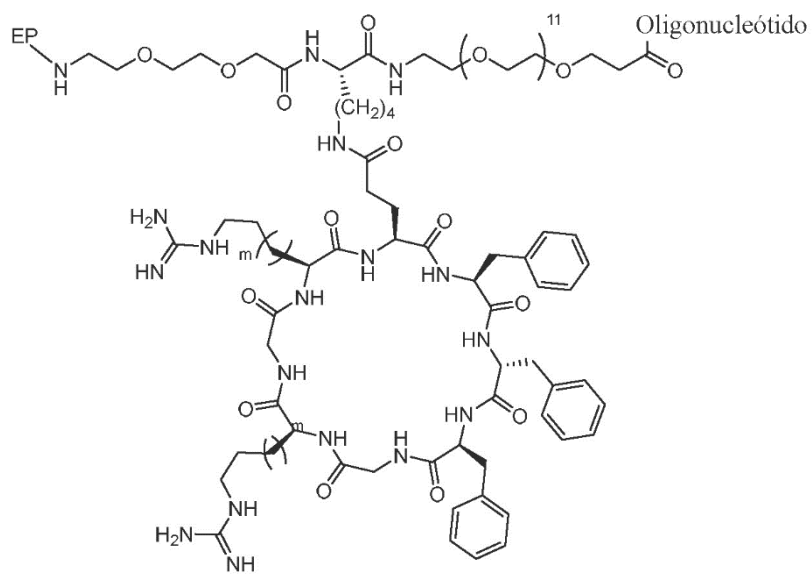
20

25

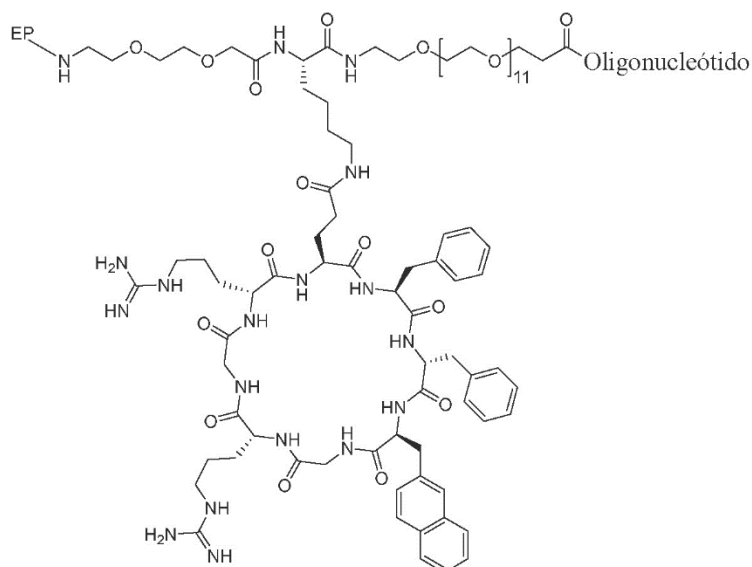
30



(C-2),



(C-3),



o una forma protonada o sal de estas,
 en donde EP es el péptido exocíclico, y
 el oligonucleótido es el compuesto antisentido.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el oligonucleótido comprende la siguiente secuencia: 5'-CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG-3'.
52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 50 o 51, en donde el EP comprende la siguiente secuencia: PKKKRKV.
53. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la repetición de trinucleótidos expandida está en la UTR 3' de la secuencia de ARNm objetivo
54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde la secuencia de ARNm objetivo es una secuencia de ARNm de DMPK.
55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde la secuencia de ARNm objetivo es una secuencia de ARNm de ATXN8OS/ATXN8.
56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde la secuencia de ARNm objetivo es una secuencia de ARNm de JPH3.

57. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el AC comprende 5-10 repeticiones CAG.
58. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ARNm es un pre-ARNm o un ARNm maduro.
59. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ARNm es un pre-ARNm.
60. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-59.
61. Una célula que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-59.
62. Un método para tratar la distrofia miotónica (DM) en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-59 o la composición de acuerdo con la reivindicación 60.
63. El método de la reivindicación 62, en donde la administración da como resultado un aumento en la expresión de una proteína de tipo salvaje en el tejido muscular.
64. El método de la reivindicación 63, en donde la administración da como resultado un aumento en la expresión de la proteína de tipo salvaje en tejido del diafragma, tejido del cuádriceps y/o tejido del corazón.
65. El método de la reivindicación 63 o 64, en donde la proteína de tipo salvaje es una proteína expresada a partir de un gen que no tiene una repetición CUG expandida.
66. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 62 a 65, en donde la administración evita o reduce la formación de focos.
67. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 62-66, en donde las expansiones de

repeticiones de nucleótidos se ubican en la UTR 3' de un ARNm de DMPK.

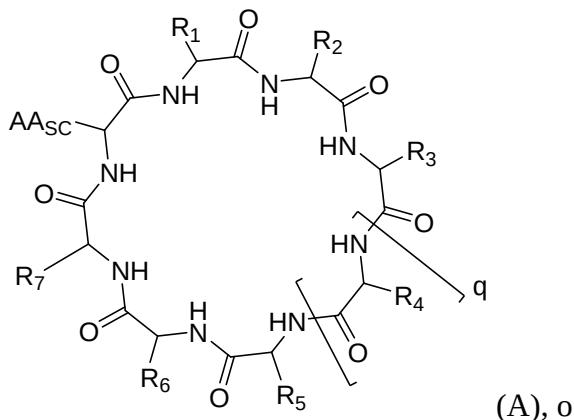
68. Un método para tratar una enfermedad asociada con un ARNm que tiene una repetición CUG expandida en una región no traducida (UTR) 3', el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto que comprende:

un compuesto antisentido (AC) que es complementario a al menos una porción de la repetición CUG expandida en el ARNm; y

un péptido cíclico que tiene de 6 a 12 aminoácidos, en donde al menos dos aminoácidos del péptido cíclico son aminoácidos cargados, al menos dos aminoácidos del péptido cíclico son aminoácidos aromáticos hidrófobos, y al menos dos aminoácidos del péptido cíclico son aminoácidos no aromáticos no cargados.

69. El método de la reivindicación 68, en donde al menos dos aminoácidos cargados del péptido cíclico son arginina, al menos dos aminoácidos aromáticos hidrófobos del péptido cíclico son fenilalanina, naftilalanina o sus combinaciones, y al menos dos aminoácidos no aromáticos no cargados del péptido cíclico son citrulina, glicina o sus combinaciones.

70. El método de la reivindicación 68, en donde el péptido cíclico tiene la siguiente estructura:



una forma protonada de esta,

en donde:

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o una cadena lateral aromática o heteroaromática de un aminoácido;

al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es una cadena lateral aromática o heteroaromática de un aminoácido;

R_4, R_5, R_6, R_7 son independientemente H o una cadena lateral de aminoácido;

al menos uno de R_4, R_5, R_6, R_7 es la cadena lateral de H o citrulina;

AA_{SC} es una cadena lateral de aminoácido a la que se conjuga el compuesto antisentido; y
 q es 1, 2, 3 o 4.

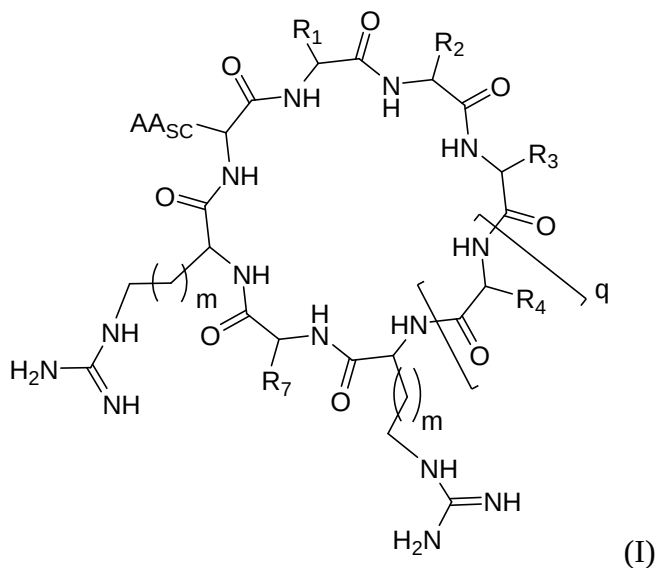
5

71. El método de la reivindicación 70, en donde al menos uno de R_4, R_5, R_6, R_7 es la cadena lateral del ácido 3-guanidino-2-aminopropiónico, ácido 4-guanidino-2-aminobutanoico, arginina, homoarginina, N-metilarginina, N,N-dimetilarginina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutanoico, lisina, N-metillisina, N,N-dimetillisina, N-etillisina, N,N,N-trimetillisina, 4-guanidinofenilalanina, N,N,N-dimetillisina, β -homoarginina o 3-(1-piperidinil)alanina.

10

72. El método de la reivindicación 68, en donde el péptido cíclico tiene la siguiente estructura:

15



20

o una forma protonada de esta,

en donde:

R_1, R_2 y R_3 son cada uno independientemente H o un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral que comprende un grupo aromático;

al menos uno de R_1, R_2 y R_3 es una cadena lateral aromática o heteroaromática de un aminoácido;

30

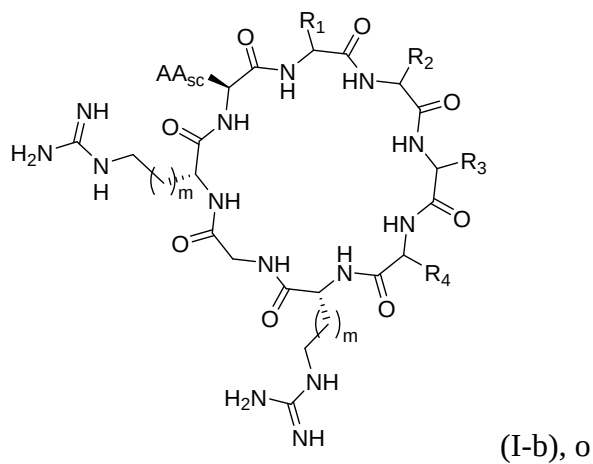
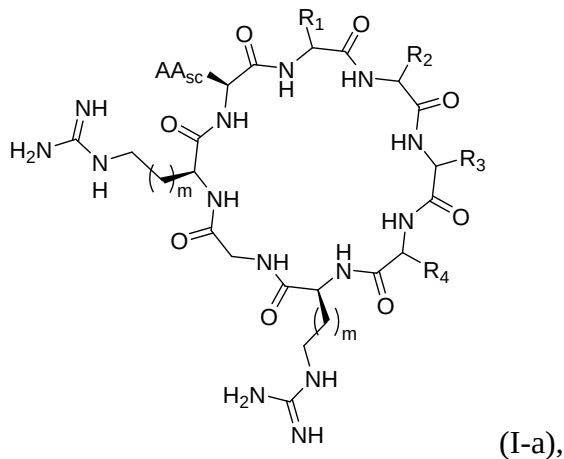
R_4 y R_7 son independientemente H o una cadena lateral de aminoácido;

AA_{SC} es una cadena lateral de aminoácido a la que se conjuga el compuesto antisentido;

q es 1, 2, 3 o 4; y

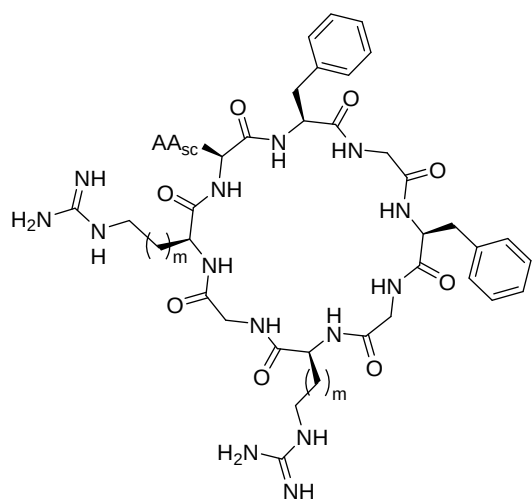
cada m es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3.

73. El método de la reivindicación 72, en donde el péptido cíclico tiene una de las siguientes estructuras

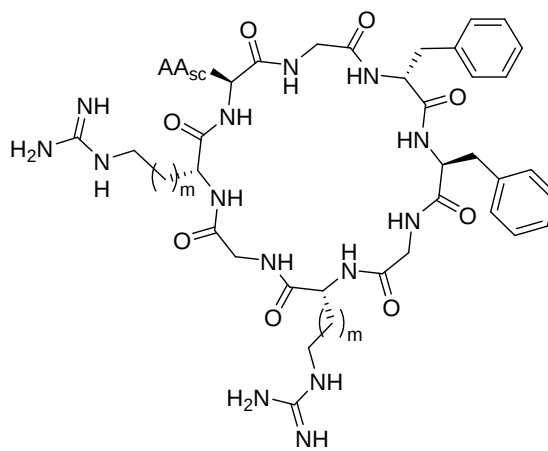


una forma protonada de estas.

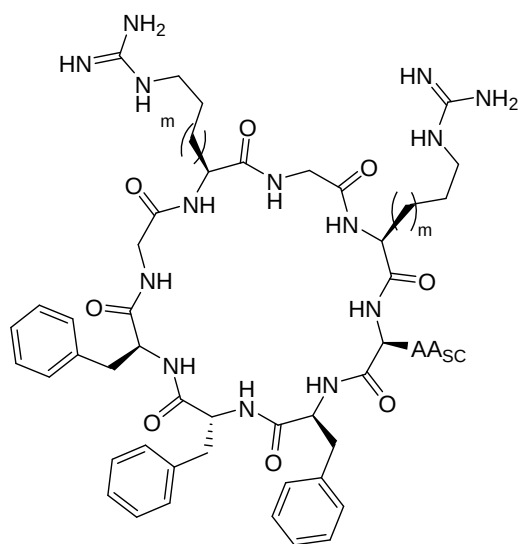
74. El método de la reivindicación 72, en donde el péptido cíclico tiene una de las siguientes estructuras:



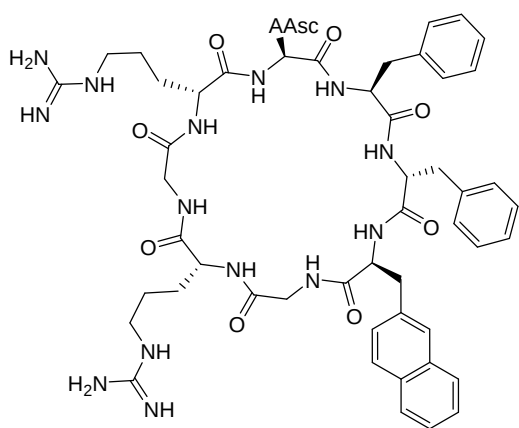
(I-1),



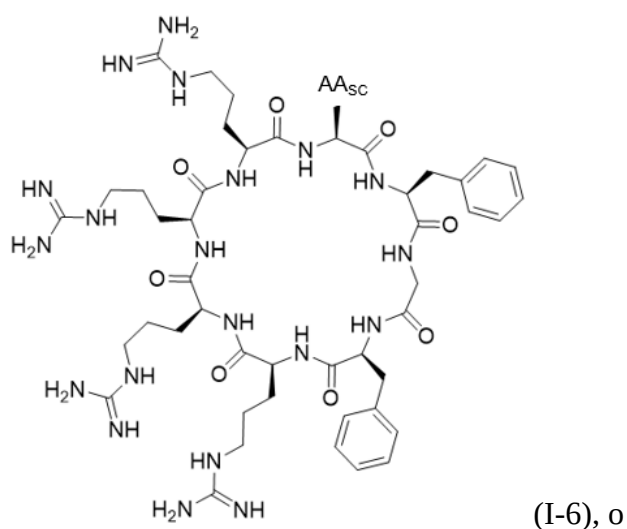
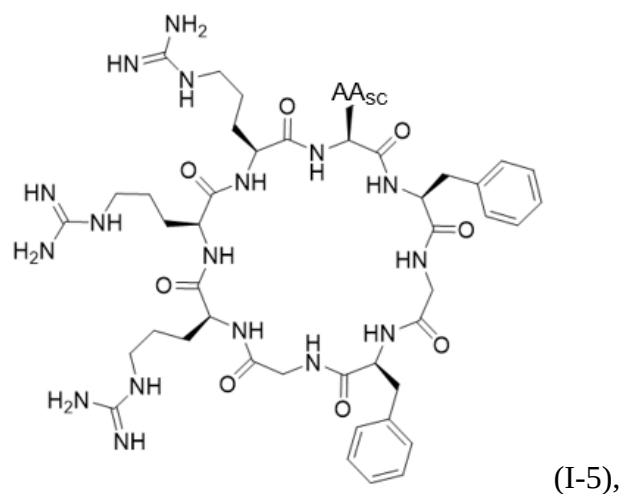
(I-2),



(I-3),



(I-4),



una forma protonada de estas.

75. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 74, en donde el compuesto antisentido comprende un nucleótido de morfolino fosfordiamidato (PMO).
76. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 75, que comprende además un enlazador que conjuga el compuesto antisentido a AA_{SC}.
77. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 76, que comprende un vehículo de escape endosómico, en donde el vehículo de escape endosómico comprende el péptido cíclico y un péptido exocíclico.
78. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 77, en donde la enfermedad es la

distrofia miotónica (DM).

79. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 77, en donde la enfermedad es la ataxia espinocerebelosa tipo 8 (SCA8)

5

80. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 68 a 77, en donde la enfermedad es la enfermedad similar a Huntington 2 (HDL2).

81. El compuesto, composición o método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto antisentido comprende una secuencia de un nucleótido enumerado en la Tabla 2.

10

15

20

25

30