

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 o 628.
2. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud con una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobases de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628.
3. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-313, 626, 627 y 628.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la secuencia de nucleobases del oligonucleótido modificado es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % complementaria a las SEQ ID NO: 1, 3, 5 o 6.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un enlace entre nucleósidos modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es bicatenario.
7. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud, que tiene una secuencia de nucleobases que comprende al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.
8. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud, que tiene una secuencia de nucleobases que comprende la secuencia de nucleobase de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.
9. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 10-631 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados de longitud que tiene una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado tiene al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %

o al menos 95 % de complementariedad o identidad a las SEQ ID NO: 1, 3, 5 o 6 en su longitud.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde la secuencia de nucleobases del primer oligonucleótido modificado tiene al menos 1, al menos 2, al menos 3 desapareamientos con una región de SEQ ID NO: 1, 3, 5 o 6 que es la misma longitud que el primer oligonucleótido modificado.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado es de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado es de 19 a 23 nucleósidos enlazados en longitud.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la región de complementariedad entre el primer oligonucleótido modificado y el segundo oligonucleótido modificado es de 21 a 23 nucleósidos enlazados en longitud.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde el primer oligonucleótido modificado es completamente complementario al segundo oligonucleótido modificado.
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada de un enlace entre nucleósidos modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada.
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, en donde el segundo oligonucleótido modificado comprende al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste en un enlace de nucleósidos modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5, 16 y 17, en donde el enlace internucleósido modificado es un enlace internucleósido de fosforotioato o un enlace internucleósido de metilfosfonato.
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde el enlace internucleósido de fosforotioato o el enlace internucleósido de metilfosfonato está en el extremo 3' del primer o segundo oligonucleótido modificado o en el extremo 5' del primer oligonucleótido modificado.
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5, 16 y 17, en donde el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada del grupo que consiste en un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico.
21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde el azúcar modificado comprende una modificación 2'-F.
22. El compuesto de la reivindicación 20, en donde el azúcar modificado comprende una modificación 2'-OMe.
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en donde cada nucleósido del primer oligonucleótido modificado comprende un azúcar modificado.

Fórmula X,

en donde:

R⁹ es H, adenina, guanina, timina, citosina o uracilo, o adenina, guanina, timina, citosina o uracilo, comprendiendo cada uno un Grupo Protector (PG, por sus siglas en inglés), una nucleobase modificada, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o un isómero de nucleobase;

L es un enlace, un enlace fosfodiéster, un enlace fosforotioato, un triazol, un tetrazol, una amida, una amida inversa, un carbamato, un carbonato, urea, alquilo o heteroalquilo;

10 R² es la secuencia de oligonucleótidos;

Y₁ es O, CH₂, CH₂O o NH opcionalmente sustituido;

Y₂ es O, CH₂, CH₂O o NH opcionalmente sustituido;

Y₃ es CO, SO₂, P(O)O, CH₂-O-C(O), CH₂-NH-C(O), CH₂-NH-SO₂ o CH₂;

Y₄ es CO, SO₂, P(O)O, CH₂-O-C(O), CH₂-NH-C(O), CH₂-NH-SO₂ o CH₂;

15 n₂ es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

cada n₁, n₃, n₄ y n₅ es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

36. El compuesto de la reivindicación 34, en donde el nucleósido 5' se selecciona de cualquiera de las Fórmulas I-VIII y en donde R' es S y R es la porción del oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5'.

20 37. El compuesto de la reivindicación 34, en donde el nucleósido 5' se selecciona de cualquiera de las Fórmulas I-VIII y en donde R' es O y R es la porción del oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5'.

38. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de Ref ID NO: IA0812-821 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud completamente complementario al primer oligonucleótido modificado.

25 39. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IA0813 e IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IS1002, IS1007 e IS1068.

30 40. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de Ref ID NO: IA0864-866 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud completamente complementario al primer oligonucleótido modificado.

41. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IA0818 e IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de Ref ID NO: IS1058 e IS1059.

35 42. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en Ref ID NO: IA0864 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en Ref ID NO: IS1059.

43. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que consiste en Ref ID NO:

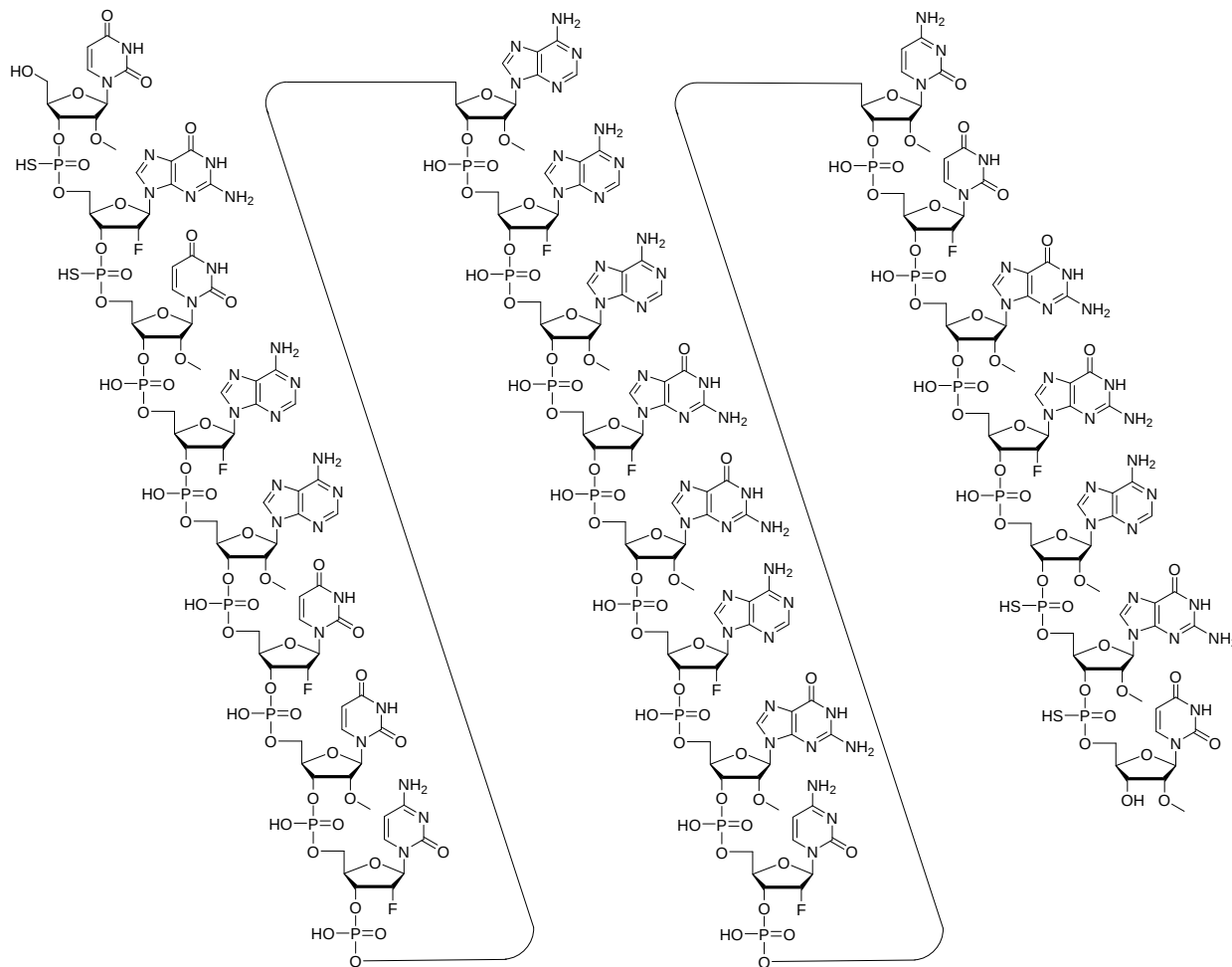
IA0818 y un segundo oligonucleótido modificado que consiste en Ref ID NO: IS1058.

44. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde el compuesto está en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

45. El compuesto de la reivindicación 42, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

46. El compuesto de la reivindicación 42, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.

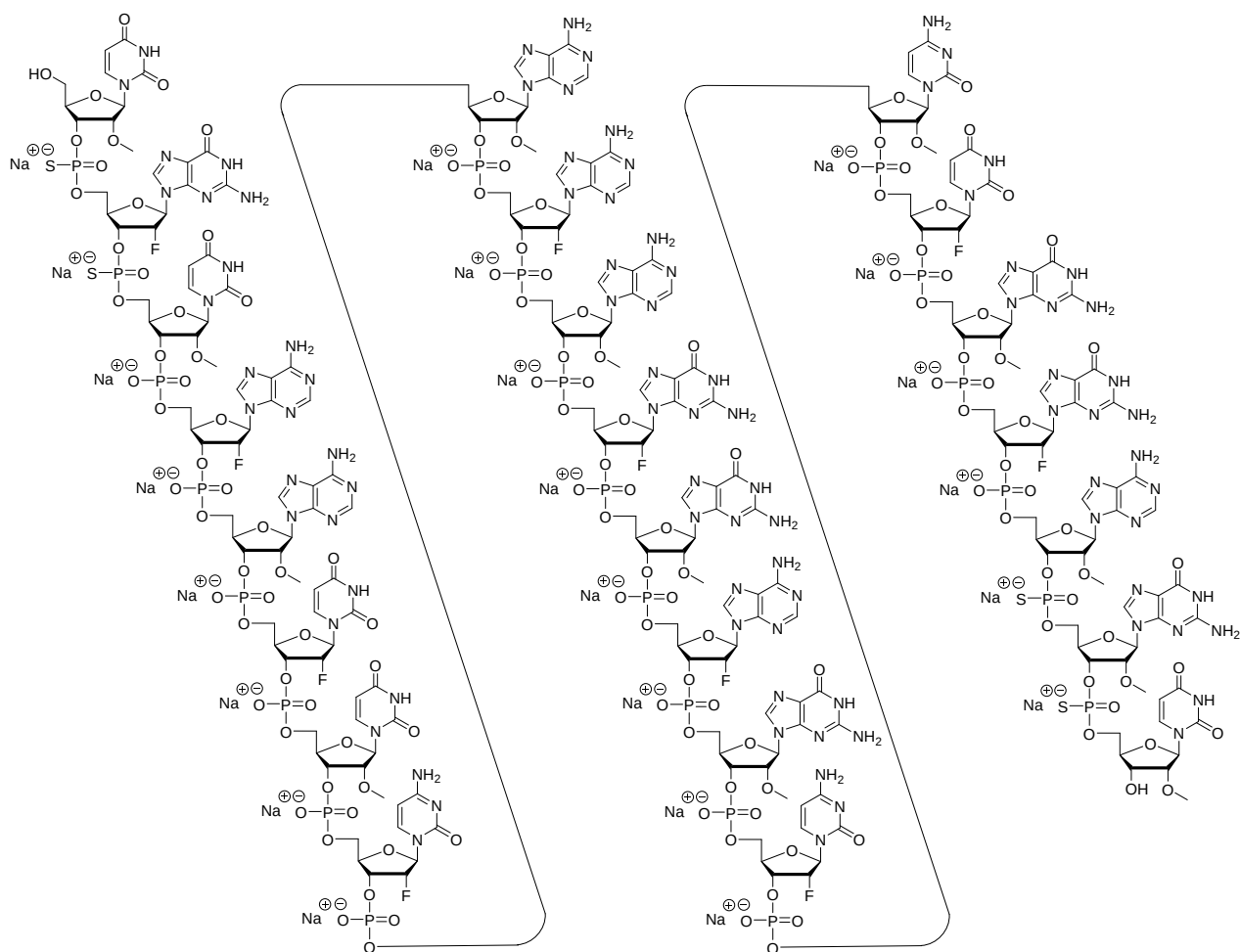
47. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



10 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

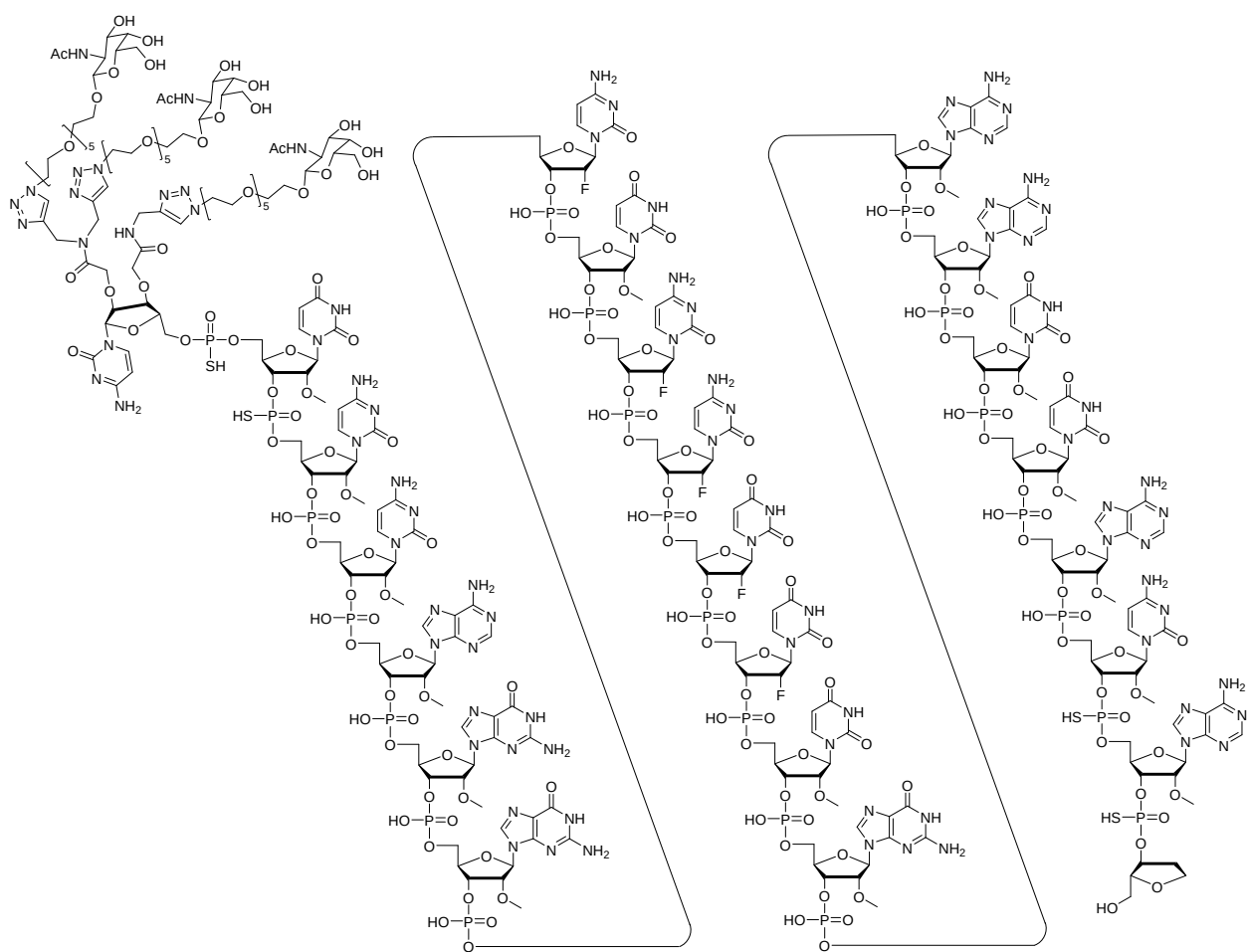
48. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 47, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

49. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 48, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este.

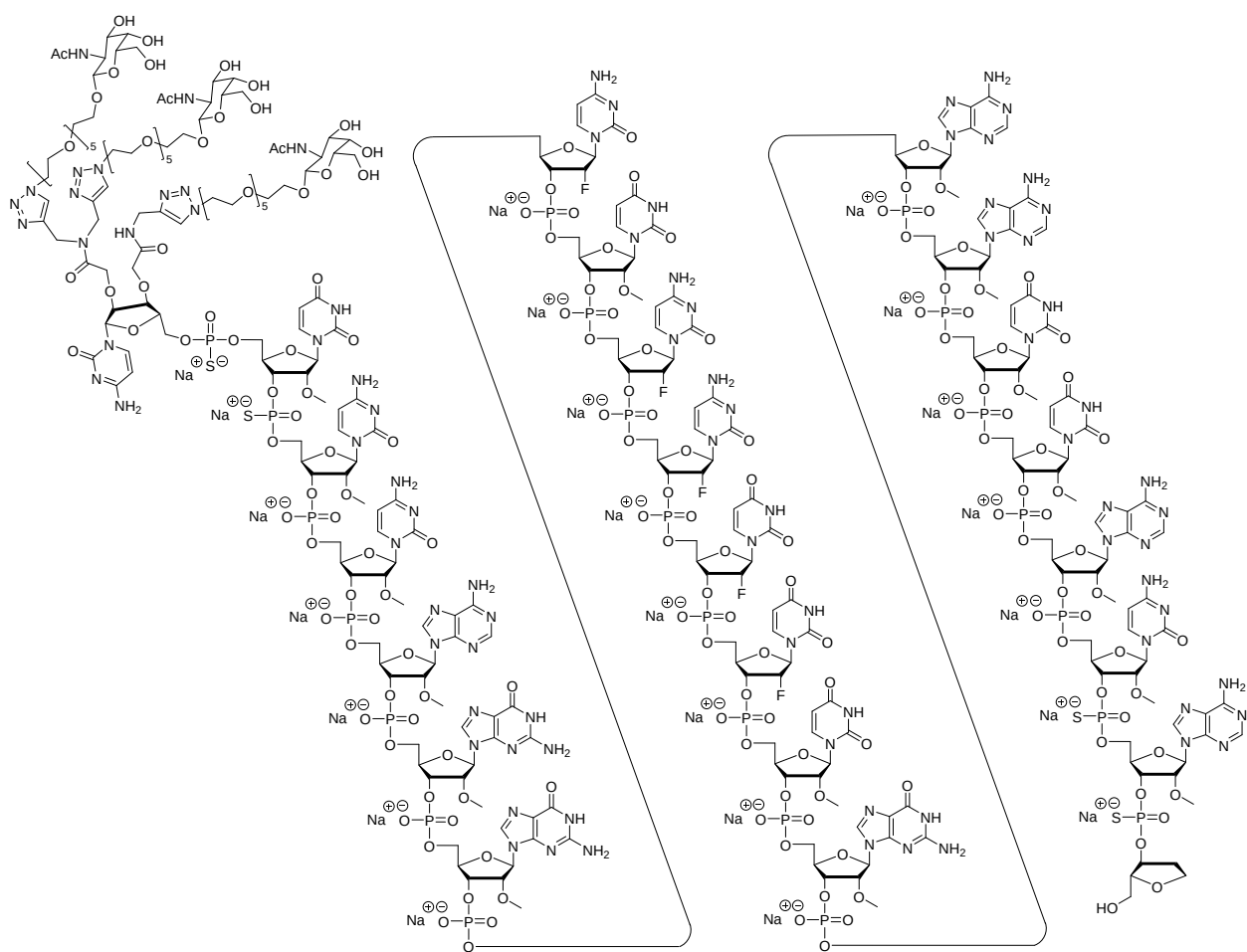
50. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

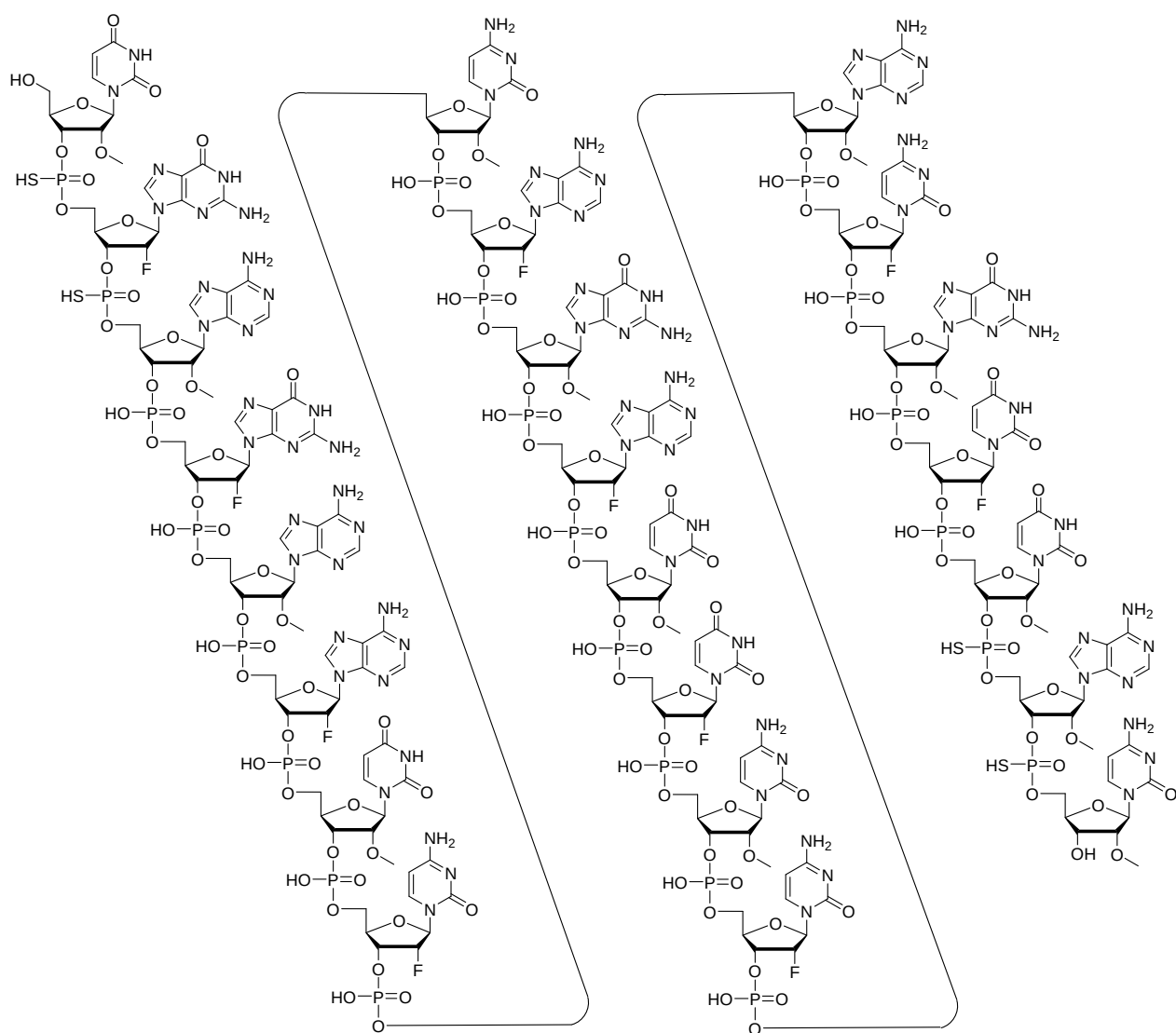
51. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 50, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

5 52. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 51, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este.

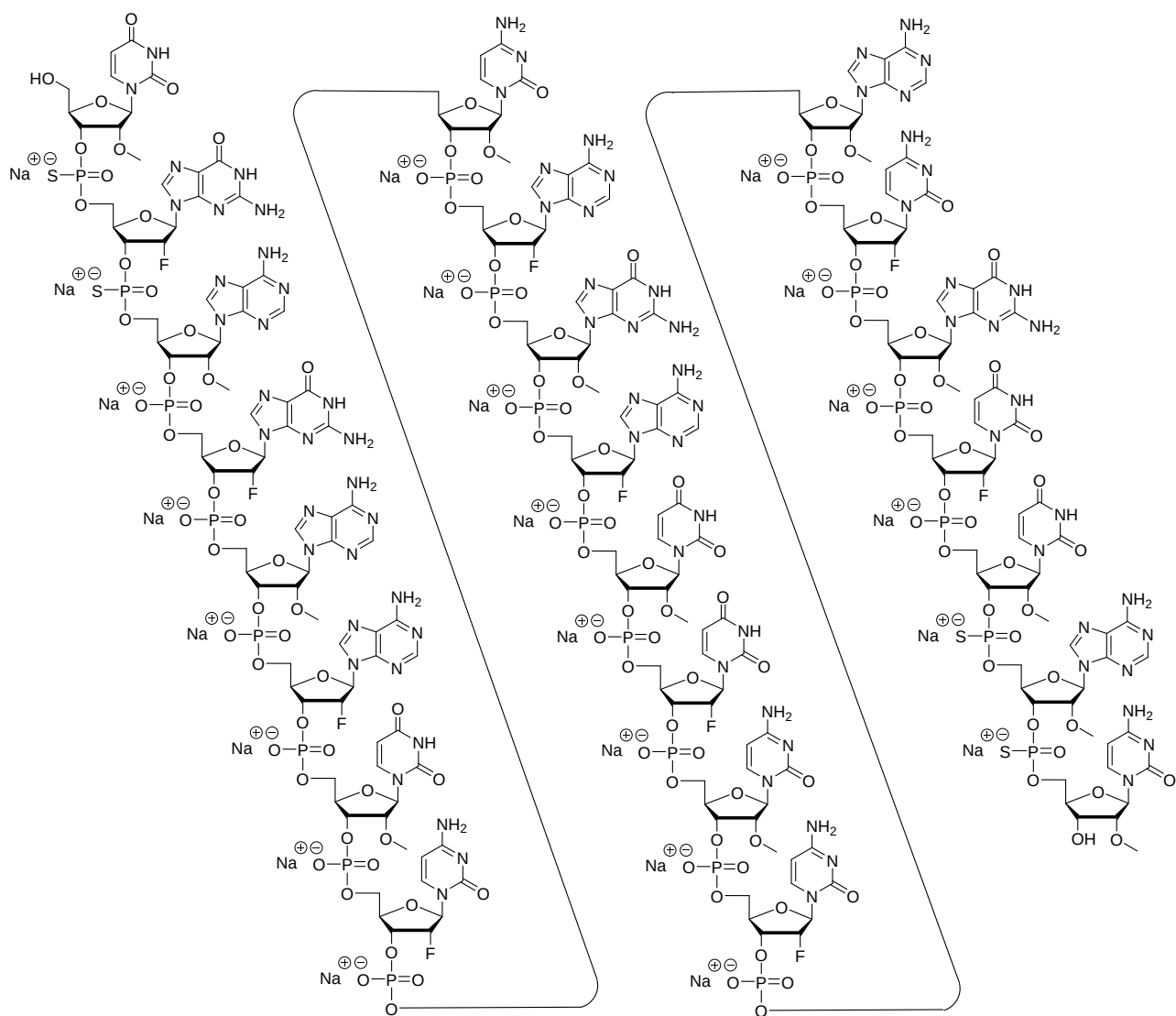
53. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

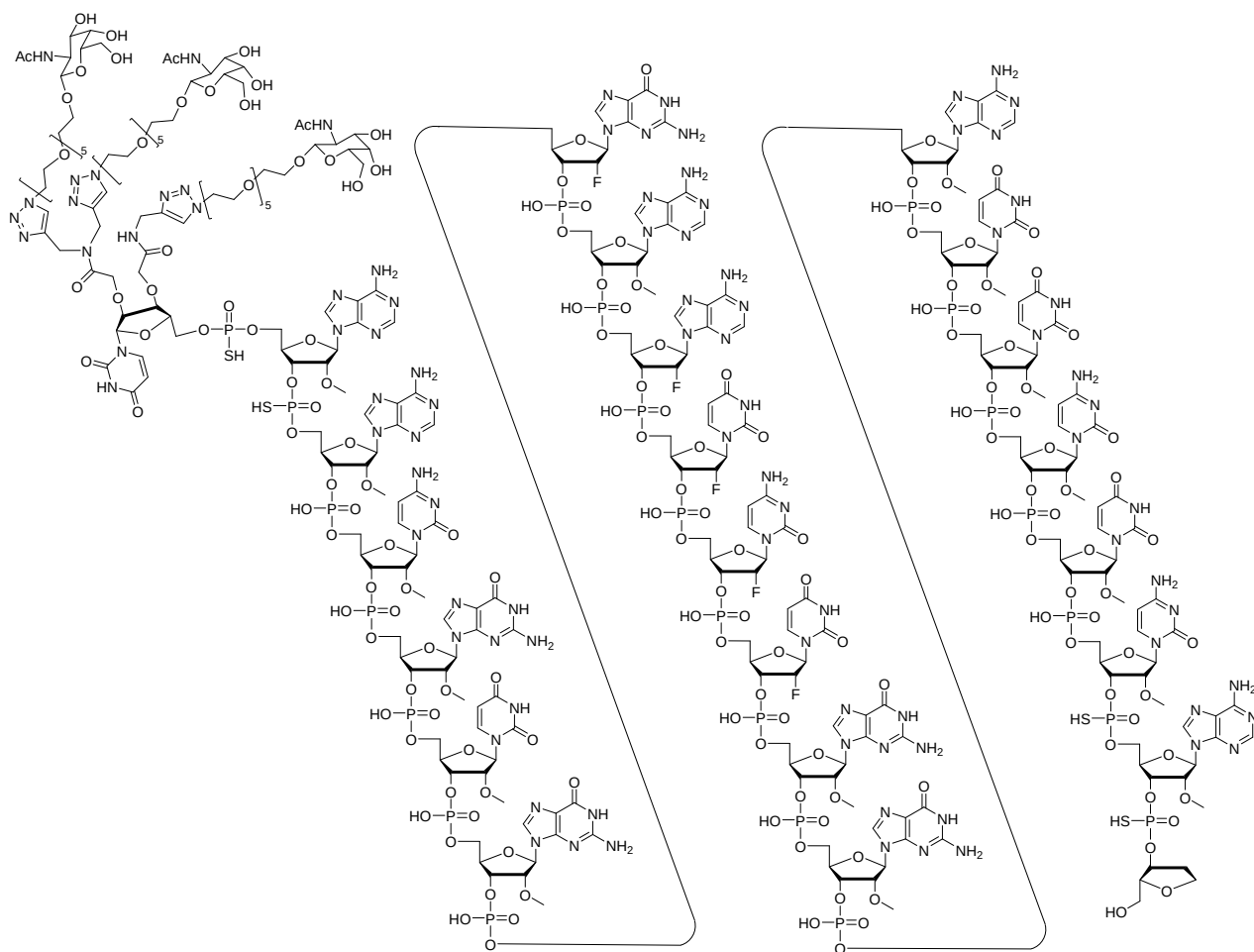
54. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

5 55. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 54, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este.

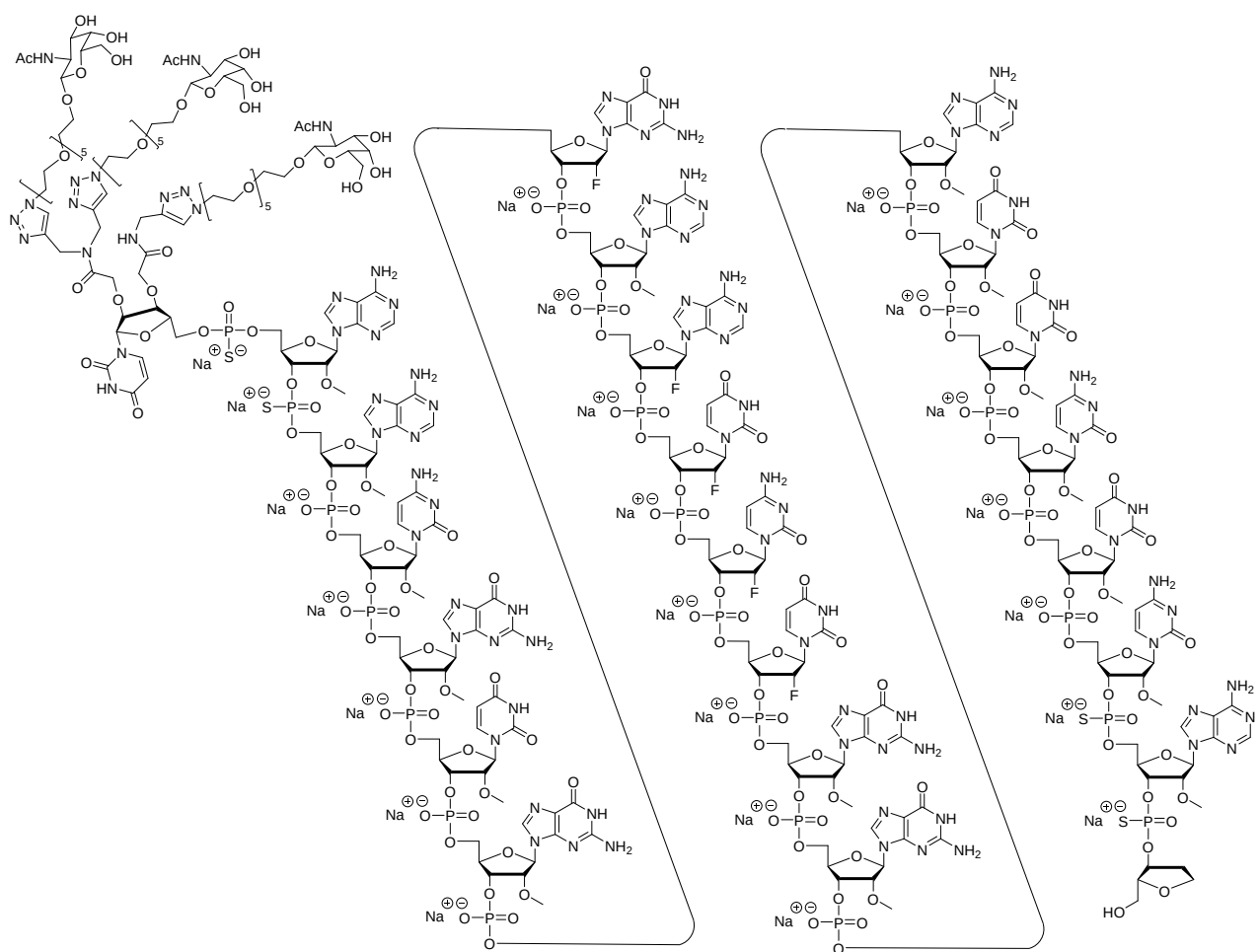
56. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

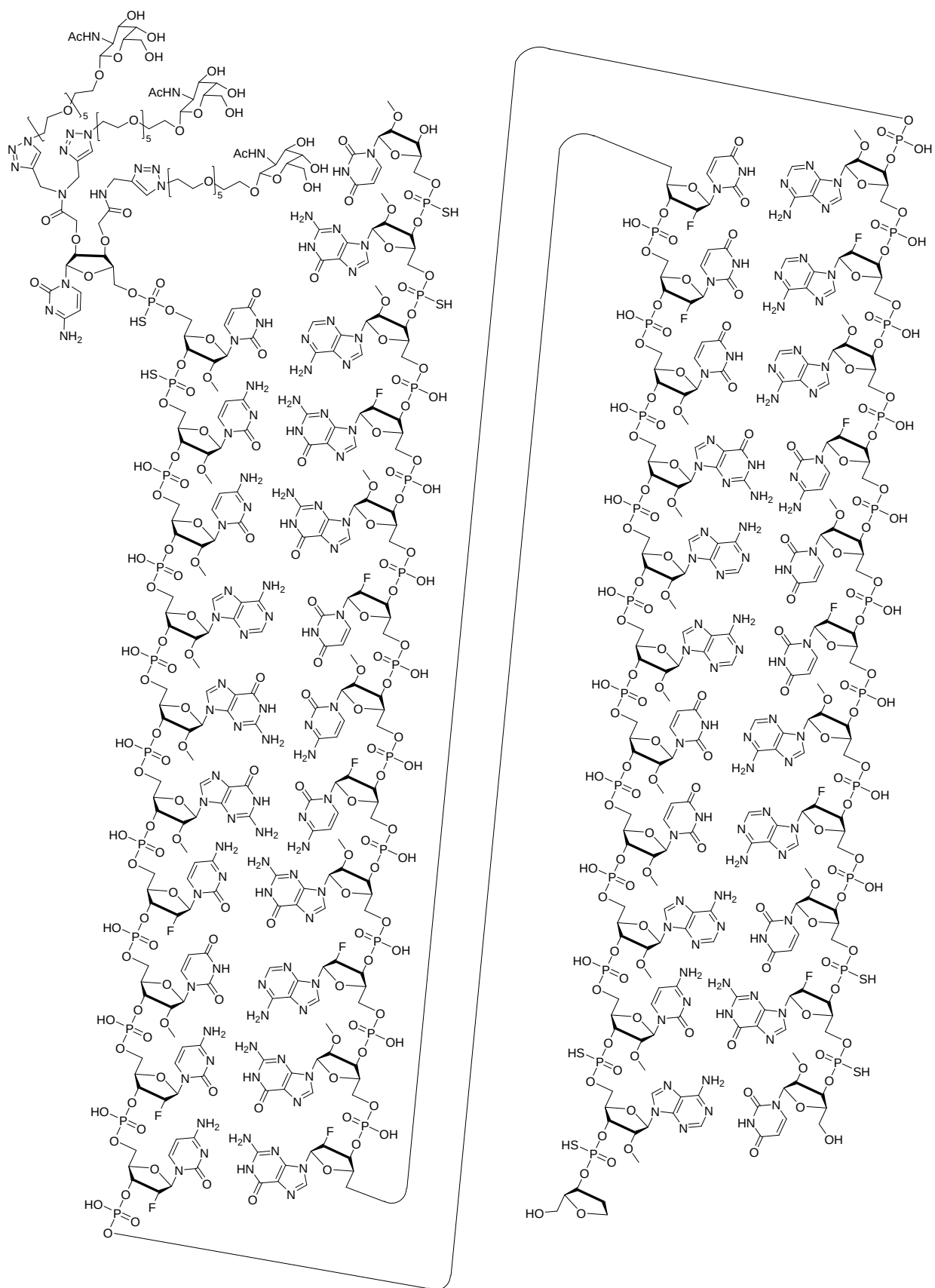
57. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 56, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

5 58. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 57, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este.

59. Un compuesto según la siguiente estructura química:

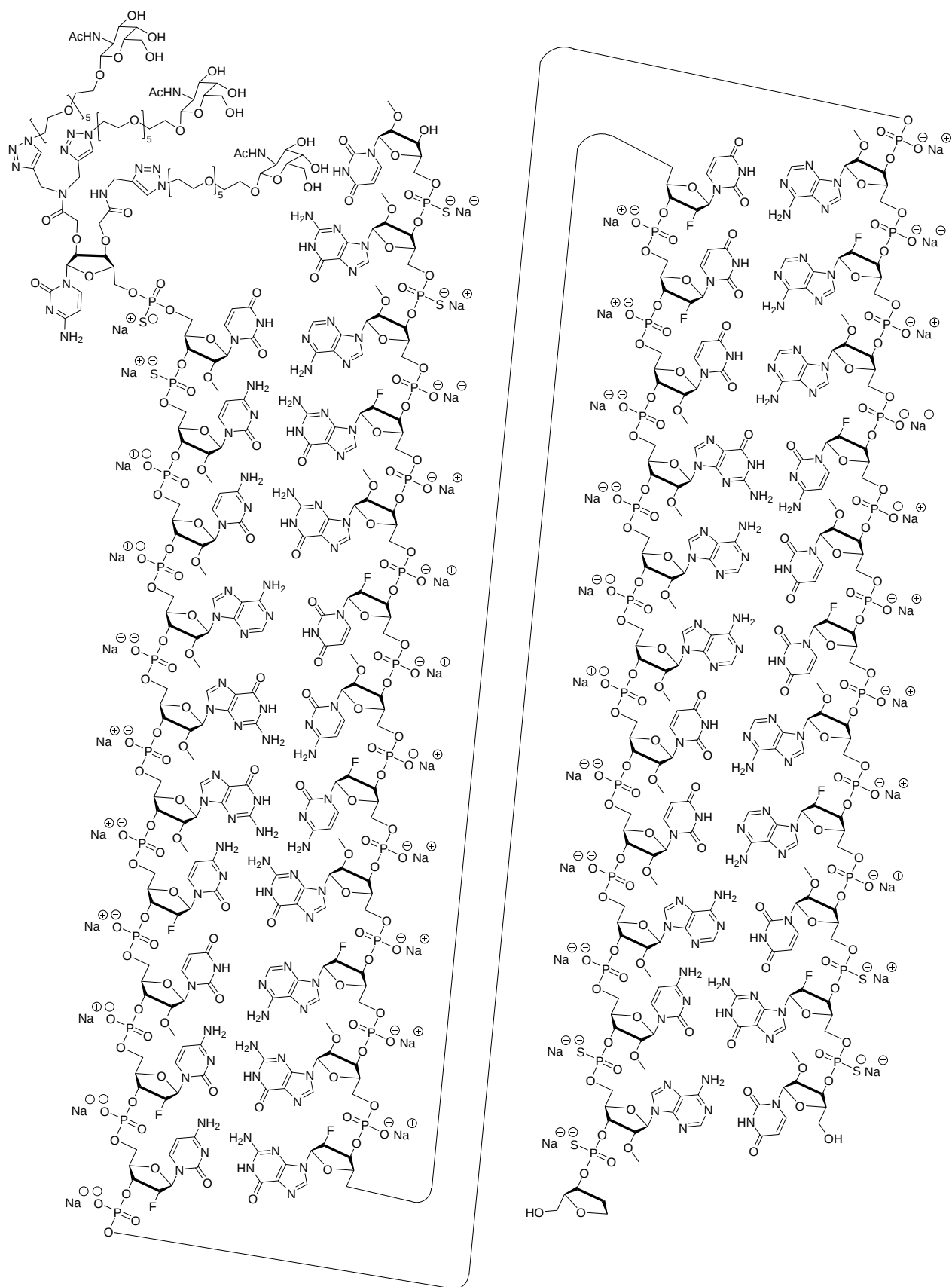


o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

60. El compuesto de la reivindicación 59, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de

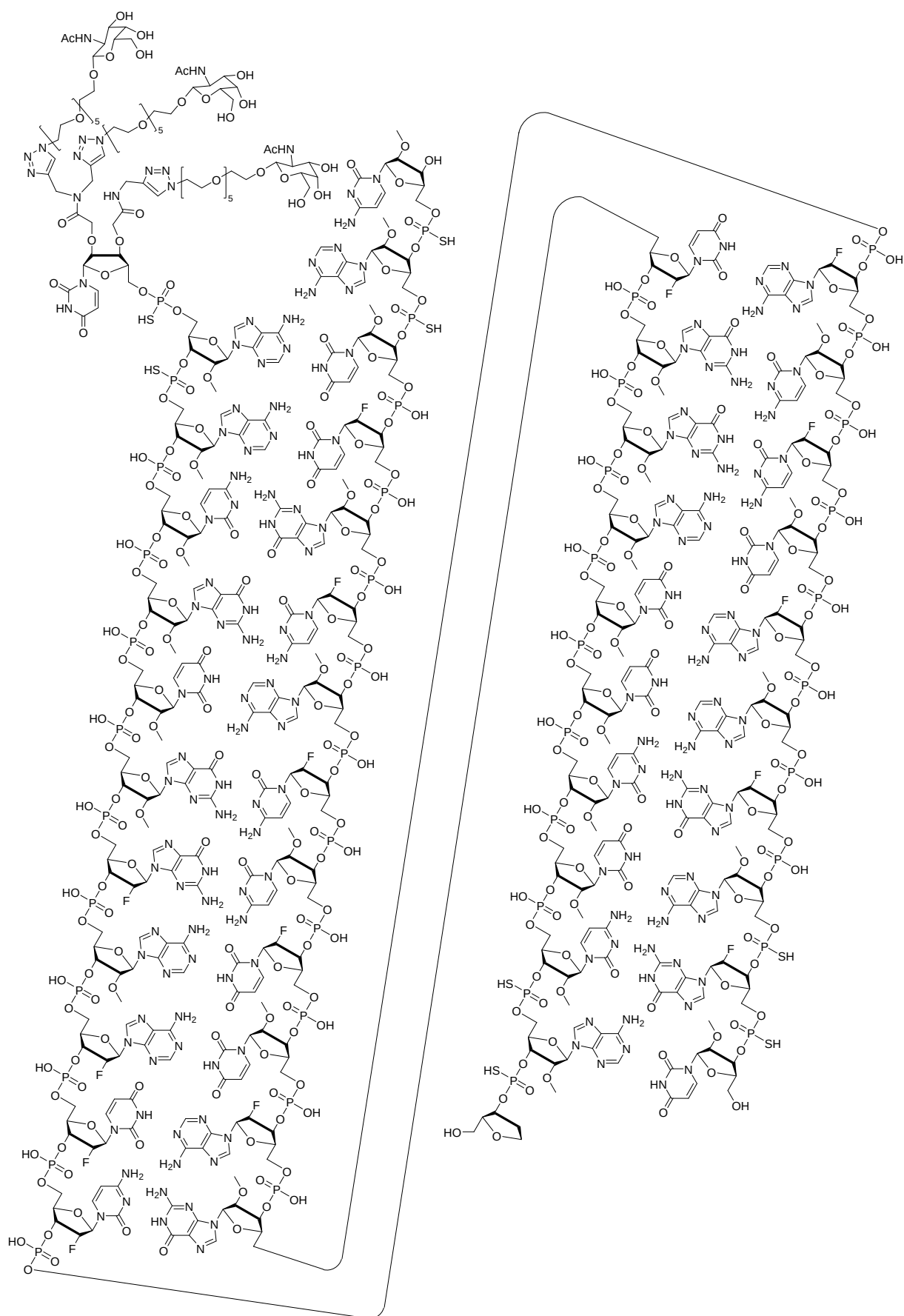
sodio o una sal de potasio.

61. El compuesto de la reivindicación 60, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este.

62. Un compuesto según la siguiente estructura química:

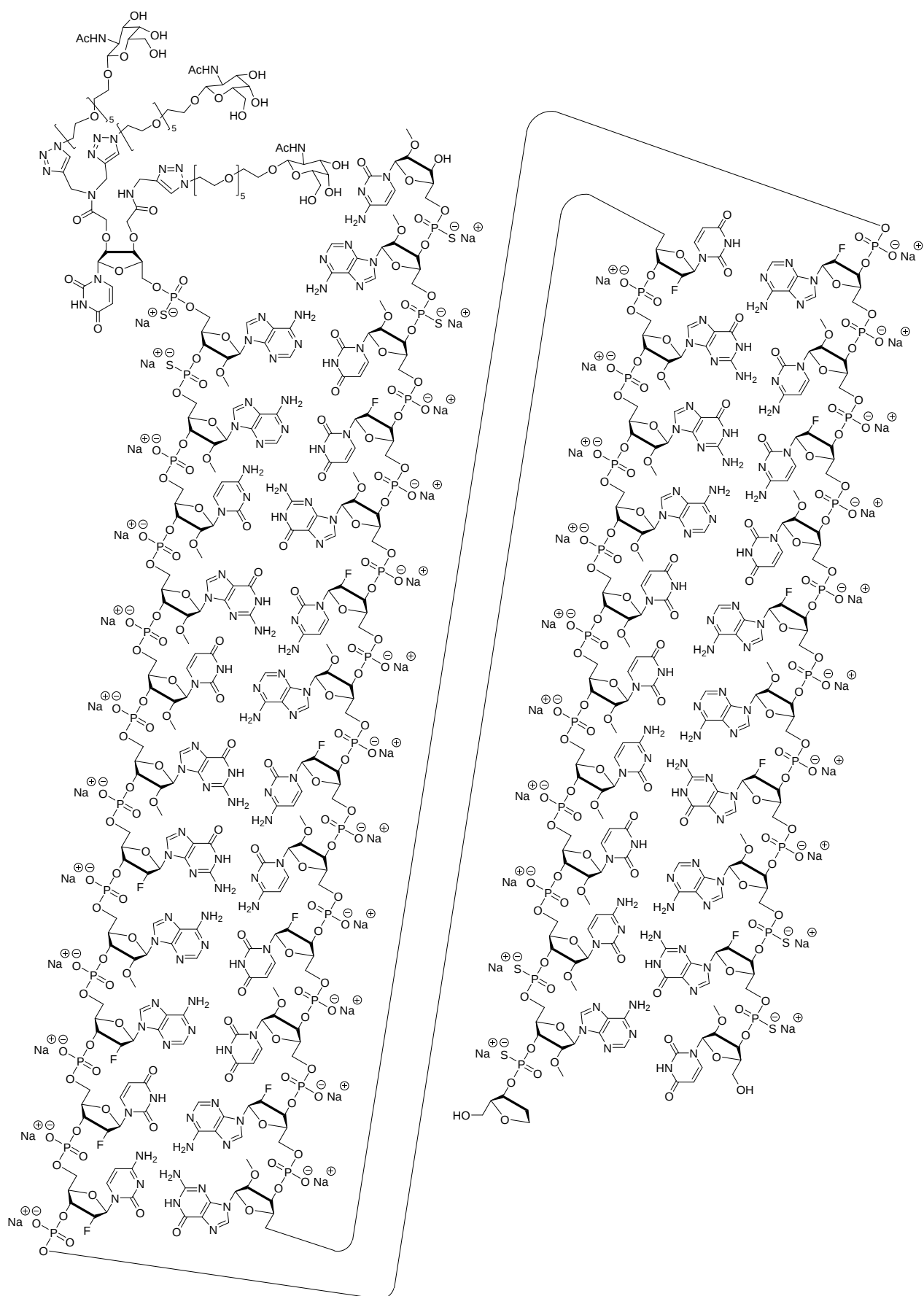


o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

63. El compuesto de la reivindicación 62, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

64. El compuesto de la reivindicación 63, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:

5



o un estereoisómero de este.

65. Una composición que comprende el compuesto u oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o una sal de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 66. Una composición que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior, para uso en terapia.

67. Un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK en un individuo que comprende administrar al individuo un compuesto dirigido a PKK, tratando, previniendo o mejorando así la enfermedad, trastorno o afección.

10 68. Un método para administrar el compuesto u oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o la composición de la reivindicación 65 o 66 a un individuo.

69. El método de la reivindicación 67 o 68, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar,
15 infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 69, en donde administrar el compuesto inhibe o reduce o mejora una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa
20 profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.

71. Un método para inhibir la expresión de PKK en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto dirigido a PKK, inhibiendo así la expresión de PKK en la célula.

72. El método de la reivindicación 71, en donde la célula está en el hígado de un individuo.

25 73. El método de la reivindicación 72, en donde el individuo tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.

74. Un método para reducir o inhibir una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o
30 un síntoma de esta, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en un individuo, que comprende administrar un compuesto dirigido a la PKK al individuo, reduciendo o inhibiendo así una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta,
35 angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa

profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto en el individuo.

75. El método de la reivindicación 74, en donde el individuo tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.

76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 75, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a PKK.

77. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 67 a 76, en donde el compuesto es el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o la composición de la reivindicación 65 o 66.

78. El método de la reivindicación 77, en donde el compuesto o la composición se administra de forma parenteral.

79. El uso de un compuesto dirigido a la PKK para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK.

80. El uso de la reivindicación 79, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.

81. El uso de la reivindicación 79 u 80, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a PKK.

82. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 79 a 81, en donde el compuesto es el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o la composición de la reivindicación 65 o 66.

83. El uso de un compuesto dirigido a la PKK en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con PKK.

84. El uso de la reivindicación 83, en donde la enfermedad es una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria o trombótica o un síntoma de esta, angioedema hereditario (HAE), edema, angioedema, hinchazón, angioedema de los párpados, edema ocular, edema macular, edema cerebral, trombosis, embolia, tromboembolismo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o infarto.

85. El uso de la reivindicación 83 u 84, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a PKK.

86. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 83 a 85, en donde el compuesto es el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 o la composición de la reivindicación 65 o 66.

87. El método o uso de cualquier reivindicación anterior, en donde el compuesto o composición se administra a un individuo aproximadamente una vez cada tres meses hasta aproximadamente una vez por año.

88. El método o uso de cualquier reivindicación anterior, en donde el compuesto o composición se

administra a un individuo aproximadamente una vez cada tres meses, aproximadamente una vez cada seis meses, o aproximadamente una vez por año.