

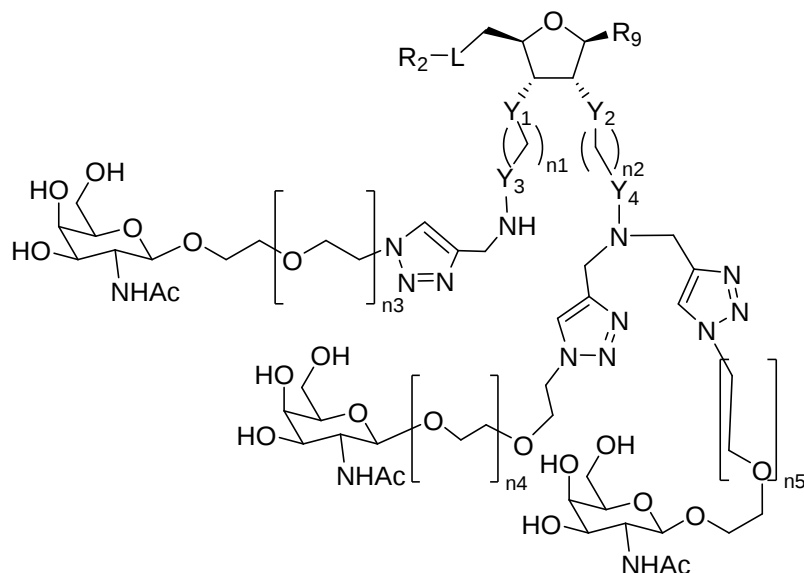
REIVINDICACIONES

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 o al menos 20 nucleobases contiguas de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-44 o 96-102.
5
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: 11-44 o 96-102.
- 10 3. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-44 y 96-102.
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 la secuencia de nucleobases de las SEQ ID NO: 1 o 3.
15
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.
- 20 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 o al menos 20 nucleobases contiguas de cualquiera de las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tienen una región de complementariedad
25 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: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado 14 a 23 nucleósidos enlazados en longitud que tienen una región de complementariedad con el primer oligonucleótido modificado.
30
9. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de nucleobases seleccionada de las secuencias de nucleobases de una cualquiera de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 19 a 23 nucleósidos enlazados en 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 con las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 1 o 3 en su longitud.
- 5 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 o al menos 3 desapareamientos con una región de la secuencia de nucleobases de la SEQ ID NO: 1 o 3 que es la misma longitud que el primer oligonucleótido modificado.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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 de un enlace entre nucleósidos modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada.
- 25 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5, 16 o 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.
- 30 20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5, 16 o 17, en donde el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada de 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.
- 5 24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en donde cada nucleósido del segundo oligonucleótido modificado comprende un azúcar modificado.
25. El compuesto de la reivindicación 23 o 24, en donde el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada de un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico o una combinación de este.
- 10 26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde el azúcar modificado comprende una modificación seleccionada de LNA, cEt, 2'-MOE, 2'-F, 2'-OMe y 2'-desoxi, o una combinación de estos.
27. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el primer oligonucleótido modificado comprende no más de diez modificaciones de azúcar 2'-F.
28. El compuesto de la reivindicación 24, en donde el segundo oligonucleótido modificado
- 15 comprende no más de cinco modificaciones de azúcar 2'-F.
29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un grupo conjugado.
30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde el grupo conjugado está unido al extremo 5' del oligonucleótido modificado.
- 20 31. El compuesto de la reivindicación 29 o 30, en donde el grupo conjugado comprende un resto de direccionamiento.
32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde el resto de direccionamiento comprende una o más GalNAc.
33. El compuesto de la reivindicación 32, en donde el oligonucleótido modificado es el segundo
- 25 oligonucleótido modificado.
34. El compuesto de la reivindicación 32 o 33, en donde una o más GalNAc están unidas a la posición 2' o 3' del anillo de ribosilo del nucleósido 5' del oligonucleótido modificado.
35. El compuesto de la reivindicación 34, en donde el nucleósido 5' tiene la siguiente fórmula:



Fórmula X,

en donde:

- R^9 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;
- R^2 es una secuencia de oligonucleótidos o un oligonucleótido modificado;
- Y_1 es O, CH_2 , CH_2O o NH opcionalmente sustituido;
- Y_2 es O, CH_2 , CH_2O o NH opcionalmente sustituido;
- Y_3 es CO, SO_2 , $P(O)O$, $CH_2-O-C(O)$, $CH_2-NH-C(O)$, $CH_2-NH-SO_2$ o CH_2 ;
- Y_4 es CO, SO_2 , $P(O)O$, $CH_2-O-C(O)$, $CH_2-NH-C(O)$, $CH_2-NH-SO_2$ o CH_2 ;
- n_2 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
- cada n_1 , n_3 , n_4 y n_5 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 XII, y en donde R' es S o SH y R es la porción del oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5'.
37. El compuesto de la reivindicación 34, en donde el nucleósido 5' se selecciona de cualquiera de las Fórmulas I-VIII y XII, y en donde R' es O u OH y R es la porción del oligonucleótido modificado distinta del nucleósido 5'.
38. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado que tiene una secuencia de

nucleobases seleccionada de una cualquiera de las secuencias de nucleobases de las SEQ ID NO: 11-110 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud que tiene una porción totalmente complementaria con el primer oligonucleótido modificado.

39. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de cualquiera de los números de identificación de referencia: IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012 e IA1015-1018 y un segundo oligonucleótido modificado de 14 a 21 nucleósidos enlazados en longitud completamente complementario al primer oligonucleótido modificado.

40. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de uno cualquiera de los números de ID de referencia: IA0478-490, IA0840, IA0842-846, IA0852-862, IA0872-882, IA0887-890, IA1010-1012 e IA1015-1018, y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de uno cualquiera de los números de ID de referencia: IS0570-587, IS0969, IS0972-977, IS1023-1027, IS1029, IS1031-1037, IS1042-1046, IS1082, IS1085, IS1086, IS1091-1095, IS1108-1111, IS1236-1239, IS1242, IS1249, e IS1251-1254.

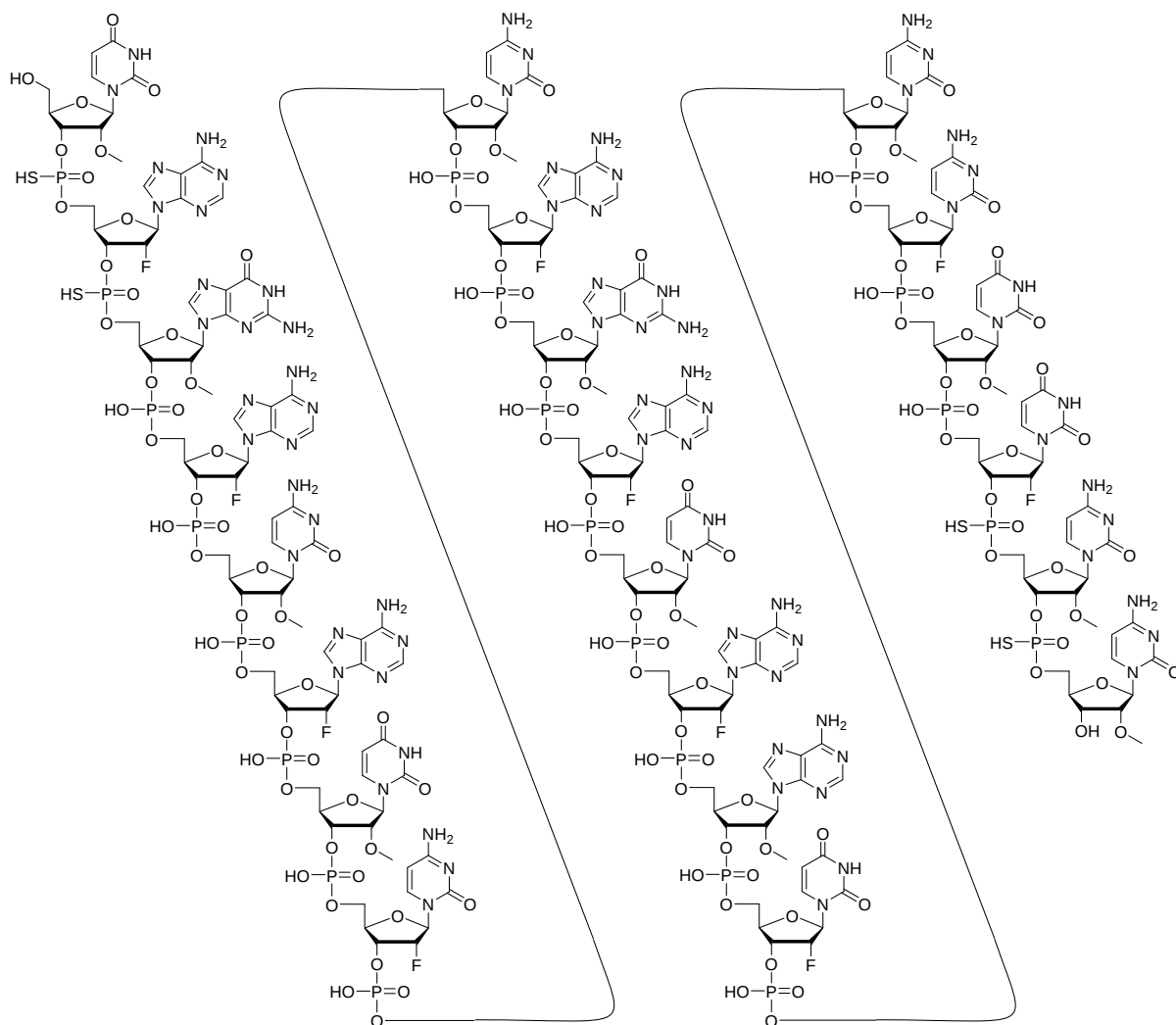
41. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de una cualquiera de los Ref ID NO: IA0840, IA0842, IA0888, IA1010-1012 e IA1016 y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de uno cualquiera de los Ref ID NO: IS0972, IS0974, IS1109, IS1236, IS1239, IS1242 e IS1252.

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

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

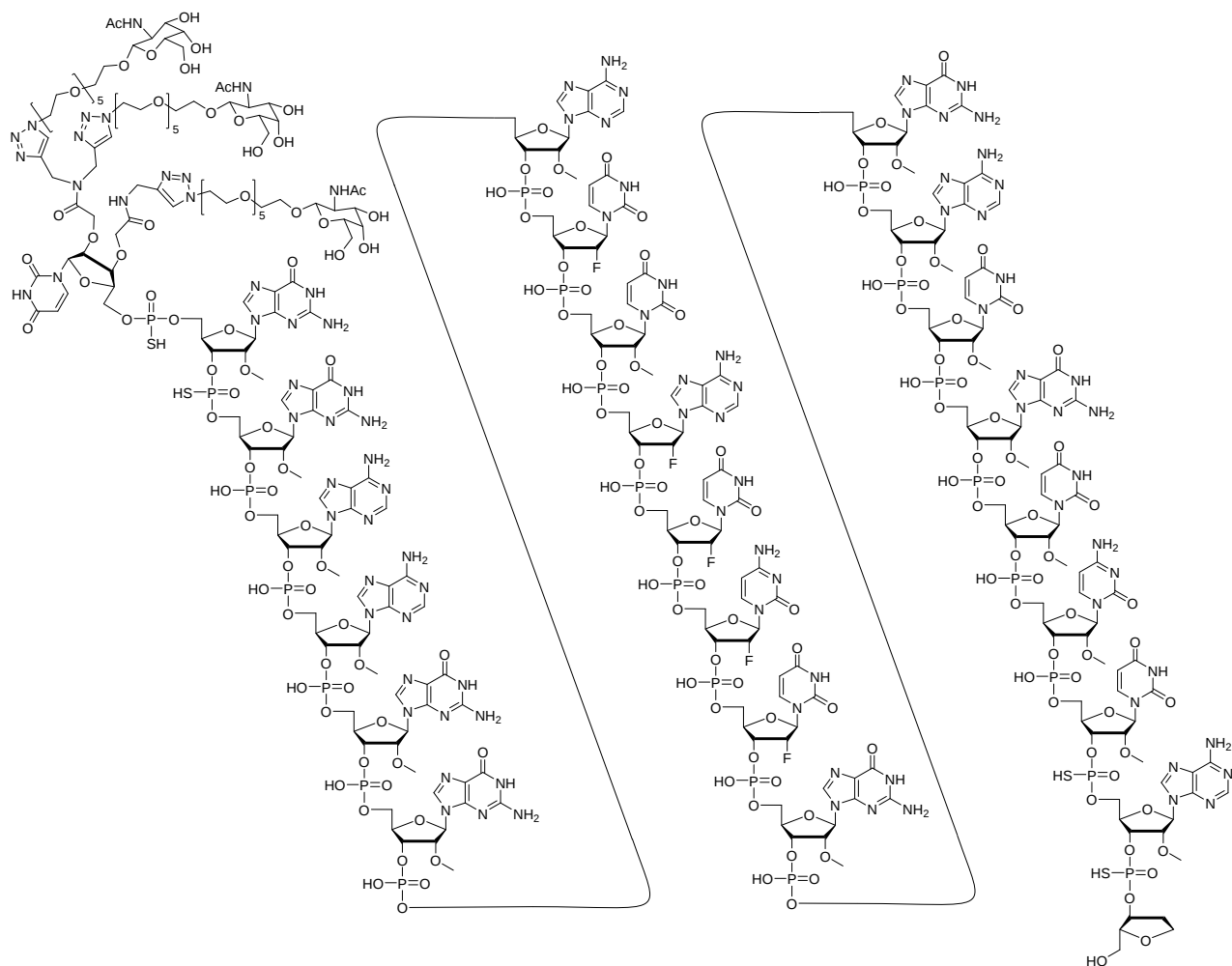
44. El compuesto de la reivindicación 42, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.

45. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



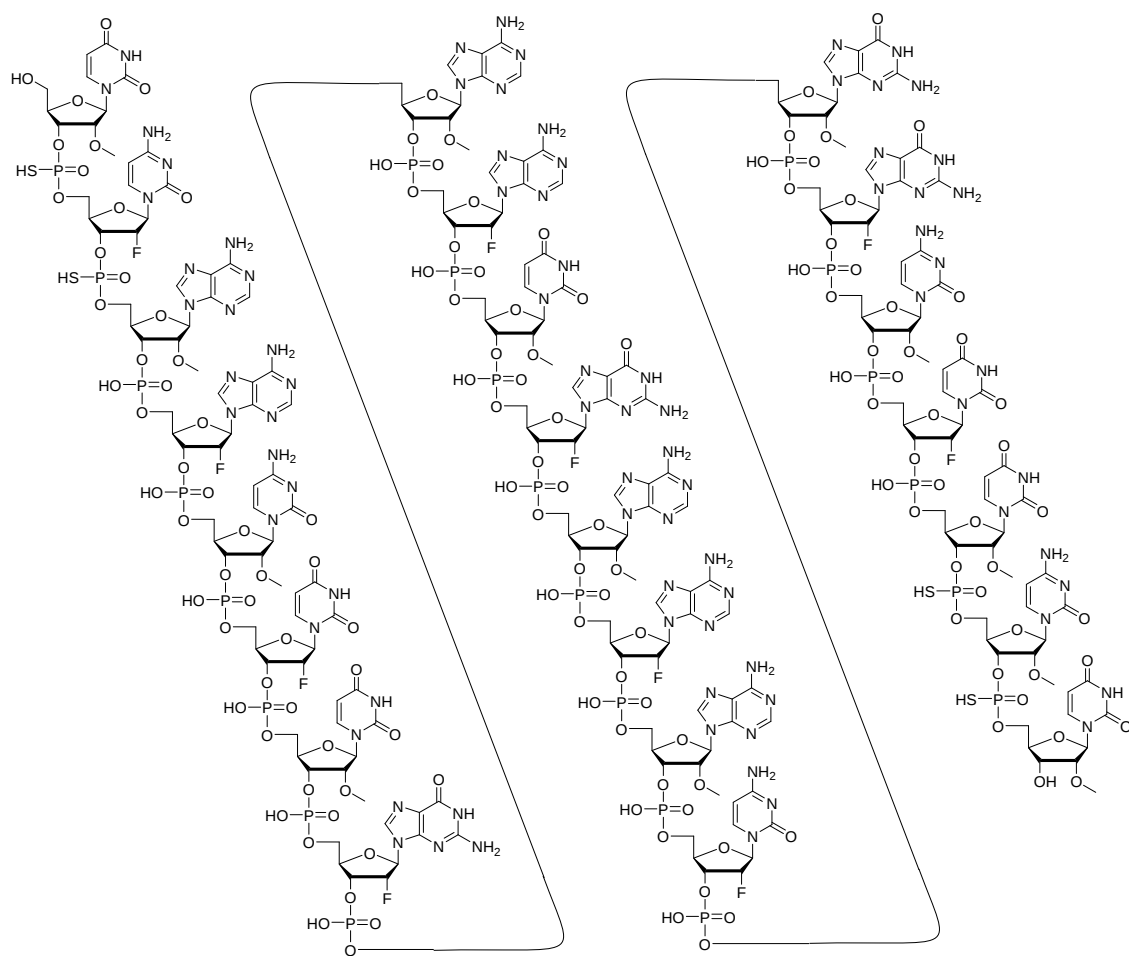
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

46. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



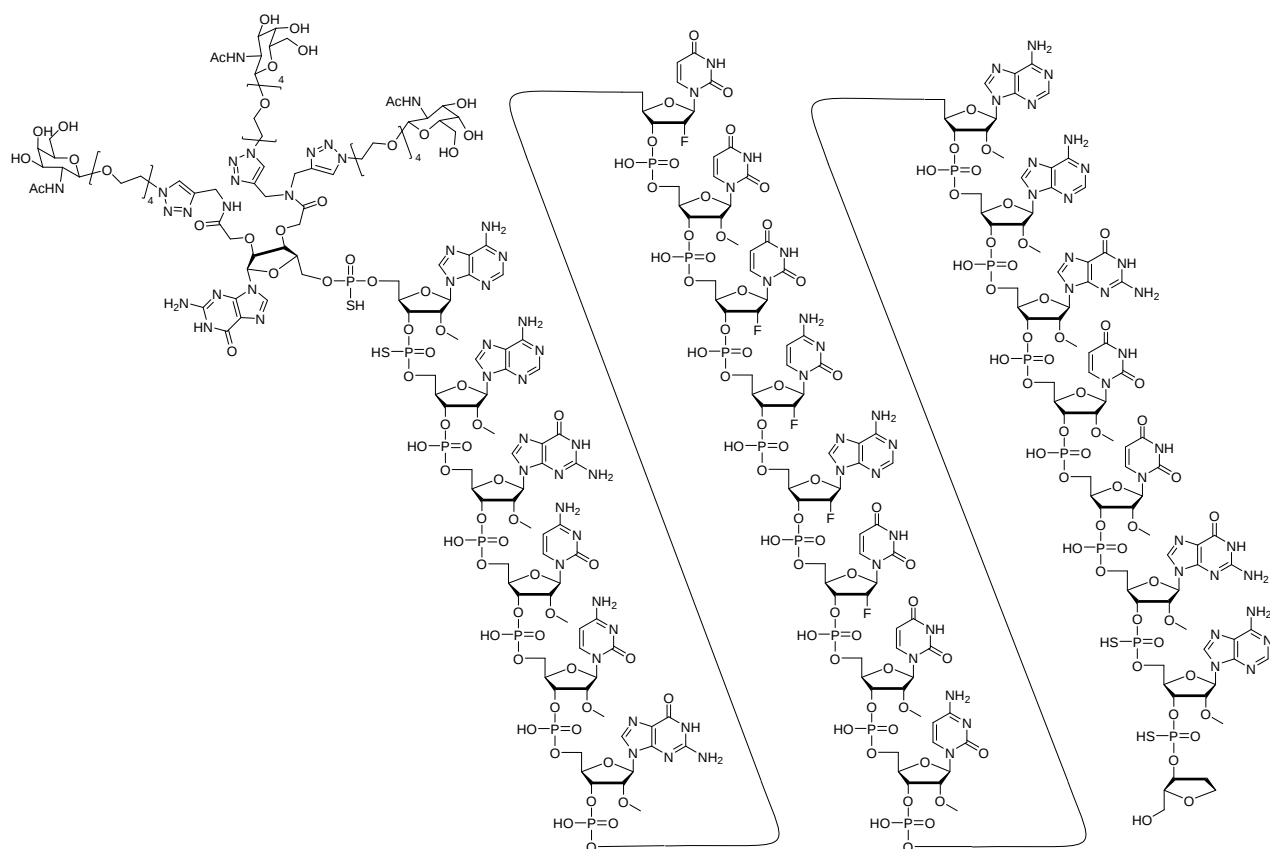
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

47. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



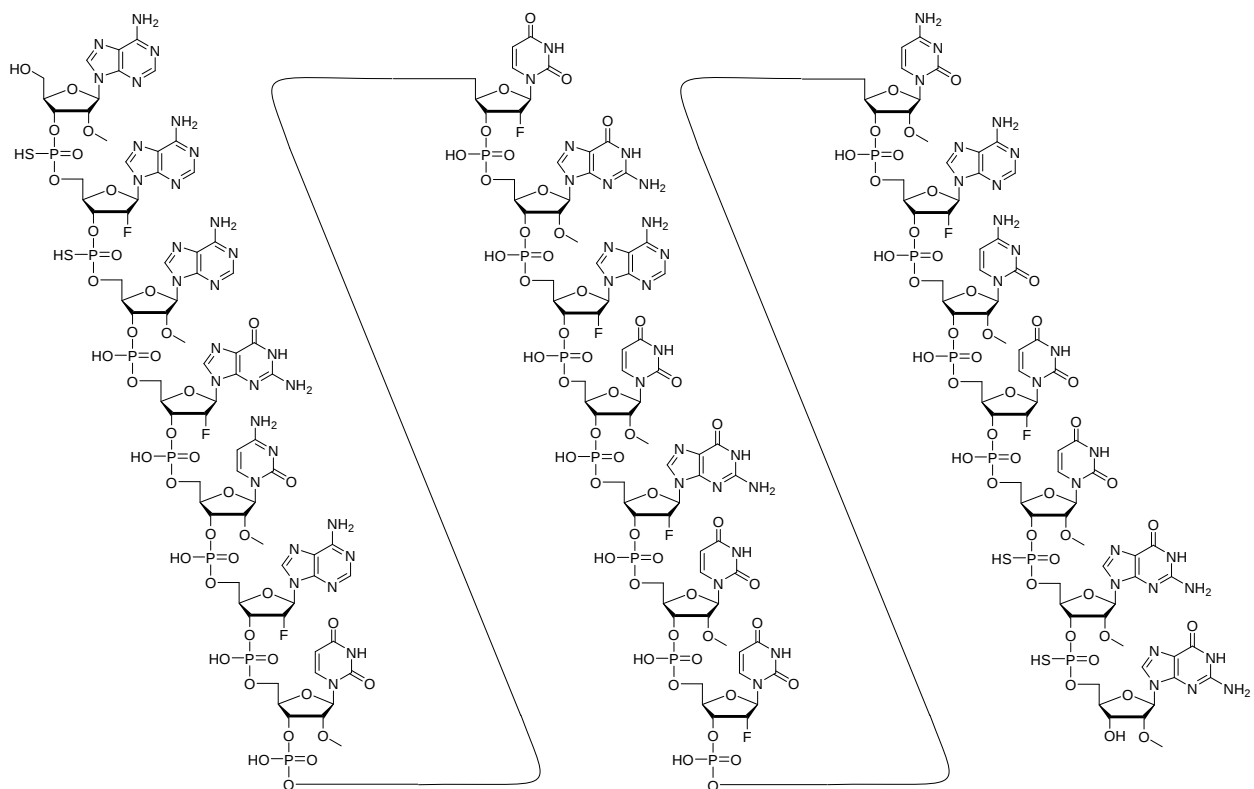
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

48. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



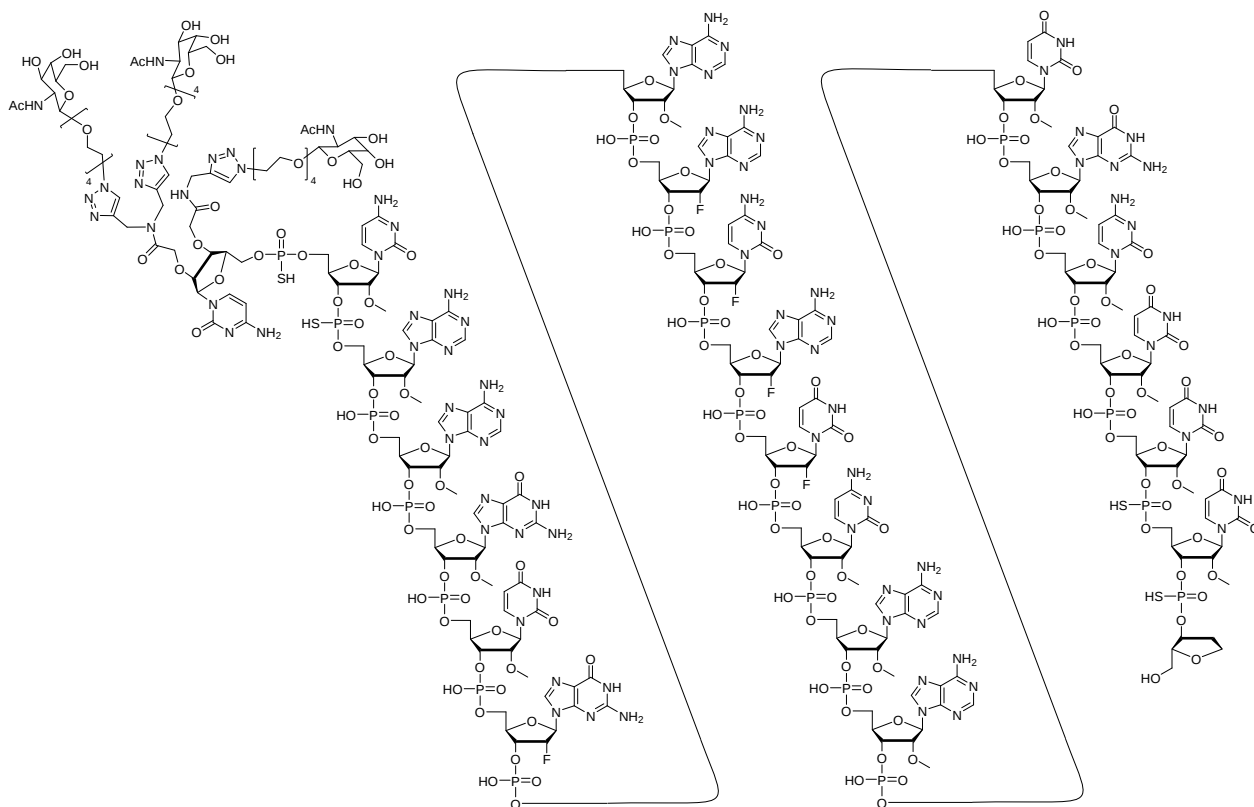
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

49. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



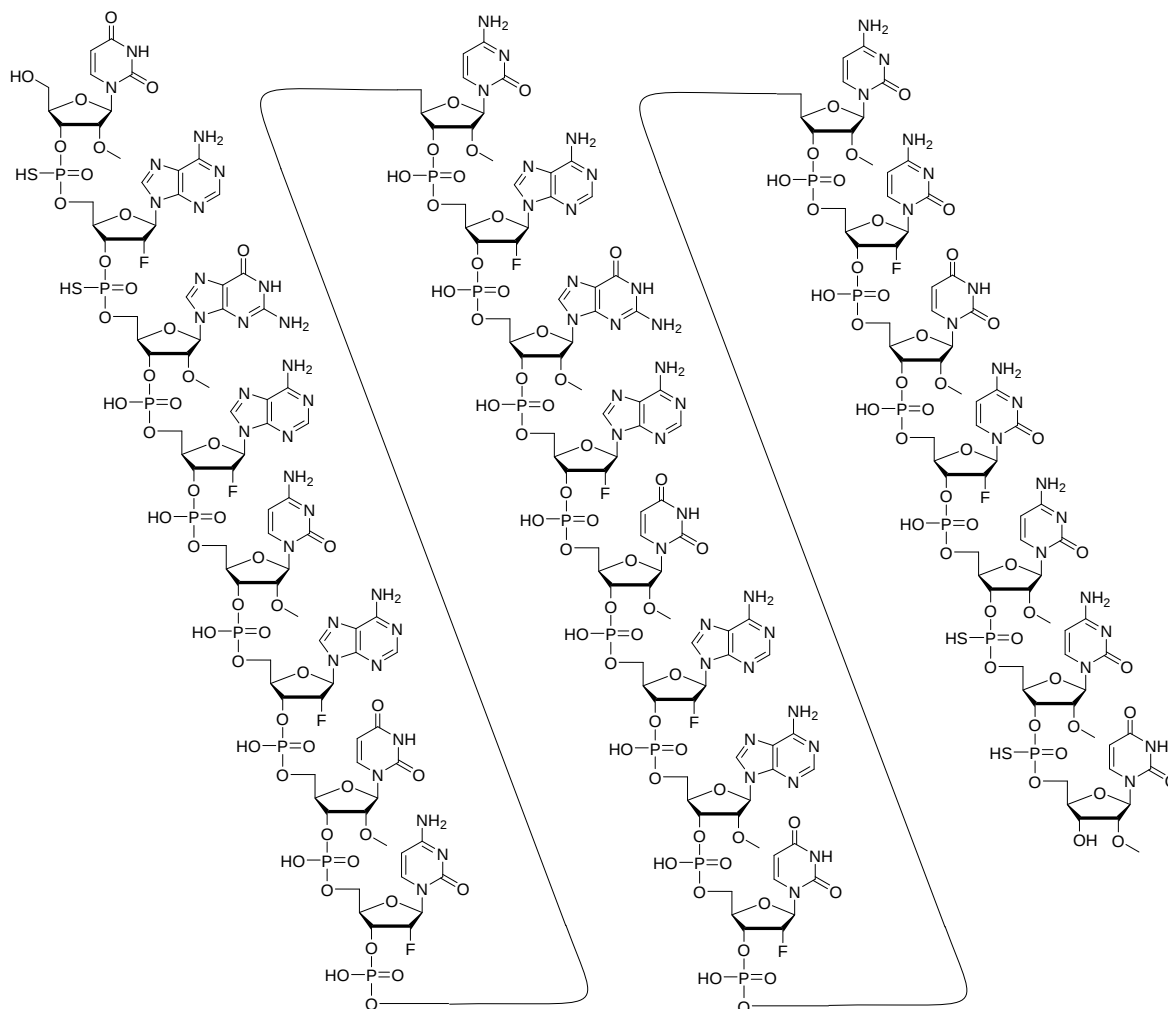
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

50. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



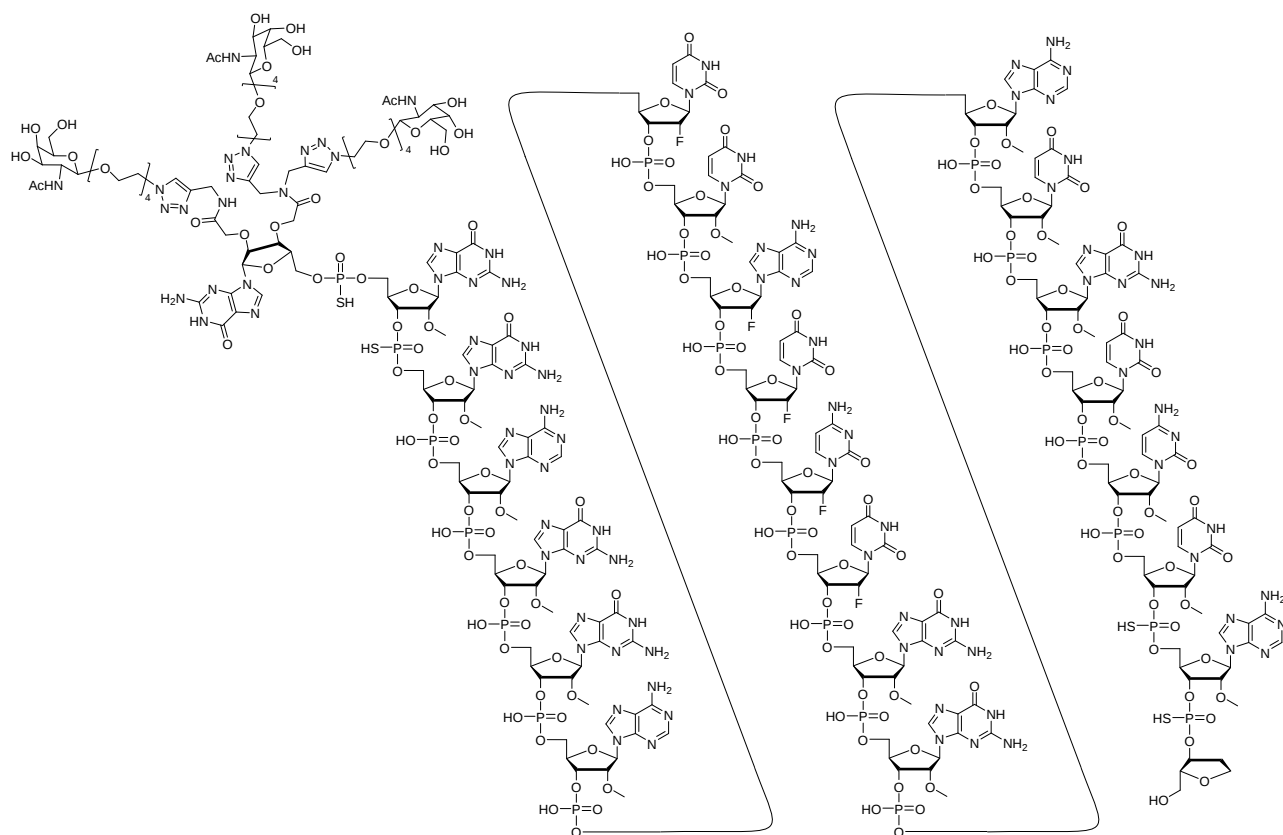
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

51. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

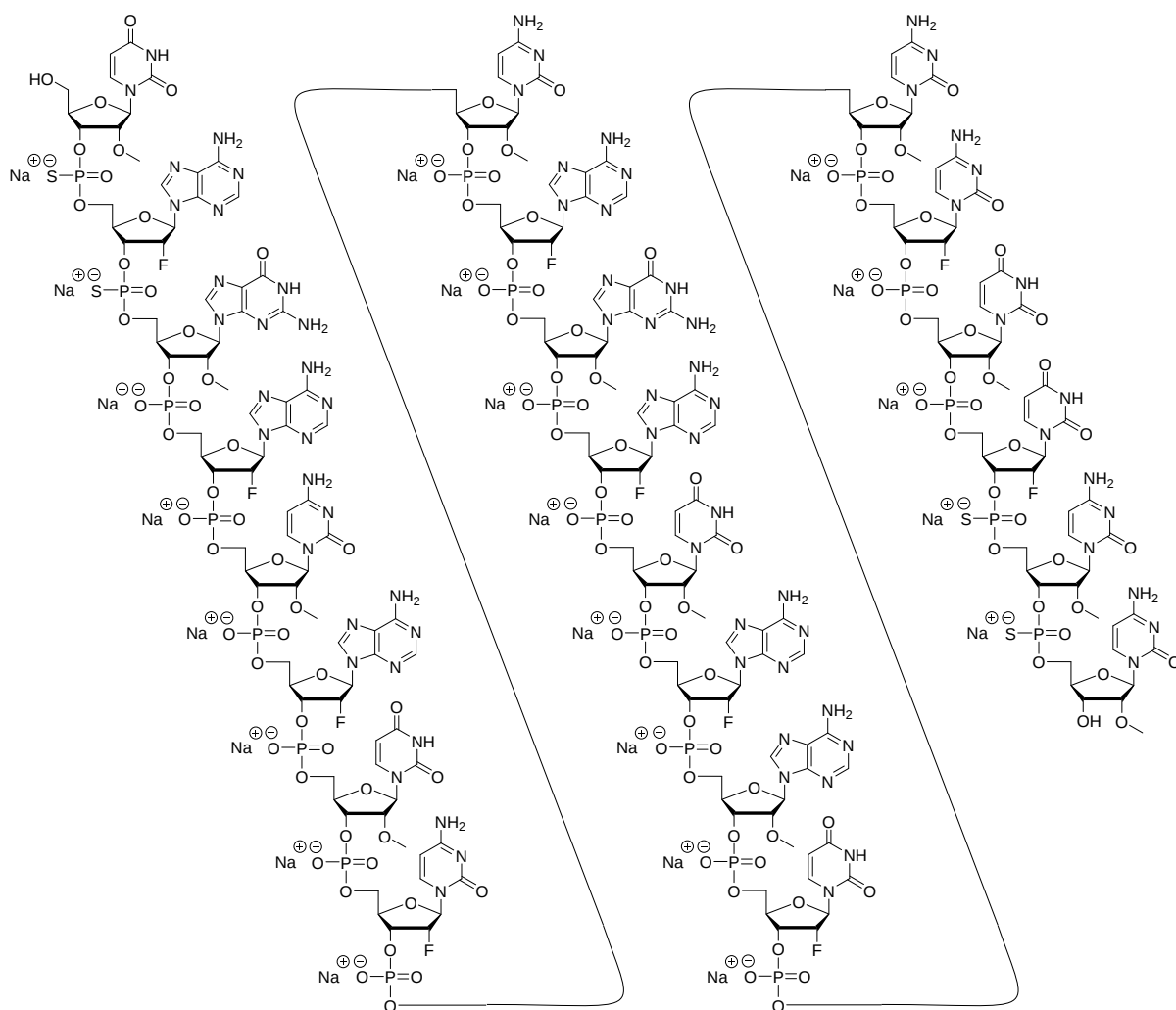
5 52. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

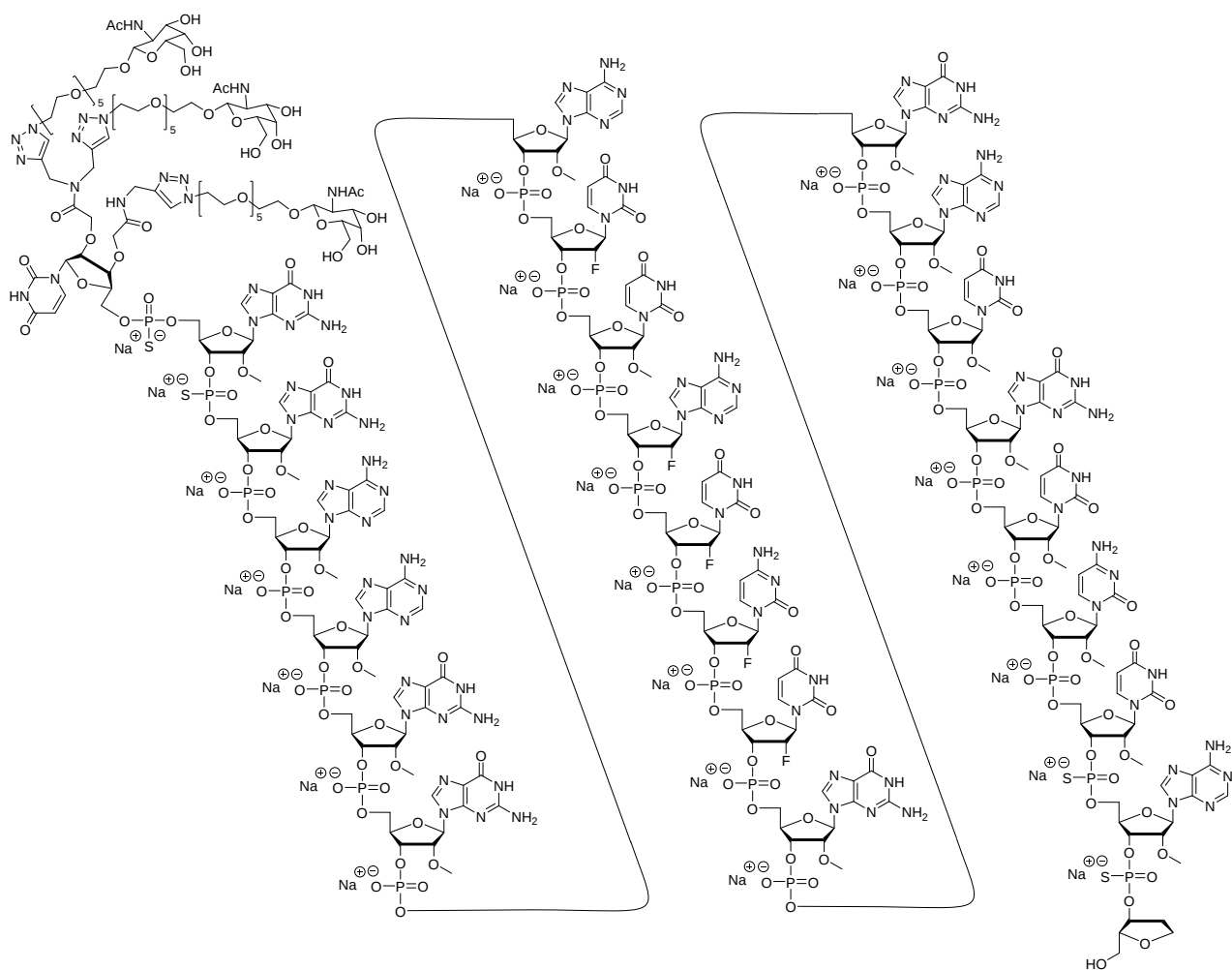
53. El oligonucleótido modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 52, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

5 54. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



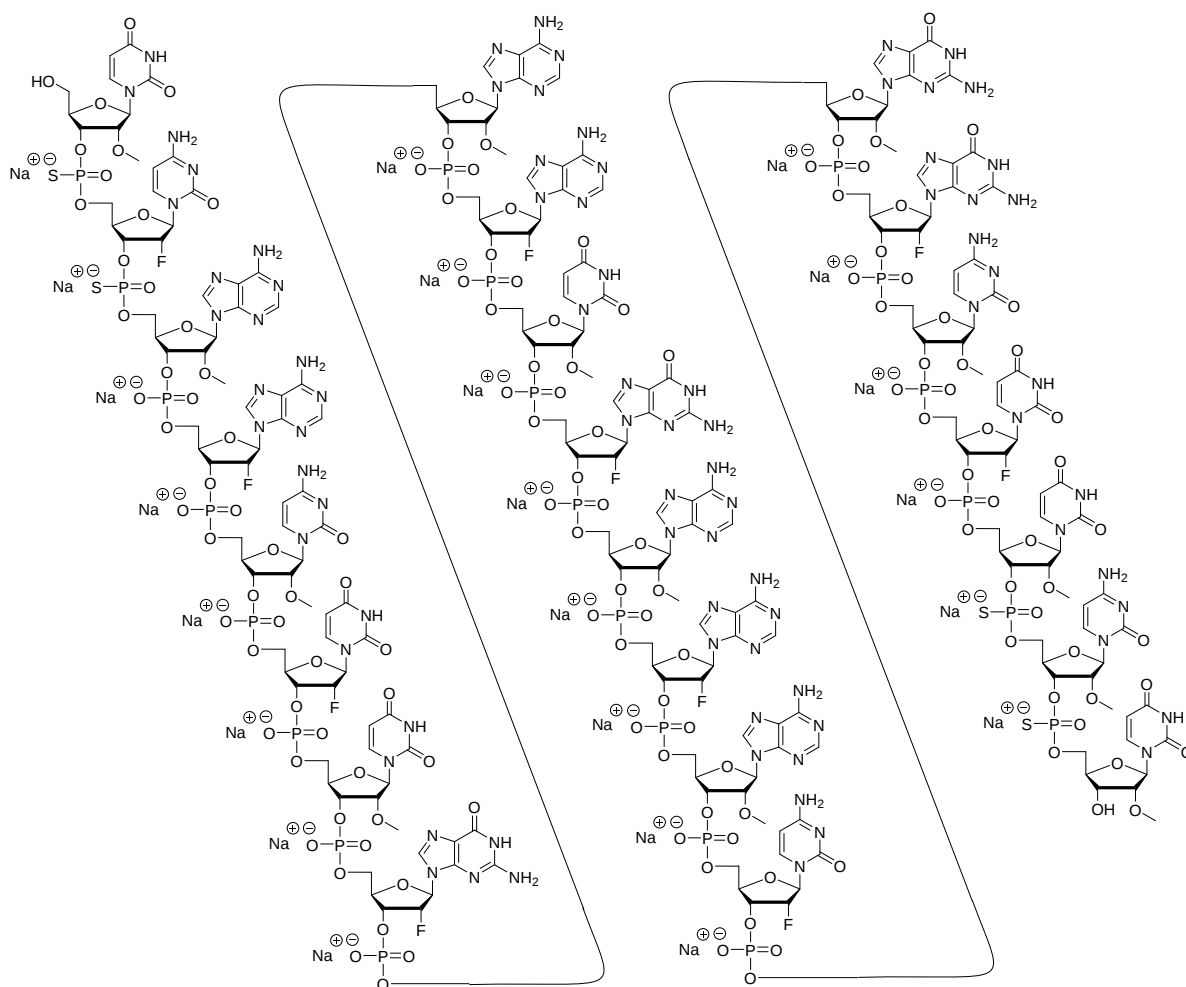
o un estereoisómero de este.

55. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



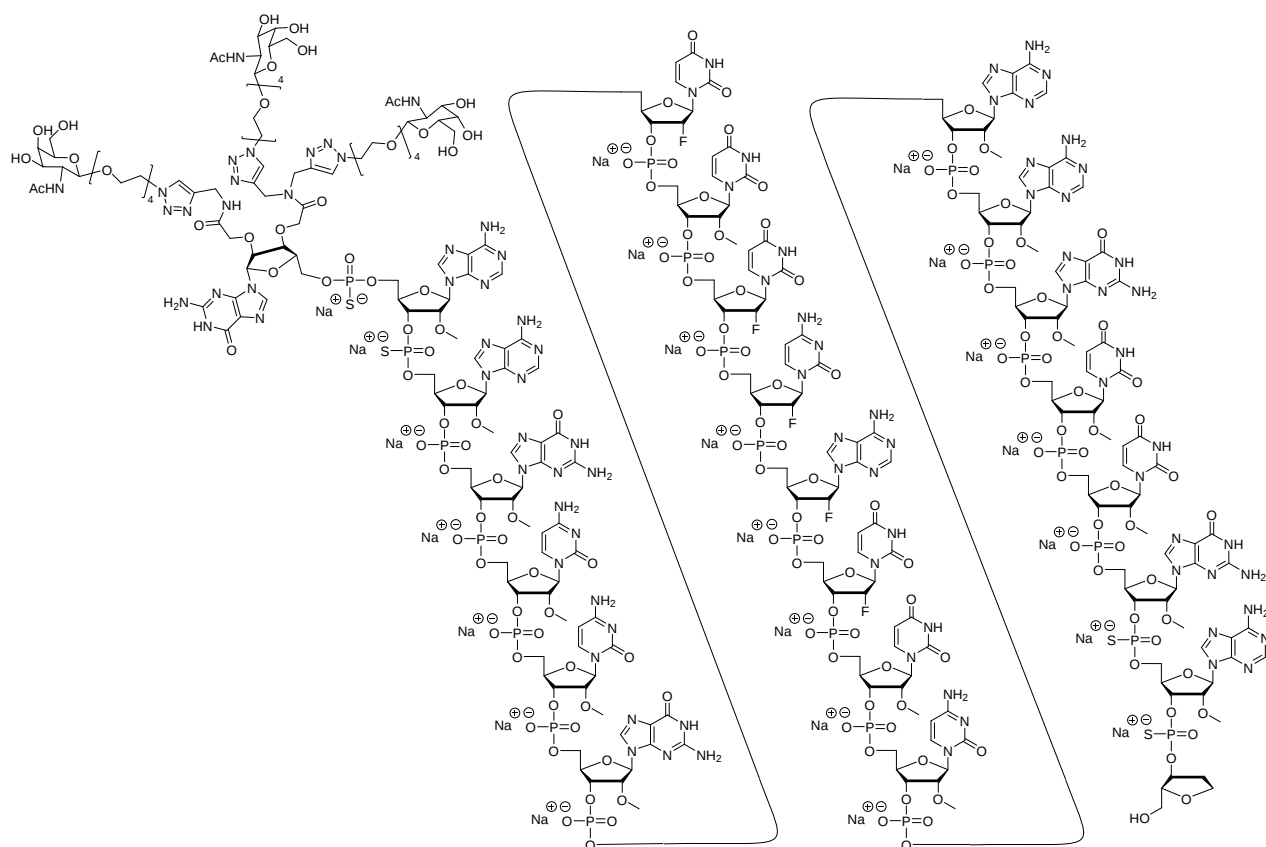
o un estereoisómero de este.

56. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



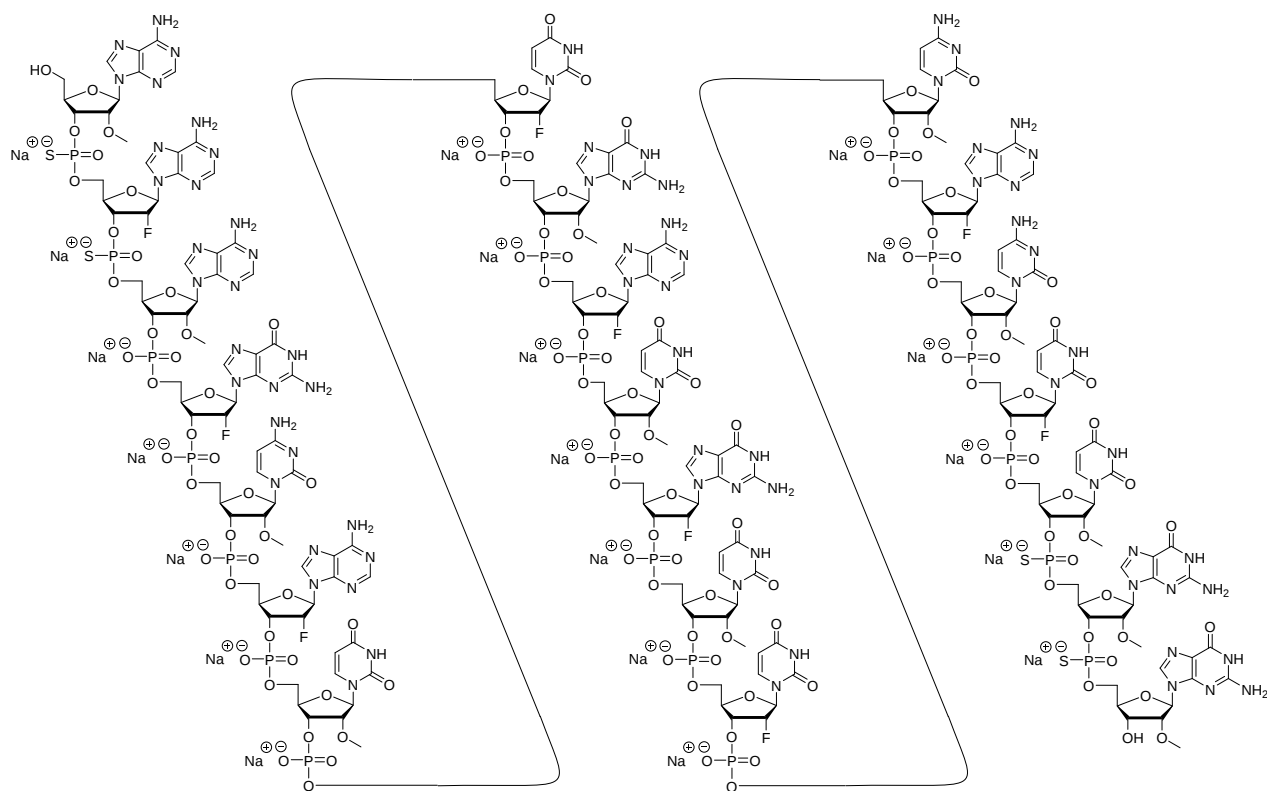
o un estereoisómero de este.

57. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



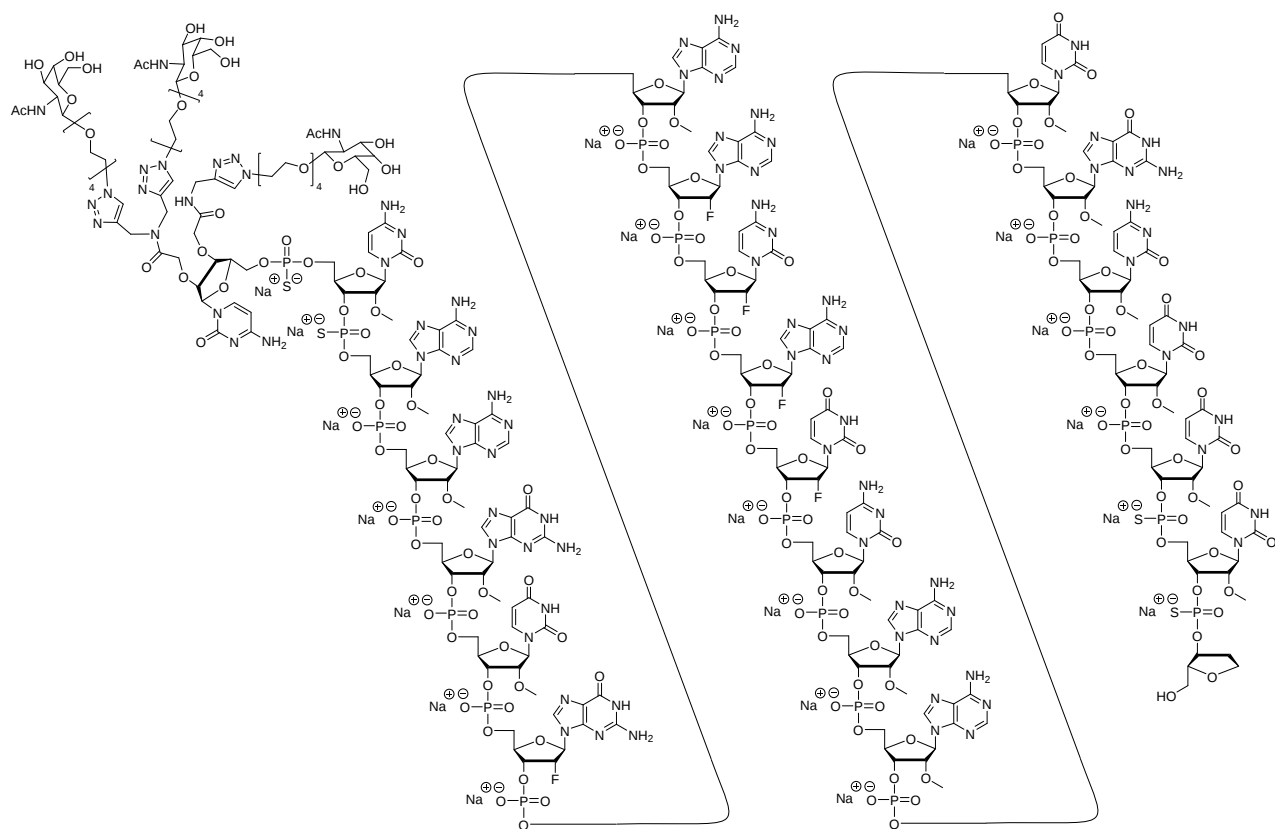
o un estereoisómero de este.

58. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



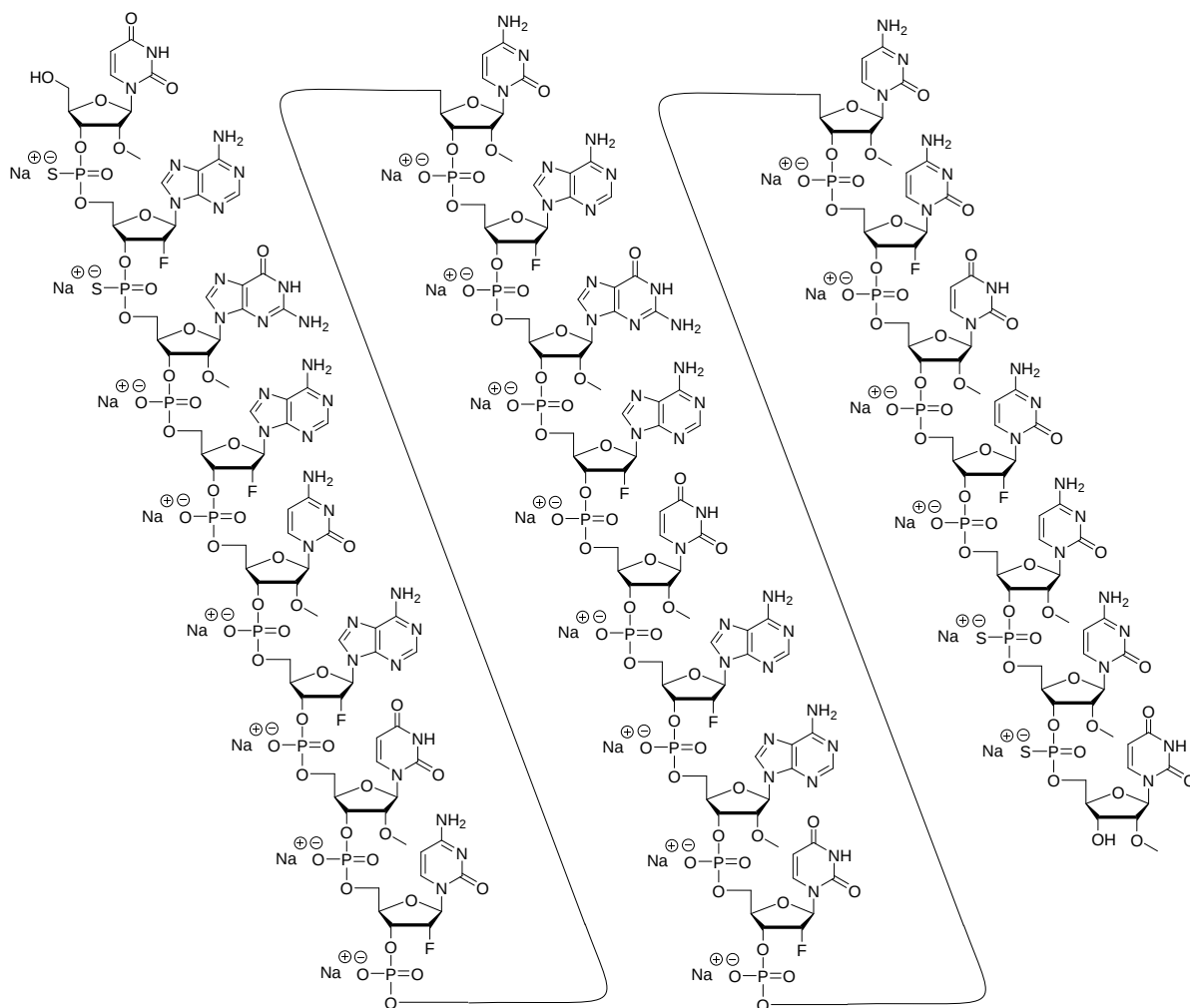
o un estereoisómero de este.

59. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



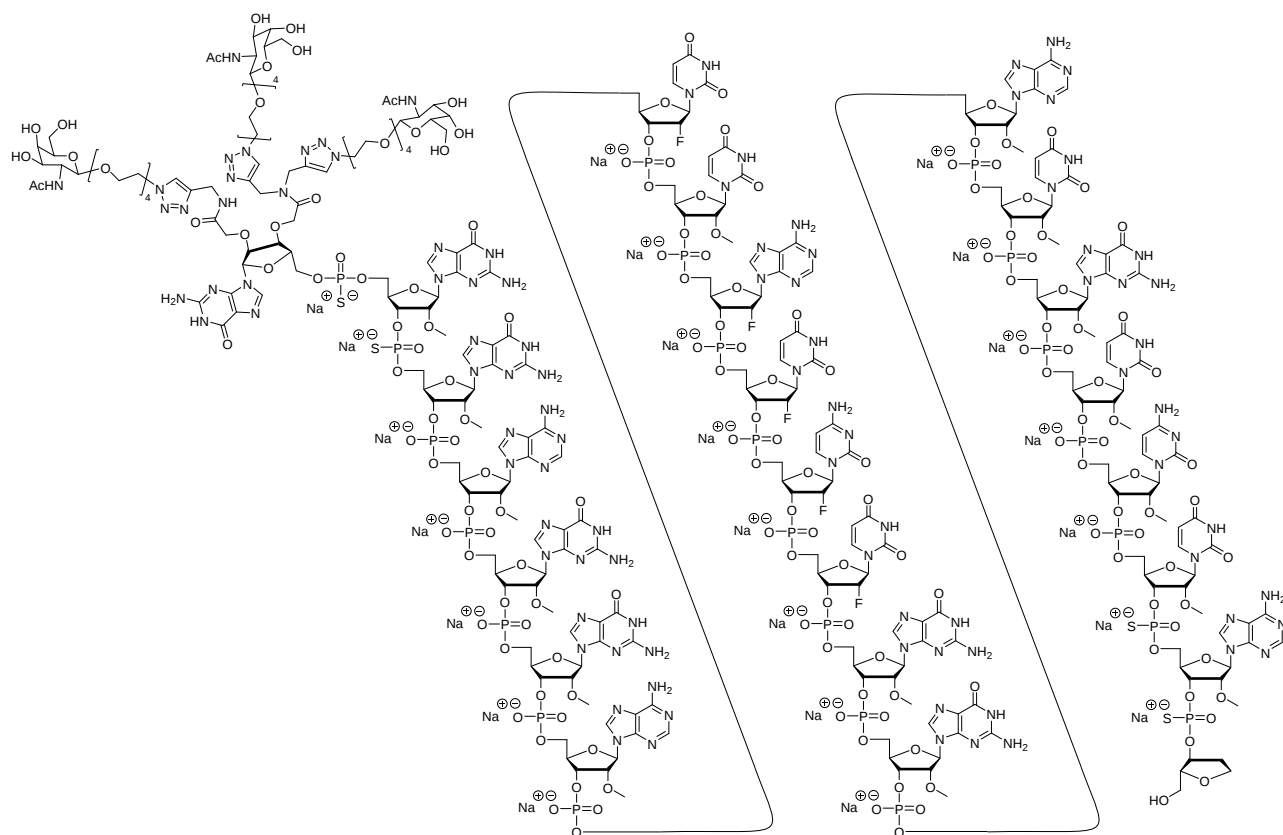
o un estereoisómero de este.

60. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



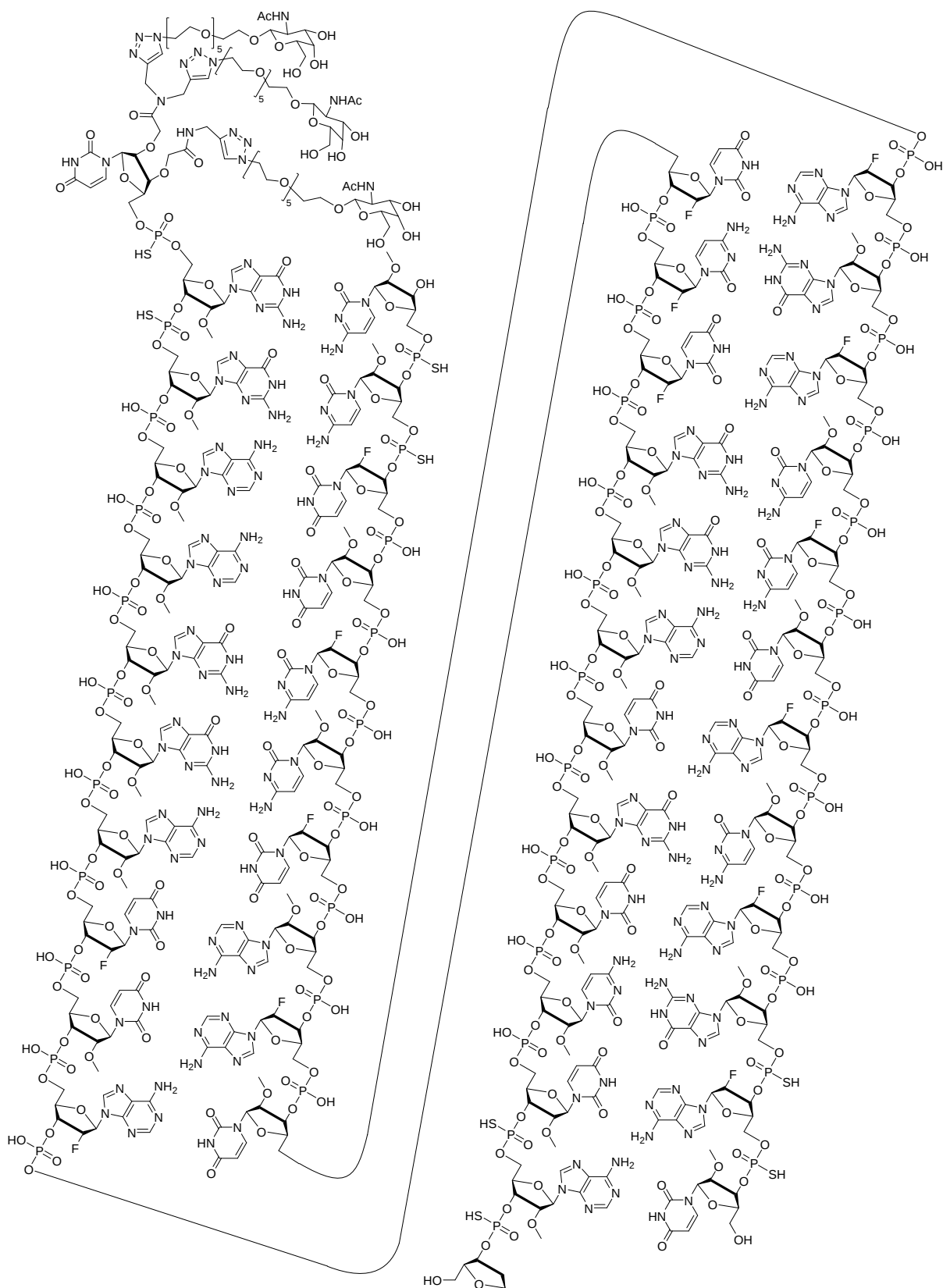
o un estereoisómero de este.

61. El oligonucleótido modificado de la reivindicación 53, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



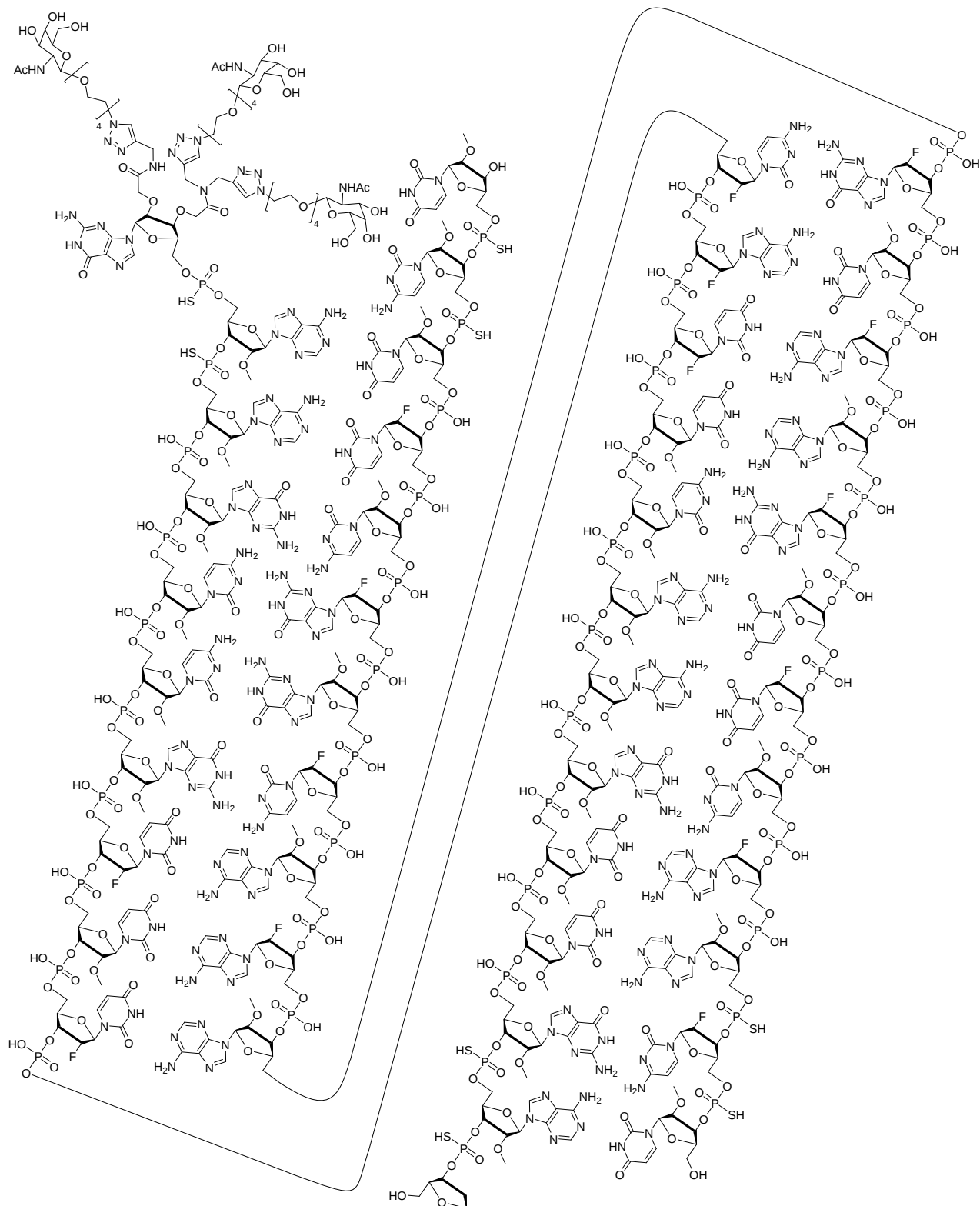
o un estereoisómero de este.

62. Un compuesto según la siguiente estructura química:



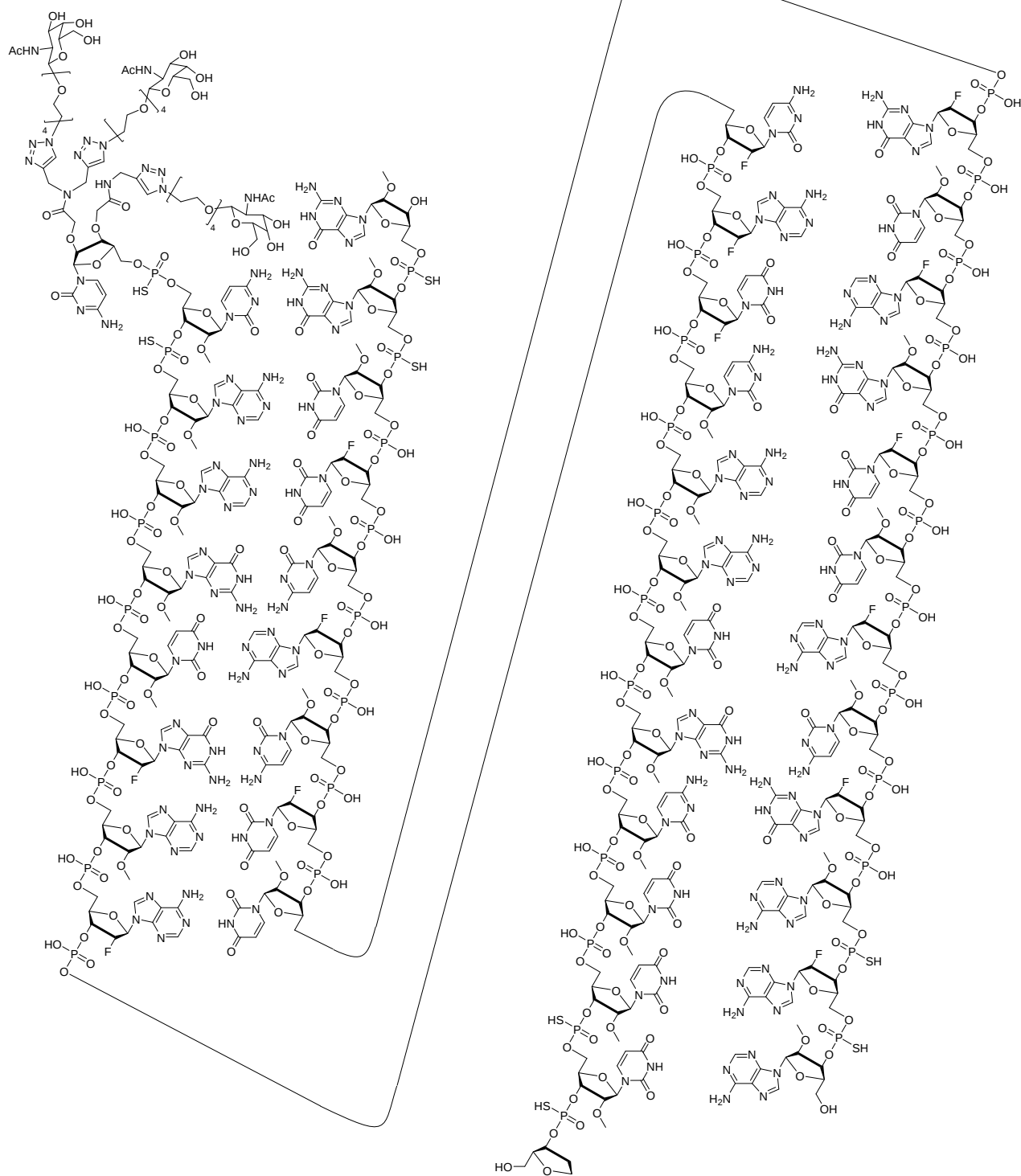
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

63. Un compuesto según la siguiente estructura química:



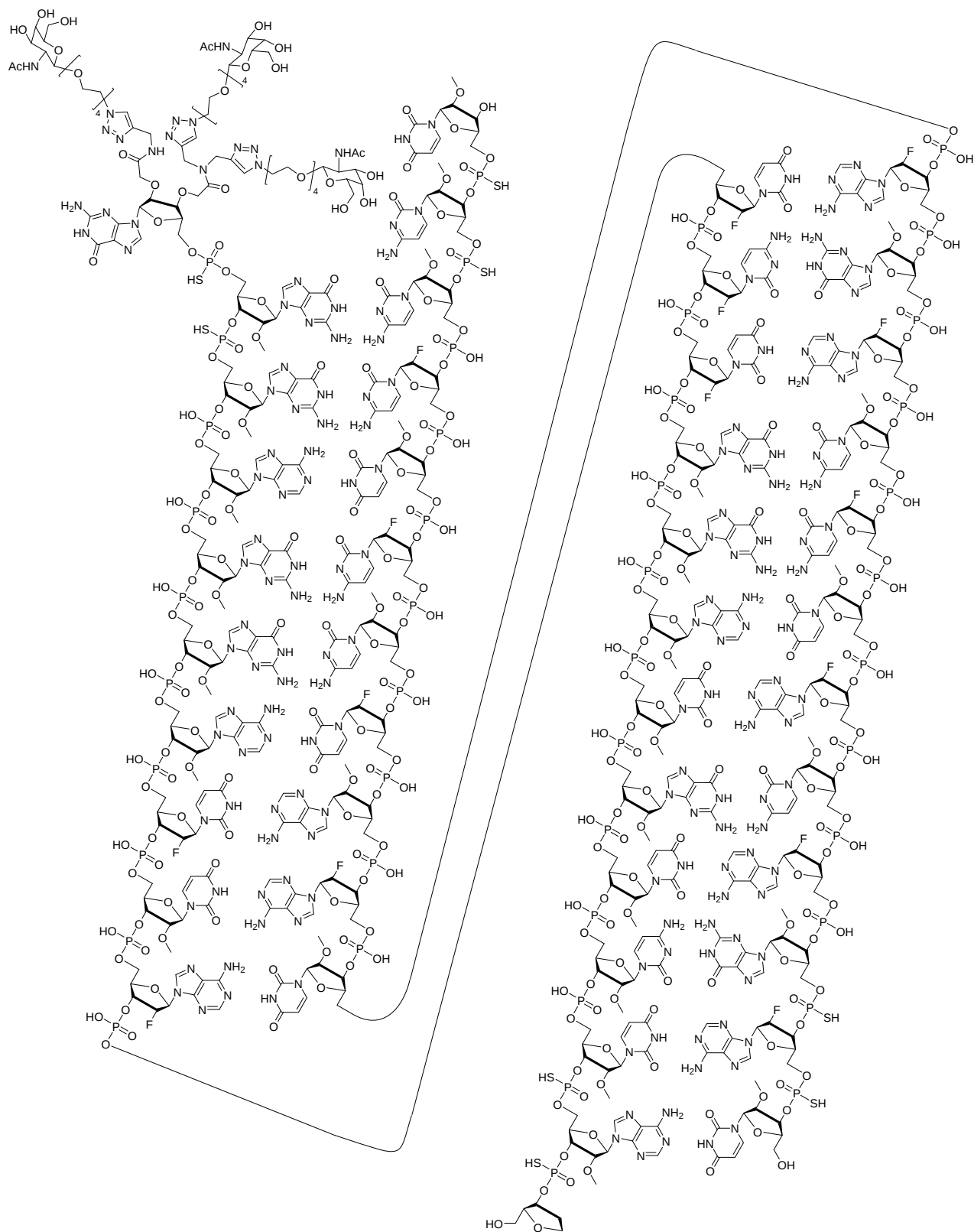
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

64. Un compuesto según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

65. Un compuesto según la siguiente estructura química:

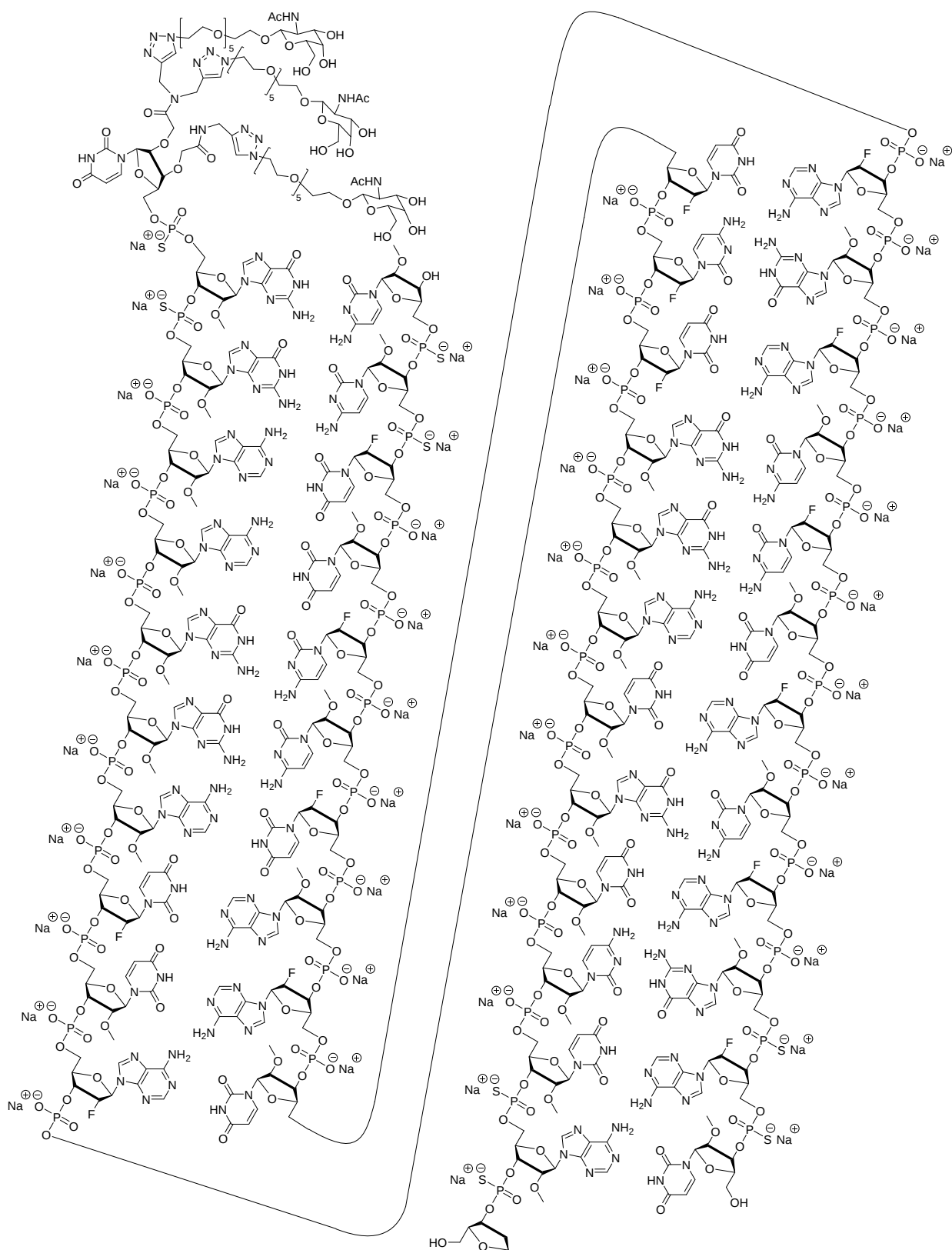


o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

66. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 62 a 65, en donde la sal

farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

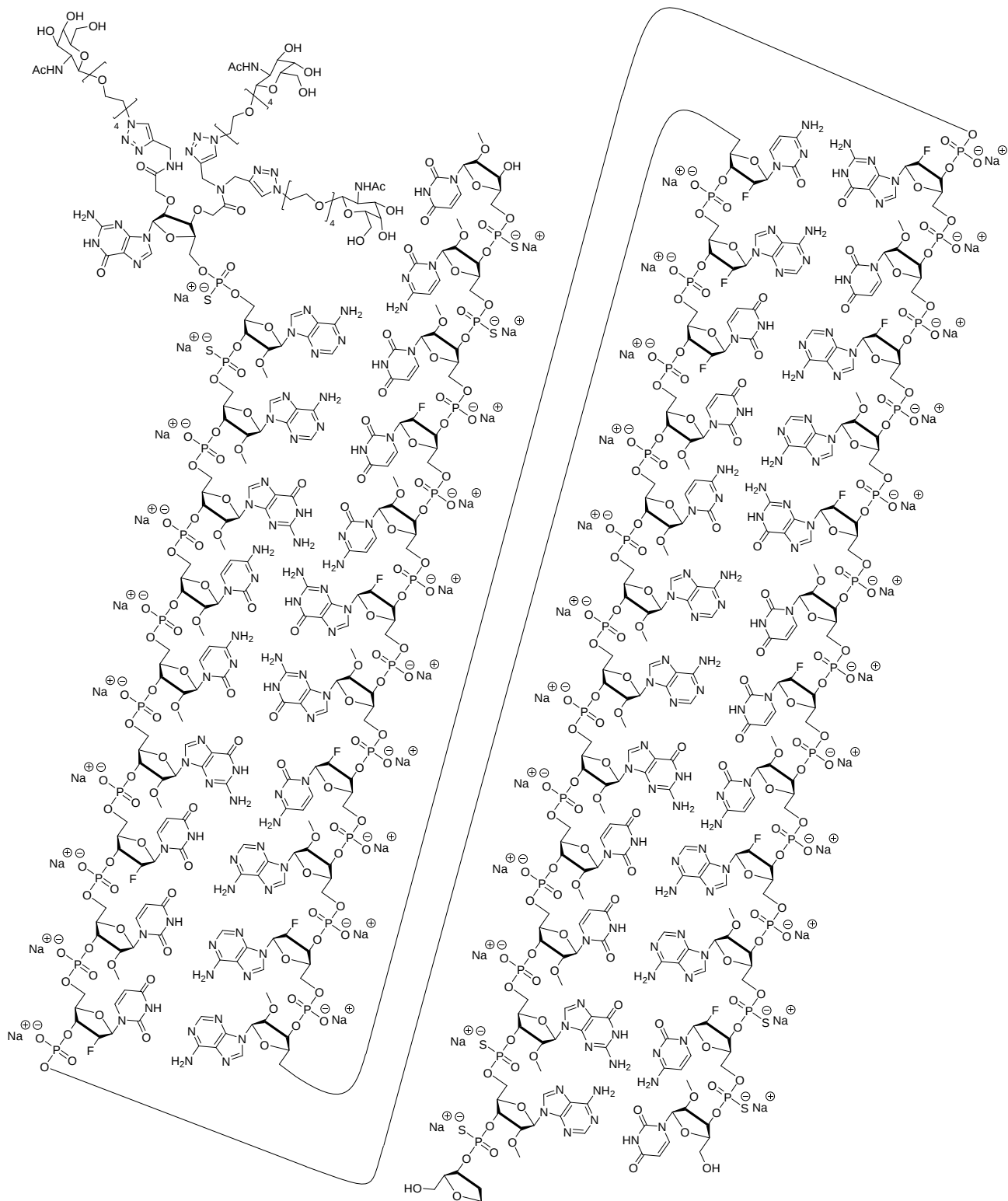
67. El compuesto de la reivindicación 66, que es una sal de sodio según la siguiente estructura química:



o un estereoisómero de este.

68. El compuesto de la reivindicación 66, que es una sal de sodio según la siguiente estructura

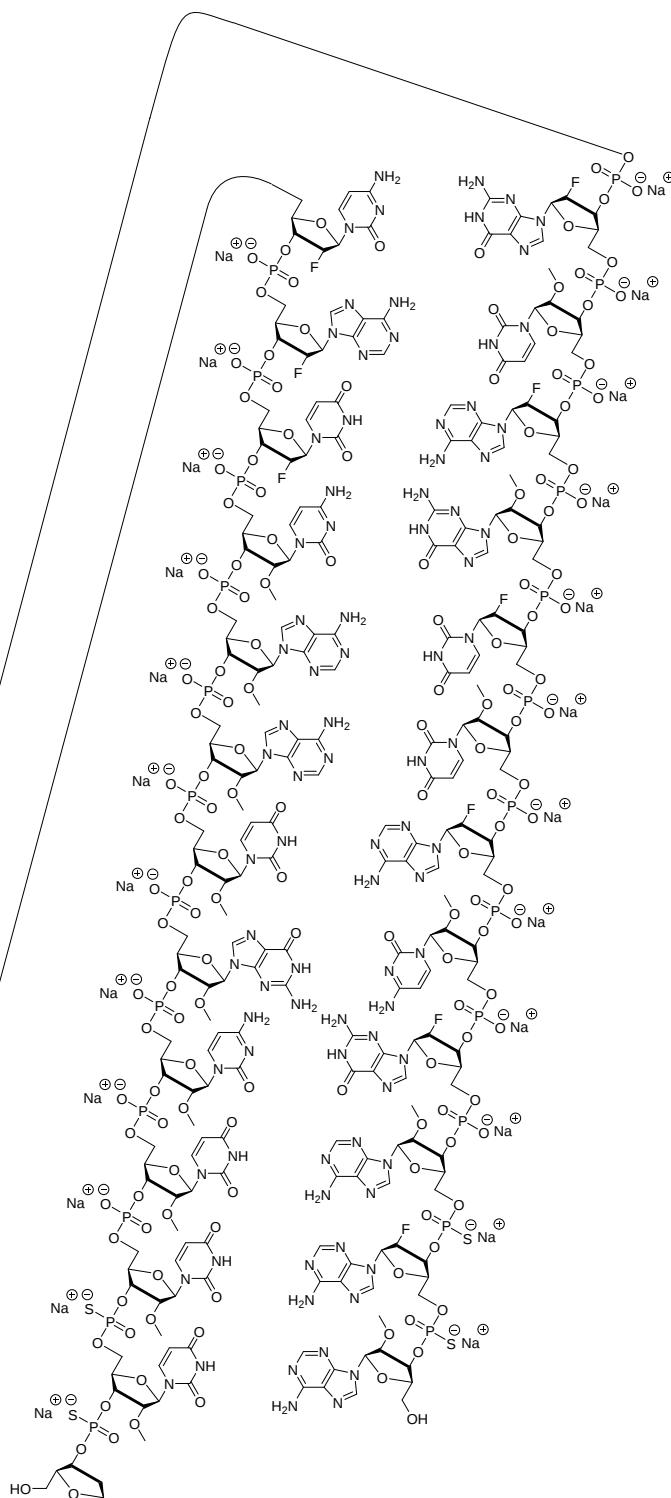
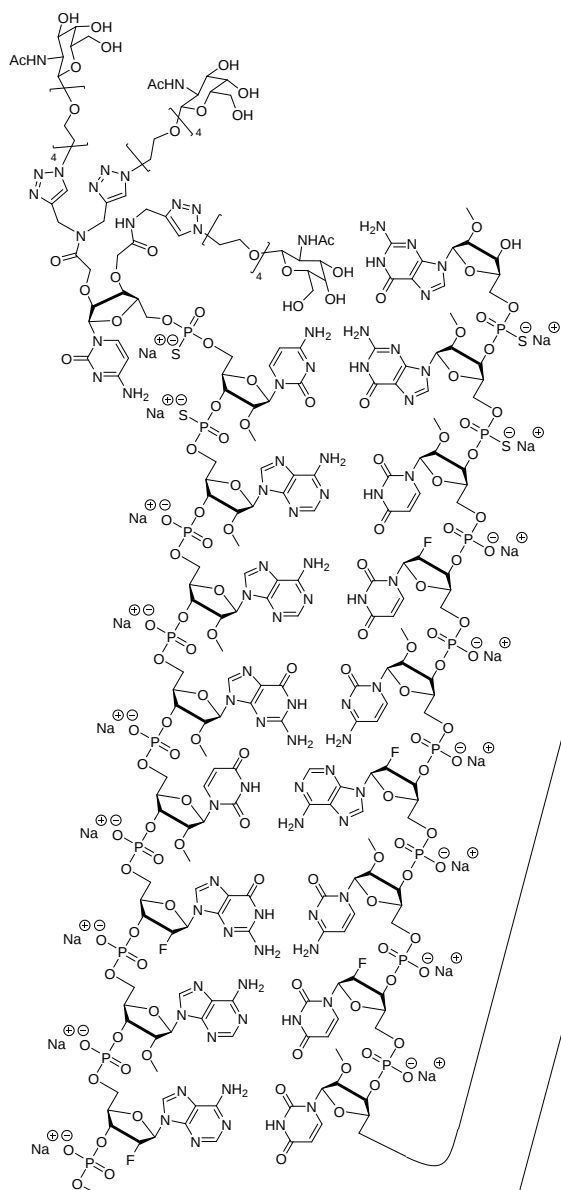
química:



o un estereoisómero de este.

69. El compuesto de la reivindicación 66, que es una sal de sodio según la siguiente estructura

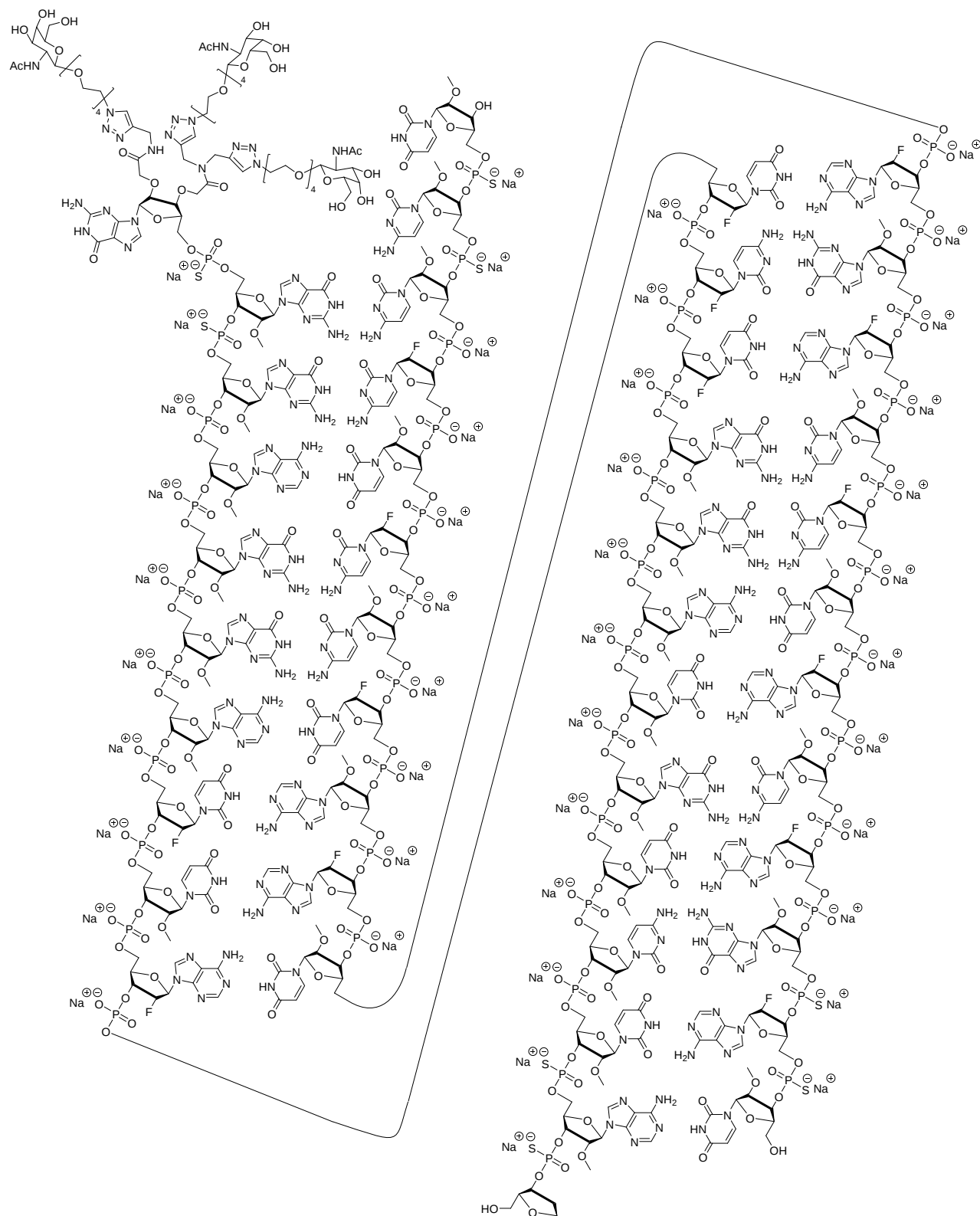
química:



o un estereoisómero de este.

70. El compuesto de la reivindicación 66, que es una sal de sodio según la siguiente estructura

5 química:



o un estereoisómero de este.

71. Una composición que comprende el compuesto u oligonucleótido modificado de cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 70 o una sal de este y un portador farmacéuticamente aceptable.

72. Una composición que comprende un compuesto u oligonucleótido modificado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso en terapia.

73. Un método para administrar el compuesto u oligonucleótido modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 70 o la composición de la reivindicación 71 o 72 a un sujeto que lo necesita.

74. Un método para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con el Complemento del Factor B (CFB) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto u oligonucleótido modificado dirigido a CFB, tratando, previniendo o mejorando así la enfermedad, trastorno o afección.

75. El método de la reivindicación 74, en donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad de la vía del complemento.

76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73 a 75, en donde la administración del compuesto inhibe, reduce y/o mejora la enfermedad, trastorno, afección o un síntoma del mismo.

77. Un método para inhibir la expresión de CFB en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto u oligonucleótido modificado dirigido a CFB, inhibiendo así la expresión de CFB en la célula.

78. El método de la reivindicación 77, en donde la célula está en el hígado de un individuo.

79. El método de la reivindicación 78, en donde el sujeto tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno, afección o un síntoma de la vía del complemento.

80. Un método para reducir o inhibir una enfermedad, trastorno, afección o un síntoma de la vía del complemento que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto u oligonucleótido modificado dirigido a CFB.

81. El método de la reivindicación 80, en donde el sujeto tiene, o está en riesgo de tener, una enfermedad, trastorno o afección o un síntoma de la vía del complemento.

82. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 74 a 81, en donde la enfermedad, trastorno o afección es síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G), nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperfusión o artritis reumatoide (AR).

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 82, en donde la enfermedad, trastorno o afección es nefritis lúpica.

84. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 74 a 83, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a CFB.

85. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 74 a 84, en donde el compuesto es el compuesto u oligonucleótido modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 70 o la composición de la reivindicación 71 o 72.
86. El método de la reivindicación 85, en donde el compuesto, oligonucleótido modificado o la
5 composición se administra de forma parenteral.
87. El uso de un compuesto dirigido a CFB para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto u oligonucleótido modificado dirigido a CFB.
88. El uso de la reivindicación 87, en donde la enfermedad es una enfermedad, trastorno, afección
10 de la vía del complemento o un síntoma del mismo.
89. El uso de las reivindicaciones 87 u 88, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a CFB.
90. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 87 a 89, en donde el compuesto es el compuesto u oligonucleótido modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 70 o la composición de la reivindicación 71 o 72.
- 15 91. El uso de un compuesto dirigido a la CFB en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con CFB.
92. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 87 a 91, en donde la enfermedad es una enfermedad, trastorno o afección de la vía del complemento o un síntoma de este, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), glomerulopatía C3 (C3G),
20 nefropatía por IgA (IgAN), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefropatía diabética, nefropatía membranosa, enfermedad de poliquistosis renal, degeneración macular relacionada con la edad, microangiopatía trombótica, miastenia gravis, isquemia, lesión por reperusión o artritis reumatoide (AR).
93. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 87 a 92, en donde la enfermedad, trastorno o afección es nefritis lúpica.
- 25 94. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 87 a 93, en donde el compuesto es un compuesto dirigido a CFB.
95. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 87 a 94, en donde el compuesto es el compuesto u oligonucleótido modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 70 o la composición de la reivindicación 71 o 72.
- 30 96. El método o uso de una cualquiera de las reivindicaciones 73 a 95, en donde el compuesto o composición se administra al sujeto aproximadamente una vez cada tres meses hasta aproximadamente una vez por año.
97. El método o uso de una cualquiera de las reivindicaciones 73 a 96, en donde el compuesto o composición se administra al sujeto aproximadamente una vez cada tres meses, aproximadamente una

vez cada seis meses o aproximadamente una vez por año.