

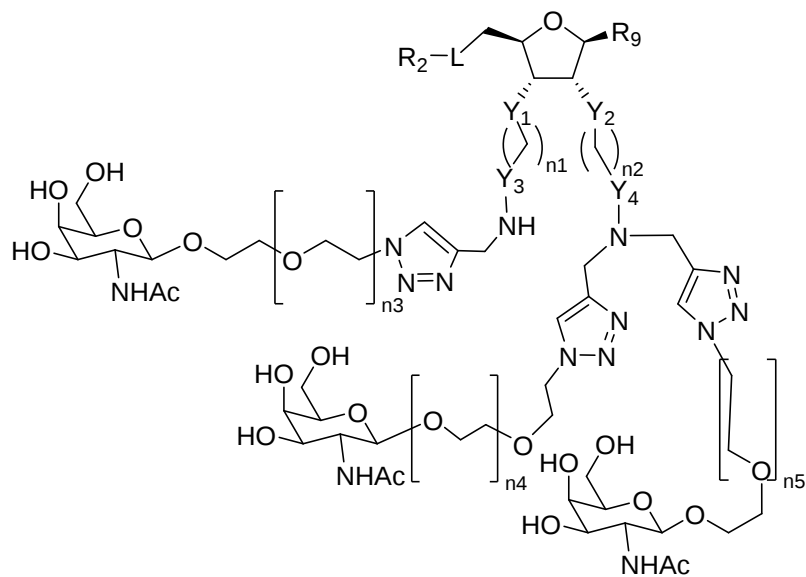
REIVINDICACIONES MODIFICADAS

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.
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.
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.
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 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 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.
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.
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.
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 de un enlace entre nucleósidos modificado, un azúcar modificado y una nucleobase modificada.
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.
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.
- 5 23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en donde cada nucleósido del primer oligonucleótido modificado comprende un azúcar modificado.
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
10 modificación seleccionada de un halógeno, un grupo alcoxi y un azúcar bicíclico o una combinación de este.
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
15 no más de diez modificaciones de azúcar 2'-F.
28. El compuesto de la reivindicación 24, en donde el segundo oligonucleótido modificado 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.
- 20 30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde el grupo conjugado está unido al extremo 5' del oligonucleótido modificado.
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
25 más GalNAc.
33. El compuesto de la reivindicación 32, en donde el oligonucleótido modificado es el segundo 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.
- 30 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.

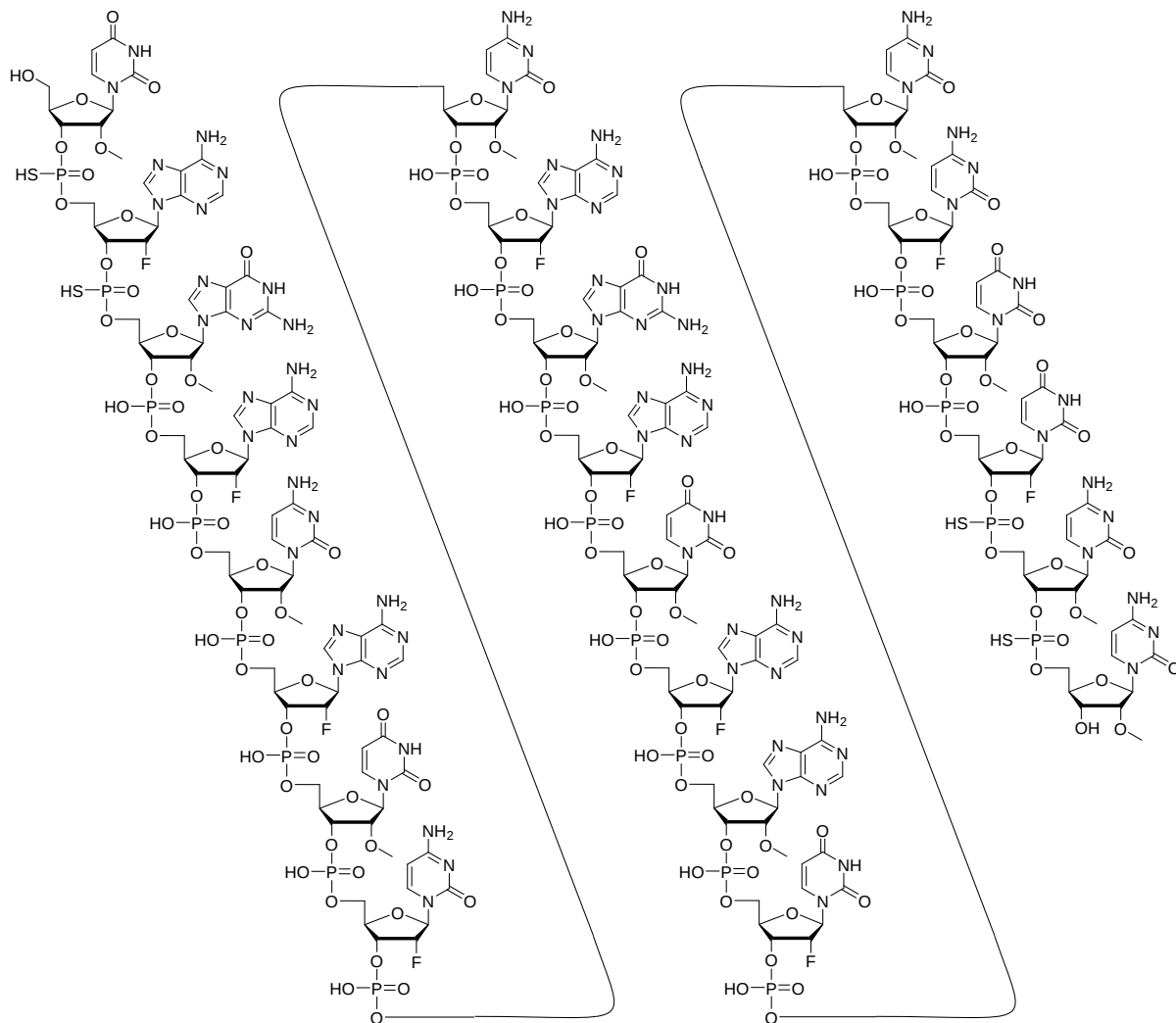
41. Un compuesto que comprende un primer oligonucleótido modificado seleccionado de una cualquiera de los Ref ID NO: IA0840, IA0842, IA0888, IA1010-1012 e IA1016 y un segundo oligonucleótido modificado seleccionado de uno cualquiera de los Ref ID NO: IS0972, IS0974, IS1109, IS1236, IS1239, IS1242 e IS1252.

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.

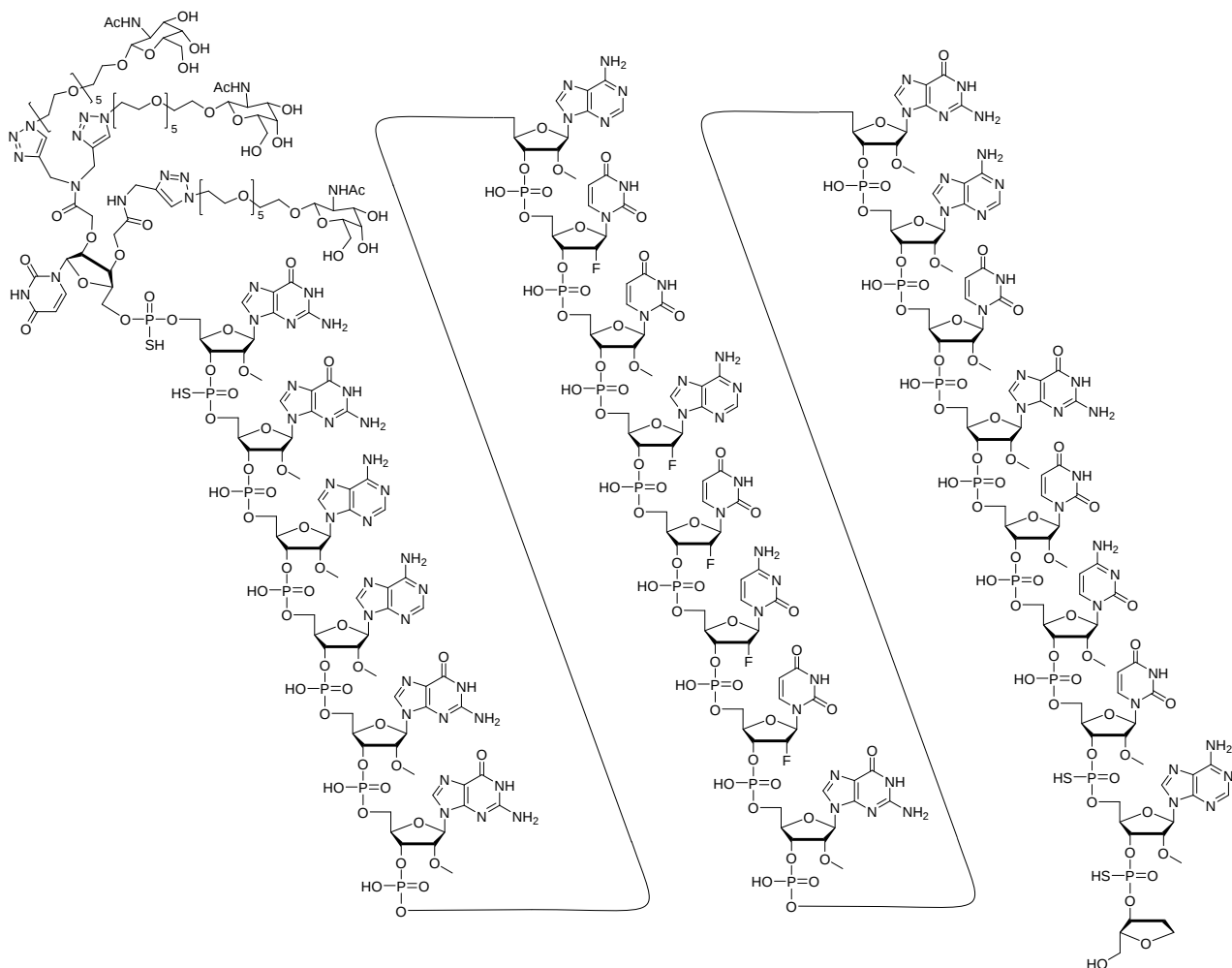
44. El compuesto de la reivindicación 42, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.

45. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



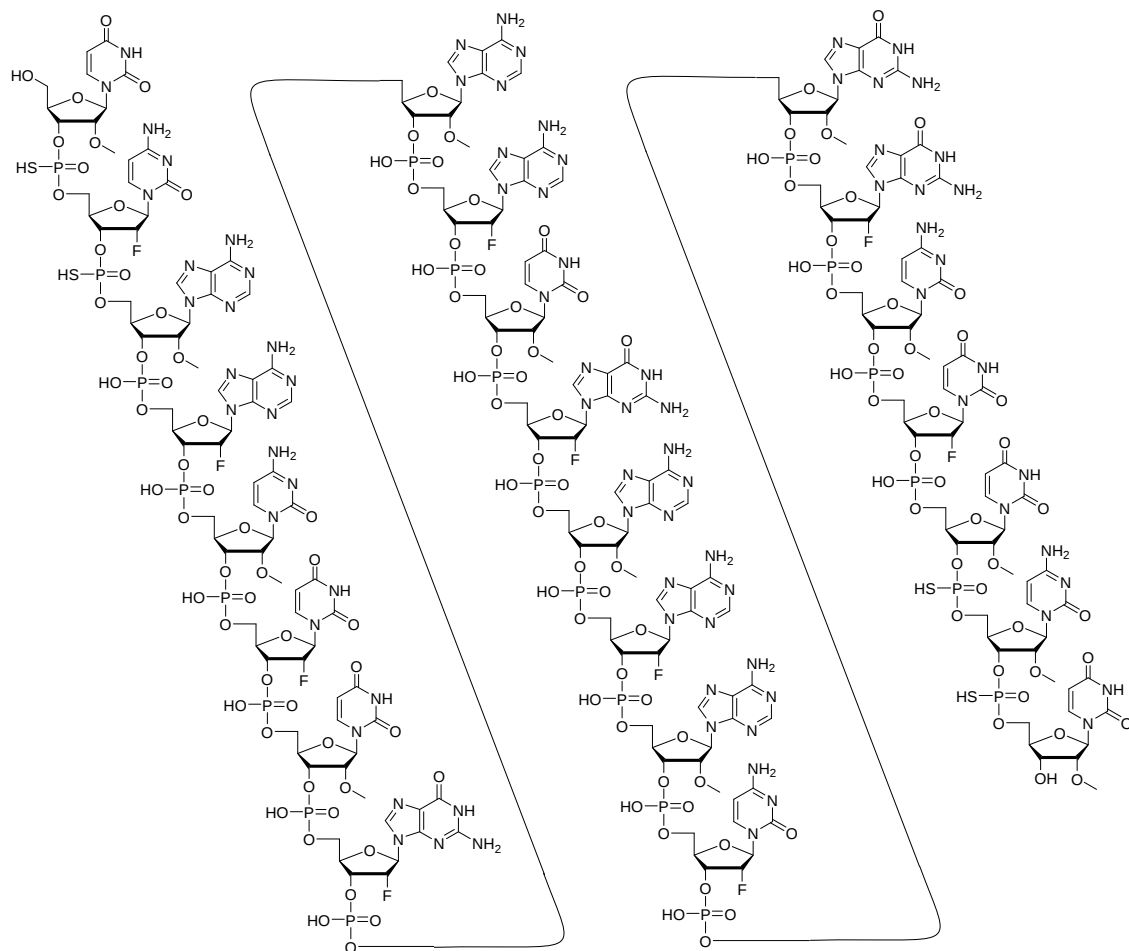
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

46. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



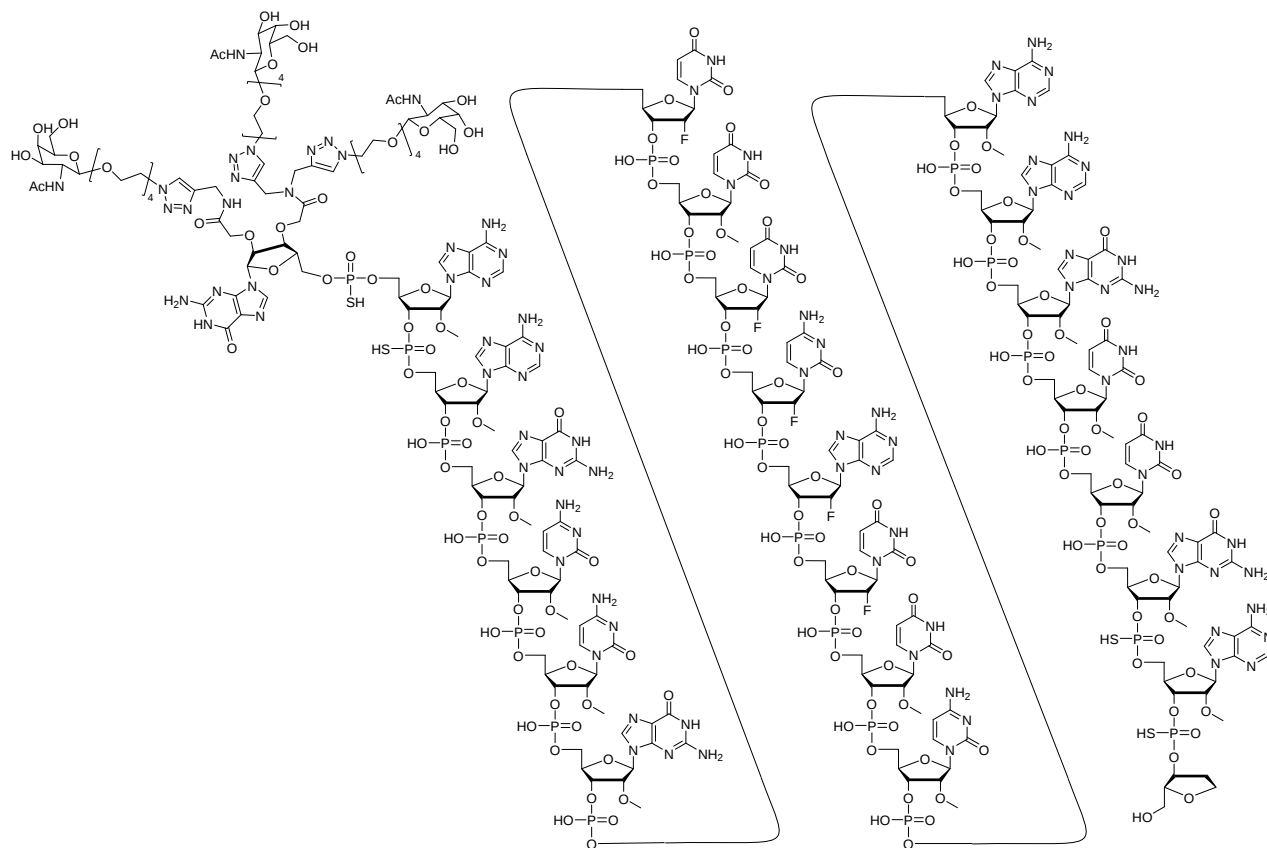
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

47. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



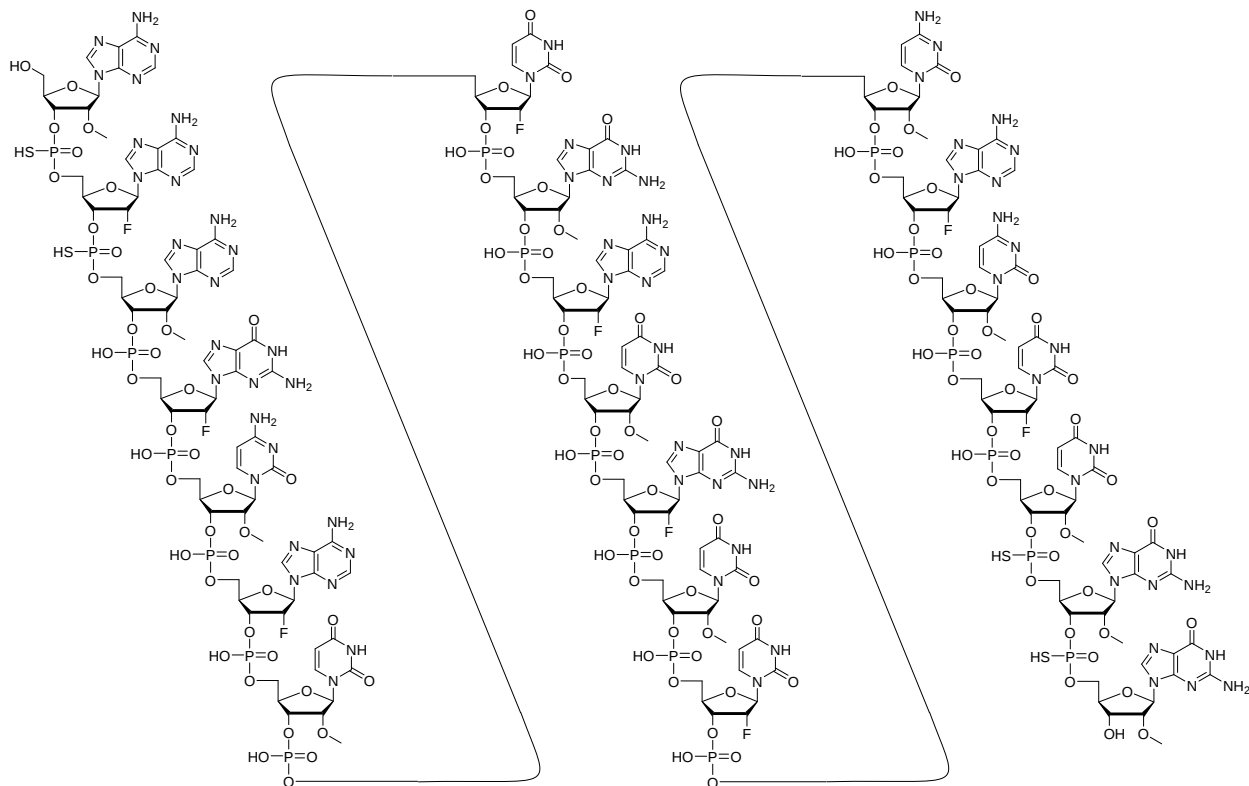
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

48. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



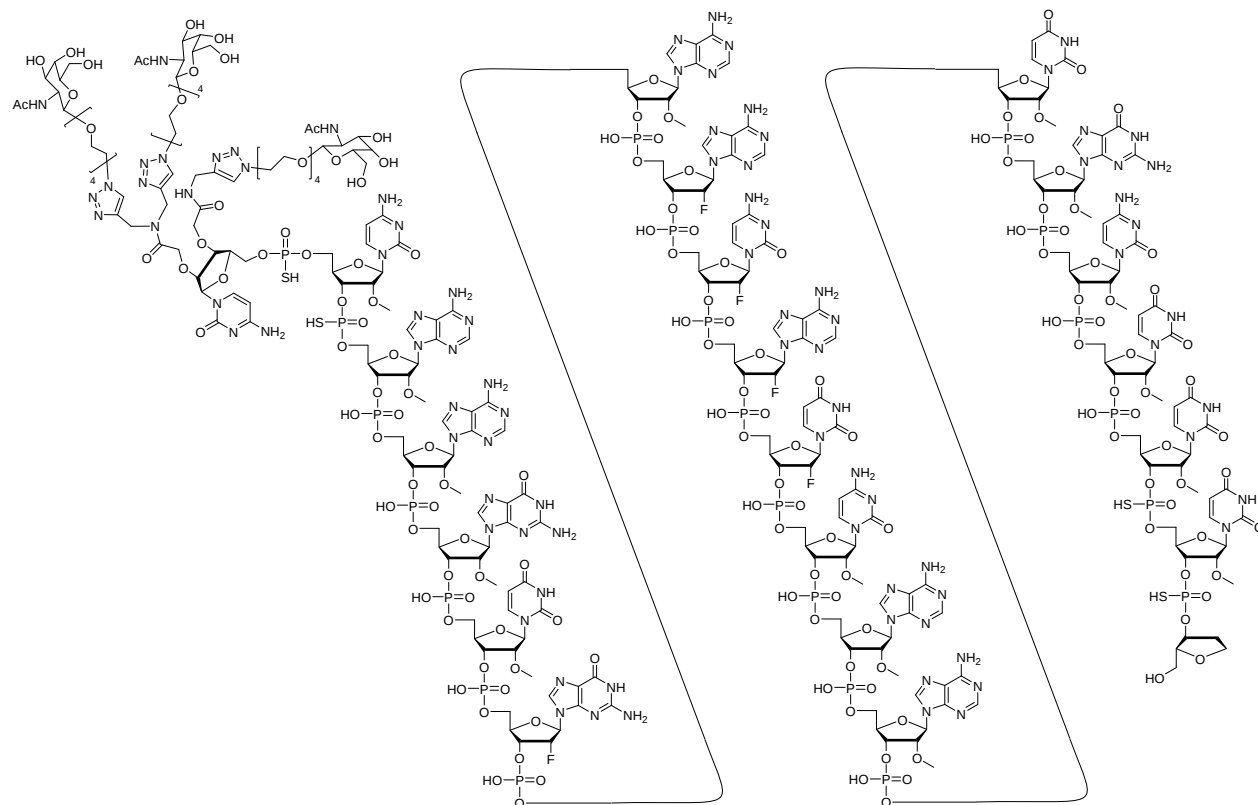
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

49. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



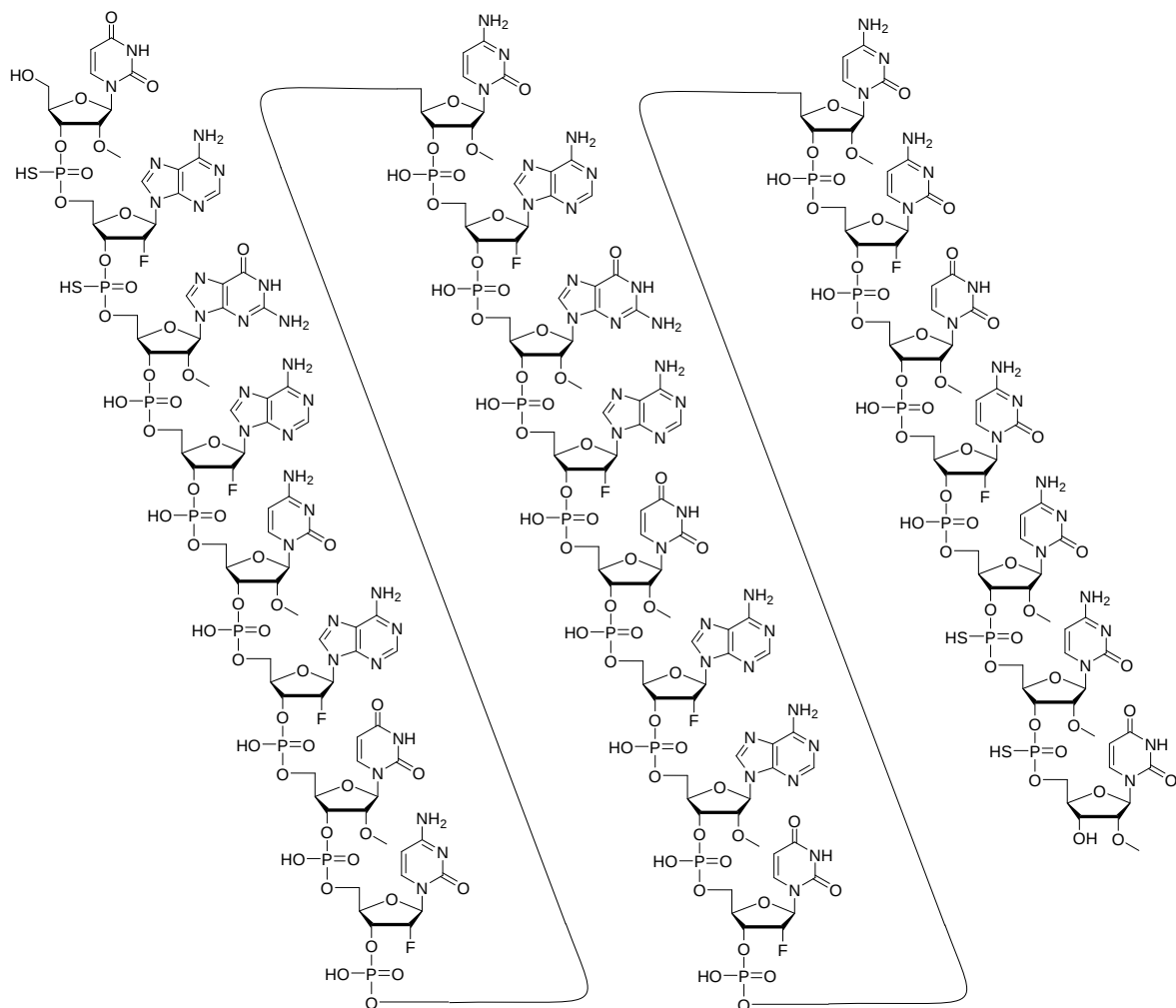
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

50. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



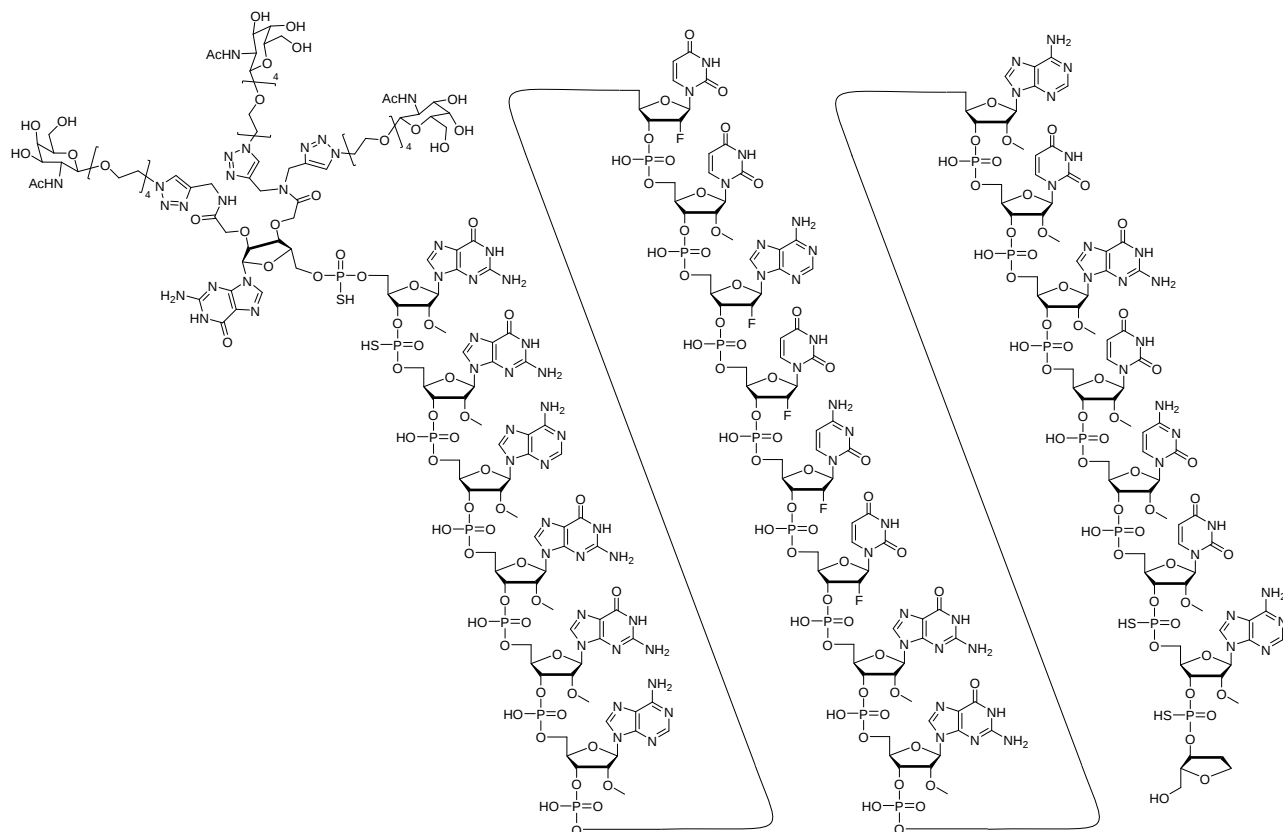
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

51. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

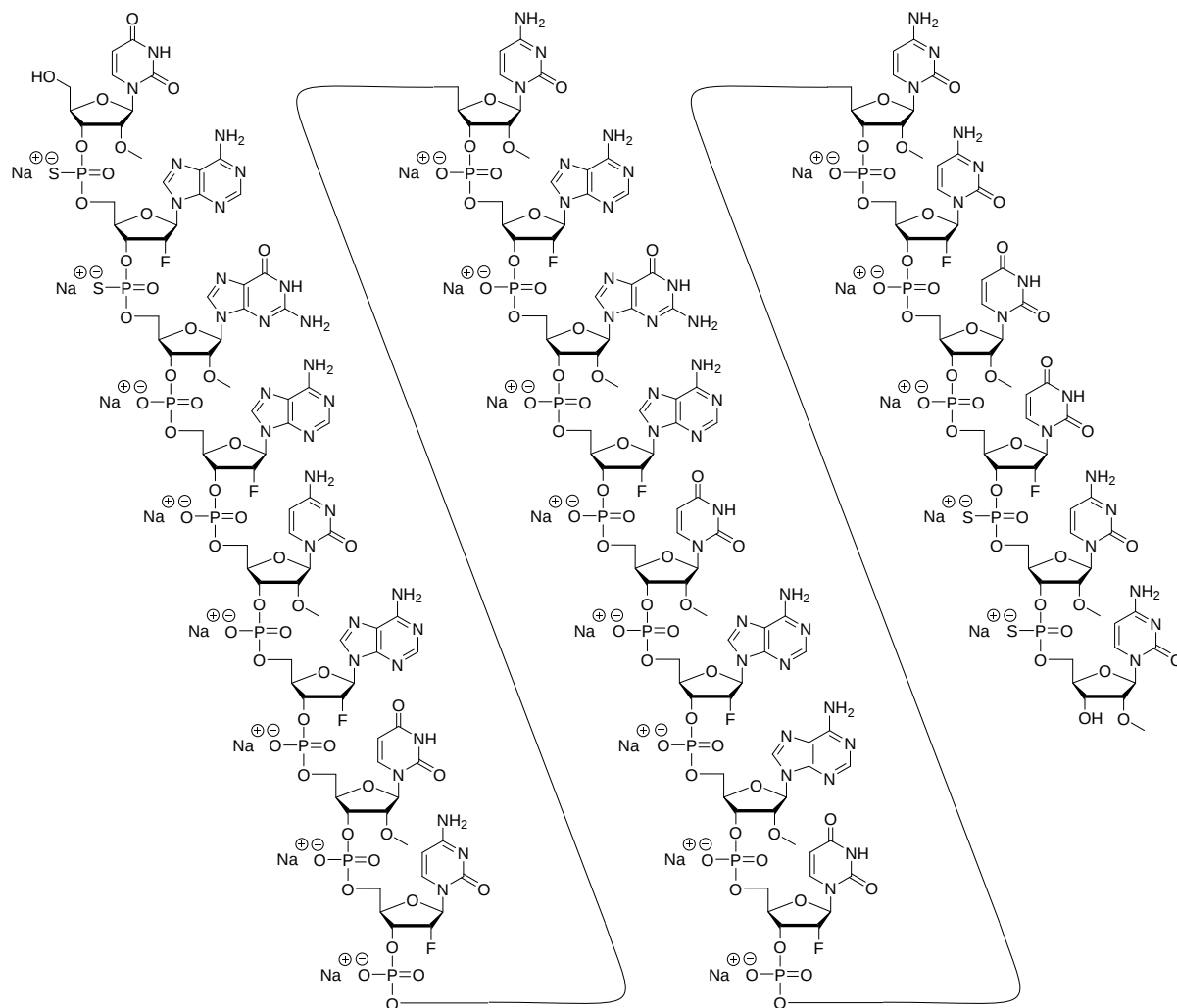
52. Un oligonucleótido modificado según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

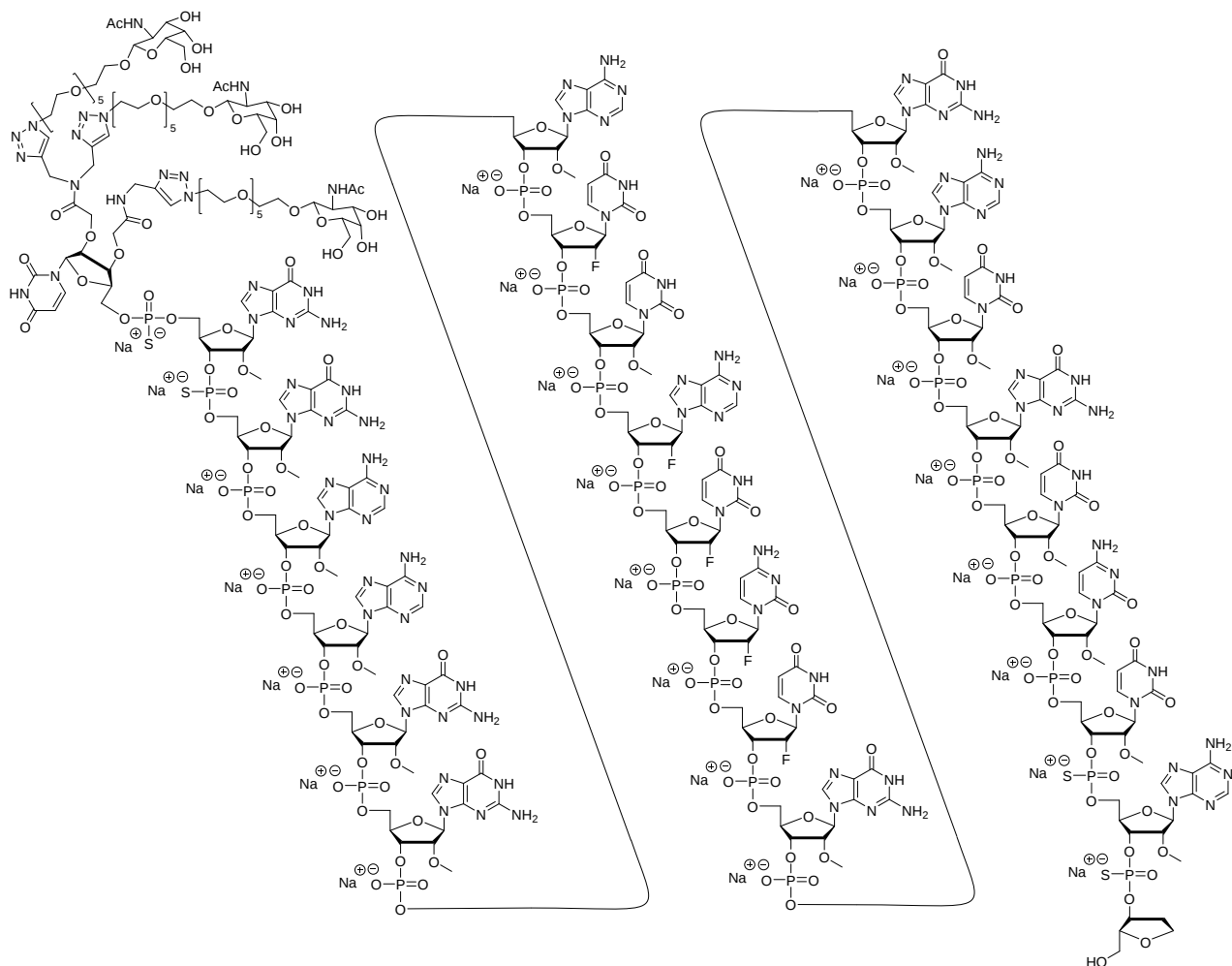
53. El oligonucleótido modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 45 a 52, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

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



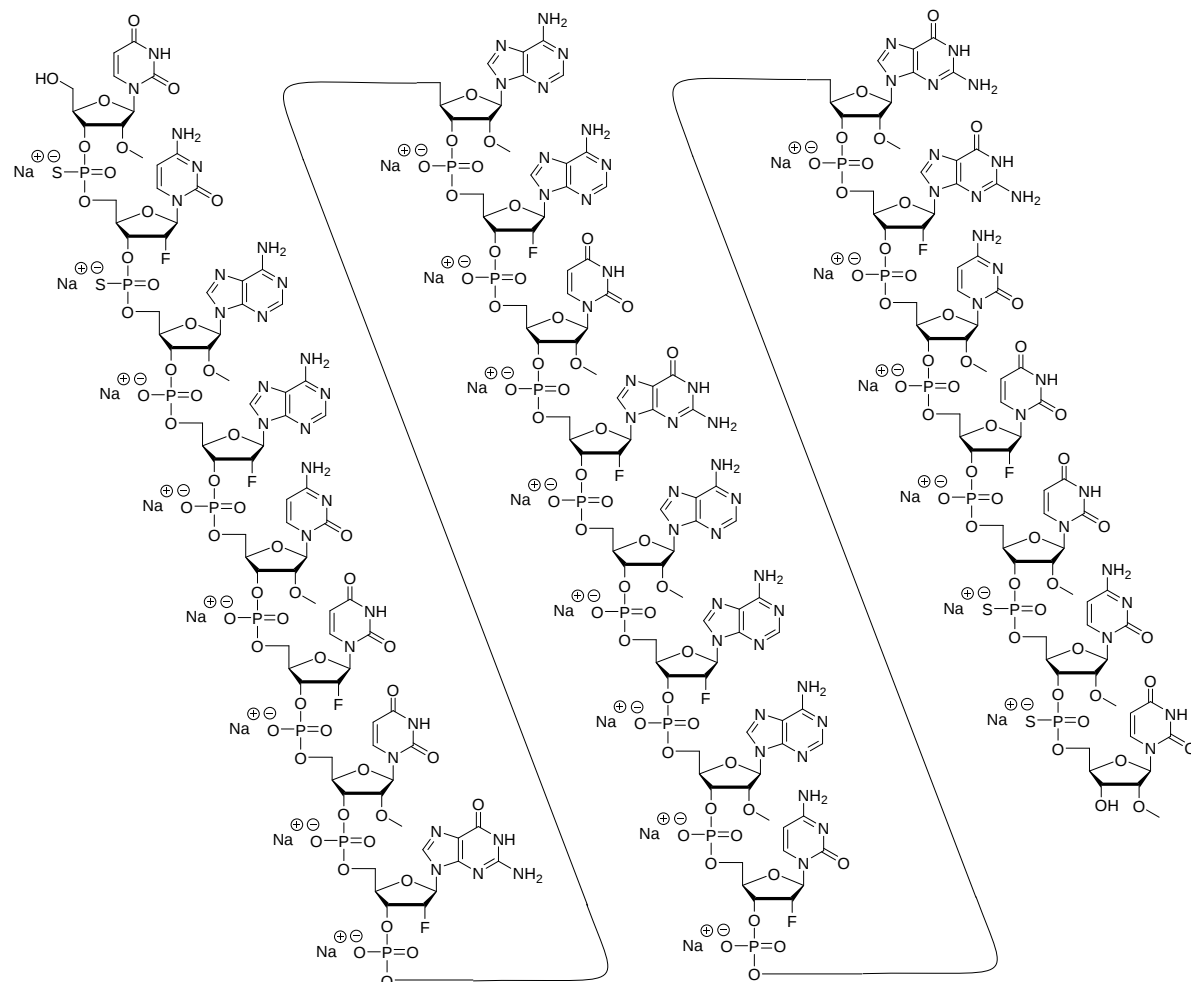
o un estereoisómero de este.

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



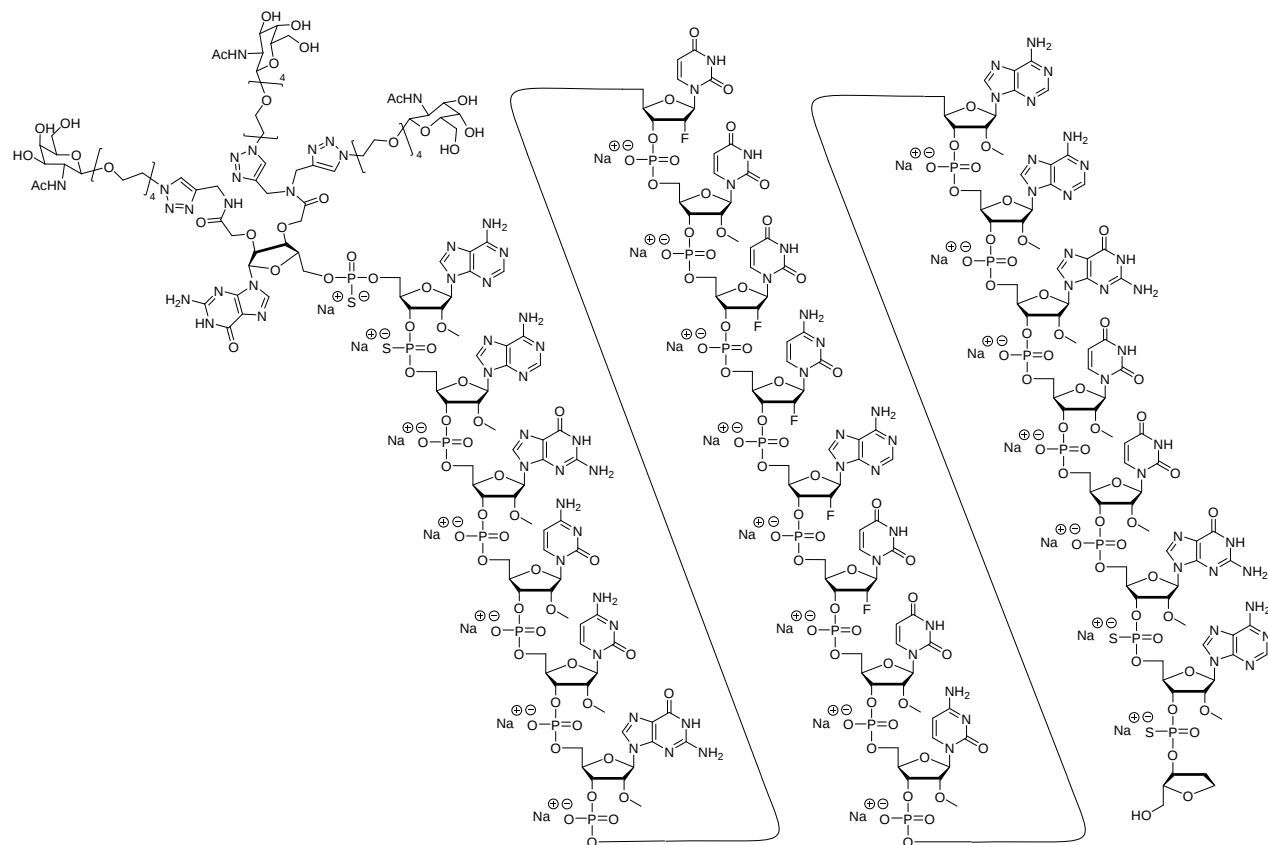
o un estereoisómero de este.

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



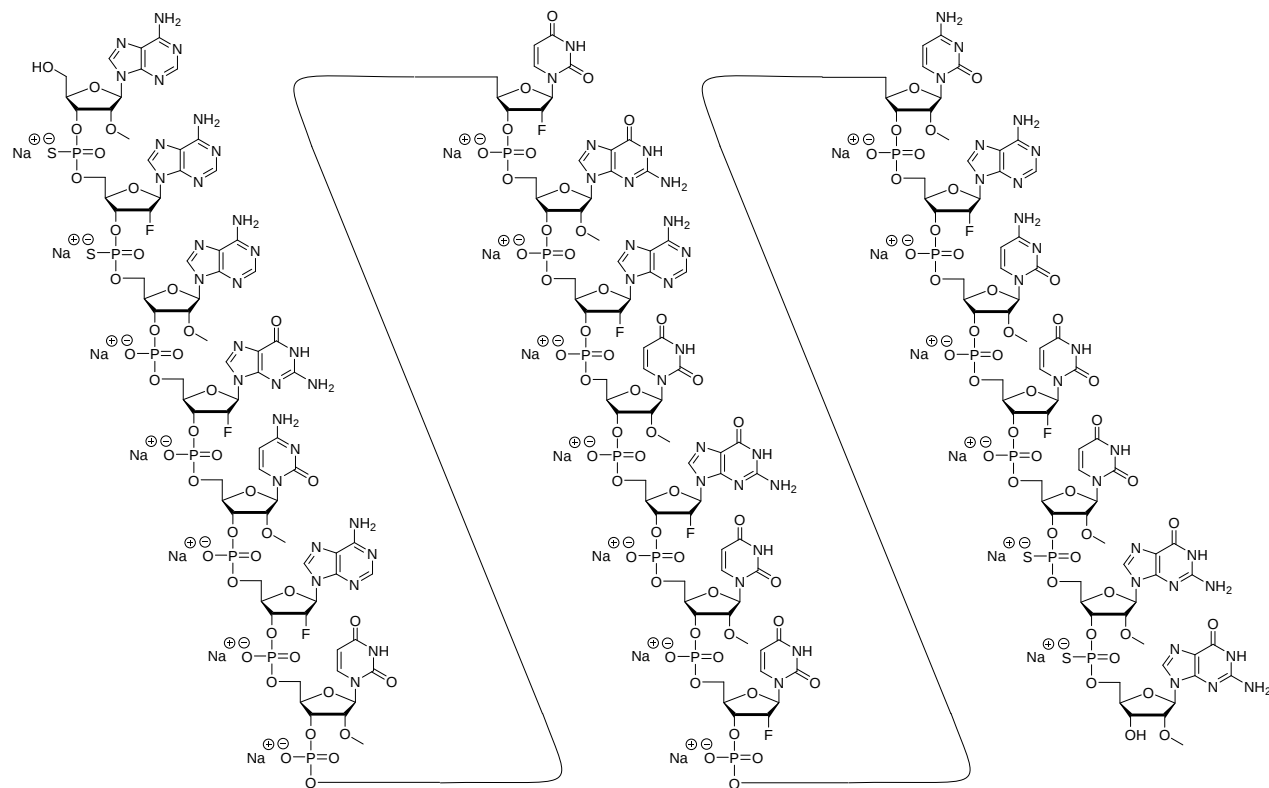
o un estereoisómero de este.

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



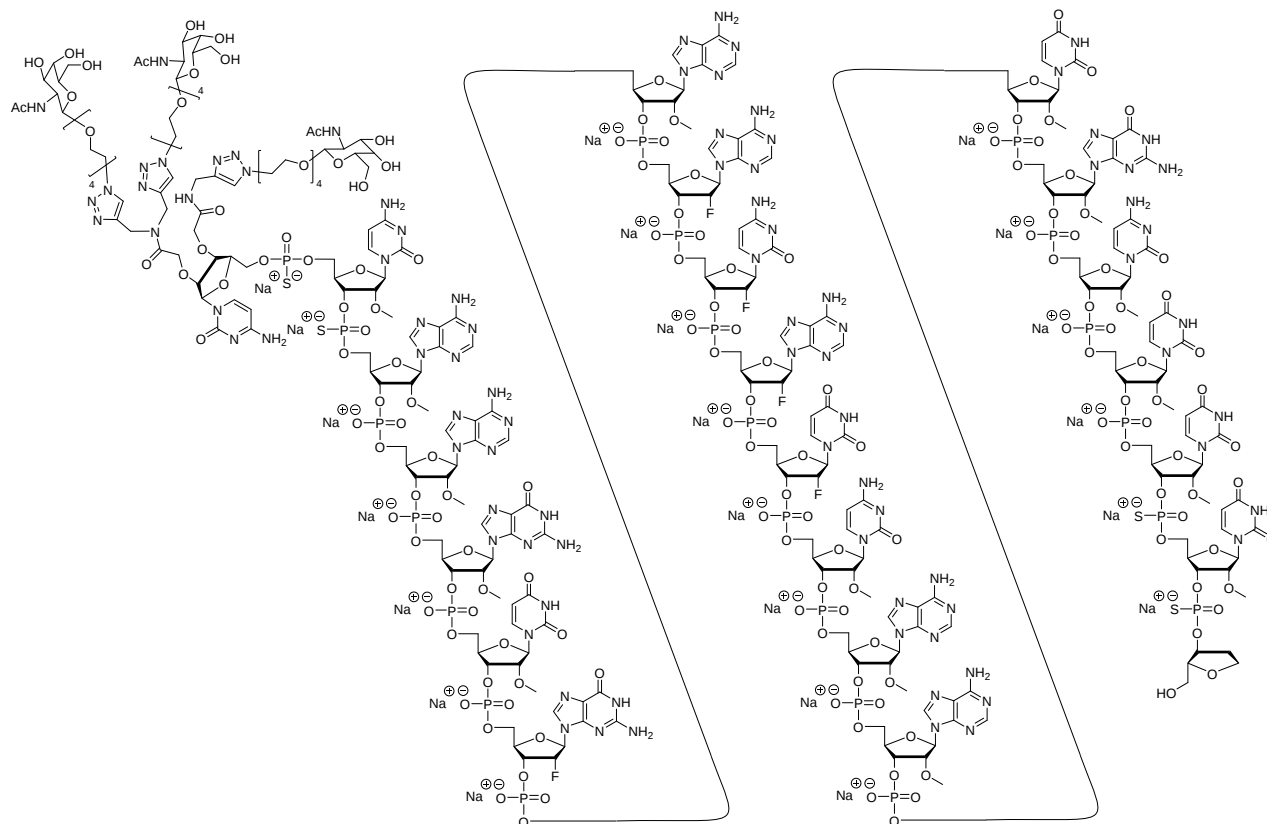
o un estereoisómero de este.

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



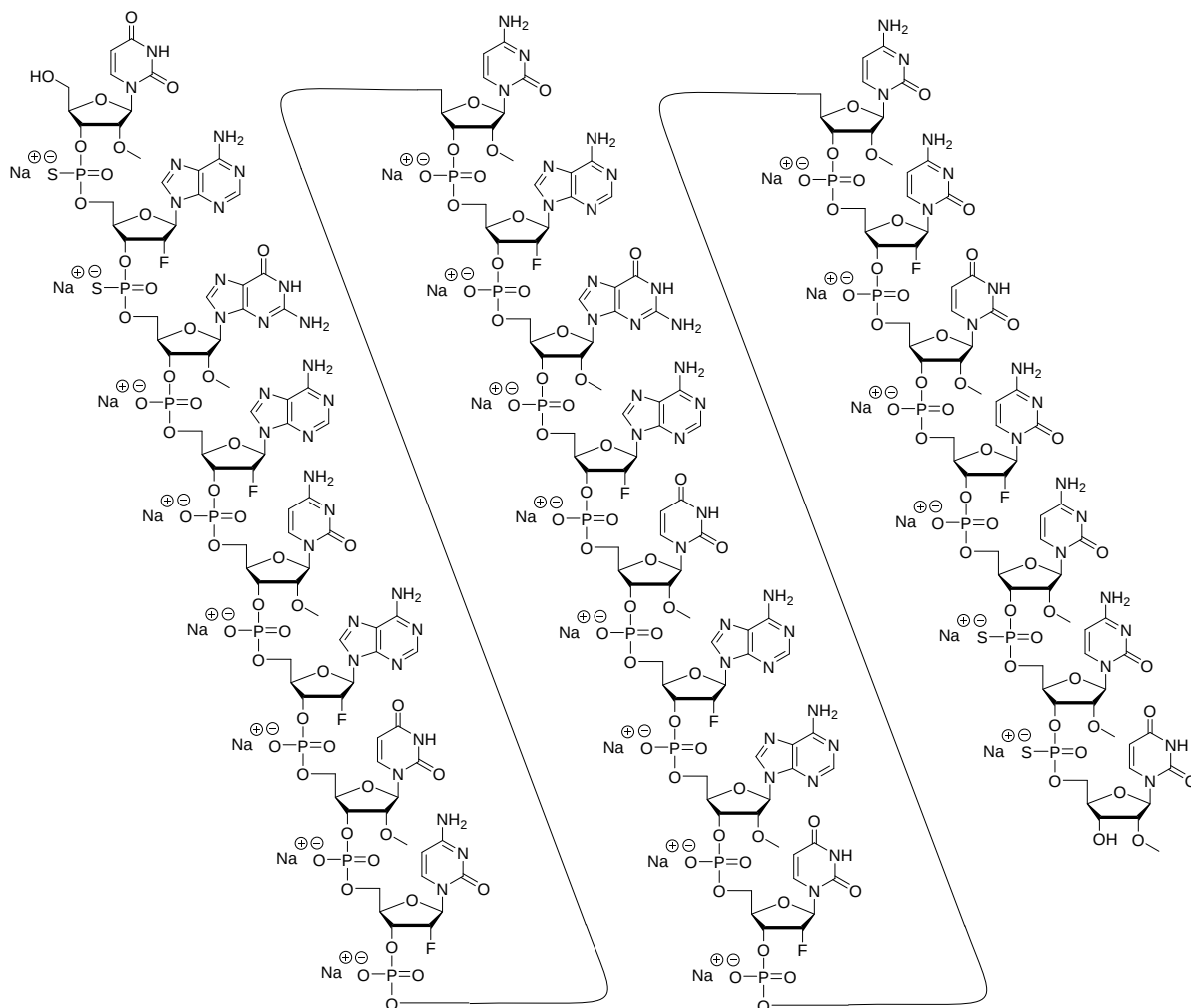
o un estereoisómero de este.

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



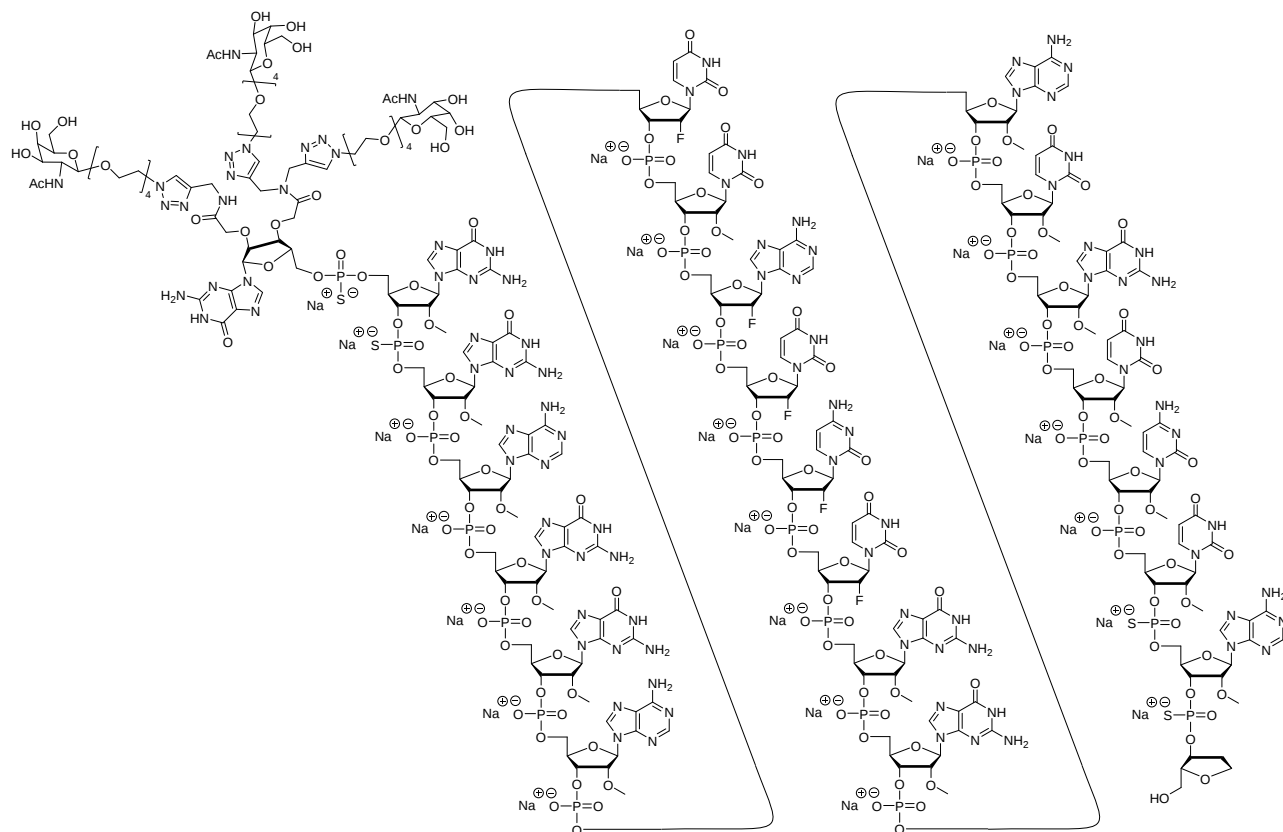
o un estereoisómero de este.

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



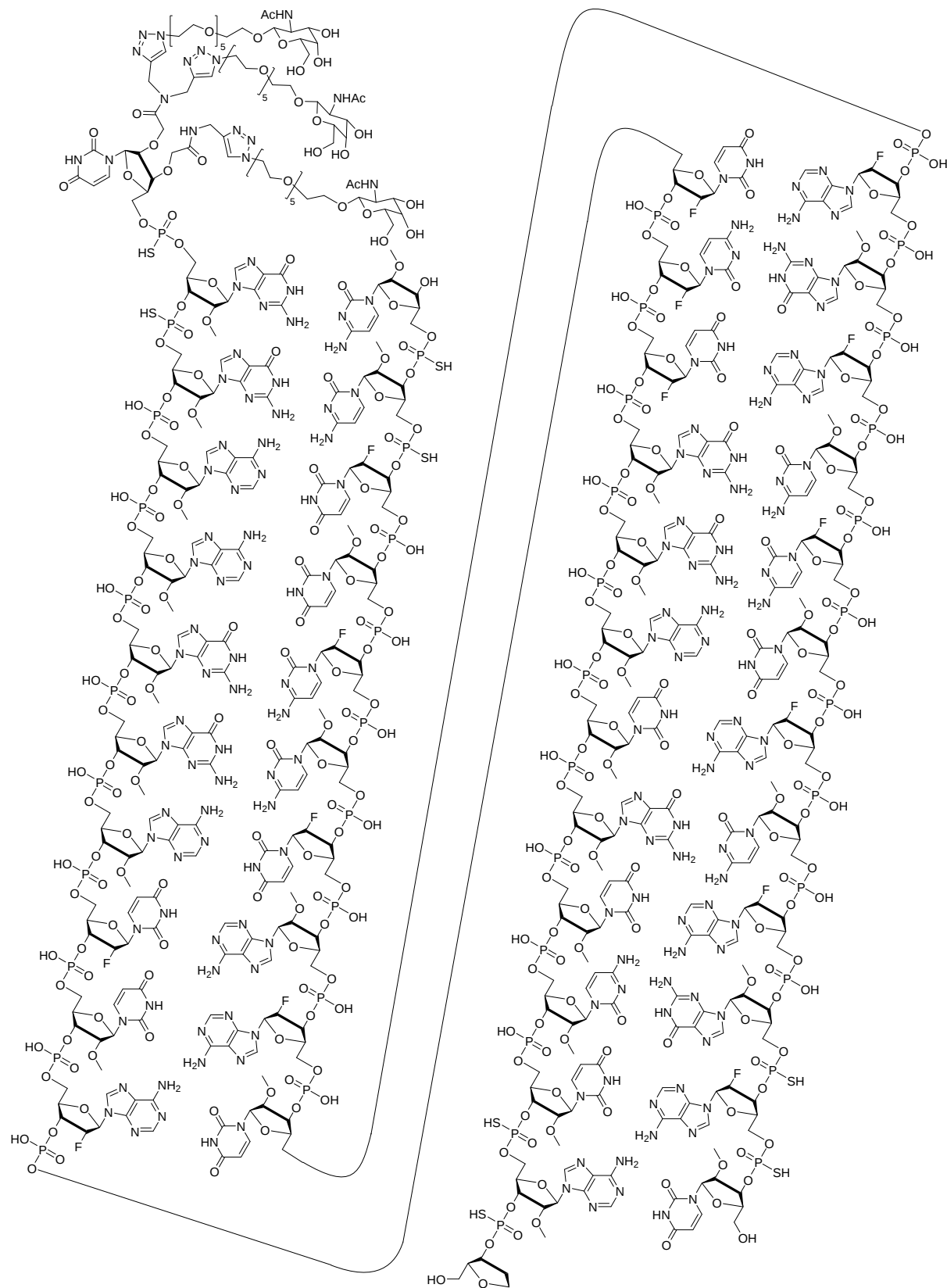
o un estereoisómero de este.

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



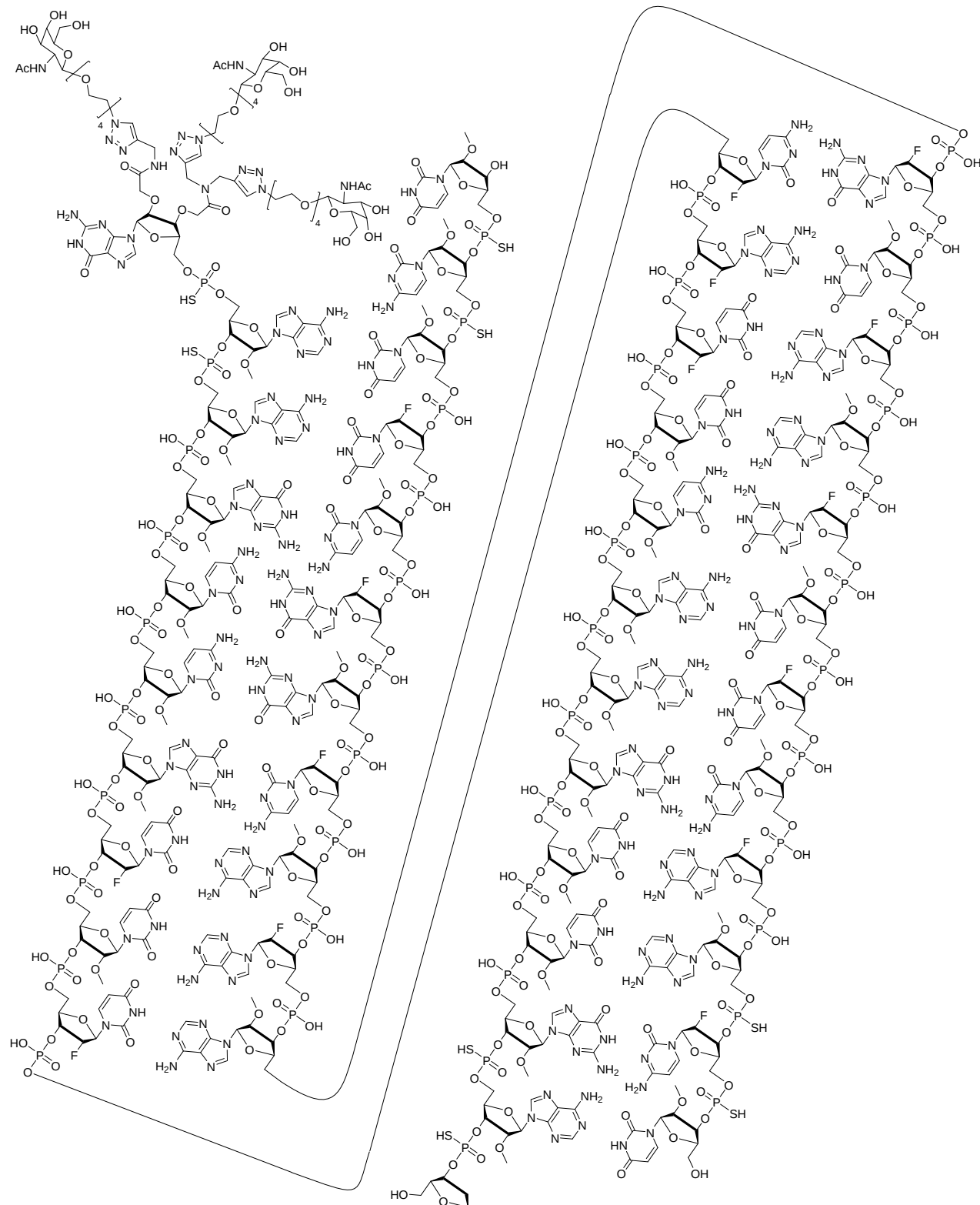
o un estereoisómero de este.

62. Un compuesto según la siguiente estructura química:



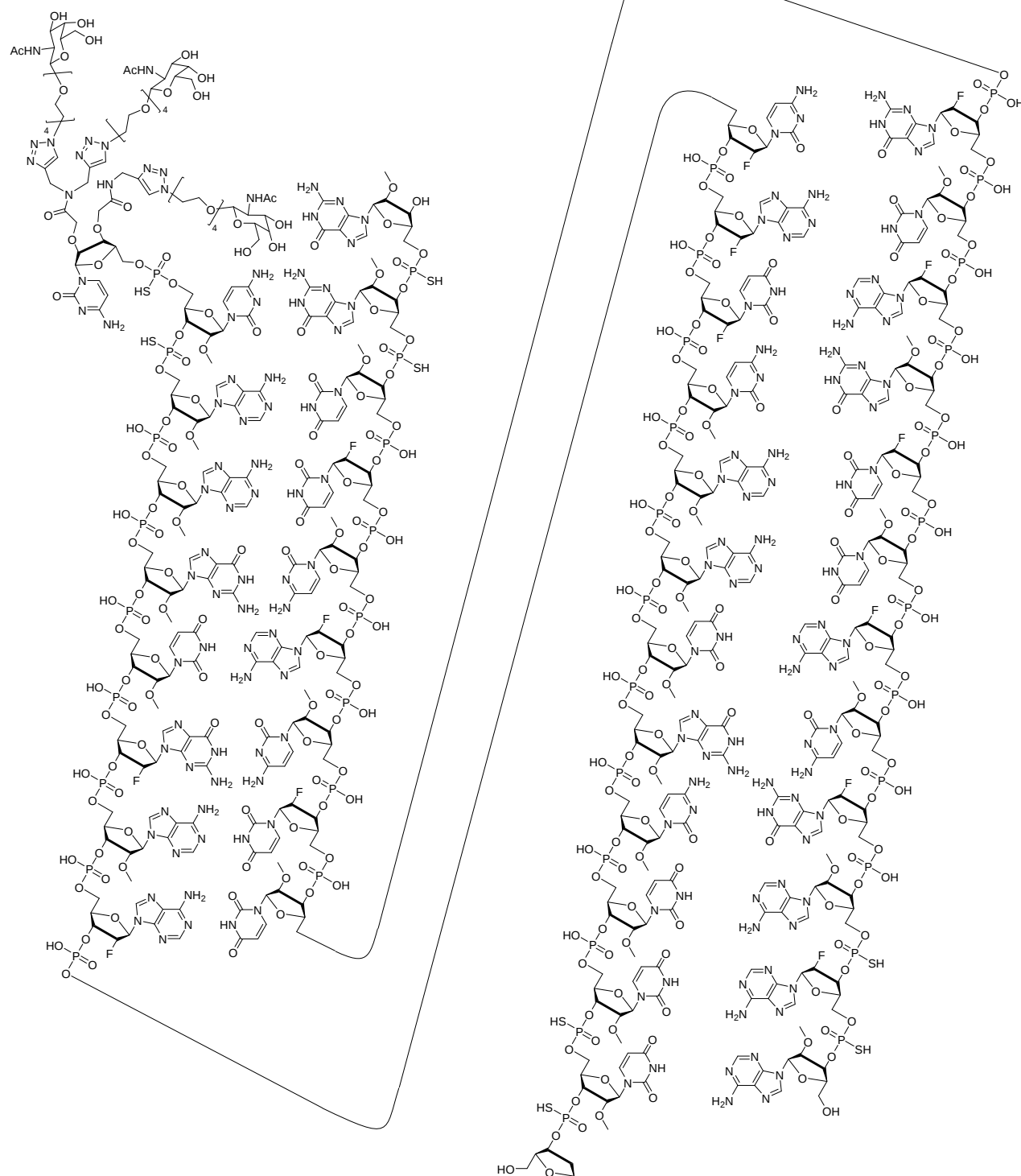
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

63. Un compuesto según la siguiente estructura química:



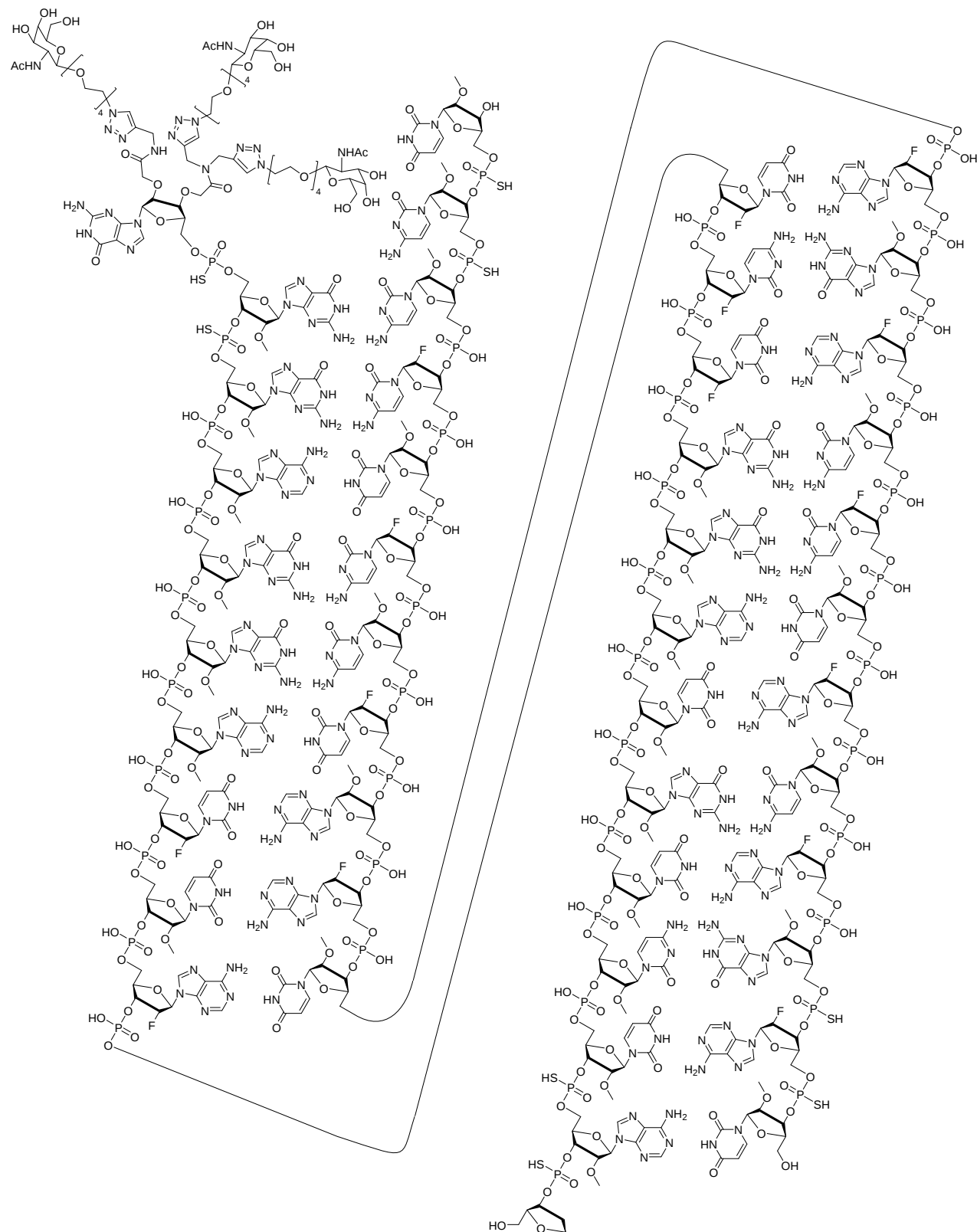
o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

64. Un compuesto según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

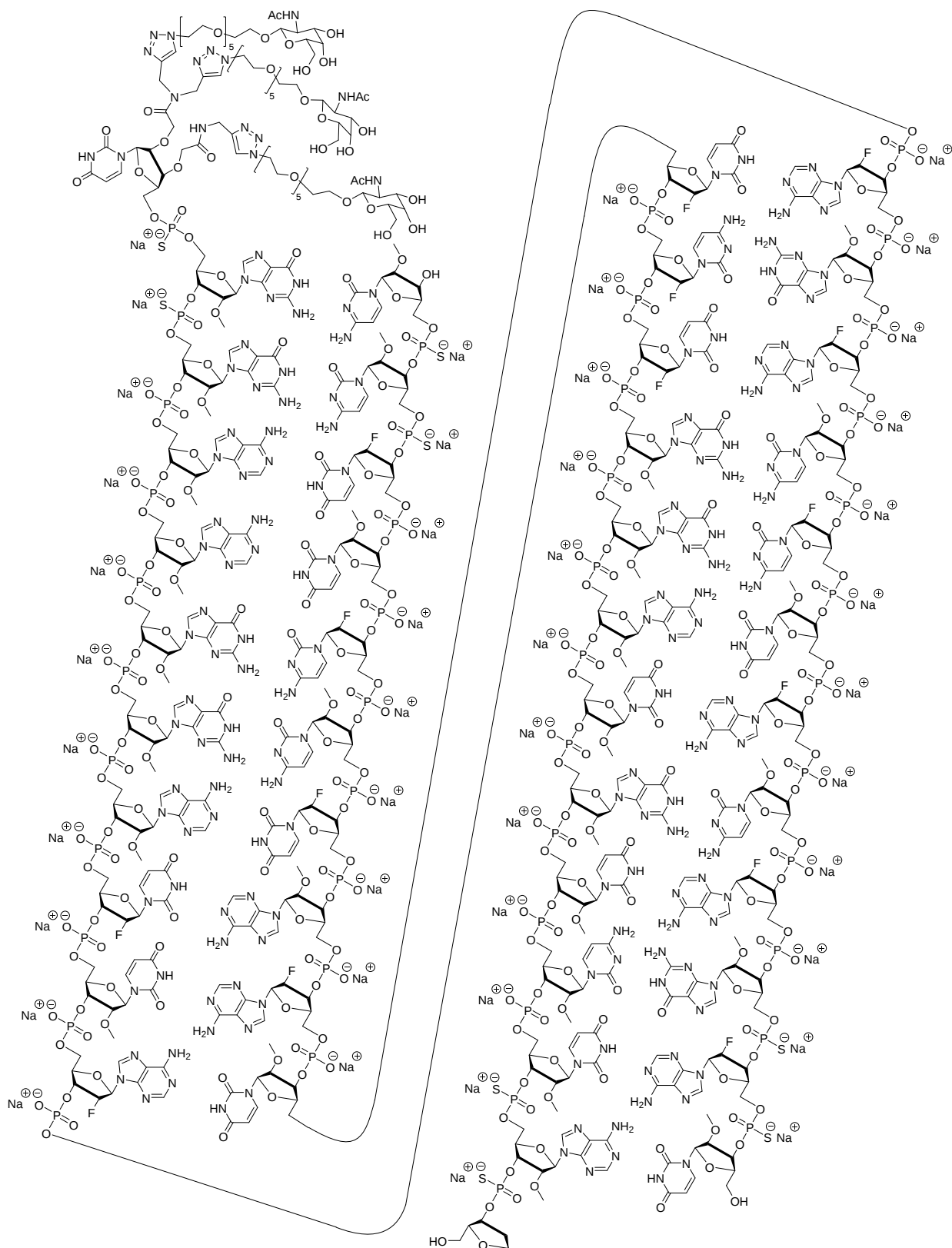
65. Un compuesto según la siguiente estructura química:



o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

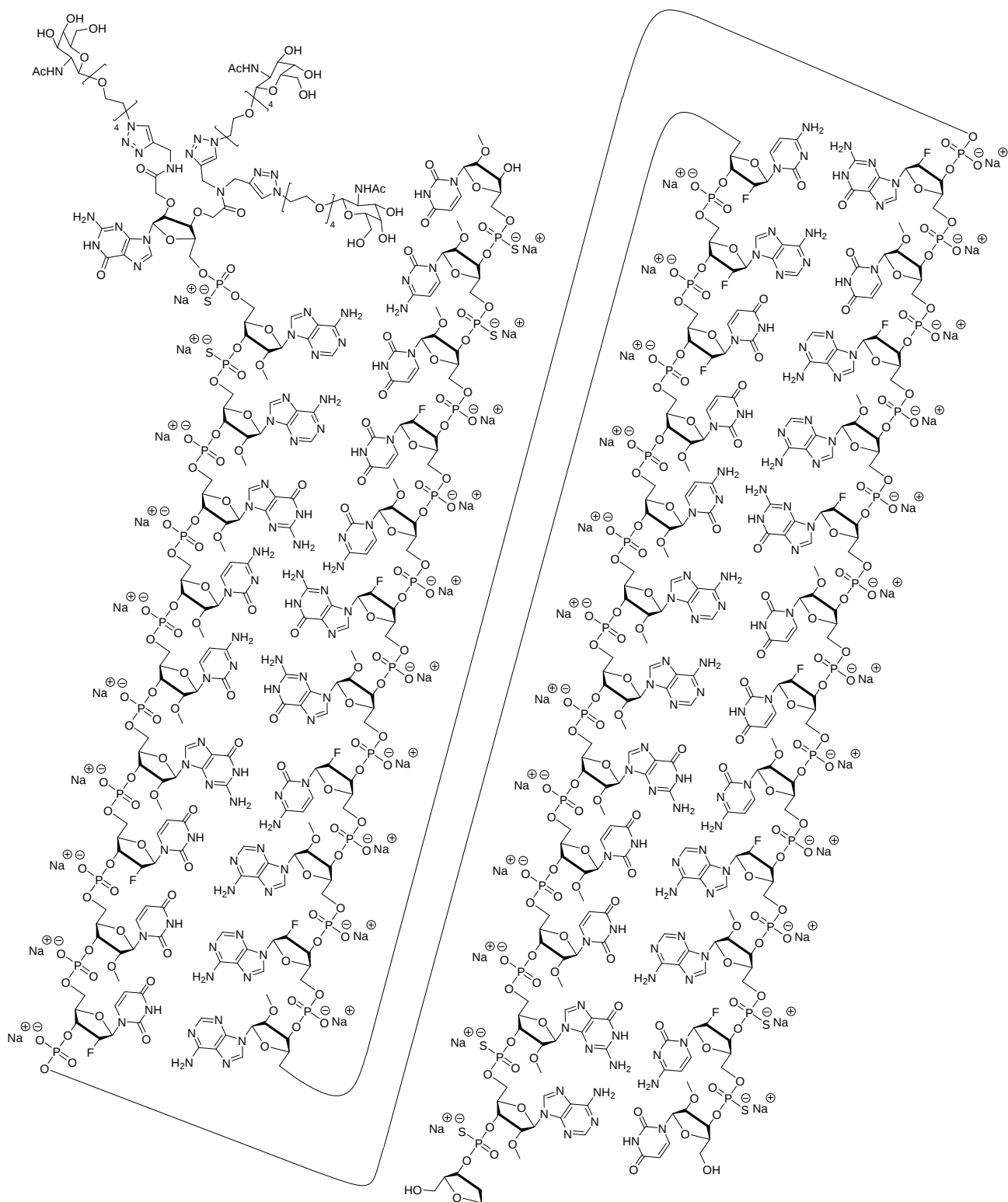
66. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 62 a 65, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

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



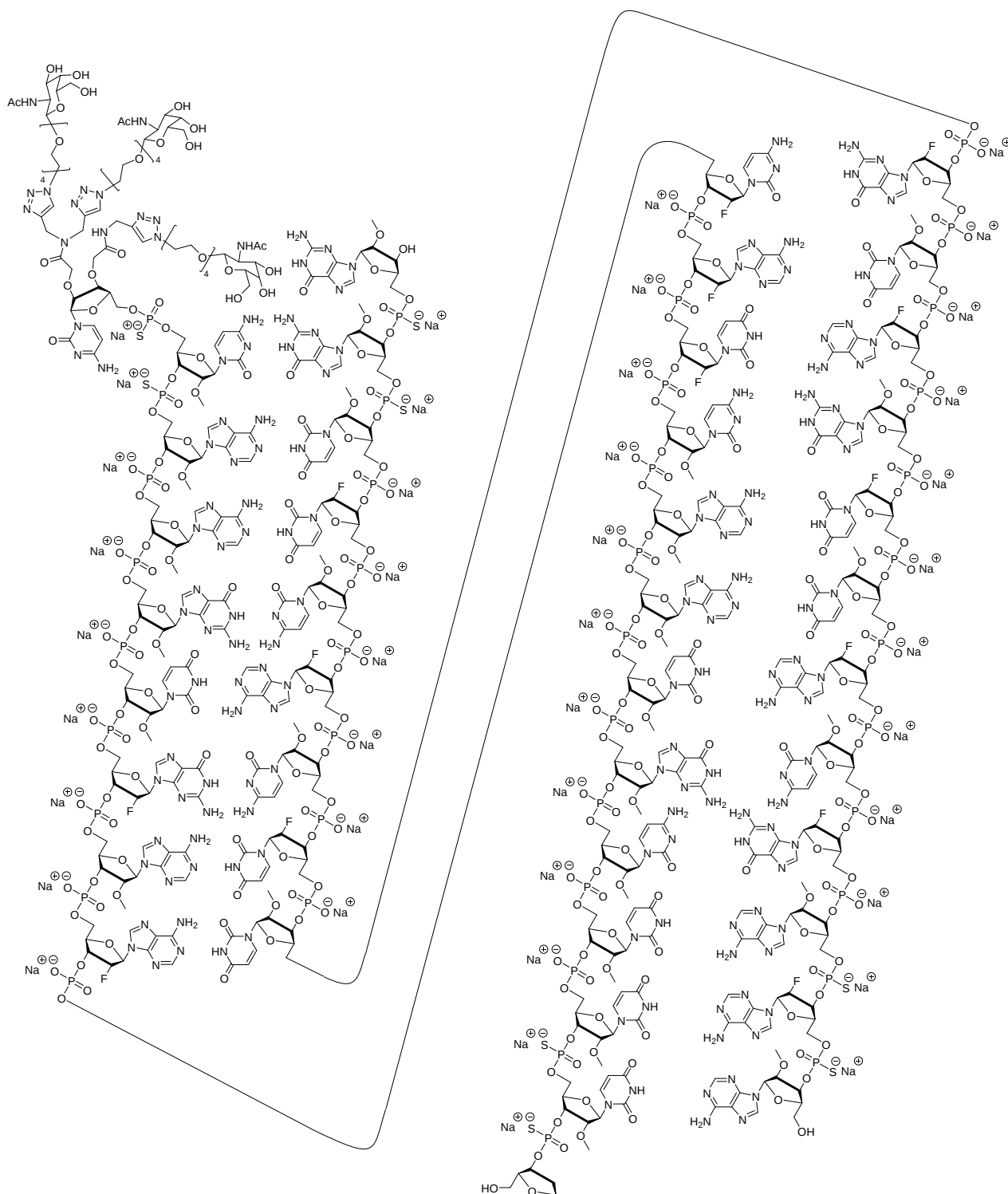
o un estereoisómero de este.

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:

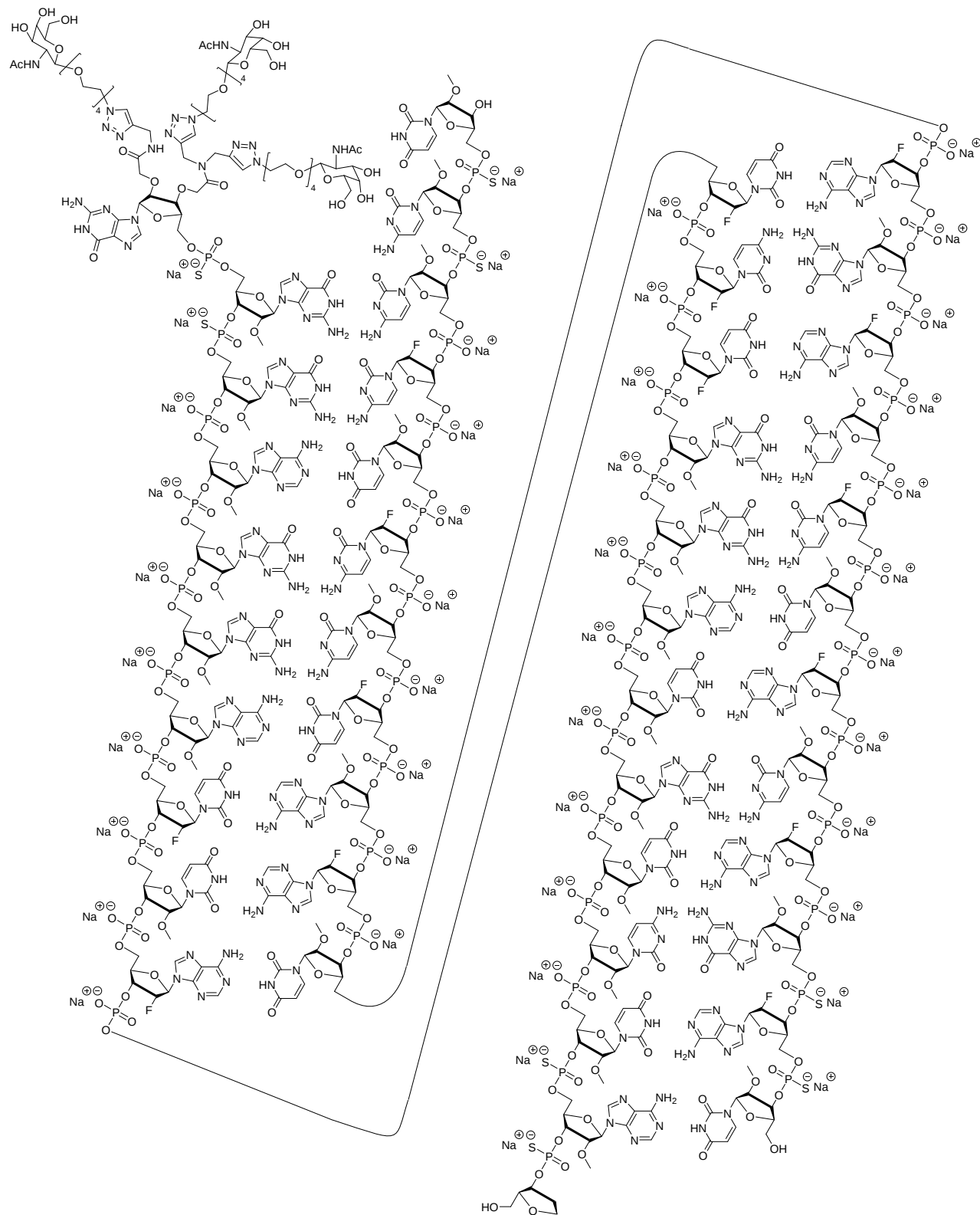


o un estereoisómero de este.

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

Mayo 28, 2024

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.