



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2992009 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.06.24
(86)	European Application Nr.	14791187.9
(86)	European Filing Date	2014.05.01
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.09
(30)	Priority	2013.05.01, US, 201361818442 P 2013.05.15, US, 201361823826 P 2013.07.08, US, 201361843887 P 2013.08.29, US, 201361871673 P 2013.09.20, US, 201361880790 P 2014.04.08, US, 201461976991 P 2014.04.30, US, 201461986867 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
(73)	Proprietor	Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(72)	Inventor	PRAKASH, Thazha, P., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA SETH, Punit, P., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA SWAYZE, Eric, E., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA GRAHAM, Mark, J., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING APOLIPOPROTEIN (A) EXPRESSION
(56)	References Cited:	WO-A2-2009/073809 WO-A2-2013/177468 US-A1- 2011 039 910 US-A1- 2009 326 040 US-A1- 2011 201 798 WO-A2-2005/000201 MAKINO, N ET AL.: 'Intravenous Injection With Intravenous Injection With Antisense Oligodeoxynucleotides Against Angiotensinogen Decreases Blood Pressure In Spontaneously Hypertensive Rats.' HYPERTENSION. vol. 31, 1998, pages 1166 - 1170, XP002336133

MAIER, MA ET AL.: 'Synthesis Of Antisense Oligonucleotides Conjugated To A Multivalent Carbohydrate Cluster For Cellular Targeting.' BIOCONJUGATE CHEM. vol. 14, 03 December 2002, pages 18 - 29, XP002510288

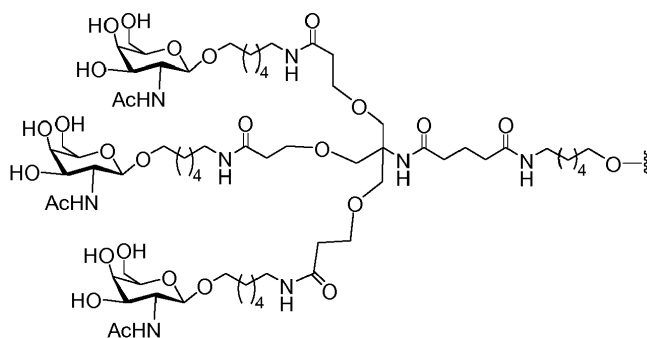
AKINC, A ET AL.: 'Targeted Delivery Of RNAi Therapeutics With Endogenous And Exogenous Ligand-Based Mechanisms.' MOLECULAR THERAPY. vol. 18, no. 7, 11 May 2010, pages 1357 - 1364, XP055016290

KANASTY, R ET AL.: 'Delivery Materials For siRNA Therapeutics.' NATURE MATERIALS. vol. 12, 23 October 2013, pages 967 - 977, XP055181421

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid og en konjugatgruppe, hvori det modifiserte oligonukleotidet består av 20 forbundne nukleosider og har en nukleobasesekvens omfattende 20 sammenhengende nukleobaser komplementære med en lik lengdedel av nukleobasene 3901 til 3920 ifølge SEQ ID NO: 1, hvori nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet er 100 % komplementær med SEQ ID NO: 1; og hvori konjugatgruppen omfatter:



10

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori:

- (i) det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst ett modifisert sukker, eventuelt hvori: (a) minst ett modifisert sukker er et bisyklisk sukker, eventuelt et begrenset etyl eller et sukker omfattende en 4'-(CH₂)_n-O-2'-bro, hvori n er 1 eller 2, eller (b) minst ett modifisert sukker omfatter et 2'-O-metoksyetyl, eller er et 3'-fluor-HNA,
- (ii) minst ett nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, eventuelt hvori den modifiserte nukleobasen er et 5-metylcytosin og/eller
- (iii) hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er valgt fra en fosfodiesterinternukleosidbinding og en fosfortioatinternukleosidbinding, eventuelt hvori det modifiserte oligonukleotidet omfatter: (a) minst 5-fosfodiesterinternukleosidbindinger eller (b) minst 2 fosfortioatinternukleosidbindinger.

15

20

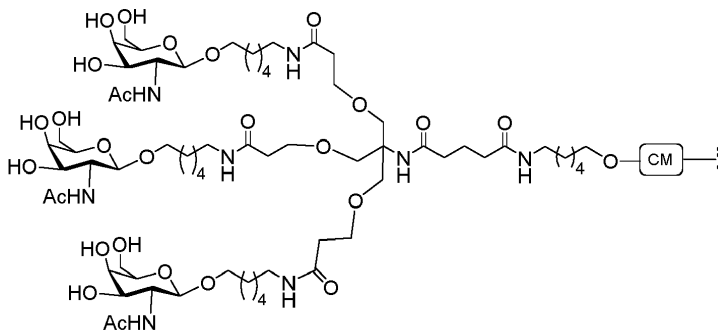
3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det modifiserte oligonukleotidet er enkeltstrenget.

25

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori konjugatgruppen er bundet til det modifiserte oligonukleotidet ved 5'-enden av det modifiserte oligonukleotidet.

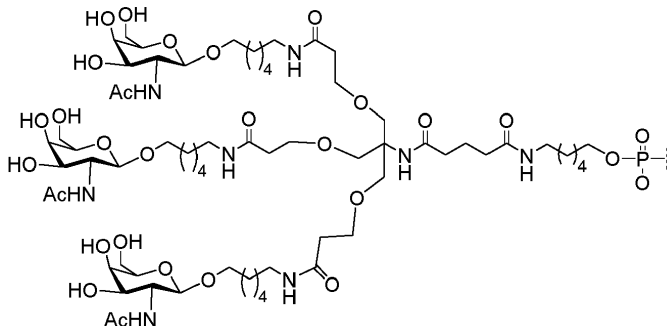
5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori konjugatgruppen er bundet til det modifiserte oligonukleotidet ved 3'-enden av det modifiserte oligonukleotidet.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori konjugatgruppen omfatter:



hvor den spaltbare delen (CM) er en binding eller gruppe som er i stand til å deles under fysiologiske forhold.

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori konjugatgruppen omfatter:



8. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

et mellomromsegment som består av forbundne deoksynukleosider;

et 5'-vingesegment som består av forbundne nukleosider;

et 3'-vingesegment som består av forbundne nukleosider;

hvor mellomromsegmentet er posisjonert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet og hvori hvert nukleosid til hvert vingesegment omfatter et modifisert sukker.

9. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori det modifiserte oligonukleotidet omfatter:

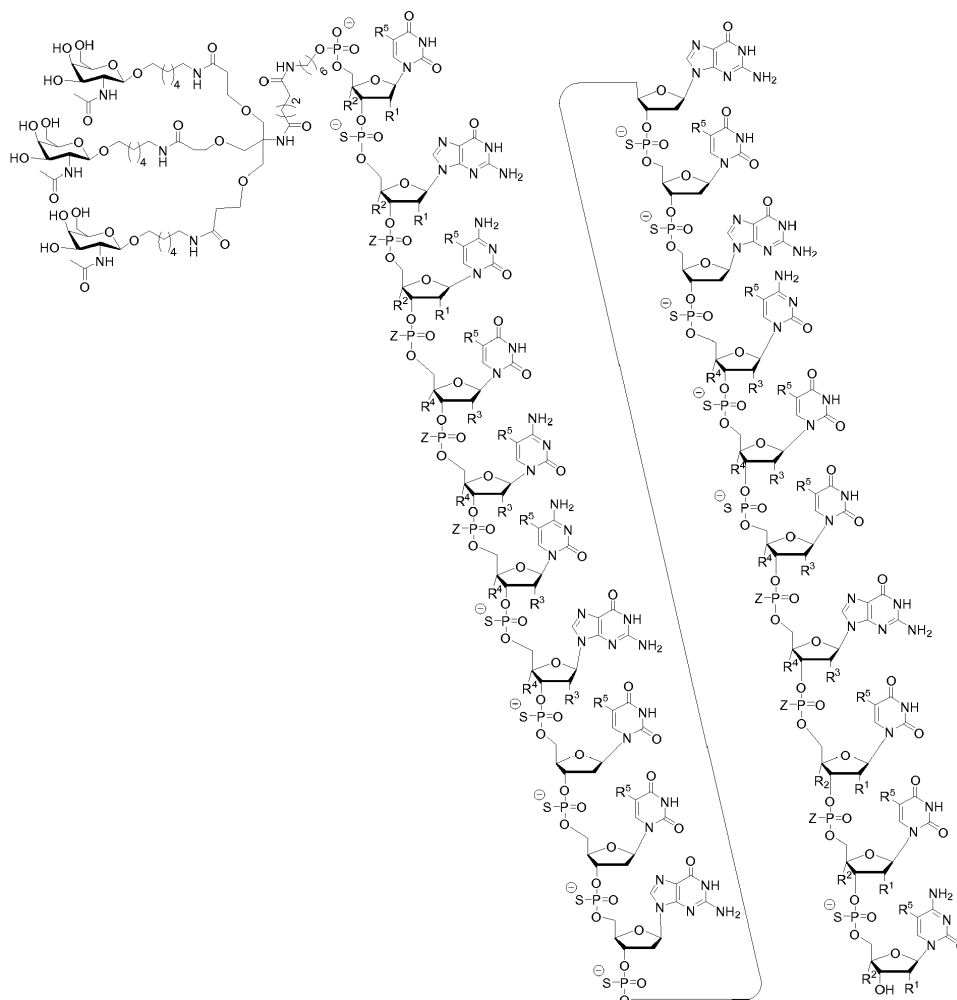
et mellomromsegment som består av ti forbundne deoksynukleosider;

et 5'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;

et 3'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;

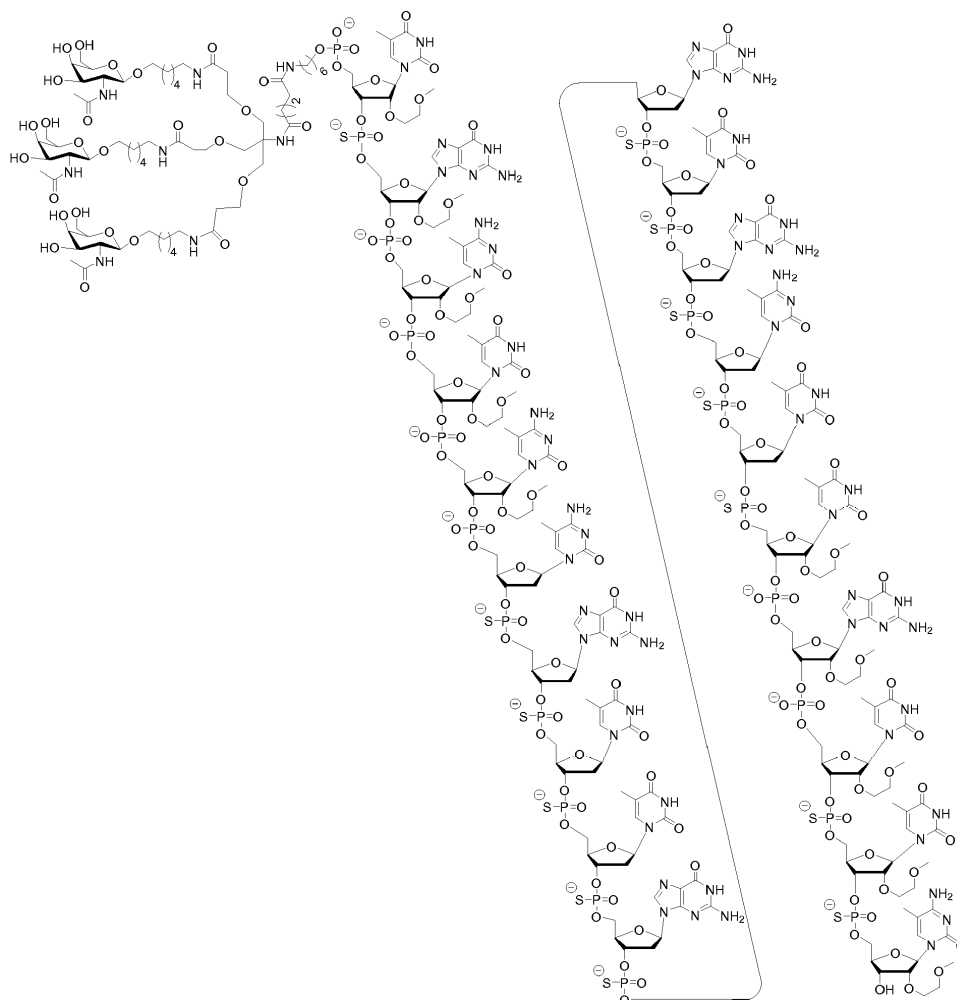
hvor i mellomromsegmentet er posisjonert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet; hvor i hvert nukleosid til hvert vingesegment omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker, og hvor i hver cytosinrest er et 5-metylcytosin.

- 5 10. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor i det modifiserte oligonukleotidet består av 20 forbundne nukleosider og har nukleobasesekvensen ifølge SEQ ID NO: 58, og hvor i det modifiserte oligonukleotidet omfatter:
- et mellomromsegment som består av ti forbundne deoksynukleosider;
- et 5'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;
- 10 et 3'-vingesegment som består av fem forbundne nukleosider;
- hvor i mellomromsegmentet er posisjonert mellom 5'-vingesegmentet og 3'-vingesegmentet; hvor i hvert nukleosid til hvert vingesegment omfatter et 2'-O-metoksyetylsukker, hvor i minst én internukleosidbinding er en fosfortioatbinding og hvor i hver cytosinrest er et 5-metylcytosin.
- 15
11. Forbindelsen ifølge krav 1, som har formelen:



- hvor enten R^1 er $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (MOE) og R^2 er H; eller R^1 og R^2 sammen danner en bro, hvori R^1 er $-\text{O}-$ og R^2 er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ og R^1 og R^2 er direkte forbundet
- 5 slik at den resulterende broen er valgt fra: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ og $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
- og for hvert par av R^3 og R^4 på den samme ringen, uavhengig av hverandre, er enten R^3 valgt fra H og $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ og R^4 er H; eller R^3 og R^4 sammen danner en bro, hvori R^3 er $-\text{O}-$ og R^4 er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ og R^3 og R^4 er direkte forbundet slik at den resulterende broen er valgt fra: $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ og $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
- 10 og R^5 er valgt fra H og $-\text{CH}_3$;
- og Z er valgt fra S^- og O^- .

12. Forbindelsen ifølge krav 1, som har formelen:



13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori forbindelsen er i en saltform, eventuelt hvori forbindelsen er i form av et natriumsalt og/eller kaliumsalt.

5

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13 og et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, eller en sammensetning ifølge krav 14, for anvendelse i behandling, forebygging eller bremsing av progresjon av en sykdom relatert til forhøyet apo(a) og/eller forhøyet Lp(a).

10

16. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori sykdommen er en inflammatorisk, kardiovaskulær eller metabolsk sykdom, forstyrrelse eller tilstand.

15

17. Forbindelsen eller sammensetningen for anvendelse ifølge krav 15, hvori sygdommen er aortastenose eller angina.