



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3030658 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 48/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.28
(86)	European Application Nr.	14834532.5
(86)	European Filing Date	2014.08.11
(87)	The European Application's Publication Date	2016.06.15
(30)	Priority	2013.08.09, US, 201361864439 P 2013.10.10, US, 201361889337 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	PANDEY, Sanjay, K., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA MACLEOD, Robert, A., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA SWAYZE, Eric, E., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA BENNETT, C., Frank, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOUNDS AND METHODS FOR MODULATION OF DYSTROPHIA MYOTONICA- PROTEIN KINASE (DMPK) EXPRESSION
(56)	References Cited:	WO-A2-2012/012443 US-A- 5 552 282

NORONHA DE C.M.C. ET AL.: "Amplimers with 3'-terminal phosphorothioate linkages resist degradation by Vent polymerase and reduce Taq polymerase mispriming", PCR METHODS & APPLICATIONS, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, US, vol. 2, no. 2, 1 November 1992 (1992-11-01), pages 131-136, XP000600686, ISSN: 1054-9803

LEBEDEV Y. ET AL.: "Oligonucleotides containing 2-aminoadenine and 5-methylcytosine are more effective as primers for PCR amplification than their nonmodified counterparts", GENETIC ANALYSIS: BIOMOLECULAR ENGINEERING, vol. 13, no. 1, May 1996 (1996-05), pages 15-21, XP002766875,

BALLANTYNE K.N. ET AL.: "Locked nucleic acids in PCR primers increase sensitivity and performance", GENOMICS, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, US, vol. 91, no. 3, 14 February 2008 (2008-02-14), pages 301-305, XP022482717, ISSN: 0888-7543, DOI: 10.1016/J.YGENO.2007.10.016

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 bestående av 10-30 bundne nukleosider og som har en nukleobasesekvens omfattende en del på minst 8 sammenhengende nukleobaser som er 100% komplementær til en lik lengdedel
5 av nukleobaser 1343-1368 av SEQ ID NO: 1 og/eller nukleobaser 8603-8619 av SEQ ID NO: 2, hvor nukleobase-sekvensen av det modifiserte oligonukleotid er minst 90% komplementært til SEQ ID NO: 2 som målt over hele det modifiserte oligonukleotid og hvor forbindelsen er i stand til å inhibere DMPK-ekspresjon.
- 10 2. Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid bestående av 10-30 bundne nukleosider hvor det modifiserte oligonukleotid har en nukleobase-sekvens omfattende en del på minst 8 sammenhengende nukleobaser ifølge en hvilken som helst av SEQ ID NO: 30, 25, 26, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 378, 379, 380, 381, 382, 383 og 384, hvor nukleobase-sekvensen av det modifiserte oligonukleotid er
15 minst 90% komplementær til SEQ ID NO: 1 og/eller SEQ ID NO: 2 som målt over hele av det modifiserte oligonukleotid og hvor forbindelsen er i stand til å inhibere DMPK-ekspresjon.
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotidet
20 er et enkeltkjedet oligonukleotid.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor minst et nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, hvor eventuelt den modifiserte nukleobase er et 5-metylcytosin.
25
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4, hvor minst en internukleosid-binding er en modifisert internukleosid-binding, hvor eventuelt hver internukleosid-binding er en fosfortioat internukleosid-binding.
- 30 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, hvor minst et nukleosid omfatter et modifisert sukker.
7. Forbindelse ifølge krav 6, hvor minst to nukleosider omfatter et modifisert sukker, hvor eventuelt hvert av de modifiserte sukkere har samme modifikasjon
35 eller minst et av de modifiserte sukkere har en forskjellig modifisering.

8. Forbindelse ifølge krav 6 eller krav 7, hvor det modifiserte sukkeret er et bicyklisk sukker, hvor eventuelt det bicykliske sukker er valgt fra blant cEt, LNA, α -L-LNA, ENA og 2'tio-LNA.
- 5 9. Forbindelse ifølge krav 6, hvor det minst ene nukleosid omfattende et modifisert sukker er et 2'-substituert nukleosid, hvor eventuelt det 2'-substituerte nukleosid er valgt fra blant 2'-OCH₃, 2'-F og 2'-O-metoksyetyl.
- 10 10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 9, hvor
- 10 (a) det modifiserte oligonukleotid omfatter:
- i. et gap-segment bestående av bundne deoksynukleosider;
 - ii. et 5' vingeselement bestående av bundne nukleosider;
 - iii, et 3' vingeselement bestående av bundne nukleosider;
 - iv. hvor gap-segmentet er plassert mellom 5' vingeselementet og 3'
- 15 vingeselementet og hvor hvert nukleosid av hvert vingeselement omfatter et modifisert sukker og/eller
- (b) det modifiserte oligonukleotid består av 16, 17, 18, 19 eller 20 bundne nukleosider.
11. Modifisert oligonukleotid som har en nukleobase-sekvens som angitt i SEQ
- 20 ID NO: 30, hvor det modifiserte oligonukleotid består av 16 bundne nukleosider og omfatter:
- a. et gap-segment bestående av åtte bundne deoksynukleosider;
 - b. et 5' vingeselement bestående av fire bundne nukleosider og som har et E-E-K-K 5' vingemotiv;
 - 25 c. et 3' vingeselement bestående av fire bundne nukleosider og som har et K-K-E-E 3' vingemotiv;
 - d. hvor gap-segmentet er plassert mellom 5' vingeselementet og 3' vingeselementet;
 - e. hvor hver E representerer 2'-O-metoksyetyl sukker og hver K representerer
 - 30 et cEt sukker;
 - f. hvor hver internukleosid-binding er en fosfortioat internukleosid-binding og
 - g. hvor hvert cytosin-residuum er et 5-metyl-cytosin.
12. Forbindelse ifølge krav 2, hvor
- (a) forbindelsen har en nukleobase-sekvens som angitt i SEQ ID NO: 25, hvor

det modifiserte oligonukleotid består av 20 bundne nukleosider og omfatter:

- v. et gap-segment bestående av ti bundne deoksynukleosider;
- vi. et 5' vingeselement bestående av fem bundne nukleosider;
- vii. et 3' vingeselement bestående av fem bundne nukleosider;
- 5 viii. hvor gap-segmentet er plassert mellom 5' vingeselementet og 3' vingeselementet;
- ix. hvor hvert nukleosid av hvert vingeselement omfatter et 2'-O-metoksyetyl-sukker;
- x. hvor hver internukleosidbinding er en fosfortioat internukleosid-
- 10 binding og
- xi. Hvor hvert cytosinresiduum er en 5-metylcytosin eller

(b) forbindelsen har en nukleobase-sekvens som angitt i SEQ ID NO: 26, hvor det modifiserte oligonukleotid består av 16 bundne nukleosider og omfatter:

- i. et gap-segment bestående av åtte bundne deoksynukleosider;
- 15 ii. et 5' vingeselement bestående av fire bundne nukleosider og som har et E-E-K-K 5'-vinge-motiv;
- iii. et 3' vingeselement bestående av fire bundne nukleosider og som har et E-E-K-K 3'-vinge-motiv;
- iv. hvor gap-segmentet er plassert mellom 5' vingeselementet og 3'
- 20 vingeselementet;
- v. hvor hver E representerer 2'-O-metoksyetyl-sukker og hver K representerer et cEt-sukker;
- vi. hvor hver internukleosid-binding er en fosfortioat internukleosid-binding og
- 25 vii. Hvor hvert cytosin-residuum er et 5-metylcytosin.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12, hvor forbindelsen er en konjugert forbindelse.

14. Sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av
30 kravene 1 – 12 eller et salt derav og et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel eller fortynningsmiddel.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 eller
sammensetning ifølge krav 14 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling
35 av type 1 myotonisk dystrofi i et dyr.