



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3137091 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 21/00 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.02.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.02
(86)	European Application Nr.	15786489.3
(86)	European Filing Date	2015.05.01
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.08
(30)	Priority	2014.05.01, US, 201461987478 P 2014.10.01, US, 201462058629 P 2014.12.05, US, 201462088459 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
(73)	Proprietor	Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA
(72)	Inventor	PRAKASH, Thazha P., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA SETH, Punit P., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA SWAYZE, Eric E., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA FREIER, Susan M., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA BUI, Huynh-Hoa, 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	CONJUGATES OF MODIFIED ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES AND THEIR USE FOR MODULATING PKK EXPRESSION
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/033230 WO-A1-2013/003808 Kallanthottathil Rajeev: "Conjugation Strategies for In Vivo siRNA Delivery", 8TH ANNUAL MEETING OF THE OLIGONUCLEOTIDE THERAPEUTICS SOCIETY, 29 October 2012 (2012- 10-29), 29 October 2012 (2012-10-29), pages 1-30, XP055426135, Boston, United States Retrieved from the Internet: URL: http://www.alnylam.com/web/assets/ALNY_OTC-Conjugate-Oct2012.pdf [retrieved on 2017-11-17] GALLO, M ET AL.: 'Design and Applications of Modified Oligonucleotides.' BRAZ J MED BIOL RES. vol. 36, no. 2, 29 January 2003, pages 143 - 151, XP002977843 BHATTACHARJEE G ET AL: "Inhibition of Vascular Permeability by Antisense-Mediated

Inhibition of Plasma Kallikrein and Coagulation Factor 12", NUCLEIC ACID THERAPEUTICS, MARY ANN LIEBERT, INC. PUBLISHERS, US, vol. 23, no. 3, 1 June 2013 (2013-06-01), pages 175-187, XP002731782, ISSN: 2159-3337, DOI: 10.1089/NAT.2013.0417 [retrieved on 2013-04-12]

DIAS, N ET AL.: 'Antisense Oligonucleotides: Basic Concepts And Mechanisms.' MOL CANCER

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, hvor det modifiserte oligonukleotid består av 20 sammenbundne nukleosider og har nukleobasesekvensen av SEQ ID NO: 570 og hvor konjugatgruppen er kovalent bundet til det modifiserte oligonukleotid ved 5' ende av det modifiserte oligonukleotid.
5
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen består av det modifiserte oligonukleotid og konjugatgruppen og hvor det modifiserte oligonukleotid er enkeltkjedet.
10
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor minst en internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotid er en modifisert internukleosidbinding, eventuelt hvor den minst ene modifiserte internukleosidbinding er en fosforotioat internukleosidbinding.
15
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor:
 - a) det modifiserte oligonukleotid omfatter minst en, minst to, minst tre, minst fire, minst fem, minst seks eller minst syv fosfodiester internukleosidbindinger og/eller
20
 - b) hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotid er valgt fra en fosfodiester internukleosidbinding og en fosforotioat internukleosidbinding.
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4, hvor minst et nukleosid av det modifiserte oligonukleotid omfatter en modifisert nukleobase, eventuelt hvor den minst ene modifiserte nukleobase er et 5-metylcytosin.
25
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, hvor minst et nukleosid av det modifiserte oligonukleotid omfatter minst et modifisert sukker.
7. Forbindelse ifølge krav 6, hvor minst et nukleosid av det modifiserte oligonukleotid omfatter et 2' modifisert sukker, et bicyklisk sukker eller et sukkersurrogat, eventuelt hvor det 2' modifiserte sukker er et 2'-O-metoksyetyl modifisert sukker eller et 2'-O-metyl modifisert sukker og eventuelt hvor det bicykliske sukker er et begrenset etyl eller et LNA og eventuelt hvor sukkersurrogatet er THP eller en 3'-fluor-HNA.
30
35

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 7, hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter:

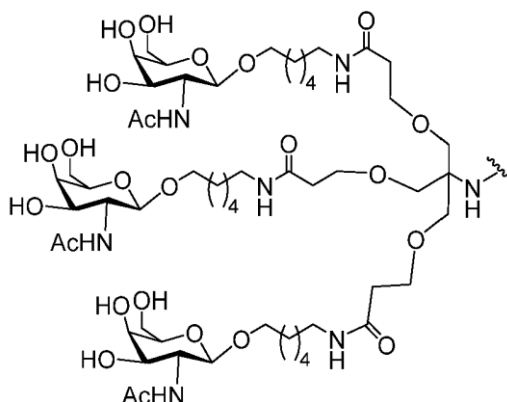
et gapsegment bestående av 10 bundne deoksynukleosider;

hvor gapsegmentet er plassert mellom 5' vingeselementet og 3' vingeselementet og

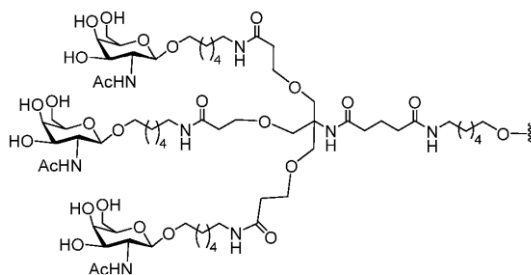
5 hvor hver nukleosid av hvert vingeselement omfatter et modifisert sukker.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 8, hvor konjugatgruppen omfatter minst et N-acetylgalaktosamin ((GalNAc).

10 10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 8, hvor konjugatgruppen omfatter et cellemålrettende element, eventuelt hvor det cellemålrettende element har den følgende struktur:

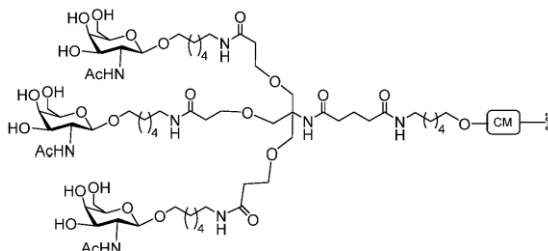


11 11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 10, hvor konjugatgruppen omfatter:

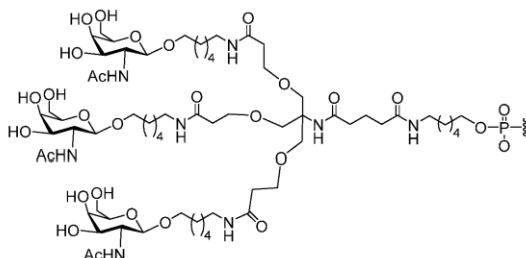


12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11, hvor konjugatgruppen omfatter et spaltbart element, hvor det spaltbare element er en binding eller en gruppe som er i stand til å bli spaltet under fysiologiske tilstander, eventuelt hvor konjugatgruppen omfatter:

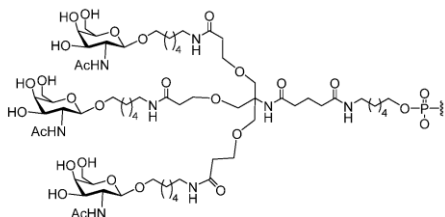
20



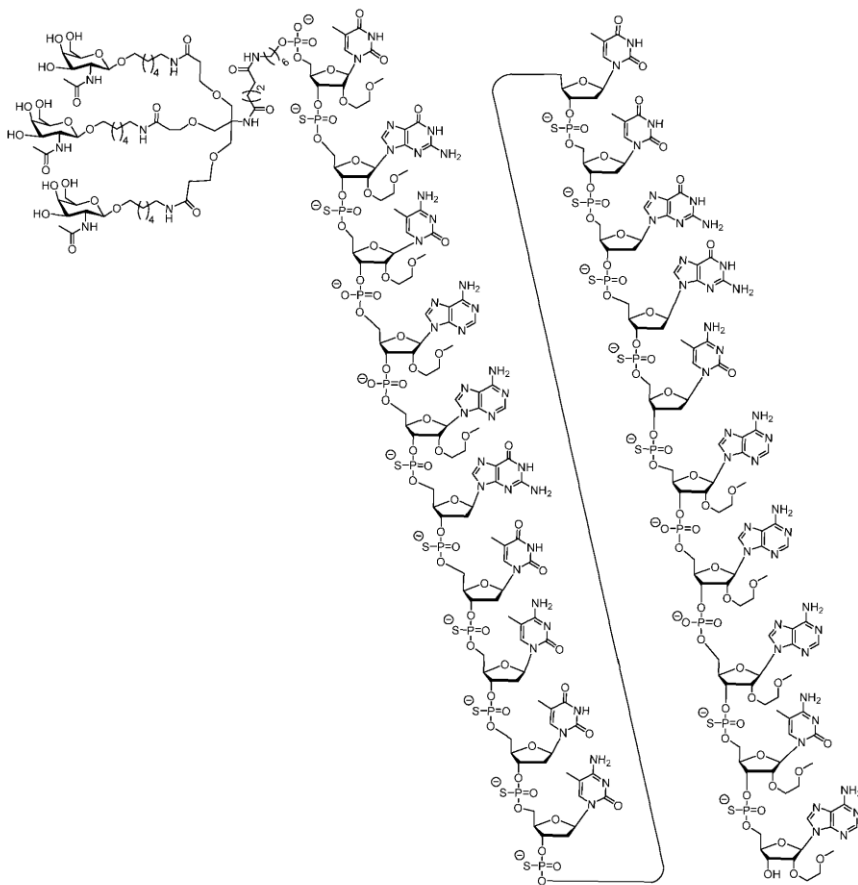
hvor (CM) er det spaltbare element, for eksempel hvor konjugatgruppen omfatter:



13. Forbindelse ifølge krav 1 omfattende et modifisert oligonukleotid og en
 5 konjugatgruppe, hvor det modifiserte oligonukleotid er en gapmer bestående av et
 5' vingeselement, et sentralt gapsegment og et 3' vingeselement, hvor:
 5' vingeselementet består av fem 2'-O-metoksyetyl-nukleosider
 det sentrale gapsegment består av ti β -D-deoksyribonukleosider og
 3' vingeselementet består av fem 2'-O-metoksyetyl-nukleosider,
 10 hvor det modifiserte oligonukleotid har nukleobasesekvensen
 5'-TGCAAGTCTCTTGGCAAACA-3' (SEQ ID NO: 570), hvor hvert cytosin er et 5-
 metylcytosin, hvor internukleosidbindingene av det modifiserte oligonukleotid er
 ssoossssssssssooss fra 5' til 3', hvor hver s er en fosforotioat-binding og hver o er
 en fosfodiester-binding, hvor konjugatgruppen er bundet til det modifiserte
 15 oligonukleotid ved 5'-enden av det modifiserte oligonukleotid og hvor
 konjugatgruppen har den følgende kjemiske struktur:

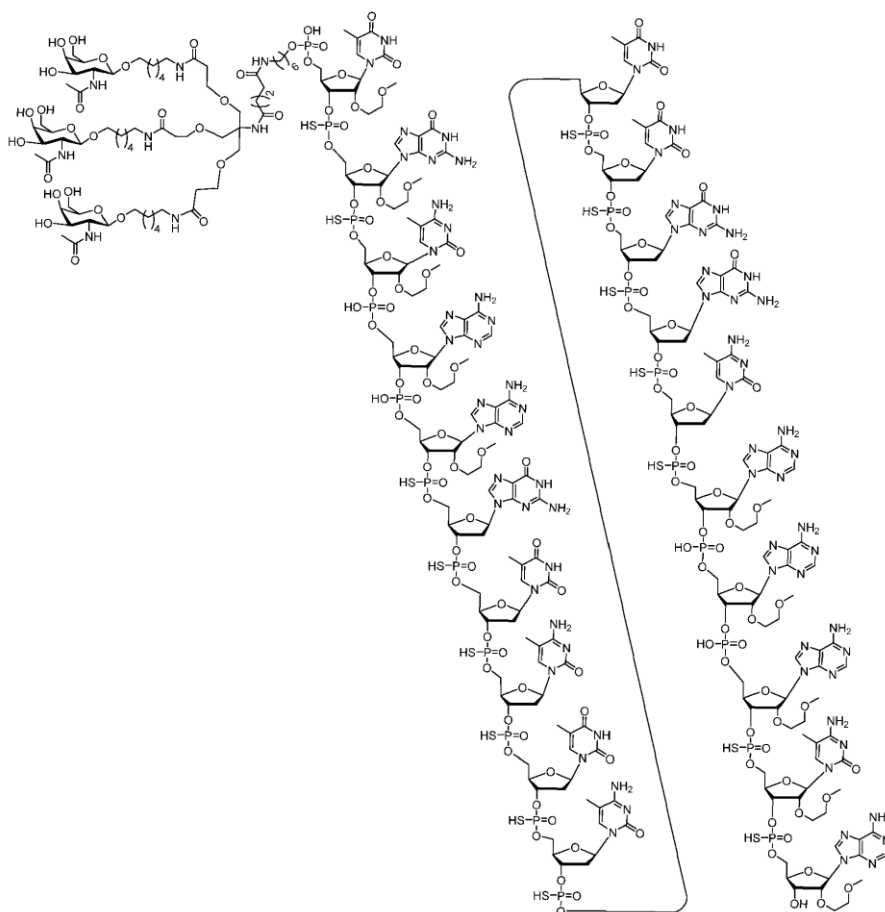


14. Salt av en forbindelse ifølge krav 1,
 hvor anionet av saltet har den følgende kjemiske struktur:



(SEQ ID NO: 570).

15. Forbindelse ifølge krav 1 i henhold til den følgende kemiske struktur:



(SEQ ID NO: 570) eller et salt derav.

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende eller bestående i hovedsak av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 og 15 eller et salt av forbindelsen ifølge krav 14 samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel eller fortynningsmiddel, hvor eventuelt det farmasøytisk akseptable fortynningsmiddel er fosfatbufret saline (PBS).

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 og 15, saltet av en forbindelse ifølge krav 14 eller den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 16 for anvendelse ved behandling av:

- a) en tromboembolisk sykdom;
- b) en inflammatorisk sykdom eller
- c) ødem, eventuelt hvor ødemet er arvelig angioødem, angioødem av øyelokkene, makulært ødem, okulært ødem eller cerebralt ødem.