



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3211082 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.02.17
(86)	European Application Nr.	17153724.4
(86)	European Filing Date	2012.04.25
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.30
(30)	Priority	2011.04.25, US, 201161478767 P 2011.12.01, US, 201161565779 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	Sanofi, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
(72)	Inventor	BHAT, Balkrishen, 3545 Johns Hopkins Court, San Diego, CA 92121, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	MICRORNA COMPOUNDS AND METHODS FOR MODULATING MIR-21 ACTIVITY
(56)	References Cited:	WO-A2-2009/043353 WO-A1-2010/144485 WO-A2-2007/027894 WO-A2-2009/058907 WO-A1-2009/106367 EP-A2- 2 261 333 WO-A1-2010/099161 WO-A2-2005/013901

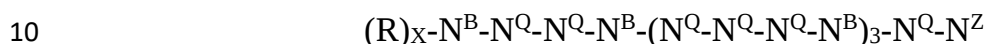
G. LIU ET AL: "miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis", JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 207, no. 8, 2 August 2010 (2010-08-02), pages 1589-1597, XP055031311, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/jem.20100035
CHAN J A ET AL: "MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 65, no. 14, 15 July 2005 (2005-07-15) , pages 6029-6033, XP002457479, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0137

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 som er komplementært til
 5 miR-21 (SEKV. ID NR.: 1), hvor det modifiserte oligonukleotidet:

a) består av 16 til 22 sammenbundne nukleosider, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst 16 sammenhengende nukleosider med følgende nukleosidmønster I i 5' til 3'-orienteringen:



hvor hver R, uavhengig, er et ikke-bisyklisk nukleosid; X er fra 1 til 4;

hver N^B , uavhengig, er et bisyklisk nukleosid;

hver N^Q , uavhengig, er et ikke-bisyklisk nukleosid; og

15 N^Z er et modifisert nukleosid, og hvor

(i) hvert bisykliske nukleosid omfatter en ikke-metylert nukleobase, eller

(ii) ikke flere enn to ikke-bisykliske nukleosider er 2'-O-metoksyetyl-nukleosider og hvert andre ikke-bisykliske nukleosid er et β -D-deoksyribonukleosid; eller

20 b) består av 16 til 19 sammenbundne nukleosider, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst 16 sammenhengende nukleosider med følgende nukleosidmønster II i 5' til 3'-orienteringen:



hvor N^M , uavhengig, er et modifisert nukleosid som ikke er et bisyklisk
 25 nukleosid;

hver N^B , uavhengig, er et bisyklisk nukleosid;

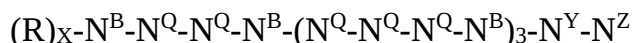
hver N^Q , uavhengig, er et ikke-bisyklisk nukleosid; og

N^Z er et modifisert nukleosid, og hvor

(i) hvert bisykliske nukleosid omfatter en ikke-metylert nukleobase, eller

(ii) ikke flere enn to ikke-bisykliske nukleosider er 2'-O-metoksyetyl-nukleosider og hvert andre ikke-bisykliske nukleosid er et β -D-deoksyribonukleosid; eller

c) består av 16 til 19 sammenbundne nukleosider, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst 16 sammenhengende nukleosider med følgende nukleosidmønster III i 5' til 3'-orienteringen:



10 hvor hver R er et ikke-bisyklisk nukleosid; X er fra 1 til 4;
hver N^B er et bisyklisk nukleosid;
hver N^Q er et ikke-bisyklisk nukleosid;
 N^Y er et modifisert nukleosid eller et umodifisert nukleosid; og
 N^Z er et modifisert nukleosid, og hvor

15 (i) hvert bisykliske nukleosid omfatter en ikke-metylert nukleobase, eller
(ii) ikke flere enn to ikke-bisykliske nukleosider er 2'-O-metoksyetyl-nukleosider og hvert andre ikke-bisykliske nukleosid er et β -D-deoksyribonukleosid; eller

d) består av 16 til 19 sammenbundne nukleosider, og hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst 16 sammenhengende nukleosider med følgende nukleosidmønster IV i 5' til 3'-orienteringen:



25 hvor N^M er et modifisert nukleosid som ikke er et bisyklisk nukleosid;
hver N^B er et bisyklisk nukleosid;
hver N^Q er et ikke-bisyklisk nukleosid;
 N^Y er et modifisert nukleosid eller et umodifisert nukleosid; og
 N^Z er et modifisert nukleosid, og hvor

30 (i) hvert bisykliske nukleosid omfatter en ikke-metylert nukleobase, eller

(ii) ikke flere enn to ikke-bisykliske nukleosider er 2'-O-metoksyetyl-nukleosider og hver andre ikke-bisykliske nukleosid er et β -D-deoksyribonukleosid.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst
5 17, minst 18, minst 19, minst 20, minst 21 eller 22 sammenhengende nukleosider med nukleosidmønster I, II, III eller IV.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor nukleobase-sekvensen til det
modifiserte oligonukleotidet er minst 90% komplementær, er minst 95%
10 komplementær eller er 100% komplementær til nukleobase-sekvensen til miR-21
(SEKV. ID NR.: 1).

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor hvert
bisykliske nukleosid er uavhengig valgt fra et LNA-nukleosid, et cEt-nukleosid og et
15 ENA-nukleosid.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor hvert ikke-
bisykliske nukleosid er uavhengig valgt fra et β -D-deoksyribonukleosid og et 2'-O-
metoksyetyl-nukleosid.

20

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor minst én cytosin
er en 5-metyl-cytosin, eller hvor hver cytosin er en 5-metylcytosin.

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:
25 a) det modifiserte oligonukleotidet er et modifisert oligonukleotid ifølge krav
1(a), hvor:

i) R består av fire sammenbundne nukleosider $N^{R1}-N^{R2}-N^{R3}-N^{R4}$, hvor
 N^{R1} er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid og hver av $N^{R2}-N^{R3}-N^{R4}$ er et β -D-
deoksyribonukleosid;

30 hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

ii) hver R er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; X er 1;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

5 hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

iii) hver R er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; X er 1;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

hver N^Q er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; og

10 N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

iv) hver R er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; X er 1;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et S-cEt-nukleosid;

15 v) hver R er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; X er 1;

hver N^B er et LNA-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; eller

vi) hver R er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; X er 1;

20 hver N^B er et LNA-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et LNA-nukleosid;

b) det modifiserte oligonukleotidet er et modifisert oligonukleotid ifølge krav

1(b), hvor:

25 i) N^M er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

ii) N^M er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

30 hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

hver N^Q er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; og

N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

iii) N^M er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

5 hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid;

hver N er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et S-cEt-nukleosid;

iv) N^M er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

hver N^B er et LNA nukleosid;

10 hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; eller

v) N^M er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

hver N^B er et LNA-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid; og

15 N^Z er et LNA-nukleosid;

c) det modifiserte oligonukleotidet er et modifisert oligonukleotid ifølge krav

1(c), hvor:

i) hver R er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; X er 1;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

20 hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid;

N^Y er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

ii) hver R er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; X er 1;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

25 hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid;

N^Y er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et S-cEt-nukleosid; eller

iii) hver R er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid; X er 1;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

30 hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid;

N^Y er et S-cEt-nukleosid; og

N^Z er et S-cEt-nukleosid; eller

d) det modifiserte oligonukleotidet er et modifisert oligonukleotid ifølge krav 1(d), hvor:

5 i) N^M er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid;

N^Y er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

10 ii) N^M er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid;

N^Y er et β -D-deoksyribonukleosid; og

N^Z er et S-cEt-nukleosid; eller

15 iii) N^M er et 2'-O-metoksyetyl-nukleosid;

hver N^B er et S-cEt-nukleosid;

hver N^Q er et β -D-deoksyribonukleosid;

N^Y er et S-cEt-nukleosid; og

N^Z er et S-cEt-nukleosid.

20

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

a) det modifiserte oligonukleotidet er et modifisert oligonukleotid ifølge krav

1(a), hvor det modifiserte oligonukleotidet har en struktur valgt fra:

$T_E^{Me}C_EA_EA_EC_SA_ET_CSA_EG_ET_CST_EG_EA_EU_SA_EA_EG_ECSTA_E$, og

25 $T_E^{Me}CAAC_SA_TCSAGTC_S TGAU_SAAGC_STA_E$; eller

b) det modifiserte oligonukleotidet er et modifisert oligonukleotid ifølge krav

1(b), hvor det modifiserte oligonukleotidet har en struktur valgt fra:

$A_EC_SA_ET_CSA_EG_ET_CST_EG_EA_EU_SA_EA_EG_ECSTA_E$,

$A_E^{Me}C_SA_T^{Me}C_SAGT^{Me}C_S TGAT_SAAG^{Me}C_STA_E$,

30 $A_EC_SA_TCSAGTC_S TGAU_SAAGC_STA_S$, og

$A_E^{Me}C_SA_T^{Me}C_SAGT^{Me}C_S TGAT_SAAG^{Me}C_STA_S$;

hvor nukleosider ikke etterfulgt av en senket indeks er β -D-deoksyribonukleosider, nukleosider etterfulgt av en senket indeks "E" er 2'-MOE-nukleosider, nukleosider etterfulgt av en senket indeks "S" er S-cEt-nukleosider og hevet indeks "Me" angir en 5-metylgruppe på nukleosidets base.

5

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det modifiserte oligonukleotidet har nukleobase-sekvensen SEKV. ID NR.: 3 eller hvor det modifiserte oligonukleotidet har nukleobase-sekvensen SEKV. ID NR.: 4, og hvor hver T i sekvensen er uavhengig valgt fra en T og en U.

10

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor minst én internukleosidbinding er en modifisert internukleosidbinding, eller hvor hver internukleosidbinding er en modifisert internukleosidbinding, og hvor den modifiserte internukleosidbindingen eventuelt er en fosfortioat-internukleosidbinding.

15

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående krav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, for bruk i terapi, så som for bruk ved behandling av fibrose.

25

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11 for bruk i en fremgangsmåte ved behandling, forebygging eller forsinkelse av utbrudd av en sykdom knyttet til miR-21, omfattende å administrere forbindelsen eller sammensetningen til et individ som har en sykdom knyttet til miR-21, hvor sykdommen er fibrose, så som en fibrose valgt fra nyrefibrose, lungefibrose, leverfibrose, hjertefibrose, hudfibrose, aldersbetinget fibrose, miltfibrose, skleroderma og fibrose etter transplantasjon.

30

14. Forbindelse eller sammensetning for bruk ifølge krav 13, hvor fibrosen er nyrefibrose.

15. Forbindelse eller sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 13-14, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere minst ett terapeutisk virkende middel valgt fra et antiinflammatorisk middel; et immunsuppressivt middel; et antidiabetikum; digoksin; en vasodilator; en ACE-(Angiotensin II Converting Enzyme)-hemmer, så som en ACE-hemmer valgt fra kaptopril, enalapril, lisinopril, benazepril, kinapril, fosinopril og ramipril; en ARB (Angiotensin II-Reseptor Blocker), så som en ARB-hemmer valgt fra kandesartan, irbesartan, olmesartan, losartan, valsartan, telmisartan og eprosartan; en kalsiumkanalblokker; et isosorbid-dinitrat; et hydralazin; et nitrat; et hydralazin; en betablokker; en natriuretisk peptid; en heparinoid; og en bindevev-vekstfaktorhemmer.

16. Forbindelse eller sammensetning for bruk ifølge ethvert av kravene 13-15, hvor individet er et menneske.