



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3350333 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/67 (2006.01)
A61K 31/7115 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.10.27
(86)	European Application Nr.	16847531.7
(86)	European Filing Date	2016.09.19
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.25
(30)	Priority	2015.09.17, US, 201562220050 P 2016.01.15, US, 201662279466 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	ModernaTX, Inc., 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	BUTORA, Gabor, c/o Moderna Therapeutics Inc.200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA FRALEY, Andrew, W., 81 Wright Street, Arlington, MA 02474, USA MIRACCO, Edward, John, 110 2nd Street Unit 101, Cambridge, MA 02141, USA NELSON, Jennifer, 465 Washington Street 2, Brookline, MA 02446, USA RHODEN-SMITH, Amy, 4 Churchill Lane, Lexington, MA 02421, USA STANTON, Matthew, 307 Galloping Court, Marlton, NJ 08053, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	POLYNUCLEOTIDES CONTAINING A STABILIZING TAIL REGION
------	-------	---

(56) References

Cited:

WO-A2-99/14346

US-A1- 2015 167 017

WO-A1-2013/036748

WO-A2-2015/101414

DE-A1-102006 051 516

WO-A1-2013/103659

US-A1- 2003 170 876

US-A1- 2013 259 923

TOBIAS SANTNER ET AL: "Efficient Access to 3'-Terminal Azide-Modified RNA for Inverse Click-Labeling Patterns", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 25, no. 1, 20 December 2013 (2013-12-20), pages 188-195, XP055574407, US ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc400513z

AFAF H. EL-SAGHEER ET AL: "Click Nucleic Acid Ligation: Applications in Biology and Nanotechnology", ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH., vol. 45, no. 8, 22 March 2012 (2012-03-22) , pages 1258-1267, XP055454304, US ISSN: 0001-4842, DOI: 10.1021/ar200321n

ANUP M JAWALEKAR ET AL: "Oligonucleotide tagging for copper-free click conjugation", MOLECULES: A JOURNAL OF SYNTHETIC ORGANIC AND NATURAL PRODUCT CHEMISTRY, M D P I AG, CH, vol. 18, no. 7, 24 June 2013 (2013-06-24), pages 7346-7363, XP002720935, ISSN: 1420-3049, DOI: 10.3390/MOLECULES18077346

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. Polynukleotid som koder for et polypeptid omfattende strukturen med formel I:

A'-L-B' Formel I

hvor A' omfatter:

- (a) minst én 5'-hettestruktur;
- (b) en 5'-UTR;
- (c) en kodende region; og
- (d) en 3'-UTR;

B' omfatter en 3'-stabiliserende region omfattende 1 til 500 nukleosider, hvor den stabiliserende regionen omfatter minst ett alternativt nukleosid, hvor det alternative nukleosid er invertert tymidin; og

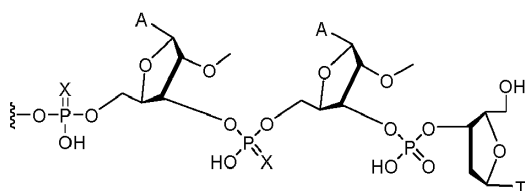
L er en linker.

2. Polynukleotid ifølge krav 1, hvor den stabiliserende regionen omfatter et mangfold av alternative nukleosider, fortrinnsvis

hvor den stabiliserende regionen omfatter minst to forskjellige alternative nukleosider, fortrinnsvis

hvor minst ett alternativt nukleosid er 2'-O-metyladenosin, og minst ett alternativt nukleosid er invertert tymidin, mer foretrukket

hvor den stabiliserende regionen omfatter strukturen:



Formel VI

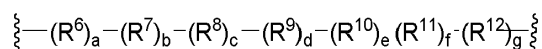
eller et salt derav;

hvor hver X er uavhengig O eller S; og

A representerer adenin og T representerer tymin.

3. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor den stabiliserende regionen omfatter 10 nukleosider.

4. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori linkerens struktur er:



Formel VII

hvor a, b, c, e, f og g hver uavhengig er 0 eller 1;

d er 0, 1, 2 eller 3;

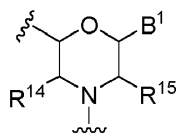
hver av R^6 , R^8 , R^{10} , og R^{12} uavhengig av hverandre, velges fra eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalkyl, O, S, Se, og NR^{13} ;

R^7 og R^{11} er, uavhengig av hverandre, karbonyl, tiokarbonyl, sulfonyl eller fosforyl, hvori dersom R^7 er fosforyl, $\text{---}(\text{R}^9)_d\text{---}$ er en binding, og e, f og g er 0, så minst en av R^6 eller R^8 ikke er O; og hvis R^{11} er fosforyl, $\text{---}(\text{R}^9)_d\text{---}$ er en binding, og a, b, og c er 0, er minst en av R^{10} eller R^{12} ikke O;

hver R^9 er eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, eventuelt substituert $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkyl, eventuelt substituert $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkyl, eventuelt substituert $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ heterocyklene, eventuelt substituert $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aryl, valgfritt substituert $\text{C}_2\text{-C}_{100}$ polyetylenglykolen, eller eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ heteroalkyl, eller en binding som knytter sammen $(\text{R}^6)_a\text{---}(\text{R}^7)_b\text{---}(\text{R}^8)_c$ til $(\text{R}^{10})_e\text{---}(\text{R}^{11})_f\text{---}(\text{R}^{12})_g$, hvori dersom $\text{---}(\text{R}^9)_d\text{---}$ er en binding, da er minst en av a, b, c, d, e eller f 1; og

R^{13} er hydrogen, eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, eventuelt substituert $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkenyl, eventuelt substituert $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkynyl, eventuelt substituert $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterosykl, eventuelt substituert $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aryl, eller eventuelt substituert $\text{C}_1\text{-C}_7$ heteroalkyl, fortrinnsvis

hvor linkerens struktur er:

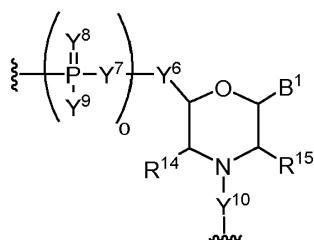


Formel VIII

hvor B^1 er en nukleobase; og

R^{14} og R^{15} hver, uavhengig av hverandre, er hydrogen eller hydroksy.

5. Polynukleotidet ifølge krav 4, hvori linkerens struktur er:



Formel IX

hvor o er 0, 1, 2 eller 3;

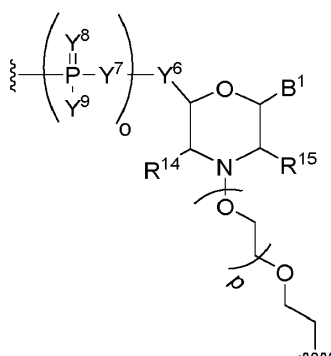
Y^6 er O, S, Se, eventuelt substituert C₁-C₆ alkylen, eller eventuelt substituert C₁-C₆ heteroalkylen;

hver Y^7 og Y^8 er, uavhengig av hverandre, O, S, Se, -NR^{N1}- eventuelt substituert C₁₆ alkylen, eller eventuelt substituert C₁-C₆ heteroalkylen, hvori R^{N1} er H, eventuelt substituert C₁-C₆ alkyl, eventuelt substituert C₂-C₆ alkenyl, eventuelt substituert C₂-C₆ alkynyl, eller eventuelt substituert C₆-C₁₀ aryl; og

hver Y^9 er, uavhengig av hverandre, H, hydroksy, beskyttet hydroksy, halogen, tiol, boranyl, eventuelt substituert C₂-C₆ alkyl, eventuelt substituert C₂-C₆ alkenyl, eventuelt substituert C₂-C₆ alkenyl, eventuelt substituert C₁-C₆ heteroalkyl, eventuelt substituert C₂-C₆ heteroalkenyl, eventuelt substituert C₂-C₆ heteroalkynyl, eller eventuelt substituert amino; og

Y^{10} er O, en binding, eventuelt substituert C₁-C₁₀ alkylen, eventuelt substituert C₂-C₁₀ alkenylen, eventuelt substituert C₂-C₁₀ alkynylen, eventuelt substituert C₂-C₁₀ heterosyklylen eventuelt substituert C₆-C₁₂ arylen, eventuelt substituert C₂-C₁₀₀ polyetylenglykolen, eller eventuelt substituert C₁-C₁₀ heteroalkylen, fortrinnsvis

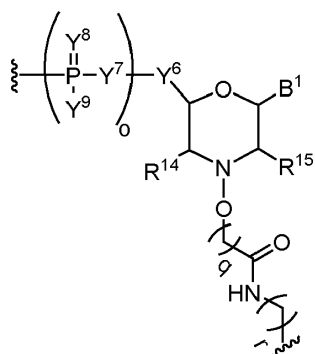
hvor (a) linkerens omfatter:



Formel X

hvor p er 0, 1, 2, 3, 4 eller 5; eller

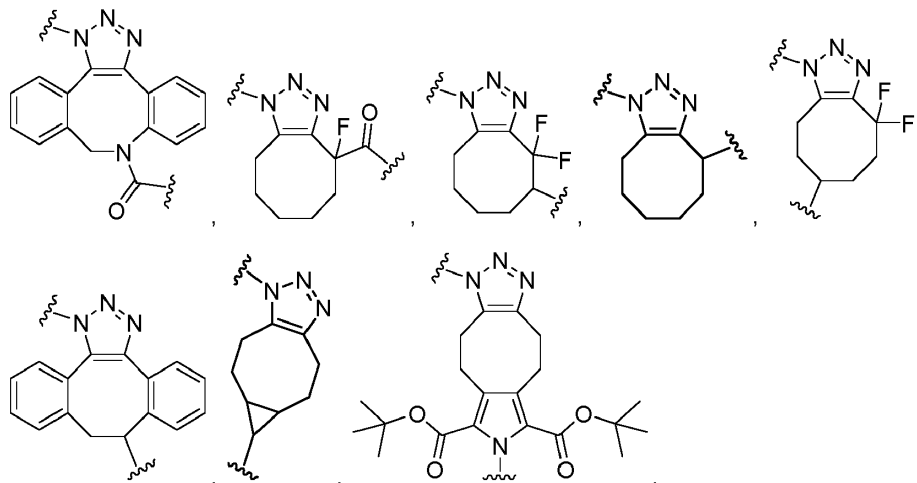
(b) linkerens omfatter:



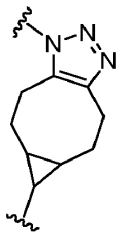
Formel XI

hvori q og r hver uavhengig er 1, 2, 3, 4 eller 5.

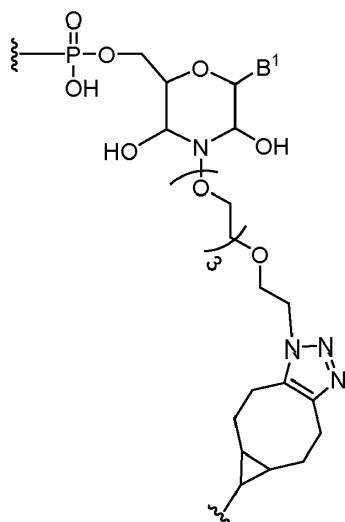
6. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori linkerens kan dannes ved en klikkjemi-reaksjon mellom et klikkjemi-reaksjonspar, fortrinnsvis hvori linkerens omfatter:



eller en amidbinding, mer foretrukket hvori linkerens omfatter strukturen:



mer foretrukket hvori linkerens omfatter strukturen:



7. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori linkerens festes til 3'-terminalen av A' og 5'-terminalen til B'.

8. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori:

- (a) 5'-UTR omfatter en Kozak-sekvens;
- (b) 3'-stabiliserende region omfatter 3'-terminalen til polynukleotidet; og/eller
- (c) minst én av koderegionen, 5'-UTR, 3'-UTR, og/eller 5'-hettestrukturen omfatter minst ett alternativt nukleosid, fortrinnsvis

hvor det alternative nukleosidet er et 5-substituert uridin, et 1-substituert pseudouridin eller et 5-substituert cytidin, mer foretrukket

hvor det alternative nukleosidet er 5-metoksy-uridin eller 5-metyl-cytidin.

9. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori A' videre omfatter en poly-A-region som omfatter minst ett alternativt nukleosid.

10. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke ekspresjonen av et rekombinant polypeptid, fortrinnsvis et terapeutisk polypeptid, av interesse i en celle, fortrinnsvis en pattedyr-celle slik som en human celle, omfattende å bringe cellen i kontakt med et polynukleotid, fortrinnsvis et mRNA, som koder for polypeptidet, og hvor ekspresjonen økes sammenlignet med det umodifiserte polynukleotidet

11. Polynukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9 for anvendelse i en fremgangsmåte for å øke halveringstiden til et polynukleotid, fortrinnsvis et mRNA som koder for et terapeutisk polypeptid, i en celle, fortrinnsvis en pattedyr-celle slik som en human celle, omfattende å bringe cellen i kontakt med polynukleotidet, hvori halveringstiden økes sammenlignet med det umodifiserte polynukleotidet.