



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3464306 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 9/6558 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

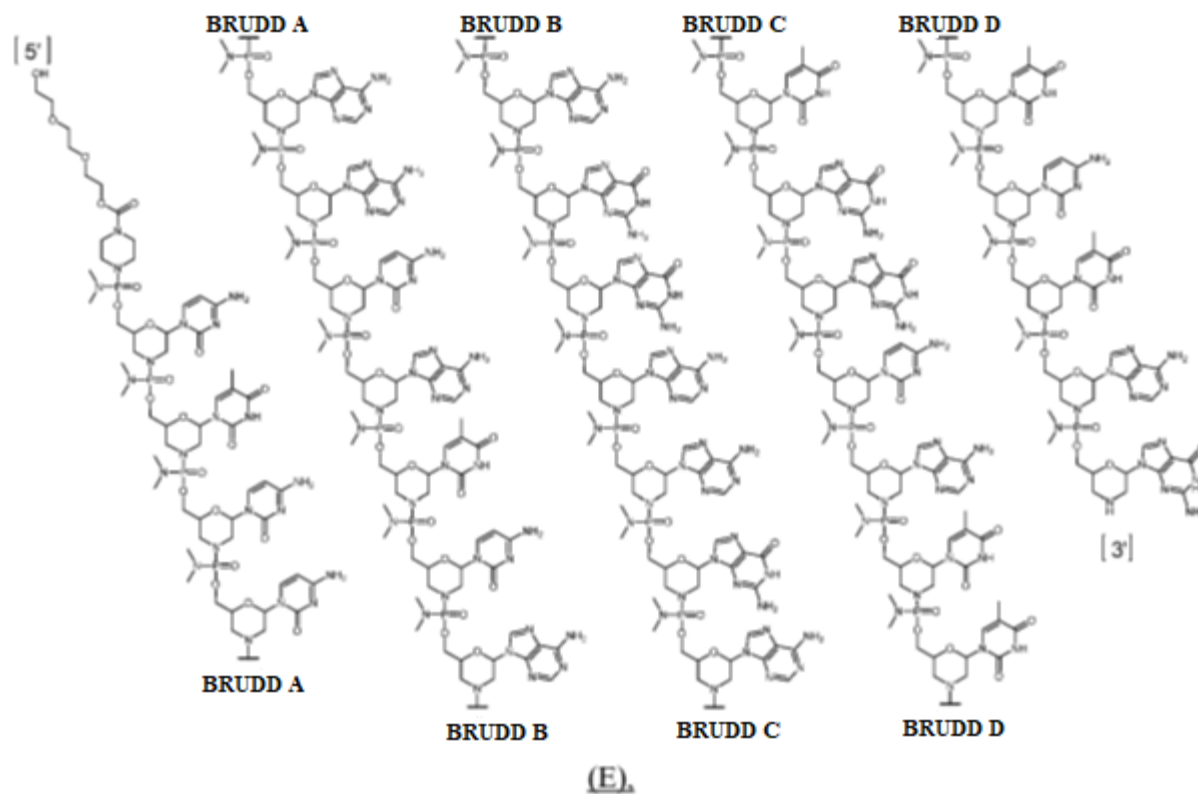
(45)	Translation Published	2024.05.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.27
(86)	European Application Nr.	17731337.6
(86)	European Filing Date	2017.05.24
(87)	The European Application's Publication Date	2019.04.10
(30)	Priority	2016.05.24, US, 201662340953 P 2016.06.30, US, 201662357134 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
	Designated Validation States:	MA ; MD
(73)	Proprietor	Sarepta Therapeutics, Inc., 215 First Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	CAI, Bao, c/o Sarepta Therapeutics, Inc. 215 First Street, Cambridge MA 02142, USA MARTINI, Mitchell, c/o Sarepta Therapeutics, Inc. 215 First Street, Cambridge MA 02142, USA SHIMABUKU, Ross, c/o Sarepta Therapeutics, Inc. 215 First Street, Cambridge MA 02142, USA THOMAS, Katie, c/o Sarepta Therapeutics, Inc. 215 First Street, Cambridge MA 02142, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	PROCESSES FOR PREPARING PHOSPHORDIAMIDATE MORPHOLINO OLIGOMERS
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/082551 WO-A2-2011/150408 WO-A2-2014/153240 VIRTA P ET AL: "Solid-supported synthesis of oligomeric bioconjugates", TETRAHE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 28, 7 July 2003 (2003-07-07), pages 5137-5174, XP004434882, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00704-X

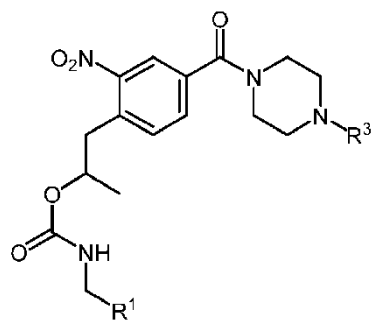
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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. Fremgangsmåte for fremstilling av en oligomer forbindelse av formel (E):

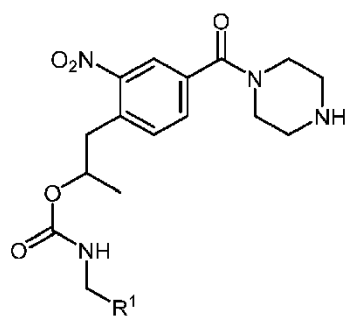


- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
hvor prosessen omfatter de sekvensielle trinnene:
(a) å bringe en forbindelse av formel (A1):



(A1);

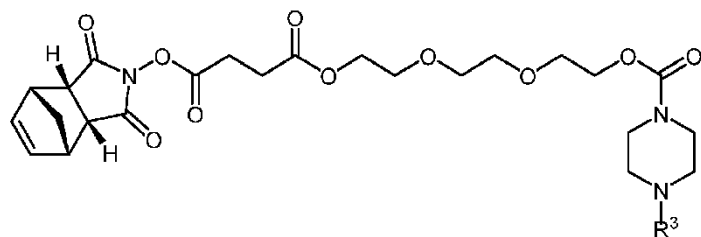
- 10 hvor R^1 er et bærermedium og R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl; med et avblokkeringsmiddel for å danne forbindelsen av formel (II):



(II);

hvor R^1 er et bærermedium;

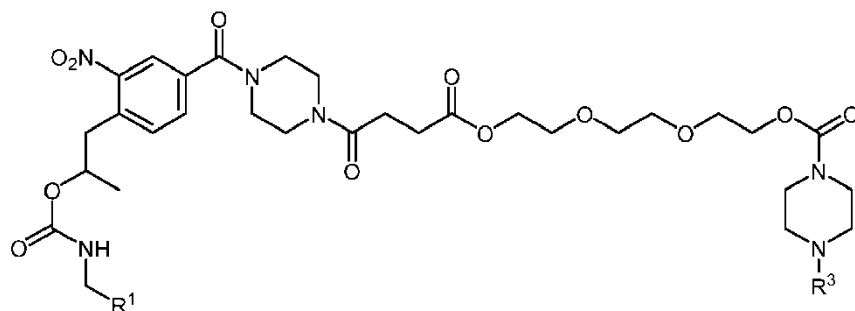
(b) å bringe forbindelsen av formel (II) i kontakt med en forbindelse av formel (A2):



(A2);

- 5 hvor R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl;

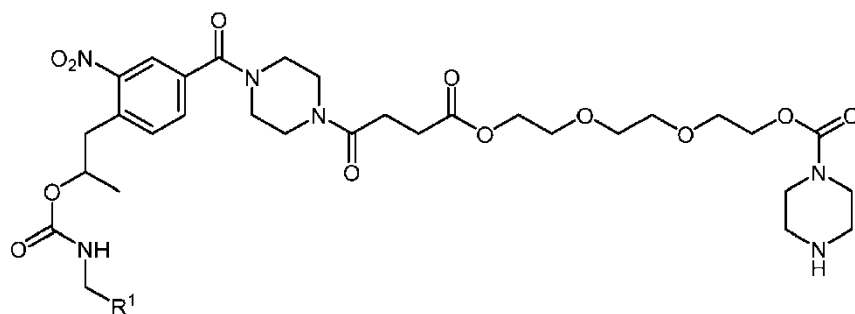
for å danne en forbindelse av formel (A3):



(A3);

- 10 hvor R^1 er et bærermedium, og R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl;

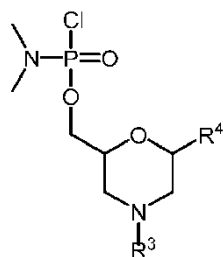
(c) å bringe forbindelsen av formel (A3) i kontakt med et avblokkeringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (IV):



(IV);

hvor R^1 er et bærermedium;

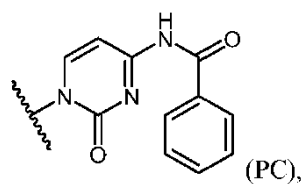
(d) å bringe forbindelsen av formel (IV) i kontakt med en forbindelse av formel (A4):



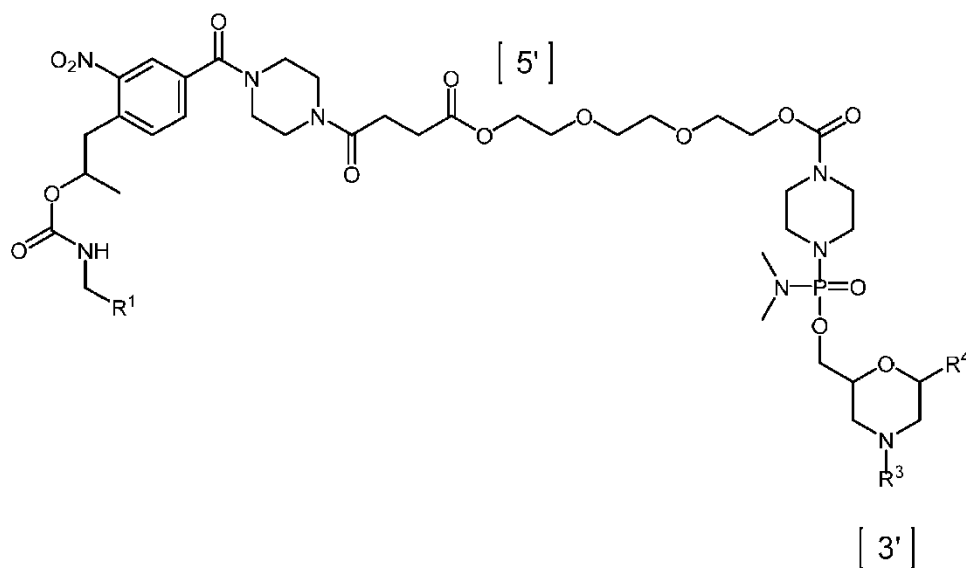
(A4);

hvor R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og

5 trimetoksytrityl, og R^4 er:



for å danne en forbindelse av formel (A5):

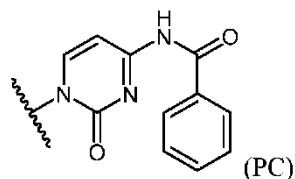


(A5);

hvor R^1 er et bærermedium, R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl,

10 monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl, og

R^4 er:

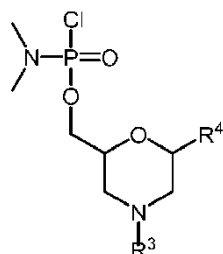


;

(e) å utføre 29 iterasjoner av de sekvensielle trinnene:

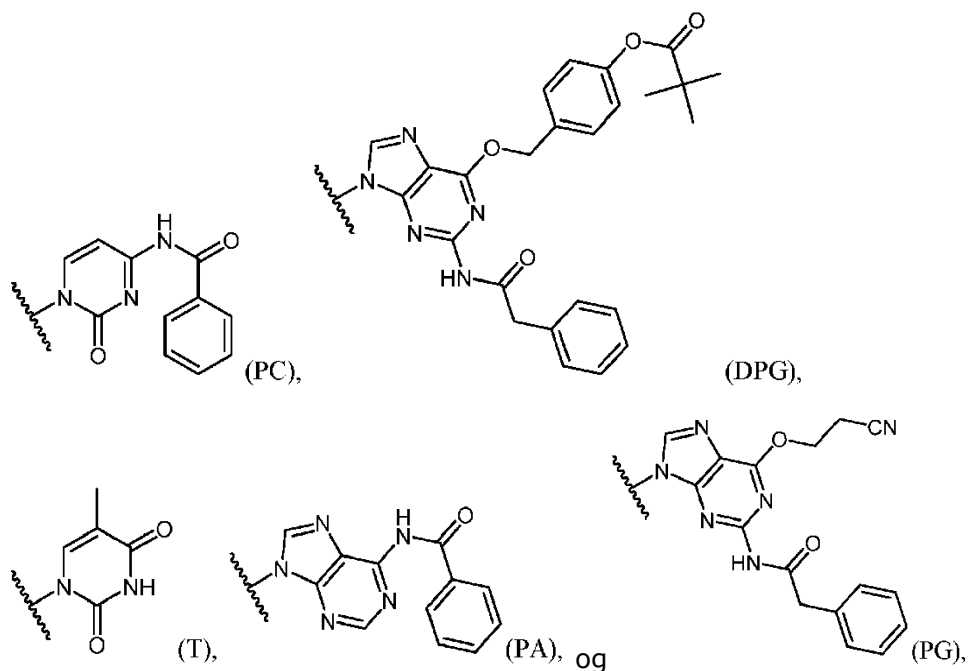
(e1) å bringe produktet dannet av det umiddelbart forutgående trinnet i kontakt med et avblokkeringsmiddel; og

(e2) å bringe forbindelsen dannet av det umiddelbart forutgående trinnet i kontakt med en forbindelse av formel (A8):



5 (A8);

hvor R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl, og R^4 er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:



10 (T), (PA), og (PG),

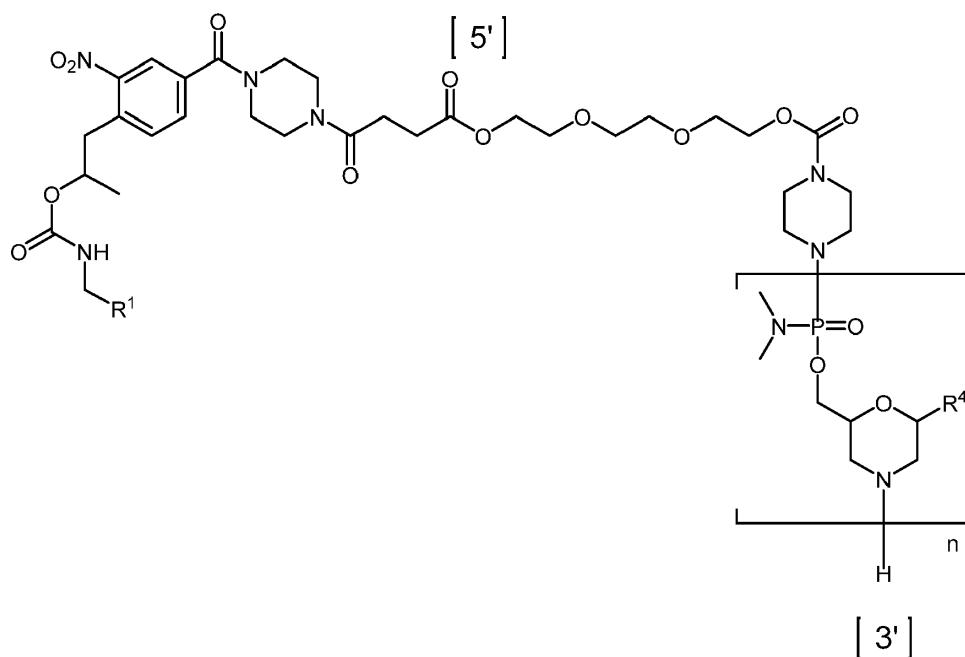
for å danne en forbindelse av formel (A9):



5

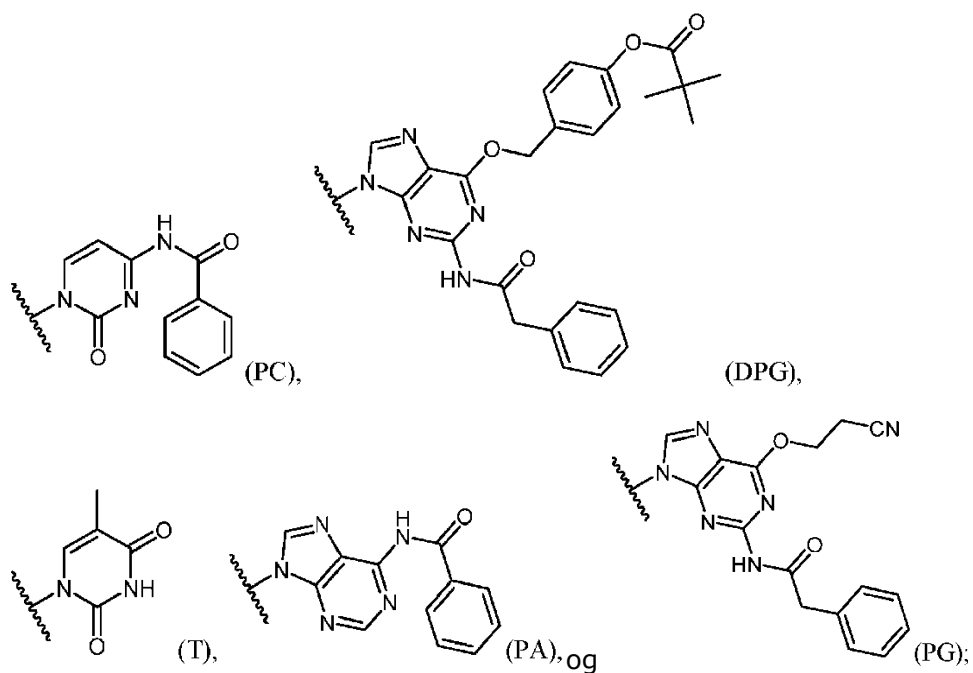


(f) å bringe forbindelsen av formel (A9) i kontakt med et avblokkeringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (A10):



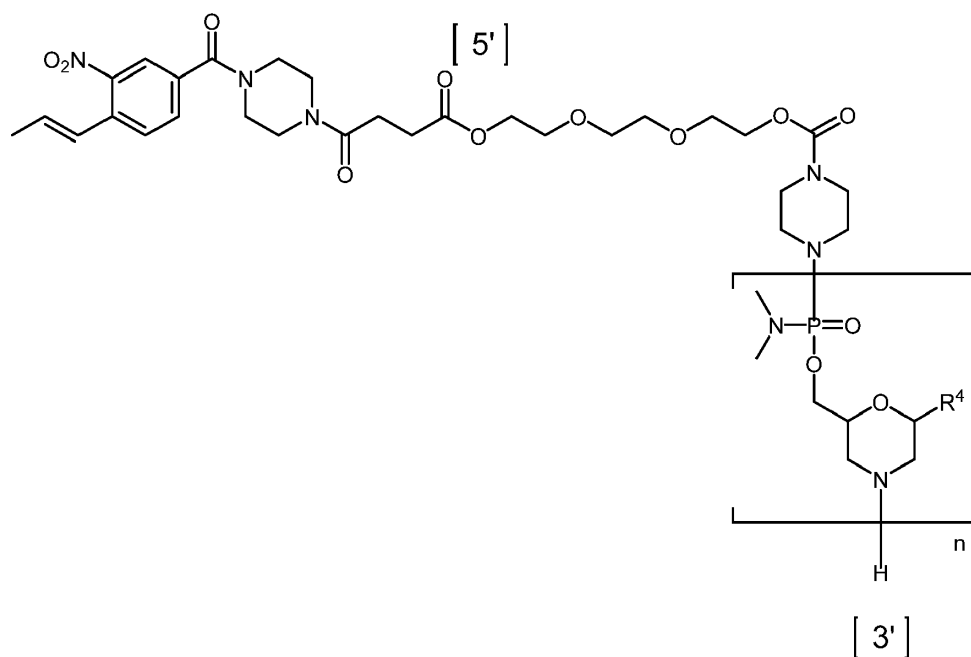
(A10);

hvor n er 30, R^1 er et bærermedium, og R^4 er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:



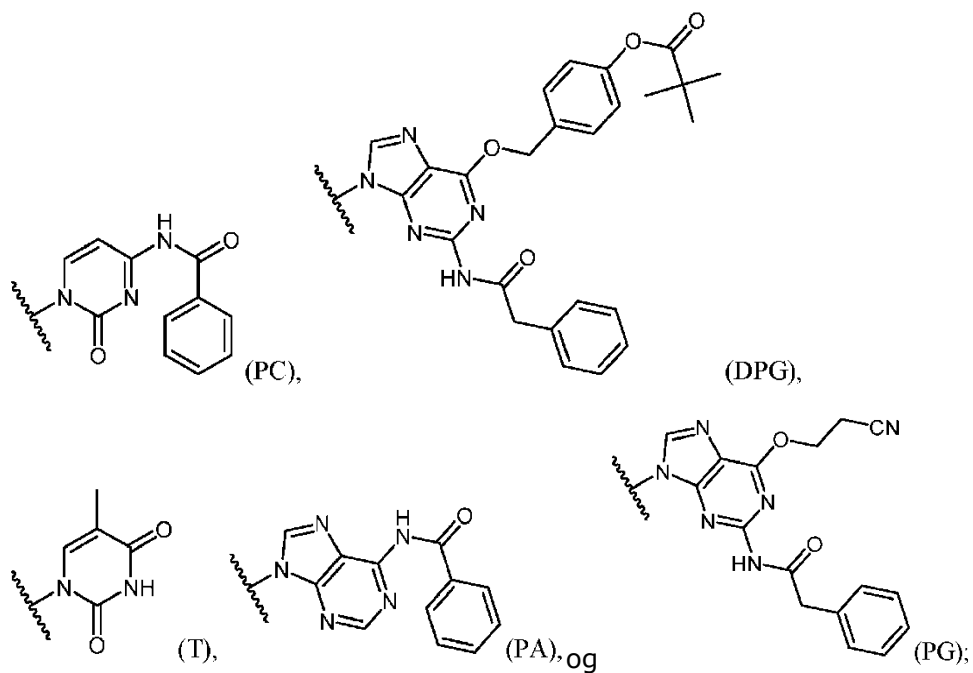
5

(g) å bringe forbindelsen av formel (A10) i kontakt med et spaltemiddel for å danne en forbindelse av formel (A11):



(A11);

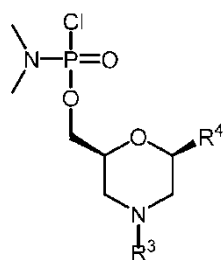
hvor n er 30, og R^4 er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:



5 og

(h) å bringe forbindelsen av formel (A11) i kontakt med et avbeskyttelsesmiddel for å danne den oligomere forbindelsen av formel (E).

2. Prosessen ifølge krav 1, hvor forbindelsen av formel (A4) har formel (A4a):

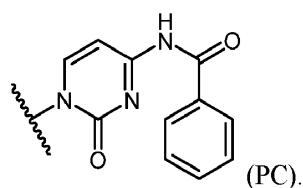


(A4a);

hvor:

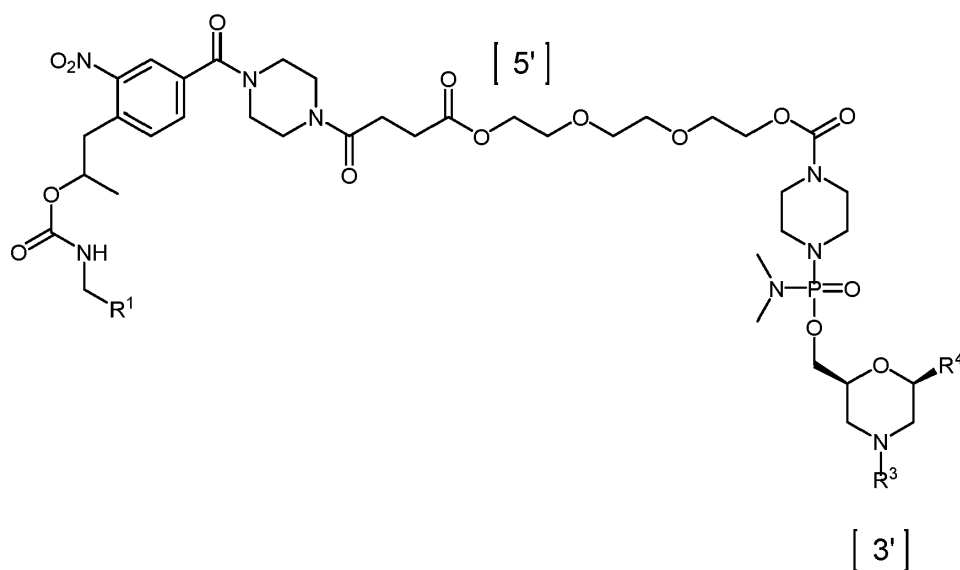
R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl, og

5 R^4 er:



(PC).

3. Prosessen ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsen av formel (A5) har formel (A5a):



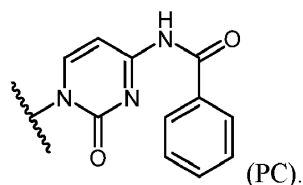
(A5a);

10 hvori:

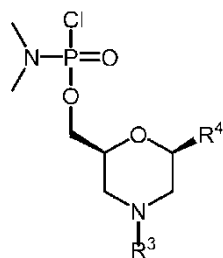
R^1 er et bærermedium

R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl, og

R^4 er:



4. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori forbindelsen av formel (A8) har formel (A8a):



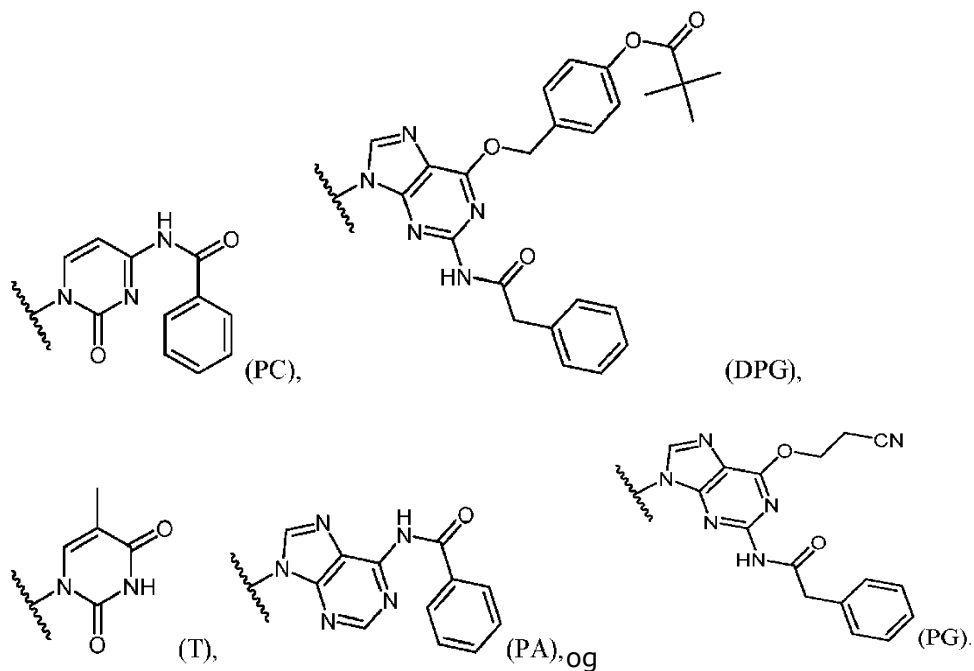
5 (A8a);

hvor:

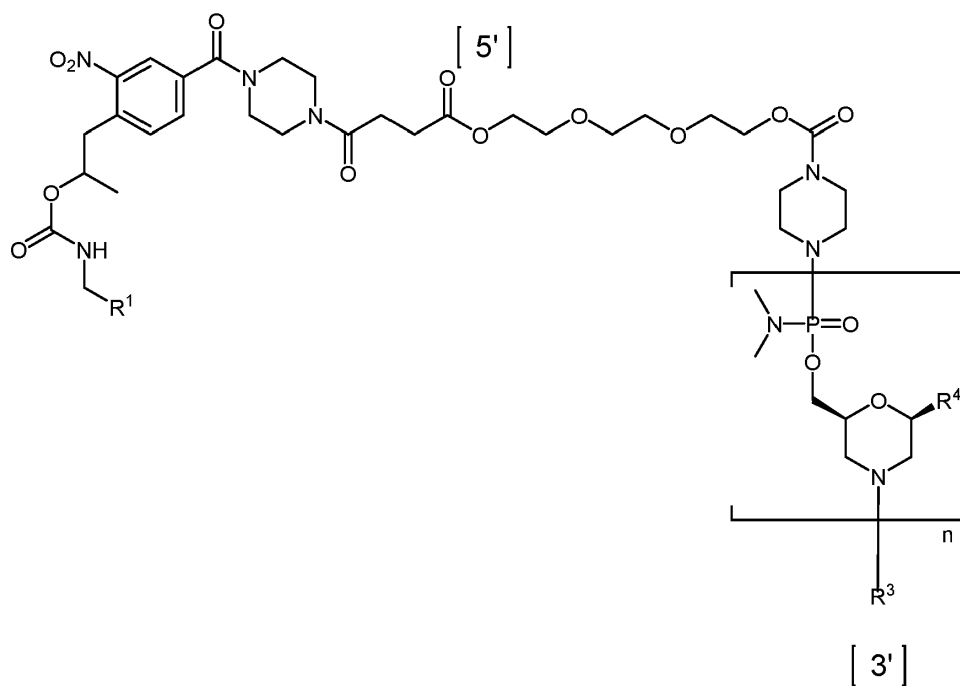
R³ er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl, og

R⁴ er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:

10



5. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori forbindelsen av formel (A9) har formel (A9a):



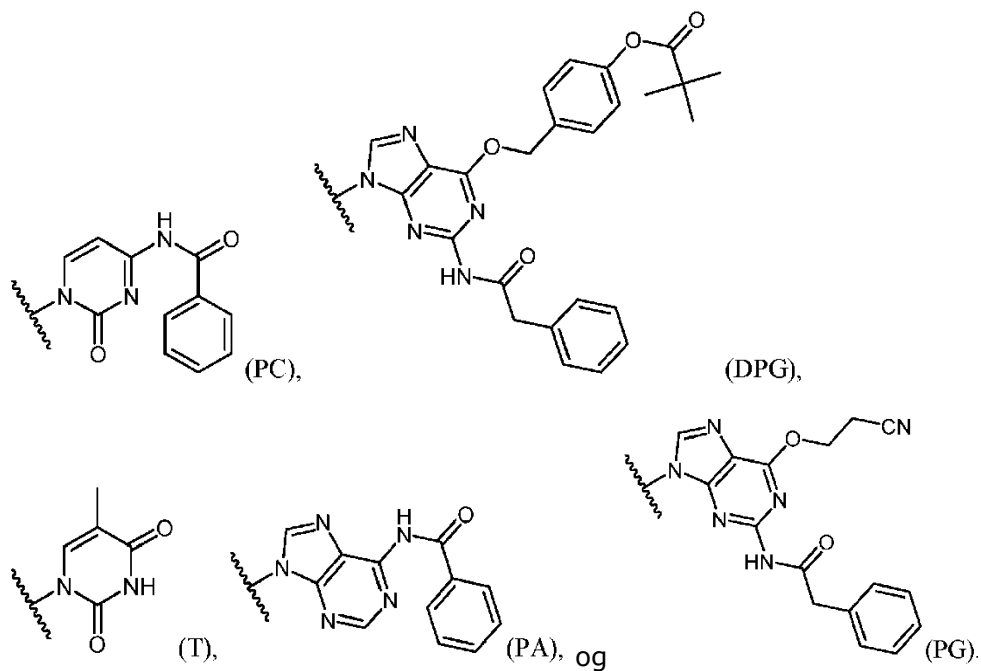
(A9a);

hvor:

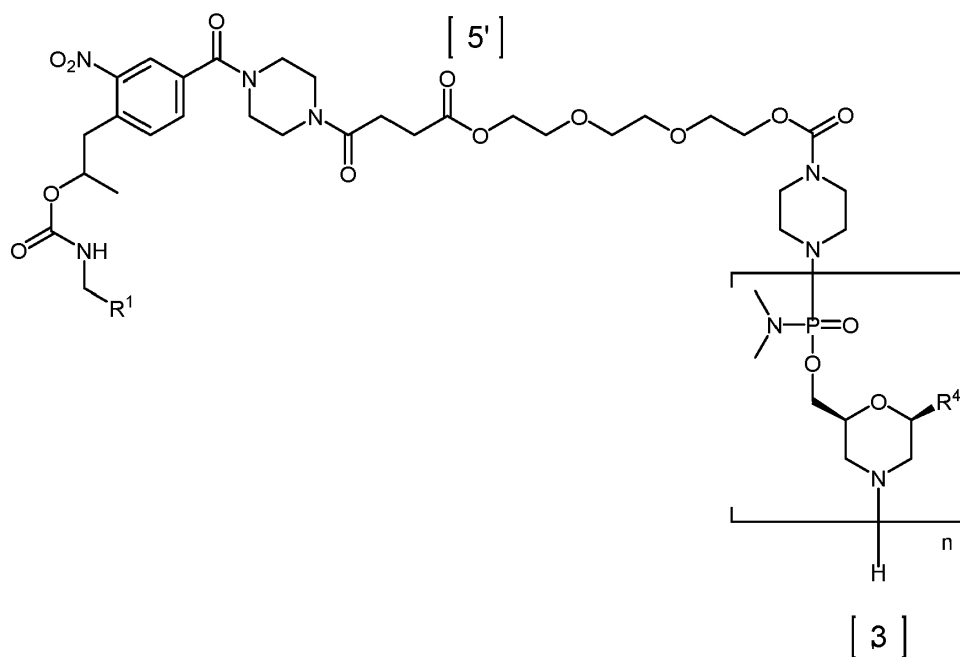
n er 30,

 R^1 er et bærermedium,

- 5 R^3 er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl, og

 R^4 er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:

6. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvor forbindelsen av formel (A10) har formel (A10a):



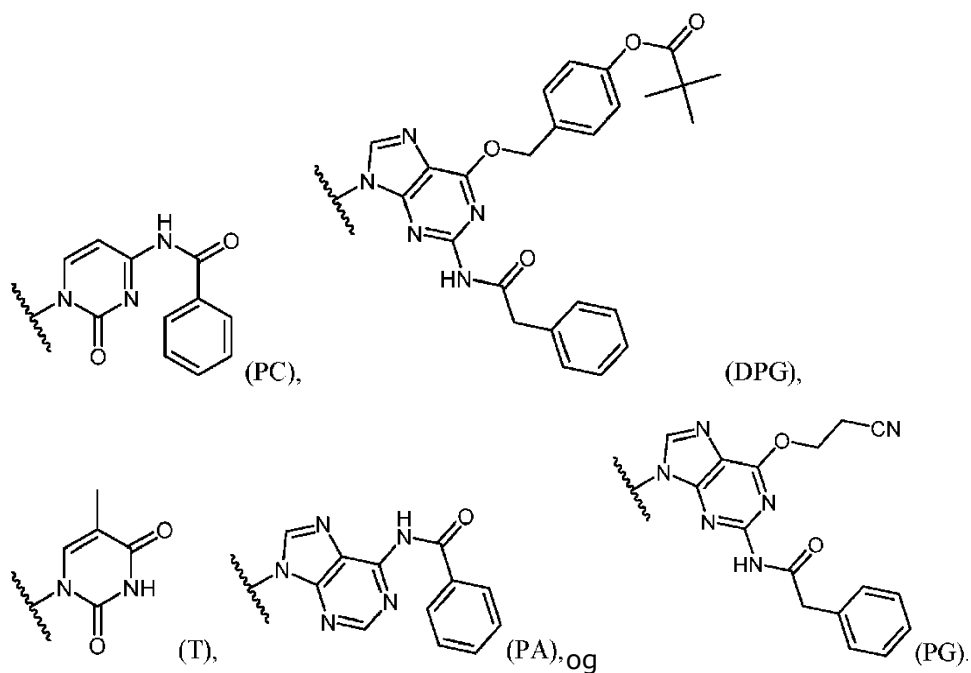
(A10a);

hvor:

n er 30,

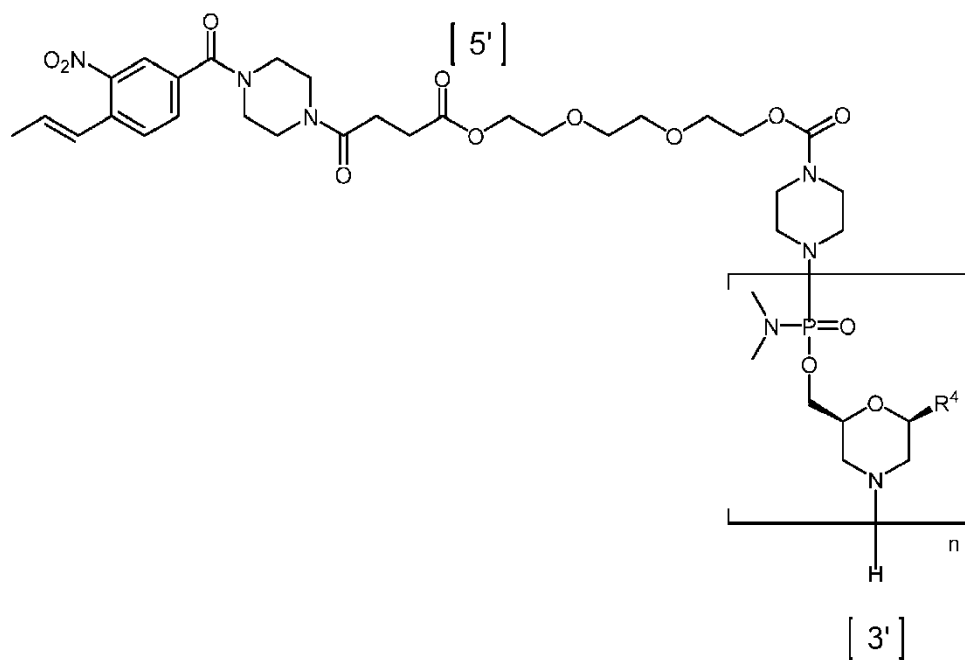
R¹ er et bærermedium, og

- 5 R⁴ er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:



7. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori forbindelsen av formel

10 (A11) har formel (A11a):



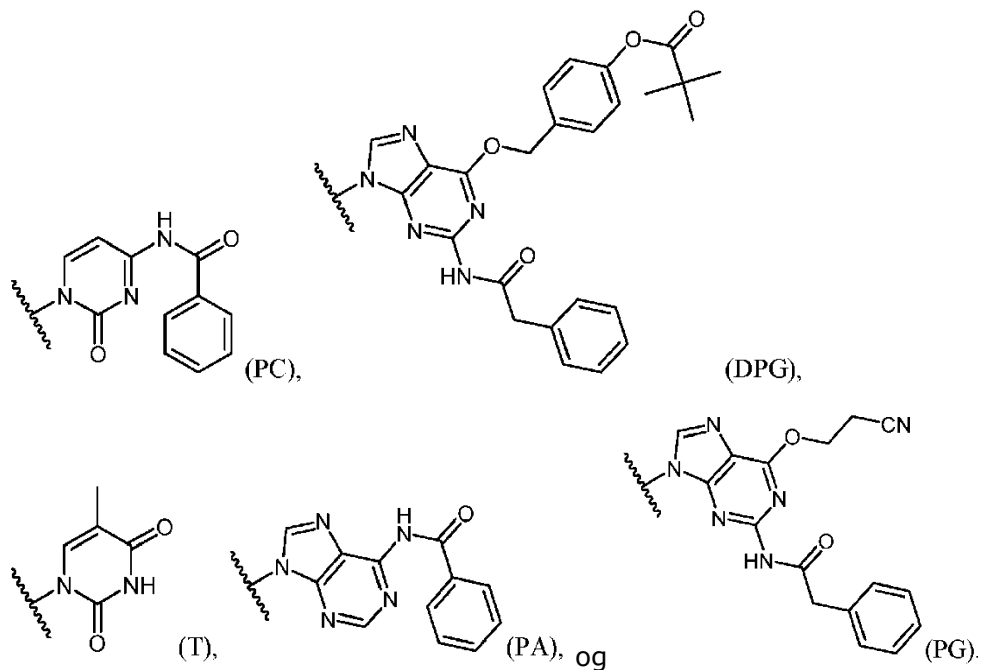
(A11a);

hvor:

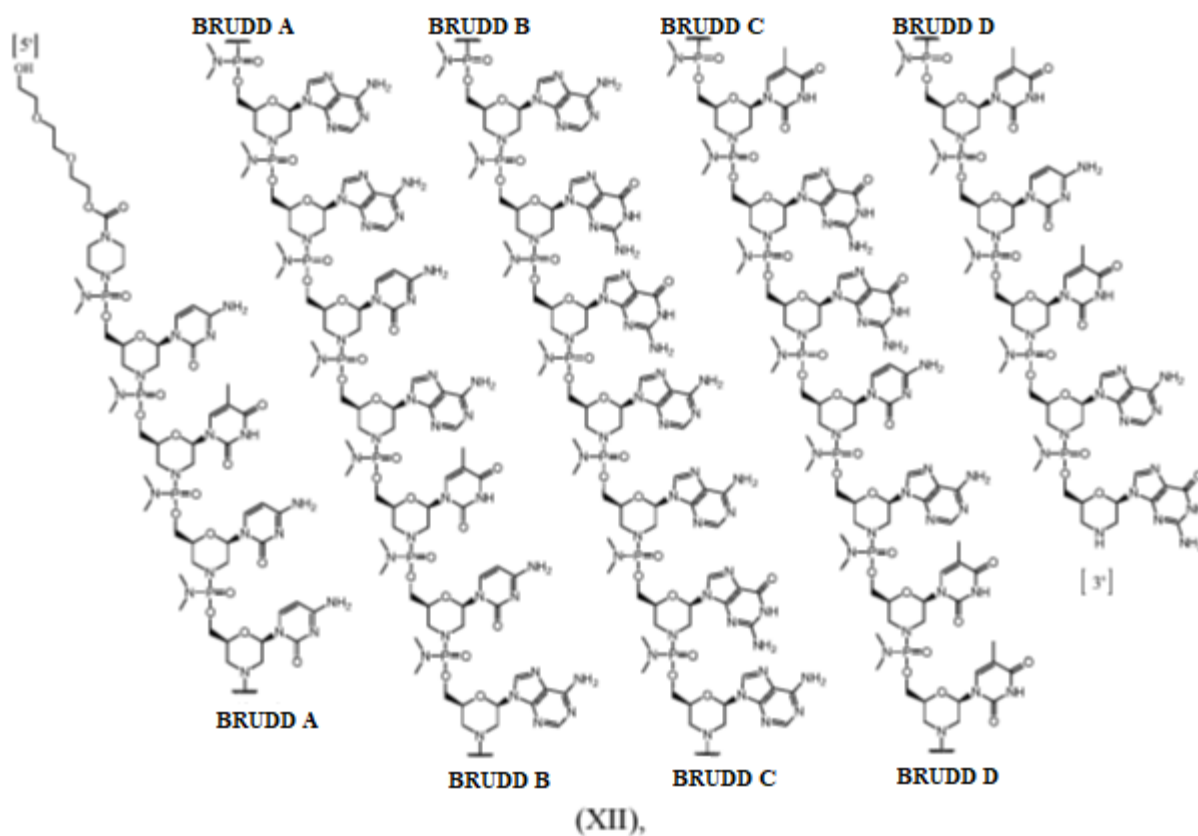
n er 30, og

R⁴ er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:

5



8. Prosessen ifølge krav 1, hvori den oligomere forbindelsen av formel (E) er en oligomer forbindelse av formel (XII):

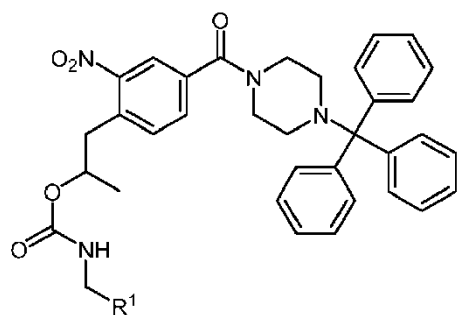


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Prosessen ifølge krav 1,

5 hvori prosessen omfatter de sekvensielle trinnene:

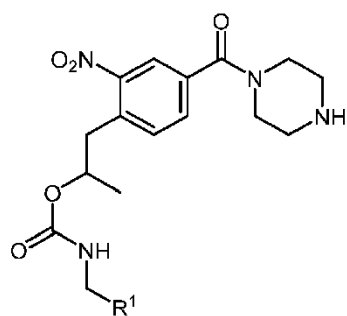
(a) å bringe en forbindelse av formel (I):



(I);

hvor R^1 er et bærermedium,

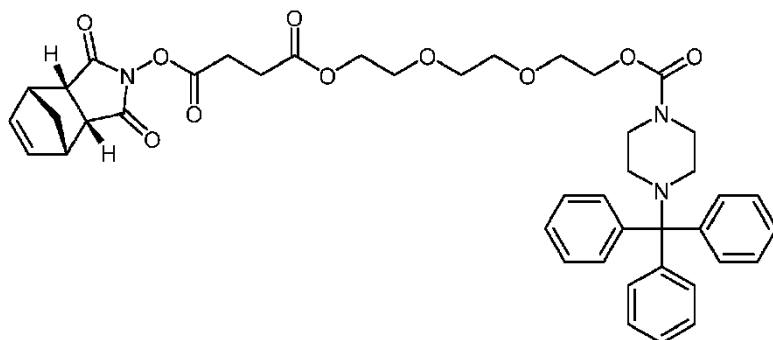
med et avblokkeringsmiddel for å danne forbindelsen av formel (II):



(II);

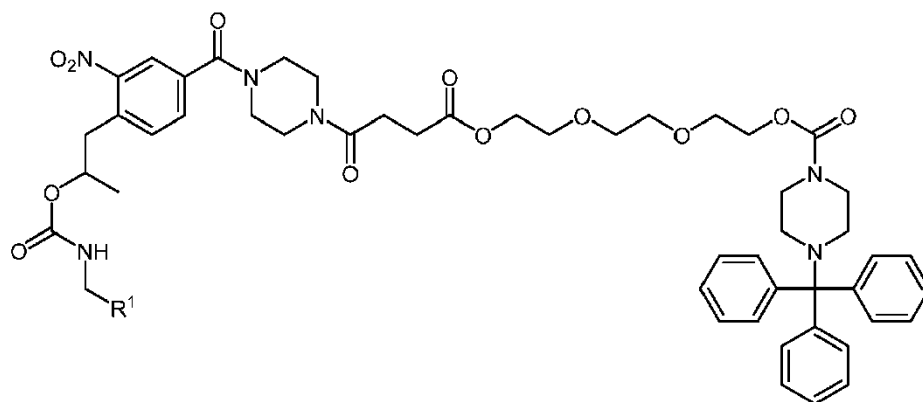
hvor R^1 er et bærermedium;

(b) å bringe forbindelsen av formel (II) i kontakt med forbindelse (B):



(B);

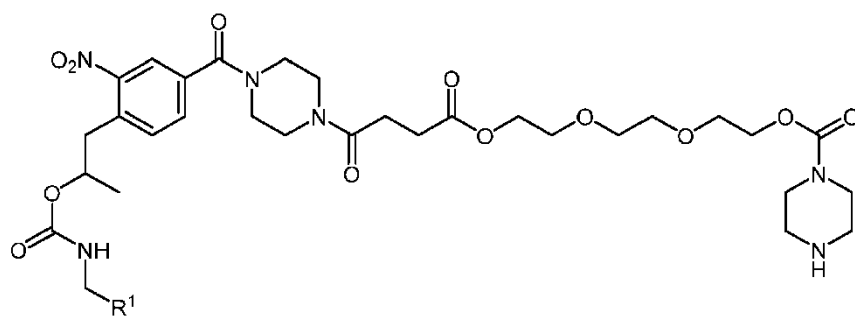
5 for å danne en forbindelse av formel (III):



(III);

hvor R^1 er et bærermedium;

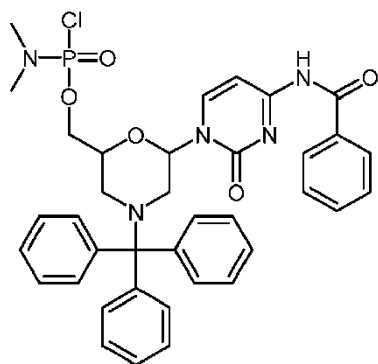
(c) å bringe forbindelsen av formel (III) i kontakt med et avblokkeringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (IV):



(IV);

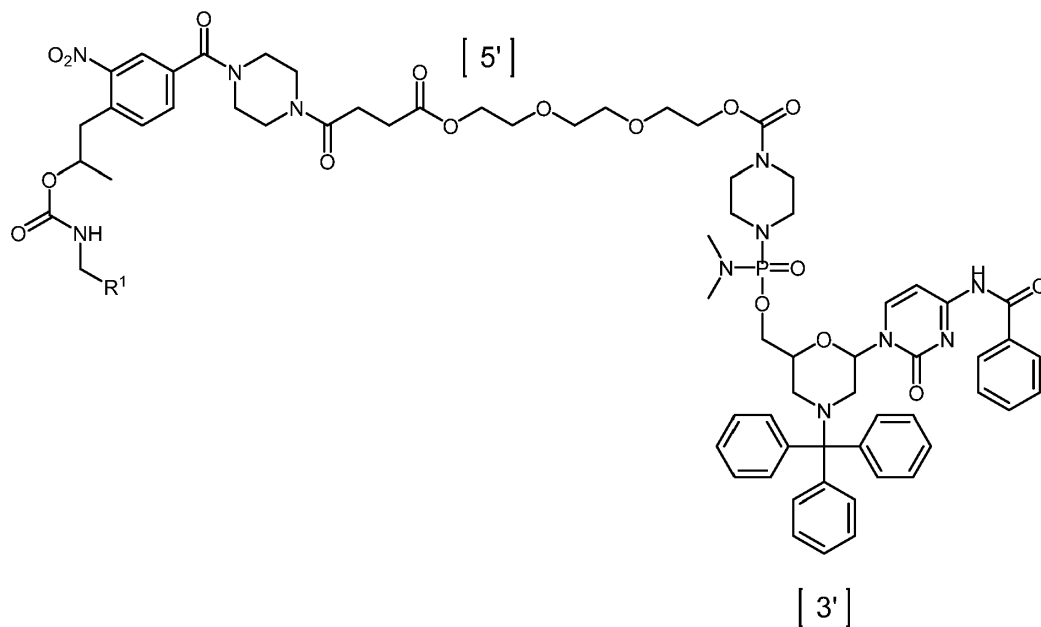
hvor R^1 er et bærermedium;

(d) å bringe forbindelsen av formel (IV) i kontakt med en forbindelse av formel (C):



(C);

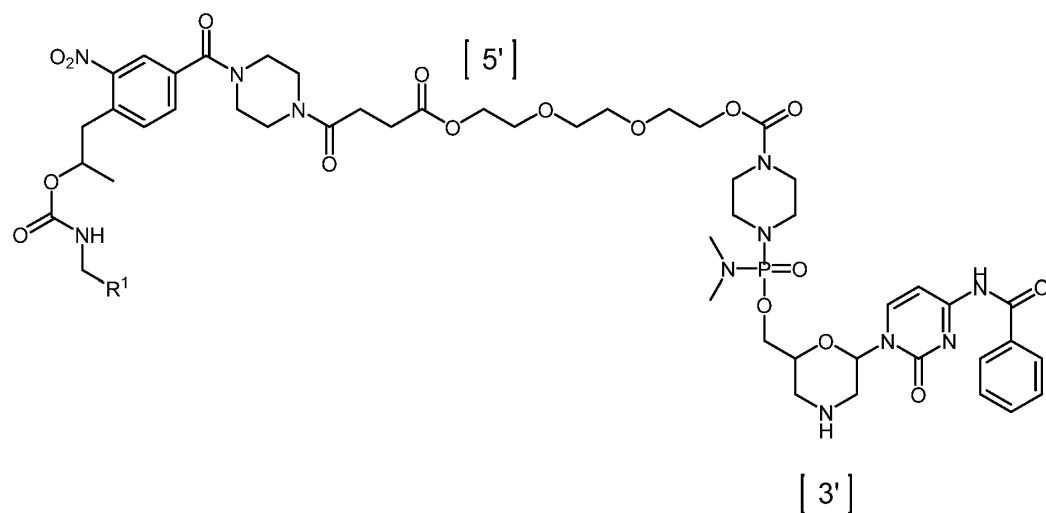
5 for å danne en forbindelse av formel (V):



(V);

hvor R^1 er et bærermedium;

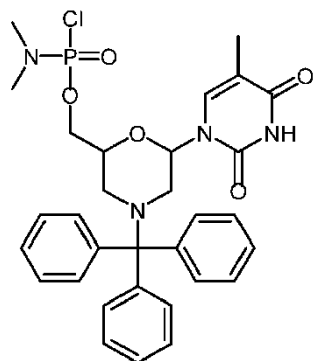
(e) å bringe forbindelsen av formel (V) i kontakt med et avblokkeringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (VI):



(VI);

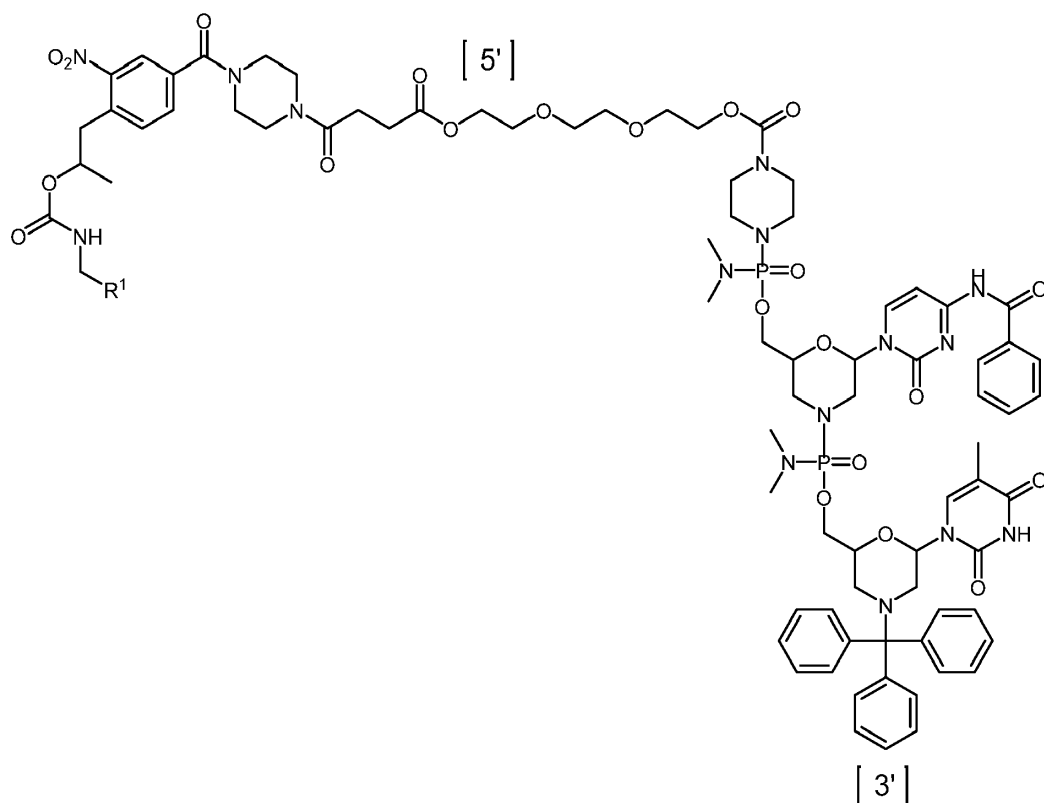
hvor R^1 er et bærermedium;

(f) å bringe forbindelsen av formel (VI) i kontakt med forbindelse av formel (F):



(F);

5 for å danne en forbindelse av formel (VII):



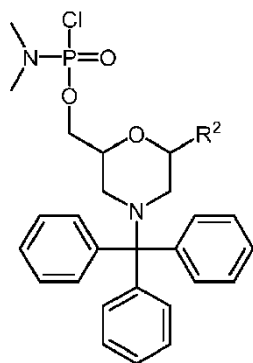
(VII);

hvor R^1 er et bærermedium;

(g) å utføre 28 iterasjoner av de sekvensielle trinnene:

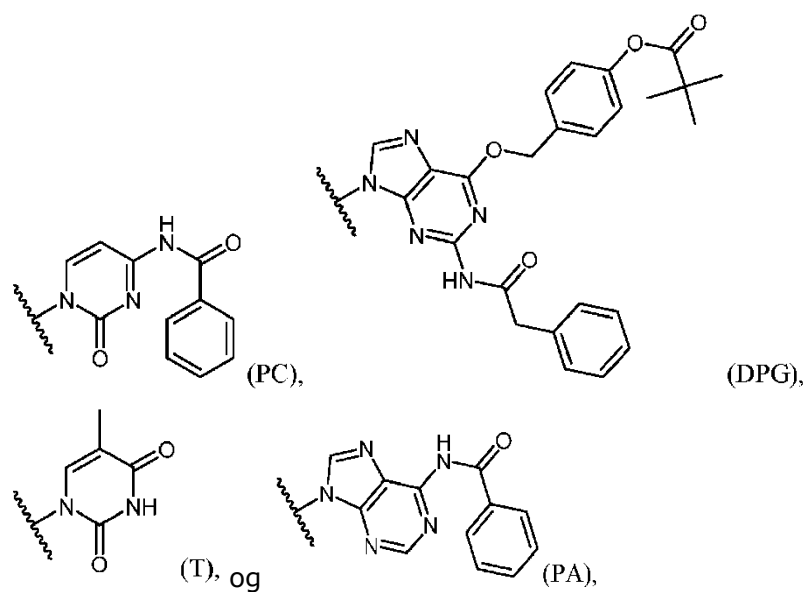
(g1) å bringe produktet dannet av det umiddelbart forutgående trinnet i kontakt med et avblokkeringsmiddel; og

(g2) å bringe forbindelsen dannet av det umiddelbart forutgående trinnet i kontakt med en forbindelse av formel (VIII):



(VIII);

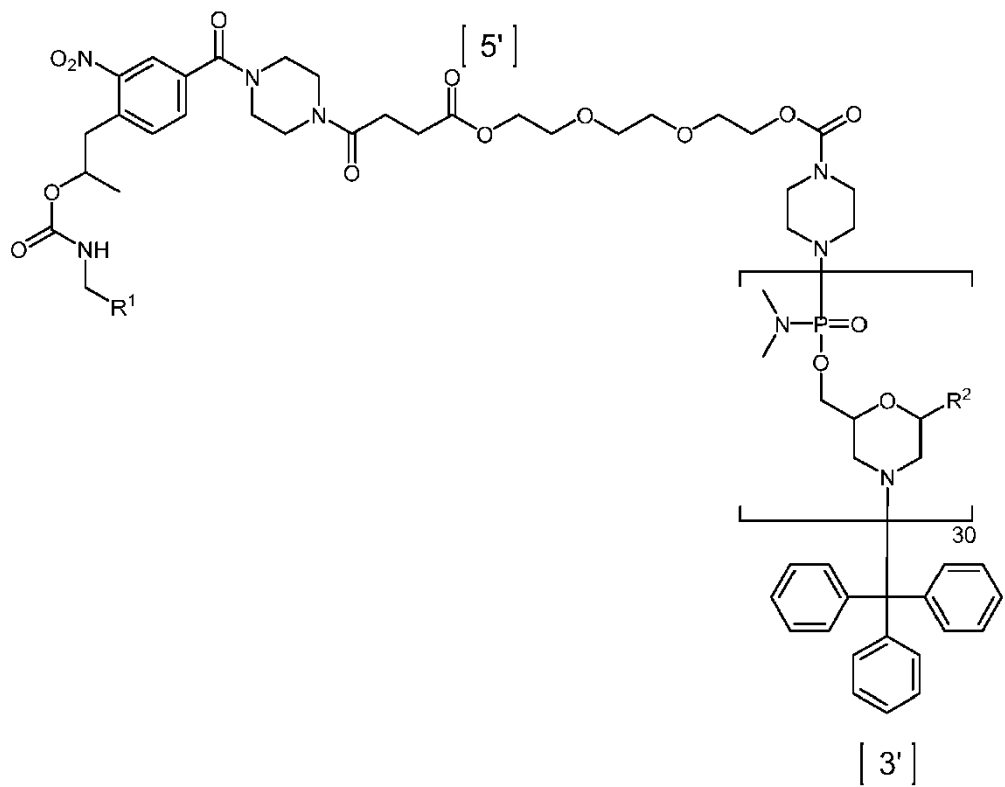
hvor R^2 er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:



hvor, for hver iterasjon fra 1 til 28, er R^2 :

Iterasjon nr.	R^2	Iterasjon nr.	R^2	Iterasjon nr.	R^2
1	PC	11	DPG	21	PA
2	PC	12	DPG	22	T
3	PA	13	PA	23	T
4	PA	14	PA	24	T
5	PC	15	DPG	25	PC
6	PA	16	PA	26	T
7	T	17	T	27	PA
8	PC	18	DPG	28	DPG
9	PA	19	DPG		
10	PA	20	PC		

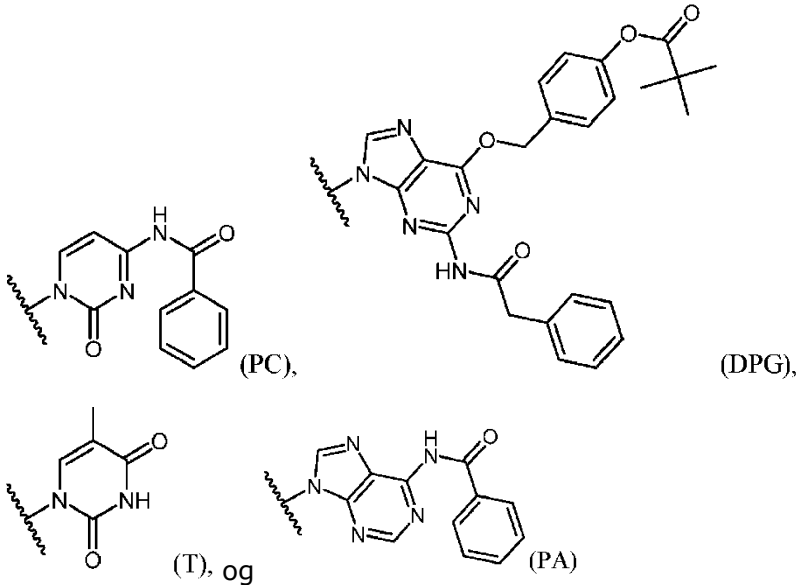
for å danne en forbindelse av formel (IX):



(IX);

hvor R^1 er et bærermedium,

hvor R^2 er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:



5

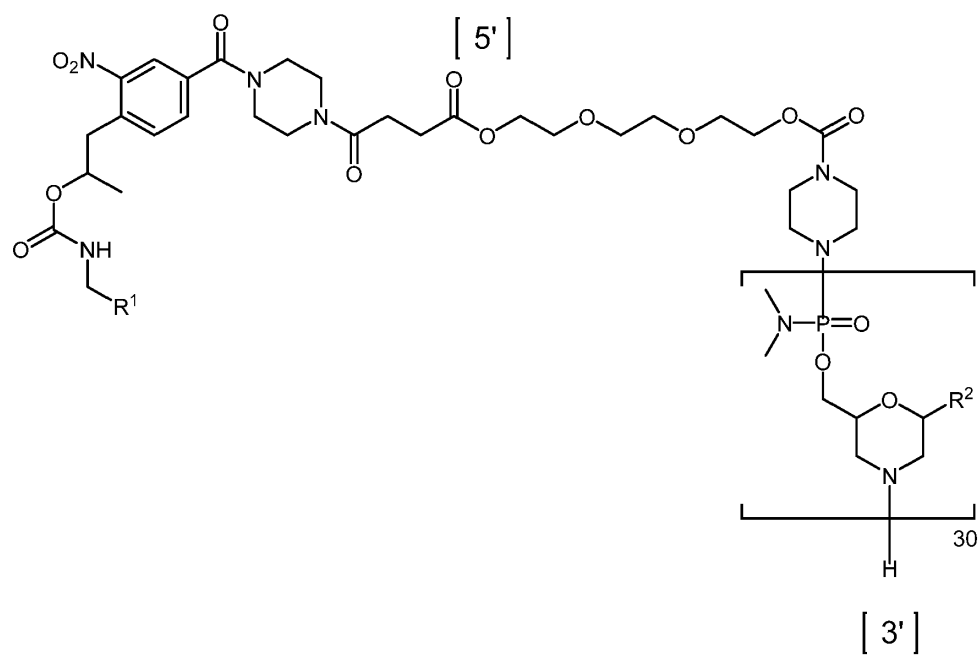
, og

hvor R^2 er ved hver posisjon fra 1 til 30 og 5' til 3':

Posisjon nr. 5' til 3'	R^2	Posisjon nr. 5' til 3'	R^2	Posisjon nr. 5' til 3'	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG

Posisjon nr. 5' til 3'	R ²	Posisjon nr. 5' til 3'	R ²	Posisjon nr. 5' til 3'	R ²
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

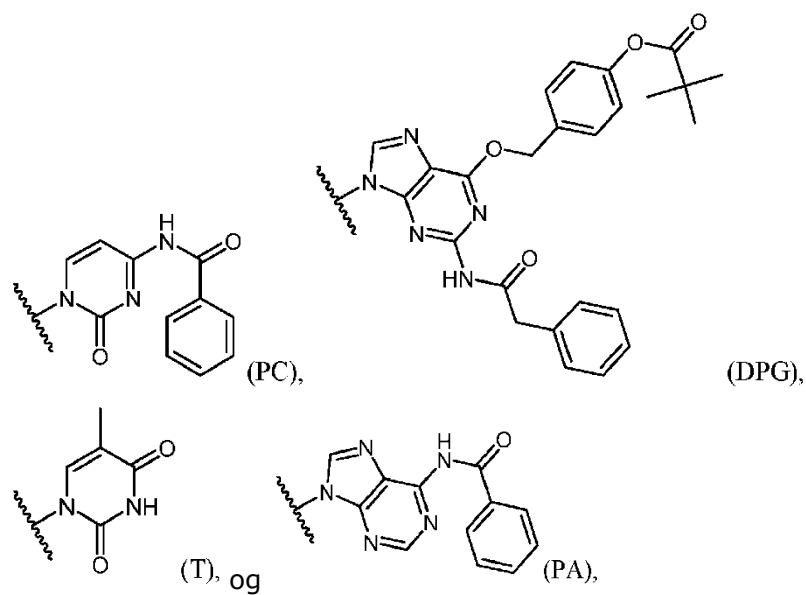
(h) å bringe forbindelsen av formel (IX) i kontakt med et avblokkeringsmiddel for å danne en forbindelse av formel (X):



(X);

hvor R¹ er et bærermedium,

- 5 hvor R² er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:

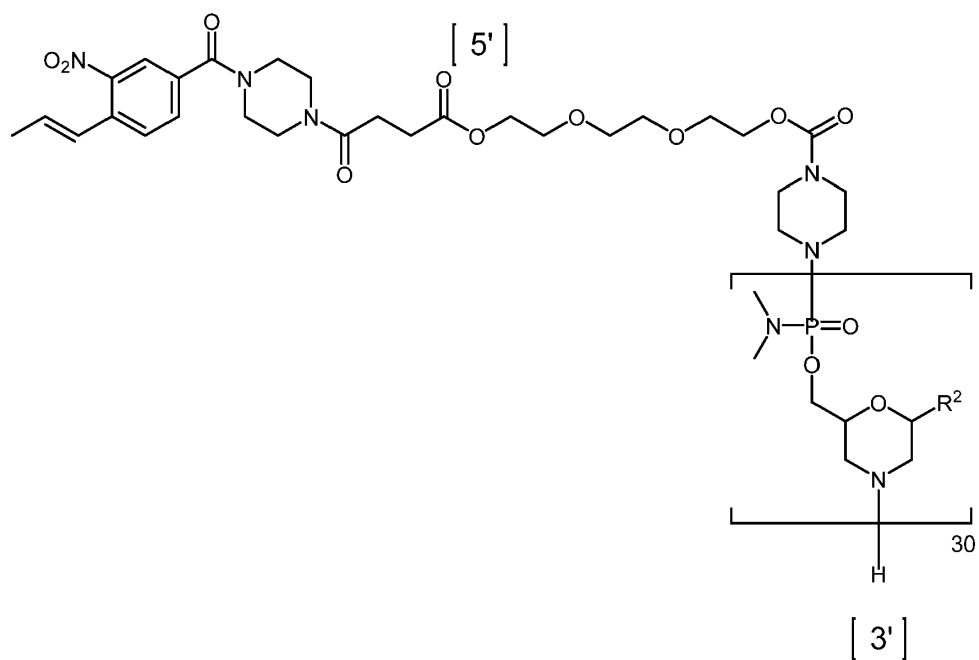


og

hvor R^2 er ved hver posisjon fra 1 til 30 og 5' til 3':

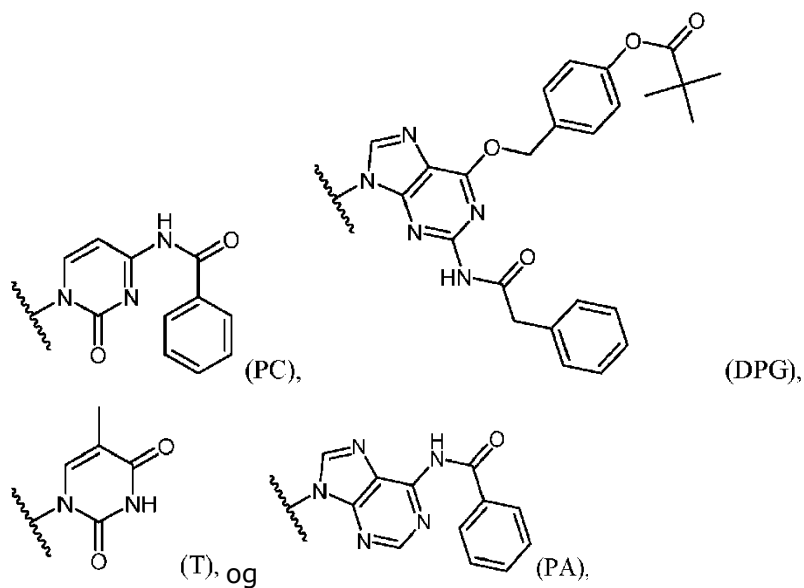
Posisjon nr. 5' til 3'	R^2	Posisjon nr. 5' til 3'	R^2	Posisjon nr. 5' til 3'	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

- 5 (i) å bringe forbindelsen av formel (X) i kontakt med et spaltemiddel for å danne en forbindelse av formel (XI):



(XI),

hvor R^2 er, avhengig av posisjonsnummeret, valgt fra gruppen som består av:



5 og

hvor R^2 er ved hver posisjon fra 1 til 30 og 5' til 3':

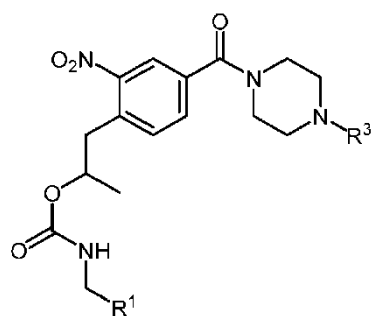
Posisjon nr. 5' til 3'	R^2	Posisjon nr. 5' til 3'	R^2	Posisjon nr. 5' til 3'	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T

Posisjon nr. 5' til 3'	R ²	Posisjon nr. 5' til 3'	R ²	Posisjon nr. 5' til 3'	R ²
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

og

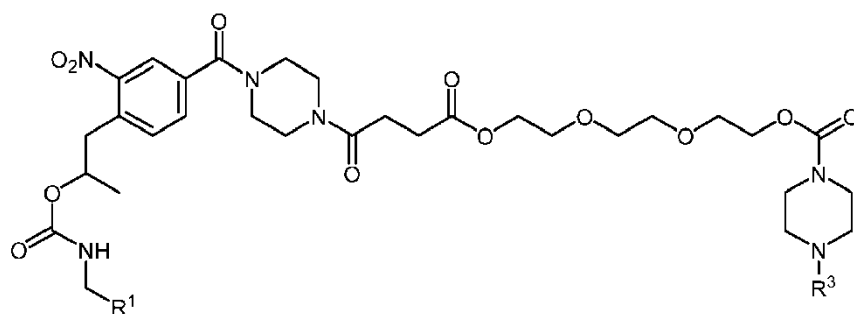
(j) å bringe forbindelsen av formel (XI) i kontakt med et avbeskyttelsesmiddel for å danne den oligomere forbindelsen av formel (E).

- 5 10. Forbindelse valgt fra gruppen som består av formel (A1):



(A1),

og formel (A3):

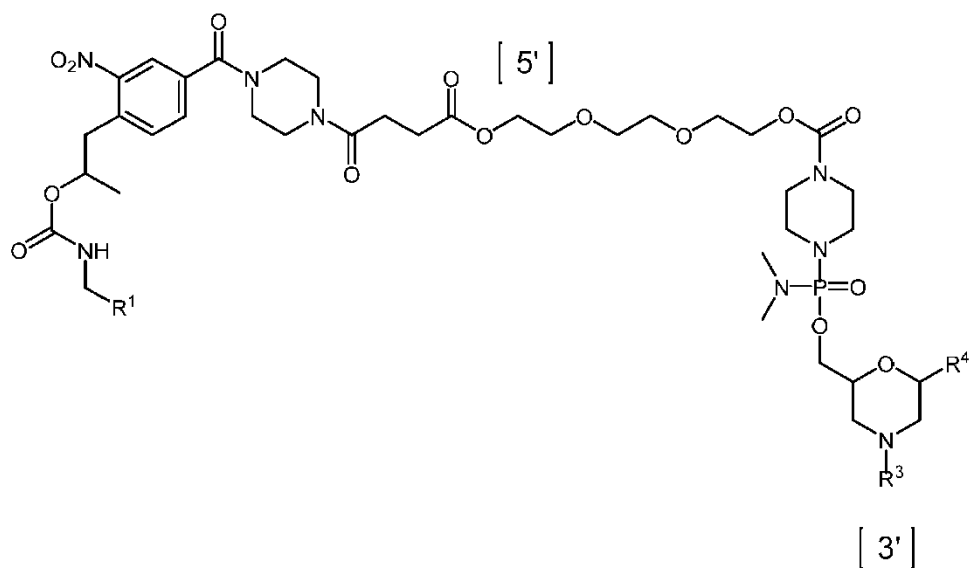


(A3)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

- 10 hver R¹ er uavhengig et bærermedium; og
 hver R³ er uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl.

11. Forbindelse av formel (A5):



(A5)

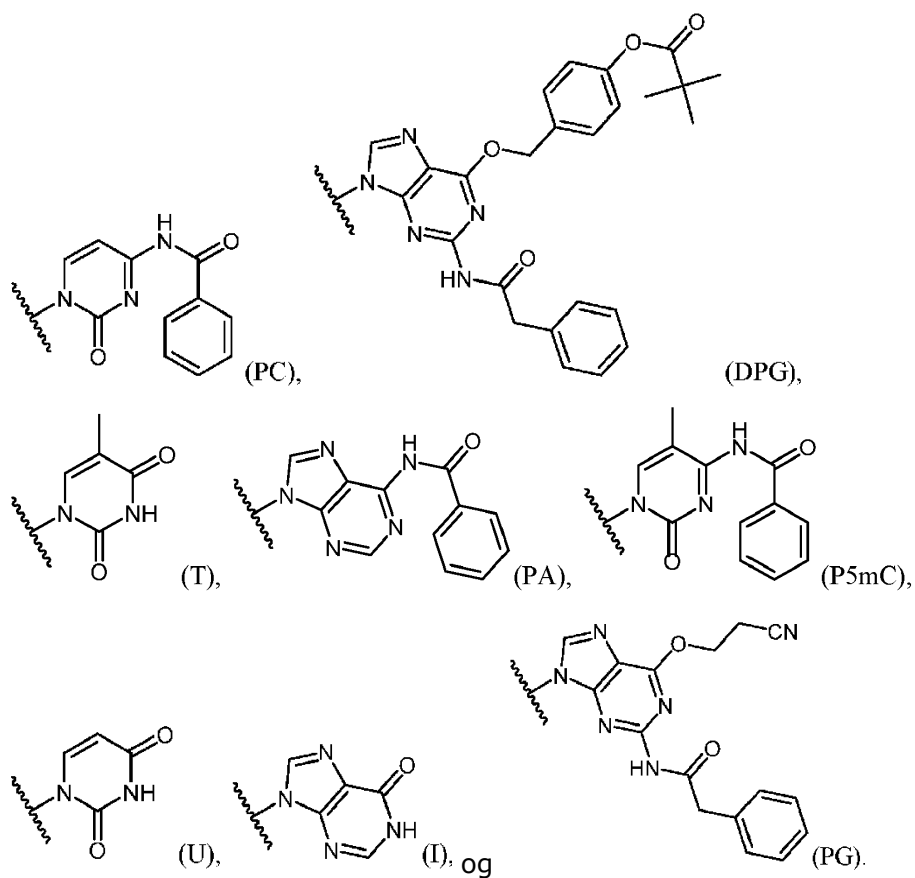
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ er et bærermedium;

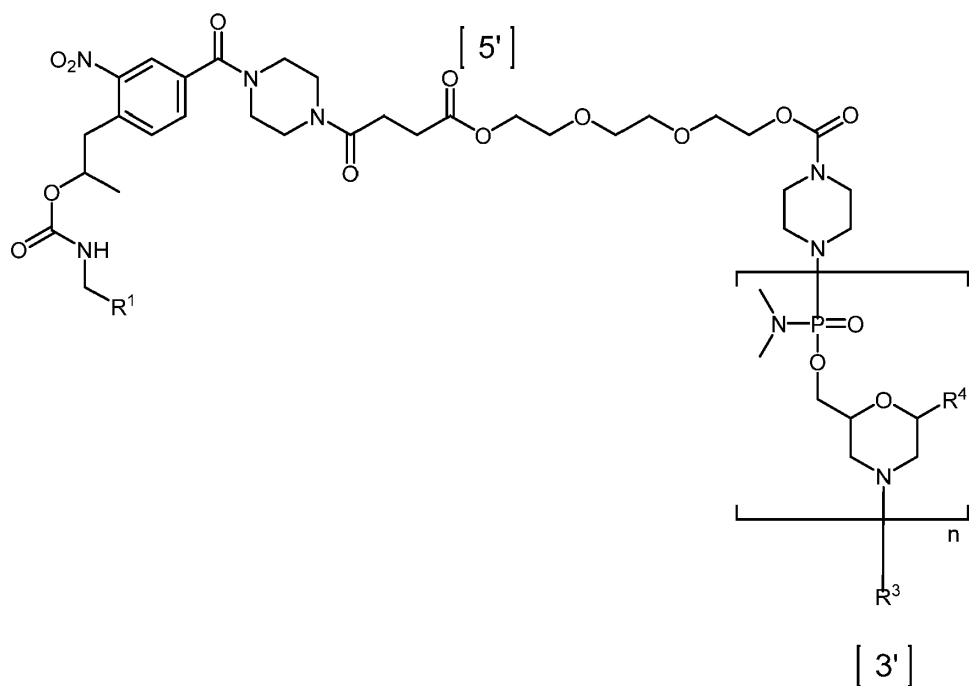
R³ er valgt fra gruppen som består av hydrogen, trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl

5 og trimetoksytrityl; og

R⁴ er uavhengig, ved hver forekomst, valgt fra gruppen som består av:



10 12. Forbindelse av formel (A9):



(A9),

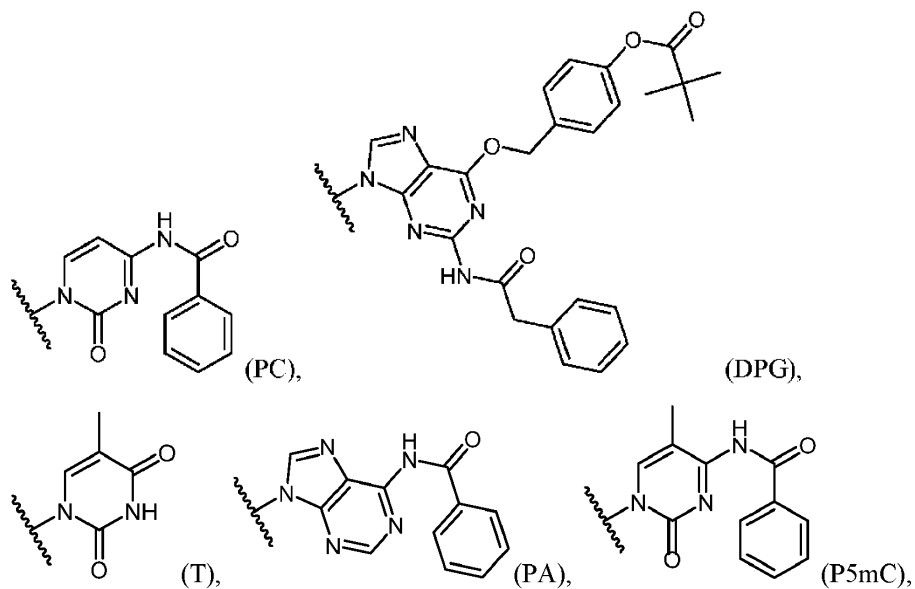
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

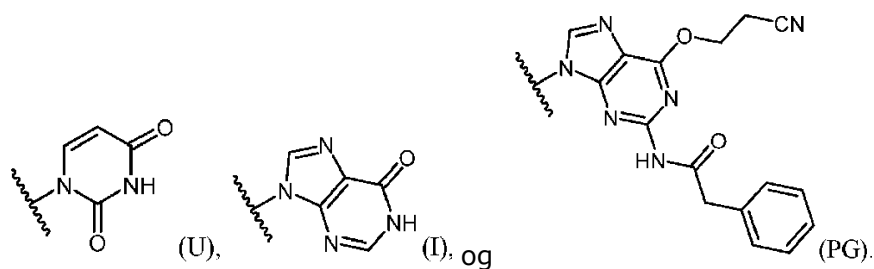
n er et heltall fra 10 til 40;

R^1 er et bærermedium;

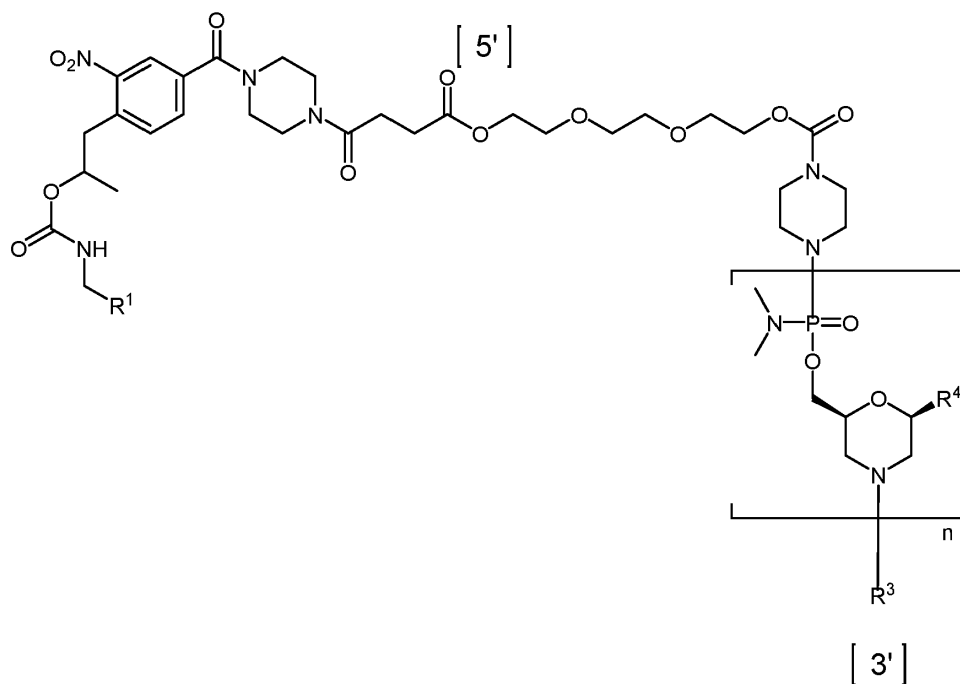
- 5 R³ er valgt fra gruppen som består av hydrogen, trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl; og

R^4 er uavhengig, ved hver forekomst, valgt fra gruppen som består av:





13. Forbindelsen ifølge krav 12, hvori forbindelsen av formel (A9) er av formel (A9a):



(A9a);

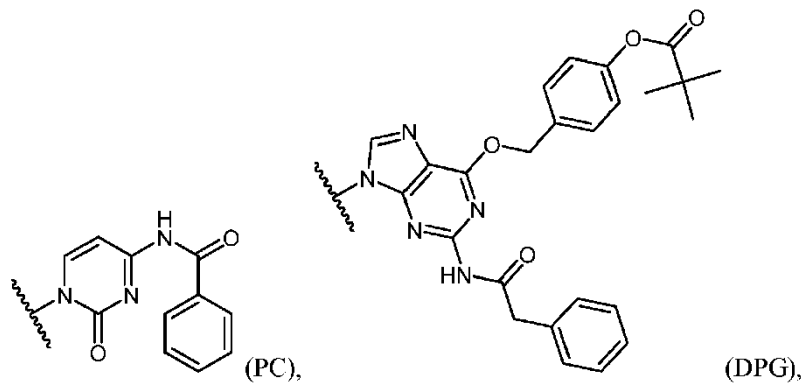
5 hvori:

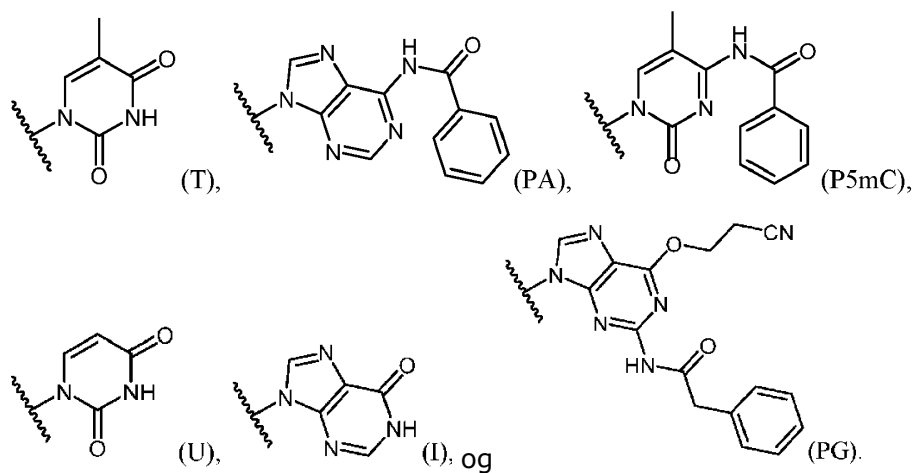
n er et heltall fra 10 til 40,

R¹ er et bærermedium

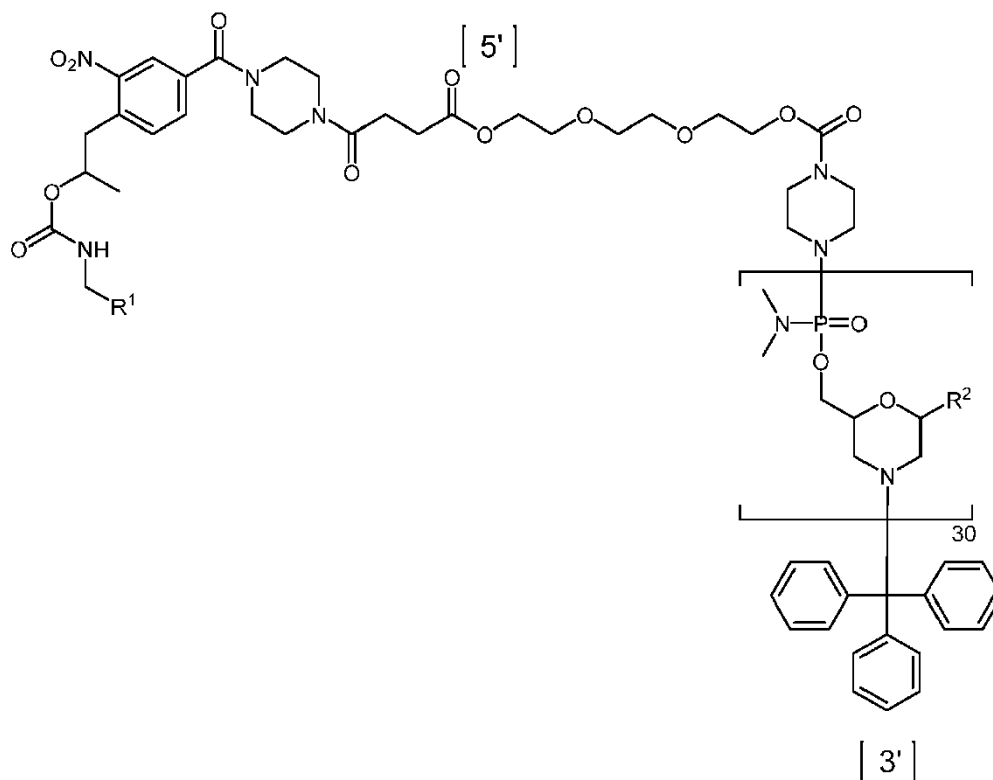
R³ er valgt fra gruppen som består av trityl, monometoksytrityl, dimetoksytrityl og trimetoksytrityl, og

10 R⁴ er, uavhengig for hver forekomst, valgt fra gruppen som består av:





14. Forbindelsen ifølge krav 12, hvori forbindelsen av formel (A9) er av formel (IX):



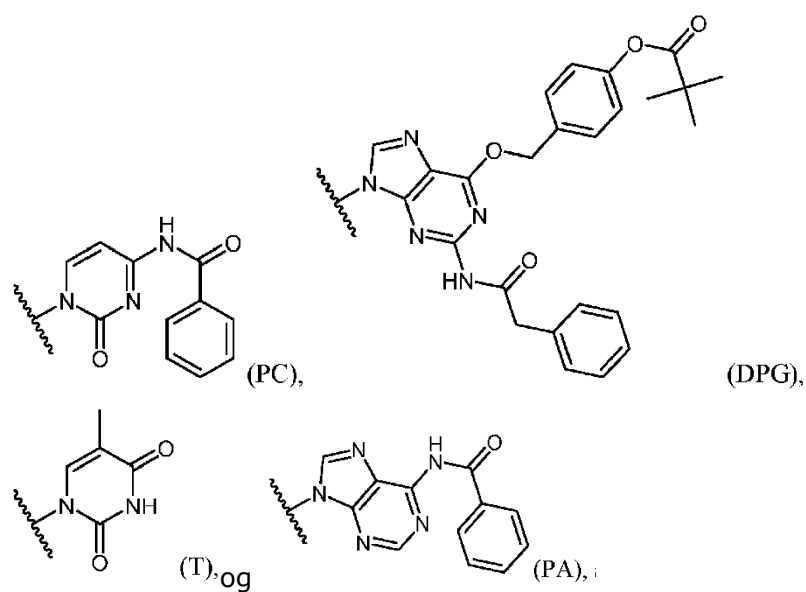
5

(IX),

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ er et bærermedium, og

R² er, uavhengig ved hver forekomst, valgt fra gruppen som består av:



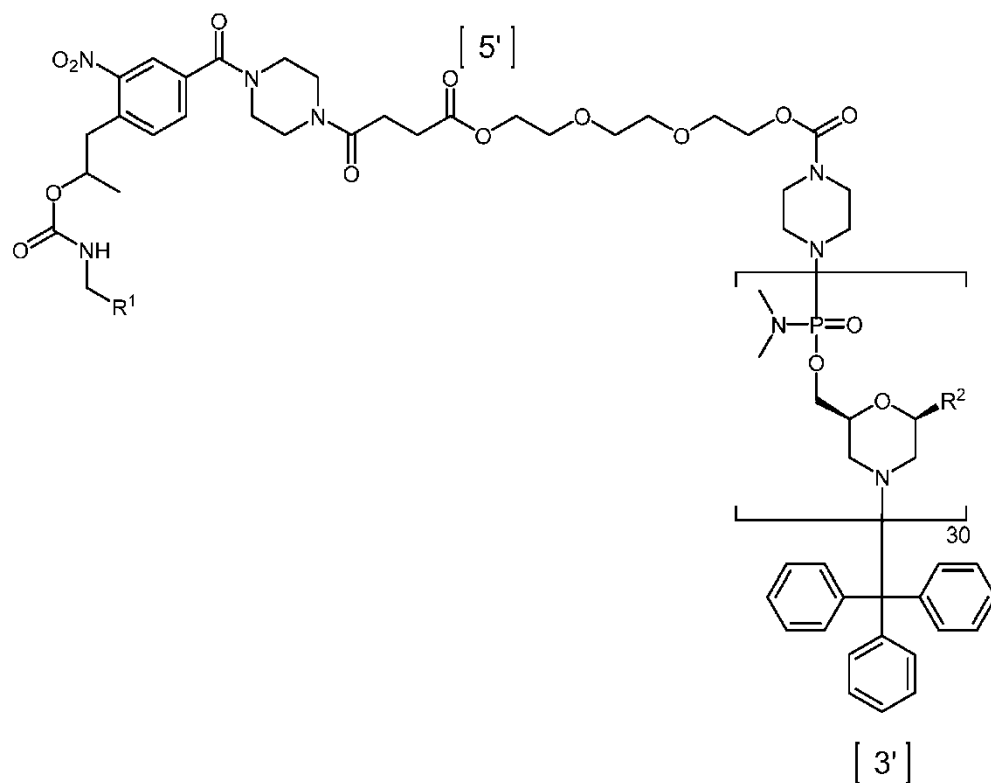
og

hvor R^2 er ved hver posisjon fra 1 til 30 og 5' til 3':

Posisjon nr. 5' til 3'	R^2	Posisjon nr. 5' til 3'	R^2	Posisjon nr. 5' til 3'	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

5

15. Forbindelsen ifølge krav 14, hvor forbindelsen av formel (IX) er av formel (IXa):

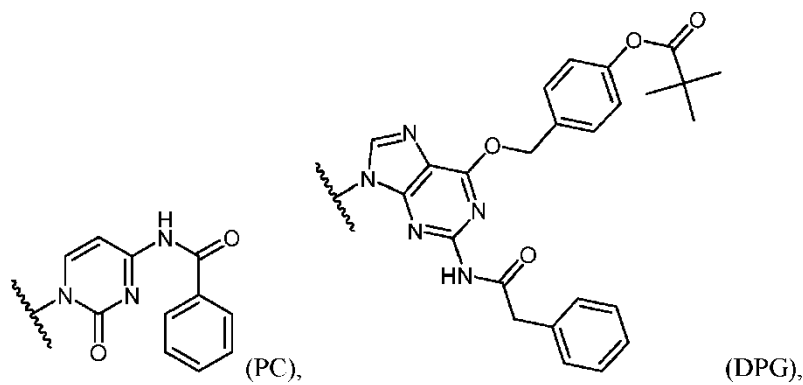


(IXa),

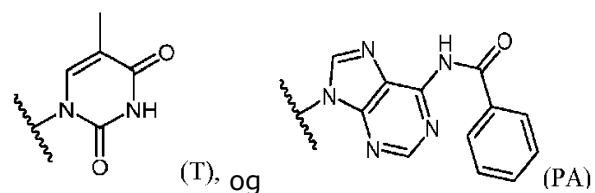
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori

R¹ er et bærermedium, og

R² er, uavhengig ved hver forekomst, valgt fra gruppen som består av:



5



, og

hvor R² er ved hver posisjon fra 1 til 30 og 5' til 3':

Posisjon nr. 5' til 3'	R ²	Posisjon nr. 5' til 3'	R ²	Posisjon nr. 5' til 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG