



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3484524 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 21/02 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.09
(86)	European Application Nr.	17828625.8
(86)	European Filing Date	2017.07.17
(87)	The European Application's Publication Date	2019.05.22
(30)	Priority	2016.07.15, US, 201662363195 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	RIGO, Frank, 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA PRAKASH, Thazha, P., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA SETH, Punit, P., 2855 Gazelle Ct., Carlsbad, CA 92010, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOUNDS AND METHODS FOR MODULATION OF SMN2
(56)	References Cited:	US-A1- 2013 289 092 WO-A1-2015/051283 US-A1- 2016 068 845

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. En oligomer forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid bestående av 14-25 koblede nukleosider, der det modifiserte oligonukleotidet er komplementært til et SMN2 pre-mRNA; og der minst ett nukleosid av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel.
5
2. Den oligomere forbindelsen ifølge krav 1, der:
 - a. hver av 7 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
10
 - b. hver av 8 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
 - c. hver av 9 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
 - d. hver av 10 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
15
 - e. hver av 11 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
 - f. hver av 12 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
20
 - g. hver av 13 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
 - h. hver av 14 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
 - i. hver av 15 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
25
 - j. hver av 16 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
 - k. hver av 17 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
30
 - l. hver av 18 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel;
 - m. hver av 19 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel; eller
 - n. hver av 20 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel.
35

3. Den oligomere forbindelsen ifølge krav 1 eller krav 2, der:
- a. hver av de 2'-O-(N-alkylacetamid) modifiserte sukkerdelene er en 2'-O-(N-metylacetamid) modifisert sukkerdel; eller
 - b. hver sukkerdel av hvert nukleosid av det modifiserte oligonukleotidet er en 2'-O-(N-alkylacetamid) modifisert sukkerdel; eller
 - c. hver sukkerdel av hvert nukleosid av det modifiserte oligonukleotidet er en 2'-O-(N-metylacetamid) modifisert sukkerdel.
4. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, der:
- a. det modifiserte oligonukleotidet består av: 16-23 koblede nukleosider; eller
 - b. det modifiserte oligonukleotidet består av: 18-20 koblede nukleosider.
5. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, der:
- a. det modifiserte oligonukleotidet består av 16 nukleosider;
 - b. det modifiserte oligonukleotidet består av 17 nukleosider;
 - c. det modifiserte oligonukleotidet består av 18 nukleosider;
 - d. det modifiserte oligonukleotidet består av 19 nukleosider; eller
 - e. det modifiserte oligonukleotidet består av 20 nukleosider.
6. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, der hver internukleosidbinding av det modifiserte oligonukleotidet er selektert fra en fosforotioat-internukleosidbinding og en fosfodiester-internukleosidbinding, valgfritt der:
- a. det modifiserte oligonukleotidet har 5 fosfodiester-internukleosidbindinger;
 - b. det modifiserte oligonukleotidet har 6 fosfodiester-internukleosidbindinger; eller
 - c. det modifiserte oligonukleotidet har minst 6 fosfodiester-internukleosidbindinger.
7. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, der det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst én modifisert nukleobase, valgfritt der det modifiserte oligonukleotidet omfatter minst ett 5-metylcytosin.

8. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, der:
- a. det modifiserte oligonukleotidet er minst 70 % komplementært til SMN2 pre-mRNAet;
 - 5 b. det modifiserte oligonukleotidet er minst 75 % komplementært til SMN2 pre-mRNAet;
 - c. det modifiserte oligonukleotidet er minst 80 % komplementært til SMN2 pre-mRNAet;
 - d. det modifiserte oligonukleotidet er minst 85 % komplementært til SMN2 pre-mRNAet;
 - 10 e. det modifiserte oligonukleotidet er minst 90 % komplementært til SMN2 pre-mRNAet;
 - f. det modifiserte oligonukleotidet er minst 95 % komplementært til SMN2 pre-mRNAet; eller
 - 15 g. det modifiserte oligonukleotidet er 100 % komplementært til SMN2 pre-mRNAet.
9. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, der den oligomere forbindelsen omfatter en konjugert gruppe, valgfritt der den konjugerte gruppen omfatter et lipid eller en lipofil gruppe, valgfritt der:
- 20
- a. den lipide eller lipofile gruppen er selektert fra: kolesterol, en C₁₀-C₂₆ mettet fettsyre, en C₁₀- C₂₆ umettet fettsyre, C₁₀-C₂₆ alkyl, et triglyserid, tokoferol, eller cholsyre;
 - b. den lipide eller lipofile gruppen er en mettet hydrokarbonkjede eller en umettet hydrokarbonkjede;
 - 25 c. den lipide eller lipofile gruppen er C₁₆ alkyl; eller
 - d. den lipide eller lipofile gruppen er mettet C₁₆.
10. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, der det modifiserte oligonukleotidet er komplementært til ISS-N1 av SMN2 pre-mRNAet.
- 30
11. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-10, der nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet omfatter en sekvens selektert fra SEQ ID NOs 1, 2, eller 3, slik som der nukleobasesekvensen til det modifiserte oligonukleotidet består av SEQ ID NO: 3.
- 35

12. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, der den oligomere forbindelsen er enkelttrådet.
13. Et modifisert oligonukleotid bestående av 18 koblede nukleosider og har
5 nukleobasesekvensen til SEQ ID NO: 3, der hvert nukleosid av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-metylacetamid) modifisert sukkerdel, og der hver internukleosidbinding til det modifiserte oligonukleotidet er selektert fra en fosforotioat-internukleosidbinding og en fosfodiester-internukleosidbinding.
- 10 14. Et modifisert oligonukleotid bestående av 18 til 20 koblede nukleosider omfattende nukleobasesekvensen til SEQ ID NO: 1, der hver av 18 nukleosider av det modifiserte oligonukleotidet omfatter en 2'-O-(N-metylacetamid) modifisert sukkerdel, og der hver internukleosidbinding til det modifiserte oligonukleotidet er selektert fra en fosforotioat-internukleosidbinding og en fosfodiester-
15 internukleosidbinding.
15. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 to 12, eller det modifiserte oligonukleotidet til krav 13 eller krav 14, der det modifiserte oligonukleotidet er et natriumsalt eller et kaliumsalt.
- 20 16. En farmasøytisk sammensetning omfattende den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-12 eller 15, eller det modifiserte oligonukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 13-15, og minst én farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.
- 25 17. Den farmasøytiske sammensetningen til krav 16, der sammensetningen omfatter et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel, og det farmasøytisk akseptable fortynningsmiddelet er fosfatbufret saltvann (PBS), valgfritt der den farmasøytiske sammensetningen består av forbindelsen og PBS.
- 30 18. Den oligomere forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-12 eller 15, det modifiserte oligonukleotidet ifølge hvilket som helst av kravene 13-15, eller den farmasøytiske sammensetningen til krav 16 eller 17, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av spinal muskelatrofi hos en pasient.