



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3652187 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07H 1/00 (2006.01)**  
**C07H 21/04 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2021.12.27                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2021.09.15                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 18737621.5                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2018.07.09                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2020.05.20                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (30) | Priority                                                                   | 2017.07.10, EP, 17180426                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|      | Designated Validation<br>States:                                           | KH ; MA ; MD ; TN                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (73) | Proprietor                                                                 | Geron Corporation, 919 E. Hillsdale Blvd., Foster City, CA 94404, USA                                                                                                                                                                                                            |
| (72) | Inventor                                                                   | MUSLEHIDDINOGLU, Jale, Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340<br>Beerse, Belgia<br>GALA, Dinesh, Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia<br>ALBANEZE-WALKER, Jennifer, Elizabeth, Janssen Pharmaceutica<br>NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                      |

---

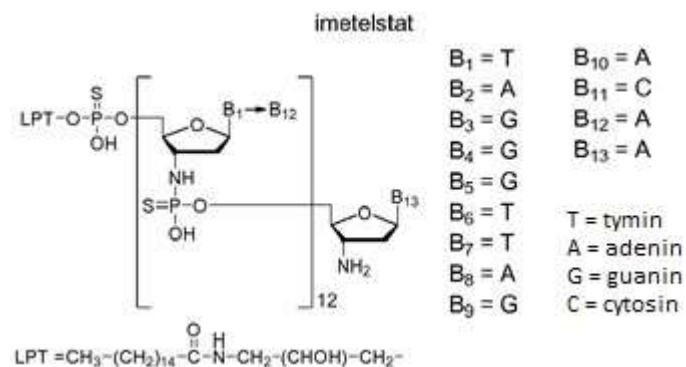
|      |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title                | <b>IMPROVED PROCESS FOR PREPARING IMETELSTAT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (56) | References<br>Cited: | WO-A2-2005/023994<br>MAKIKO HORIE ET AL: "Synthesis and properties of ENA oligonucleotides targeted to human telomerase RNA subunit", NUCLEIC ACIDS SYMPOSIUM SERIES, vol. 49, no. 1, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 171-172, XP055426693, GB ISSN: 0261-3166, DOI: 10.1093/nass/49.1.171<br>HERBERT B-S ET AL: "Lipid modification of GRN163, an N3' p5' thio-phosphoramidate oligonucleotide, enhances the potency of telomerase inhibition", ONCOGENE., vol. 24, no. 33, 4 August 2005 (2005-08-04), pages 5262-5268, XP003004901, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/SJ.ONC.1208760 |

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

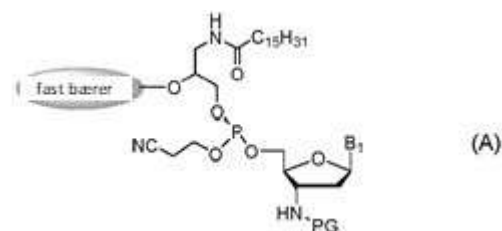
### Patentkrav

1. Framgangsmåte for å syntetisere N3'→P5'-tiofosforamidat-oligonukleotidet imetelstat på formelen

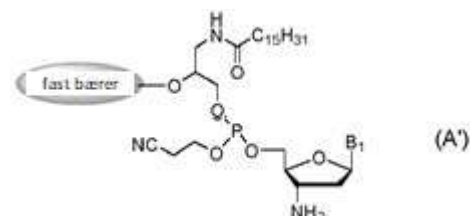


der framgangsmåten omfatter

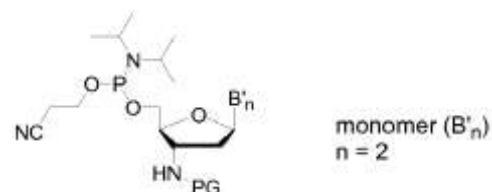
a) å tilveiebringe et første 3'-aminobeskyttet nukleotid som er festet til en fastfasebærer på formelen (A), der PG er en syrelabil beskyttelsesgruppe;



b) å avbeskytte den beskyttede 3'-aminogruppen for å danne en fri 3'-aminogruppe;



c) å reagere den frie 3'-aminogruppen med en beskyttet 3'-aminonukleosid-5'-O-cyanetyl-N,N-diisopropylaminofosforamidittmonomer på formelen ( $B'_n$ ), der  $B'_n$  med  $n = 2$  er beskyttet A, slik at det dannes en internukleosid-N3'→P5'-fosforamidittbinding;



d) å sulfurere internukleosidforsoramidittgruppen ved hjelp av et acyldisulfid for å danne et N3'→P5'-tiofosforamidat;

e) å gjenta 11 ganger i rekkefølge avbeskyttelsestrinnet b), koplingstrinnet c) med en beskyttet 3'-aminonukleosid-5'-O-cyanetyl-N,N-diisopropylaminofosforamidittmonomer

på formelen ( $B'_n$ ), der nukleosidbasen  $B'$  hos monomer ( $B'_n$ ) er beskyttet B unntatt når B er tymin, og der  $B_n$  i rekkefølge er nukleobase  $B_3$  til  $B_{13}$  i hver sine 11 koplingstrinn, og sulfureringstrinnet d);

f) å fjerne den syrelabile beskyttelsesgruppen PG; og

g) å avbeskytte og spalte imetelstat fra fastfasebæreren;

karakterisert ved at det ikke blir utført noe ytterligere capping-trinn i noen av reaksjonstrinnene a) til e).

2. Framgangsmåte ifølge krav 1, der imetelstat ytterligere blir konvertert til sitt natriumsalt.

3. Framgangsmåte ifølge et av krav 1 eller krav 2, der acyldisulfidet er valgt blant dibenzoyldisulfid, bis(fenylacetyl)disulfid (PADS), bis(4-metoksybenzoyl)disulfid, bis(4-metylbenzoyl)disulfid, bis(4-nitrobenzoyl)disulfid og bis(4-klorbenzoyl)disulfid.

4. Framgangsmåte ifølge krav 3, der acyldisulfidet er PADS.

5. Framgangsmåte ifølge krav 4, der PADS blir løst i en blanding av 3-pikolin eller 2,6-lutidin med et tilleggsløsemiddel valgt blant acetonitril, toluen, 1-metylpyrrolidinon og tetrahydrofuran.

6. Framgangsmåte ifølge krav 5, der PADS blir løst i en blanding av 2,6-lutidin med acetonitril.

7. Framgangsmåte ifølge krav 6, der PADS-løsningen eldes mellom 4 og 14 timer før bruk.

8. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der den syrelabile gruppen PG er valgt blant trifenylmetyl, p-anisyldifenylmetyl og di-p-anisylfenylmetyl.

9. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der den syrelabile beskyttelsesgruppen PG blir fjernet ved å behandle med en sur løsning.

10. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der den baselabile beskyttelsesgruppen på en adenin-, cytosin- og guaninbase i monomeren på formelen ( $B'_n$ ) er valgt blant acetyl, benzoyl, isobutyryl, dimetylformamidinyll og dibenzylformamidinyll.

11. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der koplingstrinnet c) blir utført ved hjelp av en aktivator valgt blant tetrazol, 5-(etyltio)-1H-tetrazol, 5-(4-nitrofenyl)tetrazol, 5-(2-tienyl)-1H-tetrazol, triazol og pyridiniumklorid.
12. Framgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, der trinn g) blir utført ved å behandle med en basisk løsning.
13. Framgangsmåte ifølge krav 12, der den basiske løsningen er dietylamin løst i acetonitril, eller vandig ammoniakk løst i en alkohol, eller en kombinasjon av begge.