



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3998070 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

C12Q 1/68 (2018.01)

G01N 33/50 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

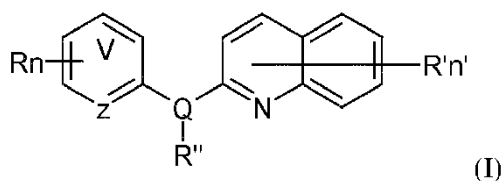
(45)	Translation Published	2025.03.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.12.18
(86)	European Application Nr.	21211115.7
(86)	European Filing Date	2015.07.17
(87)	The European Application's Publication Date	2022.05.18
(30)	Priority	2014.07.17, EP, 14306164
(84)	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
(62)	Divided application	EP3169328, 2015.07.17
(73)	Proprietor	ABIVAX, 7-11 Boulevard Haussmann, 75009 Paris, Frankrike Centre National de la Recherche Scientifique, 3, rue Michel-Ange, 75794 Paris Cedex 16, Frankrike Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, Frankrike UNIVERSITE DE MONTPELLIER, 163, rue Auguste Broussonnet, 34090 Montpellier, Frankrike
(72)	Inventor	TAZI, Jamal, 34380 CLAPIERS, Frankrike NAJMAN, Romain, 94240 L'HAY LES ROSES, Frankrike MAHUTEAU, Florence, 78470 SAINT REMY LES CHEVREUSES, Frankrike SCHERRER, Didier, 34170 CASTELNAU LE LEZ, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	MIR-124 AS A BIOMARKER FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES
(56)	References Cited:	US-A1- 2012 202 870, WO-A1-2014/111892 GEORGIOU KOUKOS ET AL: "MicroRNA-124 Regulates STAT3 Expression and Is Down-regulated in Colon Tissues of Pediatric Patients With Ulcerative Colitis", GASTROENTEROLOGY, vol. 145, no. 4, 1 October 2013 (2013-10-01), PHILADELPHIA, PA, pages 842 - 852.e2, XP055225092, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.001 TAZI JAMAL ET AL: "Specific and selective induction of miR-124 in immune cells by the quinoline ABX464: a transformative therapy for inflammatory diseases", DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 26, no. 4, 1 April 2021 (2021-04-01), AMSTERDAM, NL, pages 1030 - 1039, XP055902849, ISSN: 1359-6446, DOI: 10.1016/j.drudis.2020.12.019 YANG SUN ET AL: "MicroRNA-124 mediates the cholinergic anti-inflammatory action through inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines", CELL RESEARCH - XIBAO YANJIU, vol. 23, no. 11, 27 August 2013 (2013-08-27), GB, CN, pages 1270 - 1283, XP055225079, ISSN: 1001-0602, DOI: 10.1038/cr.2013.116

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

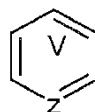
1. *In vitro*- eller *ex vivo*-anvendelse av miR-124, som en biomarkør for screening av en forbindelse med formel (I), for effekt i behandling og/eller forebygging av en inflammatorisk sykdom valgt fra en gruppe bestående av: en
- 5 leddbetennelsessykdom, en inflammatorisk fordøyelseskanalsykdom, inflammatorisk hudsykdom, bronkitt og astma; hvori formel (I) er definert heri etter



hvor:

Z er C eller N,

10 V er C eller N,



betyr en aromatisk ring hvor V er C eller N, og når V er N, er V i orto-, meta- eller parastilling i forhold til Z, dvs. danner henholdsvis en pyridin-, en pyridazin-, en pyrimidin- eller en pyrazingruppe,

- 15 R representerer uavhengig et hydrogenatom, en metylgruppe, en metoksygruppe, en trifluormetylgruppe, en trifluormetoksygruppe, en aminogruppe, et halogenatom og en -O-P(=O)-(OR₃)(OR₄)-gruppe og mer især et fluor- eller kloratom, en trifluormetoksygruppe og en aminogruppe,

Q er N eller O, forutsatt at R'' ikke forefinnes når Q er O,

- 20 R₃ og R₄ representerer uavhengig et hydrogenatom, Li⁺, Na⁺, K⁺, N⁺(Ra)₄ eller en benzylgruppe,

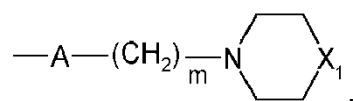
Ra representerer et hydrogenatom, en (C₁-C₅)-alkylgruppe eller en (C₃-C₆)-sykloalkylgruppe,

n er 1, 2 eller 3,

n' er 1, 2 eller 3,

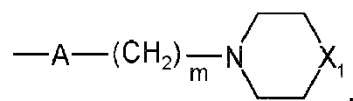
R' representerer uavhengig et hydrogenatom, et halogenatom og mer især et fluor- eller kloratom, en aminogruppe, en metylgruppe, en -O-P(=O)-

5 (OR₃)(OR₄)-gruppe eller en gruppe



hvor A er O eller NH, m er 2 eller 3 og X₁ er O, CH₂ eller N-CH₃, forutsatt at når R' er en slik gruppe, er n' 1 eller 2, og når n' er 2, er den andre R'-gruppen forskjellig fra gruppen, eller alternativt representerer R' uavhengig et

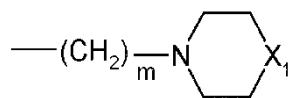
10 hydrogenatom, et halogenatom og mer især et fluor- eller kloratom, en metylgruppe eller en gruppe



hvor A er O eller NH, m er 2 eller 3 og X₁ er O, CH₂ eller N-CH₃, forutsatt at når R' er en slik gruppe, er n' 1 eller 2, og når n' er 2, er den andre R'-gruppen

15 forskjellig fra gruppen,

R'' er et hydrogenatom, en (C₁-C₄)-alkylgruppe eller en gruppe



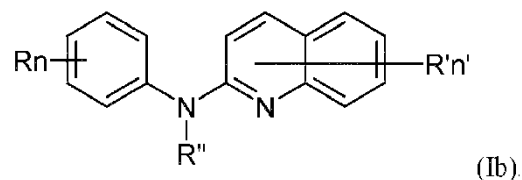
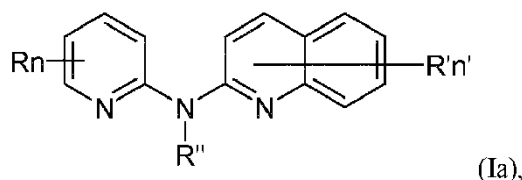
hvor m er 2 eller 3 og X₁ er O, CH₂ eller N-CH₃,

eller et hvilket som helst av dets farmasøytisk akseptable salter.

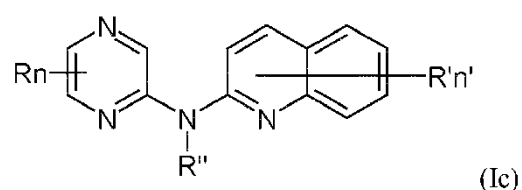
20 2. *In vitro*- eller *ex vivo*-anvendelsen ifølge krav 1, hvor Q er N.

3. *In vitro*- eller *ex vivo*-anvendelsen ifølge krav 1 eller 2, valgt fra

3



og



5 hvori R, R', R'', n og n' er som definert i krav 1 eller 2.

4. *In vitro*- eller *ex vivo*-fremgangsmåte for screening av en forbindelse med formel (I) som spesifisert i et hvilket som helst av kravene 1 til 3, for effekt ved behandling og/eller forebygging av en inflammatorisk sykdom valgt fra en gruppe bestående av: en leddbetennelsessykdom, en inflammatorisk

10 fordøyelseskansalsykdom, inflammatorisk hudsykdom, bronkitt og astma; omfattende minst et trinn med:

a) tilveiebringelse av en eukaryot celle,

b) å bringe denne cellen i kontakt med en forbindelse med formel (I),

c) måling av et uttrykk av miR-124 i cellen, og

15 d) utvelgelse av forbindelsen når uttrykksnivået av miR-124 målt i trinn c) er økt i forhold til en referanseverdi.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori den eukaryote cellen er en mononukleær celle fra perifert blod (PBMC).

6. *In vitro*- eller *ex vivo*-fremgangsmåte for vurdering og oppfølging av

20 effektiviteten av en forbindelse med formel (I) som spesifisert i et hvilket som helst

av kravene 1 til 3, ved behandling og/eller forebygging av en inflammatorisk sykdom hos et individ, idet den inflammatoriske sykdommen er valgt fra en gruppe bestående av: en leddbetennelsessykdom, en inflammatorisk fordøyelseskanalsykdom, inflammatorisk hudsykdom, bronkitt og astma;

- 5 omfattende måling av tilstedeværelsen eller uttrykksnivået av miR-124 i en isolert biologisk prøve av individet, hvori uttrykksnivået av miR-124 sammenlignes med en kontrollreferanseverdi, hvori en økning i forhold til kontrollreferanseverdien indikerer effekt.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori den biologiske prøven er valgt blant
10 blod, plasma, serum, spytt, interstitiell væske og urinprøve; en celleprøve, for eksempel en cellekultur, en cellelinje, en stamcellelinje, en prøve som inneholder mononukleære celler fra perifert blod (PBMC), en vevsbiopsi, for eksempel en oral vevsprøve, en gastrointestinal vevsprøve, en hudprøve, en munnslimhinneprøve eller flere prøver fra en klinisk studie, idet prøven er en ubehandlet prøve eller
15 renset på forhånd i ulike grader før lagring, bearbeiding eller måling.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 6 eller 7, hvori kontrollreferanseverdien er oppnådd fra en isolert biologisk prøve fra et individ eller en gruppe av individer som er kjent for ikke å lide av en inflammatorisk sykdom, og/eller som ikke mottar behandlingen hvis effekt skal bestemmes eller overvåkes, eller alternativt er
20 kontrollreferanseverdien oppnådd fra en isolert biologisk prøve fra et individ som lider av en inflammatorisk sykdom og mottar en behandling hvis effekt skal bestemmes eller overvåkes, idet den isolerte biologiske prøven er tatt fra individet før administrering av behandlingen.

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8, hvori
25 uttrykksnivået av miR-124 vurderes ved anvendelse av nukleinsyreanalyser eller matriser, slik som "Northern blots" og PCR-baserte metoder.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, hvori den implementerer en metode for deteksjon og kvantifisering av nukleinsyrer, som kan være en hybridiseringsbasert metode, idet de nevnte hybridiseringsbaserte
30 metodene inkluderer PCR og kvantitativ-PCR (qRT-PCR eller q-PCR)-teknikker eller teknikker basert på revers transkriptase/polymerase.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori den omfatter eller ytterligere kombineres med et sekvenseringstrinn.

12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 11, hvori den omfatter (i) et trinn med ekstraksjon av cellulære mRNA-er, (ii) et trinn med revers
5 transkripsjon av mRNA til DNA ved bruk av en revers transkriptase og (iii) et trinn med DNA-amplifisering fra DNA som er oppnådd i det foregående trinnet.

13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 12, hvori en modulering av uttrykksnivået av miR-124 i forhold til kontrollreferansen, slik som en kontrollreferanseverdi fra en frisk donor, er en indikasjon på en inflammatorisk
10 sykdom.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori et redusert uttrykksnivå av miRNA-124 i forhold til en kontrollreferanseverdi, slik som en kontrollreferanseverdi fra en frisk donor, er en indikasjon på en inflammatorisk sykdom.

15. Anvendelsen eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori den inflammatoriske sykdommen er valgt i listen bestående av: en leddbetennelsessykdom, en inflammatorisk fordøyelseskanalsykdom og inflammatorisk hudsykdom.

16. Anvendelsen eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvori den inflammatoriske sykdommen er valgt i listen bestående av:
20 Inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, osteoartritt, ankyloserende spondylitt, psoriasis, Sjøgrens syndrom, bronkitt, astma og betennelse assosiert med tykktarmskreft.

17. Anvendelsen eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori den inflammatoriske sykdommen er en inflammatorisk
25 sykdom i fordøyelseskanalen.

18. Anvendelsen eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori den inflammatoriske sykdommen er inflammatorisk tarmsykdom.

19. Anvendelsen eller fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori den inflammatoriske sykdommen er revmatoid artritt.