

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3137479 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

28.11.2023

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

30.08.2023

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07H 21/04 (2006 . 01)
C12N 15/113 (2010 . 01)
C12N 15/115 (2010 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP15785822.6

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

29.04.2015

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

08.03.2017

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

29.04.2015 PCT/US2015028327

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.05.2014 US US201461987396 P

23.04.2015 US US201562151909 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1 • Geron Corporation , 919 E. Hillsdale Blvd., Suite 250 , Foster City, CA 94404 , (US)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • RAMIYA, Premchandran H. , 1416 Allanmere Drive , San Ramon, California 94582 , (US)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy , P.O.Box 981 , 00101 Helsinki , (FI)

(54)

Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**OLIGONUKLEOTIDIKOOSTUMUKSIA JA MENETELMIÄ NIIDEN VALMISTAMISEKSI
OLIGONUCLEOTIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF MAKING THE SAME**

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä polynukleotidin syntetisoimiseksi, jolla on vähintään kaksi nukleosidialayksikköä alayksiköiden välisellä $N3' \rightarrow P5'$ -oksofosforamidaattitai $N3' \rightarrow P5'$ -tiofosforamidaattisidoksella yhdistettyinä, jolloin menetelmä käsittää vaiheet, joissa:

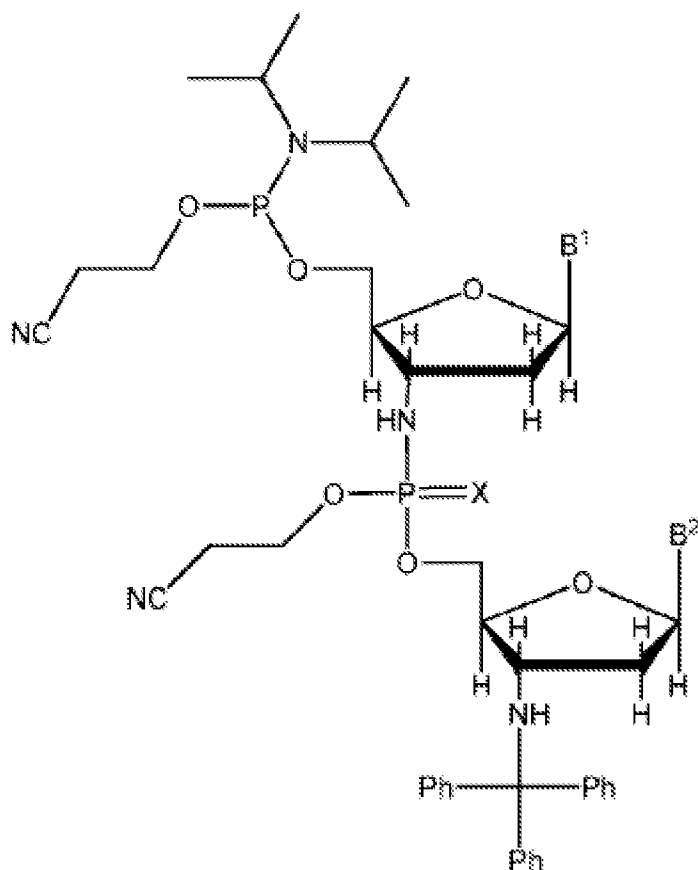
(a) poistetaan suojaus kiinteäfaasiseen tukialustaan kiinnittyneen terminaalisen nukleosidin suojatusta 3'-aminoryhmästä, jolloin suojauksenpoisto muodostaa vapaan 3'-aminoryhmän;

(b) saatetaan vapaa 3'-aminoryhmä kosketuksiin 3'-suojatun aminodinukleotidifosforamidaatti-5'-fosforamidiittidimeerin kanssa nukleofiilisen katalyytin läsnä ollessa nukleosidien välisen $N3' \rightarrow P5'$ -fosforamidiittisidoksen muodostamiseksi; ja

(c) hapetetaan sidos alayksiköiden välisen $N3' \rightarrow P5'$ -oksofosforamidaatti- tai $N3' \rightarrow P5'$ -tiofosforamidaattisidoksen muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa sidoksen hapettaminen käsittää sulfuroinnin tiofosforamidaattisidoksen tuottamiseksi tai sidoksen hapettaminen tuottaa oksofosforamidaattisidoksen.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa 3'-suojatulla aminodinukleotidifosforamidaatti-5'-fosforamidiittidimeerillä on kaava:



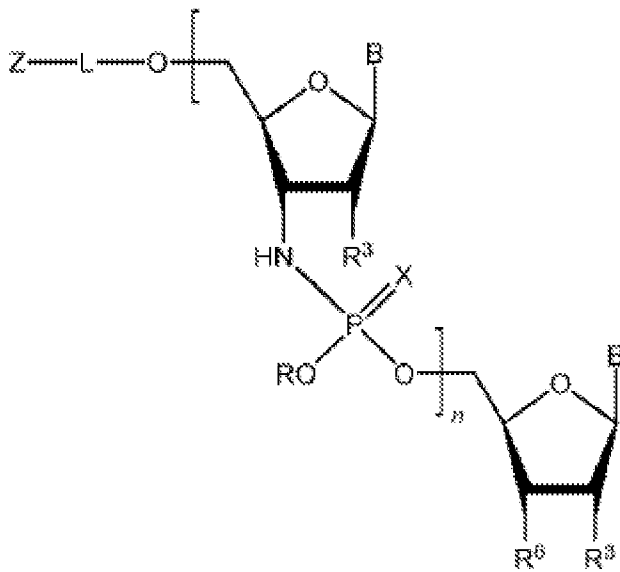
jossa X on O tai S ja B¹ ja B² ovat kumpikin riippumattomasti puriini, suojattu puriini, pyrimidiini tai suojattu pyrimidiini tai niiden analogi.

5 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, jossa B¹ ja B² valitaan kumpikin riippumattomasti suojatusta adeniinista, suojatusta sytosiinista, suojatusta guaniinista, tyministä ja urasiilista.

10 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, jossa B¹ ja B² valitaan kumpikin riippumattomasti joukosta A(Bz), A(DMF), C(Bz), G(isobutyryyli), T ja U.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 3-5 mukainen menetelmä, jossa X on S.

15 7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-6 mukainen menetelmä, jossa polynukleotidi on seuraavan kaavan mukainen:



jossa:

kukin B on riippumattomasti puriini, suojattu puriini, pyrimidiini tai suojattu pyrimidiini tai niiden analogi;

kukin X on riippumattomasti happi tai rikki;

kukin R^3 on vety, fluori, tai hydroksyyli, alkoksi, substituoitu alkoksi tai suojattu hydroksyyli;

L on valinnainen linkkeri;

Z on H, lipidi, tukialusta, kantaja, oligonukleotidi, PEG, polypeptidi, havaittavissa oleva leima, tai leima;

R^6 on amino, hydroksyyli, suojattu amino, suojatut hydroksi, -O-L-Z tai -NH-L-Z;

R on vety, alkyyli, substituoitu alkyyli, aryyli, substituoitu aryyli tai fosfaatin suojaryhmä; ja

n on kokonaisluku 1-1000; tai sen suola;

ja menetelmä käsittää vaiheet, joissa:

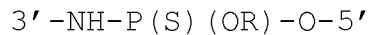
(a) poistetaan suojaus kiinteäfaasiseen tukialustaan kiinnittyneen terminaalisen nukleosidin suojatusta 3'-aminoryhmästä, jolloin suojauksenpoisto muodostaa vapaan 3'-aminoryhmän;

(b) reagoitetaan vapaa 3'-aminoryhmä 3'-suo-
 jatun aminodinukleotidifosforamidaatti-5'-
 fosforamidiittidimeerin kanssa nukleofiilisen katalyy-
 tin läsnä ollessa nukleosidien välisen N3'→P5'-
 5 fosforamidiittisidoksen muodostamiseksi;

(c) hapetetaan sidos; ja

(d) toistetaan vaiheet (a) - (c), kunnes po-
 lynukleotidi on syntetisoitu.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
 10 jossa alayksiköiden välinen N3'→P5'-
 oksofosforamidaatti- tai N3'→P5'-
 tiofosforamidaattisidos on alayksiköiden välinen
 N3'→P5'-tiofosforamidaattisidos, jolla on rakenne:

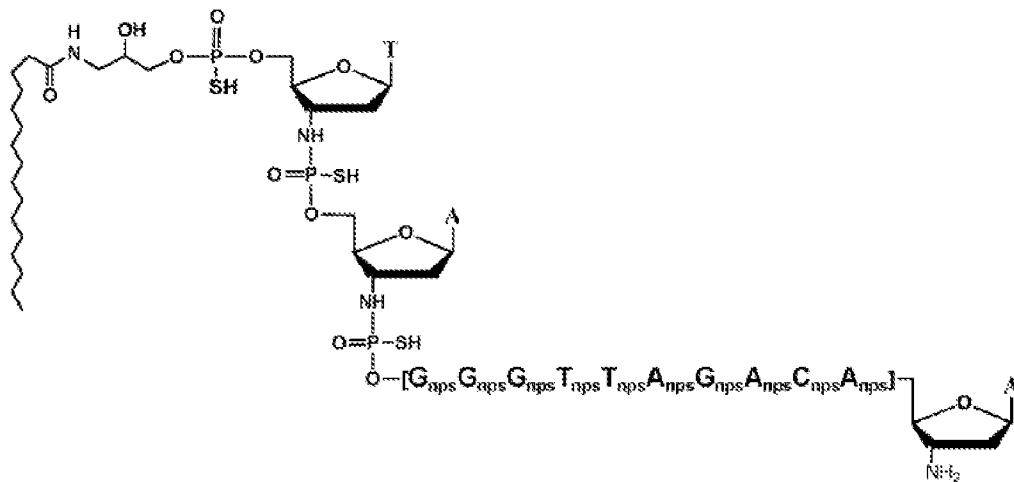


15 jossa R valitaan ryhmästä, joka koostuu ve-
 dystä, alkyylistä, substituoidusta alkyylistä, aryy-
 listä, substituoidusta aryylistä ja fosfaatin suoja-
 ryhmästä, tai sen suola.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä,
 20 jossa polynukleotidi käsittää sekvenssin

TAGGGTTAGACAA, ja kaikki TAGGGTTAGACAA-
 sekvenssin nukleotidien väliset alayksiköiden väliset
 sidokset ovat alayksiköiden välisiä N3'→P5'-
 fosforamidaattisidoksia.

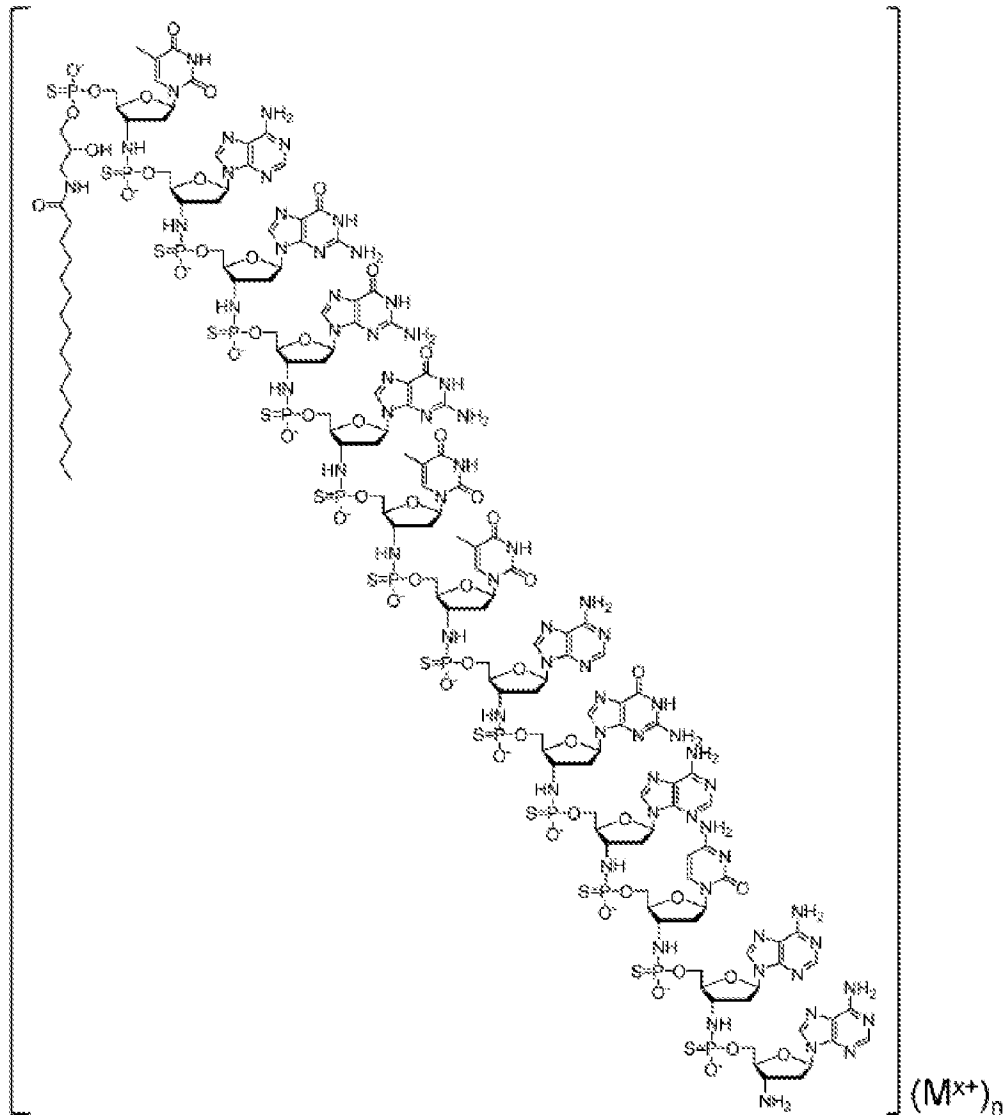
25 10. Jonkin patenttivaatimuksista 7-9 mukainen
 menetelmä, jossa polynukleotidilla on rakenne:



tai sen suola;

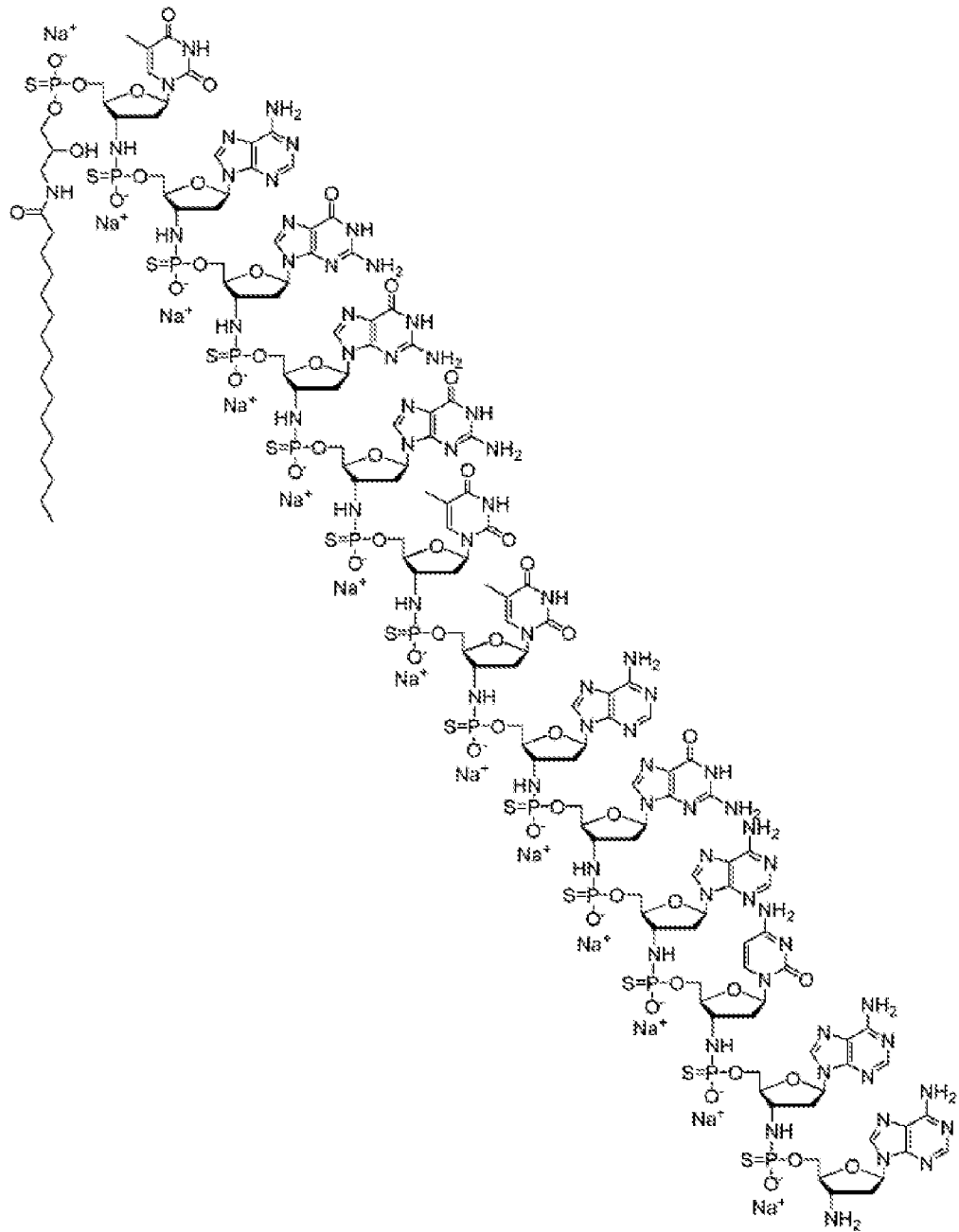
jossa "nps" esittää tiofosforamidaattisidosta -NH-P(=O)(SH)-O-, joka liittää yhden nukleosidin 3'-hiilen viereisen nukleosidin 5'-hiileen.

- 5 11. Jonkin patenttivaatimuksista 7-10 mukainen menetelmä, jossa polynukleotidilla on rakenne:

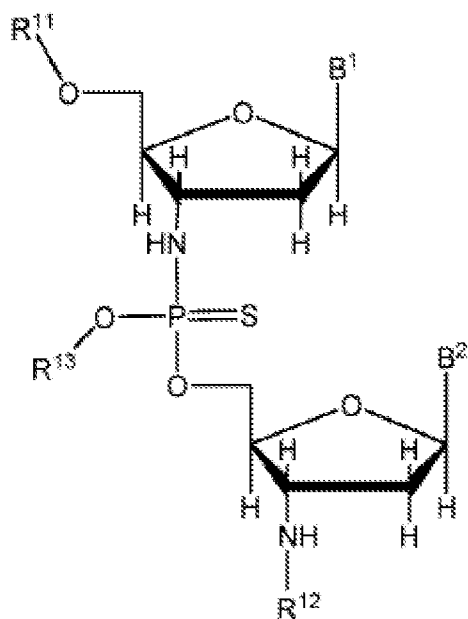


- jossa kukin M^{x+} on riippumattomasti vety tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan vastaioni, kukin
 10 x on riippumattomasti 1, 2 tai 3 ja n on kokonaisluku 5-13.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, jossa polynukleotidilla on rakenne:



13. Dinukleotiditiofosforamidaattiyhdiste,
jota kuvaa kaava (II):



Kaava (II)

jossa:

5 B^1 ja B^2 ovat kumpikin riippumattomasti puriini, suojattu puriini, pyrimidiini tai suojattu pyrimidiini tai niiden analogi;

R^{11} on fosforamidiittiryhmä; ja

R^{12} ja R^{13} ovat kumpikin riippumattomasti suojaryhmä; tai sen suola.

10 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen yhdiste, jossa B^1 ja B^2 valitaan kumpikin riippumattomasti suojatusta adeniinista, suojatusta sytosiinista, suojatusta guaniinista, tyministä ja urasiilista.

15 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen yhdiste, jossa B^1 ja B^2 valitaan kumpikin riippumattomasti joukosta A(Bz), A(DMF), C(Bz), G(isobutyryyli), T ja U.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen yhdiste, jossa:

20 B^1 on A(Bz) tai A(DMF) ja B^2 on A(Bz) tai A(DMF);

B^1 on A(Bz) tai A(DMF) ja B^2 on C(Bz);

B^1 on A(Bz) tai A(DMF) ja B^2 on G(isobutyryyli);

B^1 on A(Bz) tai A(DMF) ja B^2 on T;

B^1 on $A(Bz)$ tai $A(DMF)$ ja B^2 on U ;
 B^1 on $C(Bz)$ ja B^2 on $A(Bz)$ tai $A(DMF)$;
 B^1 on $C(Bz)$ ja B^2 on $C(Bz)$;
 B^1 on $C(Bz)$ ja B^2 on $G(\text{isobutyryyli})$;
5 B^1 on $C(Bz)$ ja B^2 on T ;
 B^1 on $C(Bz)$ ja B^2 on U ;
 B^1 on $G(\text{isobutyryyli})$ ja B^2 on $A(Bz)$ tai
 $A(DMF)$;
 B^1 on $G(\text{isobutyryyli})$ ja B^2 on $C(Bz)$;
10 B^1 on $G(\text{isobutyryyli})$ ja B^2 on
 $G(\text{isobutyryyli})$;
 B^1 on $G(\text{isobutyryyli})$ ja B^2 on T ;
 B^1 on $G(\text{isobutyryyli})$ ja B^2 on U ;
 B^1 on T tai U ja B^2 on $A(Bz)$ tai $A(DMF)$;
15 B^1 on T tai U ja B^2 on $C(Bz)$;
 B^1 on T tai U ja B^2 on $G(\text{isobutyryyli})$;
 B^1 on T tai U ja B^2 on T ; tai
 B^1 on T tai U ja B^2 on U .