



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2118145 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C08B 37/00 (2006.01)
A61K 39/095 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
C07H 13/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.10.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.05.17
(86)	European Application Nr.	08737594.5
(86)	European Filing Date	2008.01.11
(87)	The European Application's Publication Date	2009.11.18
(30)	Priority	2007.01.11, GB, 0700562
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, BE-Belgia
(72)	Inventor	BARDOTTI, Angela, Novartis Vaccines and Diagnostics Srl Via Fiorentina 1, 53100 Siena, IT-Italia BERTI, Francesco, Novartis Vaccines and Diagnostics Srl Via Fiorentina 1, 53100 Siena, IT-Italia COSTANTINO, Paolo, Novartis Vaccines and Diagnostics Srl Via Fiorentina 1, 53100 Siena, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

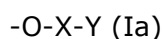
(54) Title **MODIFIED SACCHARIDES**

(56) References
Cited: WO-A-2004/019992
 WO-A-2006/120576

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. Modifisert kapselsakkarid som omfatter en blokkeringsgruppe ved en hydroksylgruppeposisjon på minst 80% av monosakkaridenhetene i det korresponderende naturlig forekommende kapselsakkaridet, hvori blokkeringsgruppen har formelen (Ia):



hvori

X er C(O);

Y er R³; og

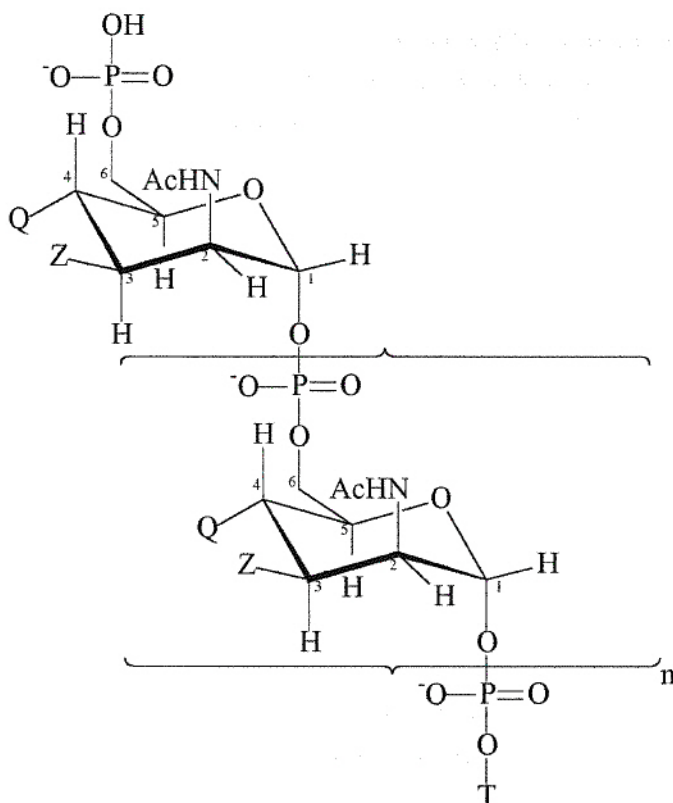
R³ er C₁₋₆-alkyl

hvori det korresponderende naturlig forekommende kapselsakkaridet omfatter monosakkaridenheter koblet med fosfodiesterbindinger.

2. Modifisert kapselsakkarid ifølge krav 1, hvor R³ er C₁₋₃ alkyl.
3. Modifisert kapselsakkarid ifølge krav 2, hvor R³ er CH₃.
4. Modifisert kapselsakkarid ifølge krav 2, hvor R³ er C₂-alkyl eller C₃-alkyl.
5. Modifisert kapselsakkarid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori det korresponderende naturlig forekommende kapselsakkaridet er et *Neisseria meningitidis* serogruppe A sakkarid, spesielt hvor blokkeringsgruppen er i hvilken som helst av 4- og/eller 3-posisjonene til det korresponderende *Neisseria meningitidis* serogruppe A sakkaridet, nærmere bestemt hvor blokkeringsgruppen er ved hvilken som helst av 4-posisjonene til det korresponderende *Neisseria meningitidis* serogruppe A sakkaridet.
6. Modifisert kapselsakkarid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor alle monosakkaridenhetene i sakkaridet har blokkeringsgrupper.
7. Modifisert kapselsakkarid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori det modifiserte kapselsakkaridet er et oligosakkarid.
8. Modifisert kapselsakkarid ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori:
 - a) det modifiserte sakkaridet omfatter en terminal anomerisk hydroksylgruppe eller en aminogruppe avledet fra en terminal anomerisk hydroksylgruppe; eller

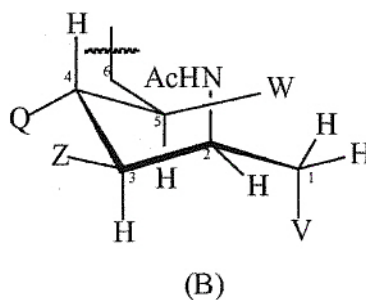
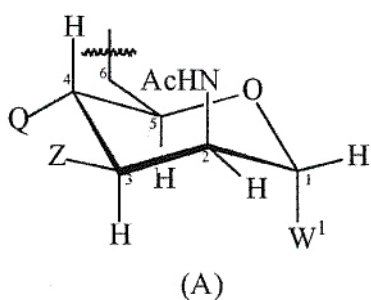
b) det finnes minst én monosakkarid-enhet i det modifiserte kapselsakkaridet hvor to vicinale hydroksylgrupper av det korresponderende naturlig forekommende kapselsakkaridet som ikke omfatter blokkeringsgrupper.

5 9. Sakkarid med formelen:



hvor

T har formelen (A) eller (B):



10

N er et helt tall fra 1 til 100;

hver Z-gruppe er uavhengig valgt fra OH, OAc eller en blokkeringsgruppe som definert i krav 1 til 4; og

hver Q-gruppe er uavhengig valgt fra OH, OAc eller en blokkeringsgruppe som definert i krav 1 til 4;

15

V er valgt fra $-\text{NH}_2$, $-\text{NHE}$, $-\text{NE}^1\text{E}^2$, W^2 , eller $-\text{O}-\text{D}$, hvor: E, E^1 og E^2 er nitrogenbeskyttende grupper, som kan være like eller forskjellige, og D er en oksygenbeskyttende gruppe;

W er valgt fra $-\text{OH}$ eller en blokkeringsgruppe som definert i et hvilket som helst av krav 1 til 4;

W^1 er valgt fra $-\text{OH}$ eller en blokkeringsgruppe som definert i et hvilket som helst av krav 1 til 4;

W^2 er valgt fra $-\text{OH}$ eller en blokkeringsgruppe som definert i et hvilket som helst av krav 1 til 4;

og hvori minst én av Z-gruppene og 80-99% av Q-gruppene er blokkeringsgrupper som definert i krav 1 til 4, 1-20% av Q-gruppene er OAc og resten av Q-gruppene er OH.

10. Sakkarid ifølge krav 9, hvori minst 10% av Z-gruppene er blokkeringsgrupper og/eller n er et helt tall fra 15 til 25.

11. Fremgangsmåte for modifisering av et kapselsakkarid omfattende trinnene med:

(a) å tilveiebringe et kapselsakkarid som har minst en hydroksylgruppe på en monosakkaridenhet; og

(b) å omdanne nevnte minst ene hydroksylgruppe til en blokkeringsgruppe som definert i krav 1 til 4 i minst 80% av monosakkaridenhetene i kapselsakkaridet, særlig hvor

trinn (b) omfatter trinnet med:

(b1) å reagere kapselsakkaridet med $[(\text{R}^3\text{C}(\text{O}))_2\text{O}]$ i nærvær av en imidazolkatalysator.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori kapselsakkaridet i trinn (a) er et kapsulært oligosakkarid, spesielt hvor det kapsulære oligosakkaridet er oppnåelig ved depolymerisering og størrelsesfraksjonering av det naturlig forekommende kapselsakkaridet, eller er kapselsakkaridet i trinn (a) et naturlig forekommende kapselpolysakkarid og fremgangsmåten omfatter videre et trinn (c) hvori produktet fra trinn (b) blir størrelsesfraksjonert, for derved å tilveiebringe et modifisert kapsulært oligosakkarid.

13. Fremgangsmåte for å modifisere en *Neisseria meningitidis* serogruppe A polysakkarid omfattende trinnene med:

(A)

(a) å tilveiebringe et naturlig forekommende *Neisseria meningitidis* serogruppe A polysakkarid;

(b) depolymerisering og sortering av polysakkaridet for å tilveiebringe et oligosakkarid; og

5 (c) omdanning av minst én hydroksylgruppe i oligosakkaridet til en blokkeringsgruppe, i henhold til krav 11; eller

(B)

(a) å tilveiebringe en naturlig forekommende *Neisseria meningitidis* serogruppe A polysakkarid;

10 (b) omdanning av minst én hydroksylgruppe av polysakkaridet til en blokkeringsgruppe, i henhold til krav 11; og

(c) depolymerisering og størrelsesfraksjonering av det resulterende polysakkaridet.

15 14. Fremgangsmåte for fremstilling av det modifiserte kapselsakkaridet ifølge krav 1 til 10, som er en total syntesefremgangsmåte som omfatter dannelsen av glykosidbindinger mellom to eller flere monosakkaridenheter.

20 15. Sakkarid-proteinkonjugat av et modifisert sakkarid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, spesielt hvor proteinet er et bakterielt toksin eller toksoid, f.eks. difteri-toksin eller -toksoid, nærmere bestemt hvor det bakterielle toksinet eller toksoidet er CRM₁₉₇.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av et sakkarid-protein-konjugat omfattende trinnene:

25 (A)

(a) å tilveiebringe et modifisert kapselsakkarid ifølge krav 8, del a); og

(b) konjugering av det modifiserte kapselsakkaridet til et protein via den terminale anomere hydroksylgruppen eller aminogruppen avledet fra en terminal anomer hydroksylgruppe; eller

30 (B)

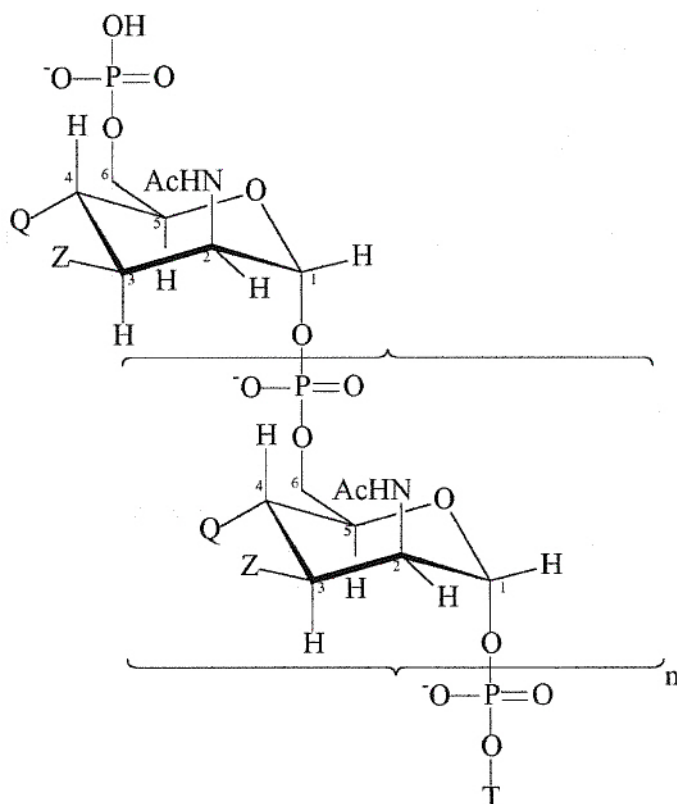
(a) å tilveiebringe et modifisert kapselsakkarid ifølge krav 8, del b);

(b) omdanning av minst ett av parene av vicinale hydroksylgrupper til aldehydgrupper ved oksidativ spaltning; og

35 (c) kobling av det modifiserte kapselsakkaridet til et protein ved reduktiv aminering.

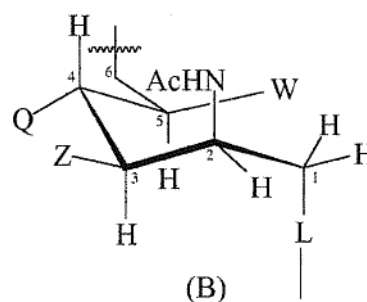
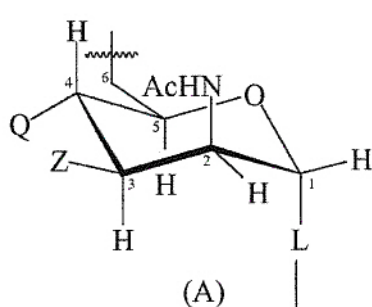
17. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvori proteinet er som definert i krav 15.

18. Molekyl som omfatter en sakkaridgruppe med formel:



5 hvori

T har formelen (A) eller (B):



n er et helt tall fra 1 til 100;

10 hver Z-gruppe er uavhengig valgt fra OH eller en blokkeringsgruppe som definert i krav 1 til 4; og

hver Q-gruppe er uavhengig valgt fra OH eller en blokkeringsgruppe som definert i krav 1 til 4;

15 W er valgt fra -OH eller en blokkeringsgruppe som definert i et hvilket som helst av krav 1 til 4;

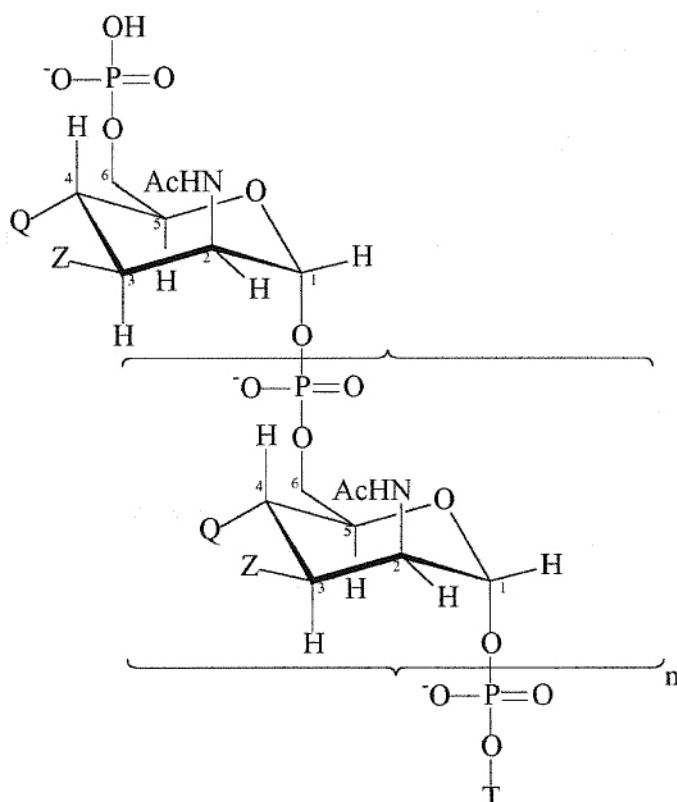
L er O, NH, NE, S eller Se

hvor den frie kovalente bindingen av L er forbundet med en proteinbærer,

hvor proteinbæreren er som definert i krav 15;

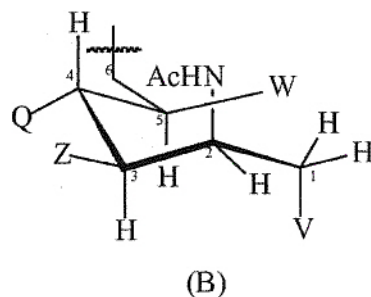
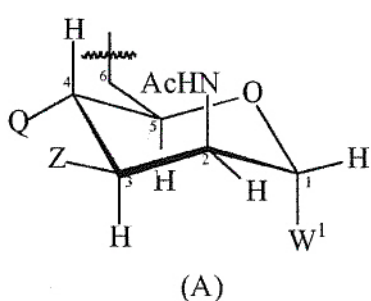
- 5 hvor minst én av Z-gruppene og 80-99% av Q-gruppene er blokkeringsgrupper som definert i krav 1 til 4, 1-20% av Q-gruppene er OAc og resten av Q-gruppene er OH.

19. Molekyl som omfatter et sakkarid med formelen:

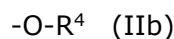
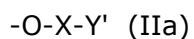


hvor

- 10 T har formelen (A) eller (B):



- 15 n, Z, Q, W, W¹ og V er som definert i krav 9, og minst én av Z-gruppene og/eller minst én av Q-gruppene har formelen (IIa) eller (IIb):



hvor

X er C(O), S(O) eller SO₂;

Y' er NR²R⁴;

5 R² er H eller C₁₋₆ alkyl; og

R⁴ er -C₁₋₄-alkylen-CH(O) eller -C₁₋₅-alkylen-NH-, hvor -NH-gruppen er en del av en proteinbærer;

hvor proteinbæreren er et protein definert i krav 15

og hvor minst 80% av monosakkaridenhetene i sakkaridet har blokkeringsgrupper

10 som definert i krav 1-4.

20. Farmasøytisk sammensetning omfattende (a) et modifisert sakkarid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og/eller et sakkarid-protein-konjugat ifølge krav 15 og/eller et molekyl ifølge krav 18 eller 19, og (b) en farmasøytisk akseptabel bærer, 15 spesielt ytterligere omfattende et sakkarid-antigen fra én eller flere av serogrupper C, W135 og Y av *N. meningitidis*, der sakkaridet eventuelt er et oligosakkarid og eventuelt er konjugert til et bærerprotein og/eller ytterligere omfattende en vaksineadjuvans, så som et aluminiumfosfat.

20 21. Sammensetning ifølge krav 20, som er en vaksine mot en sykdom forårsaket av *N. meningitidis*.

22. Modifisert sakkarid ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10; konjugatet ifølge krav 15; eller molekylet ifølge krav 18 eller 19 for anvendelse som et medikament, 25 spesielt for anvendelse ved forebygging eller behandling av en sykdom forårsaket av én eller flere kapslingsbakterier, mer spesielt hvor sykdommen er bakteriell meningitt.