



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2465542 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.06.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.01.21
(86)	European Application Nr.	12160009.2
(86)	European Filing Date	2009.12.11
(87)	The European Application's Publication Date	2012.06.20
(30)	Priority	2008.12.16, US, 122851 P
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Genzyme Corporation, 500 Kendall Street, Cambridge, MA 02142, US-USA
(72)	Inventor	Pan, Clark, 353 Dutton Road, Sudbury, MA 01766, US-USA Zheng, Xiaoyang, 18 Murray Terrace, Newton, MA 02465, US-USA Miller, Robert, J., 120 Northridge Drive, East Bridgewater, MA 02333, US-USA Kutzko, Joseph, 15 Newton Street, Southborough, MA 01772, US-USA Zhu, Yunxiang, 10 Caulfield Road, Wayland, MA 01778, US-USA Peer, Andreas, Gempenstrasse 18, CH-4053 Basel, CH-Sveits Konowicz, Paul, A., 6 Tremont Street, Maynard, MA 01754-1251, US-USA Avila, Luis, Z., 11 Sleepy Hollow Lane, Arlington, MA 02474, US-USA Stefano, James, E, 199 Saddlehill Road, Hopkinton, MA 01701, US-USA Reardon, Michael, R., 77 Arnold Road, North Attleboro, MA 02760, US-USA Harrahy, John, 8 Autumn Road, Medway, MA 02053, US-USA Zhou, Qun, 15 Harris Lane, Ashland, MA 01721, US-USA Young, Lauren, 210 Landing Road, Hampton, NH 03842, US-USA Finn, Patrick, 909 Pleasant Street Unit 16, Weymouth, MA 02189, US-USA Paterson, Duncan, Ruedi-Walter-Strasse 2A, CH-8050 Zürich, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **Oligosaccharide-protein conjugates**

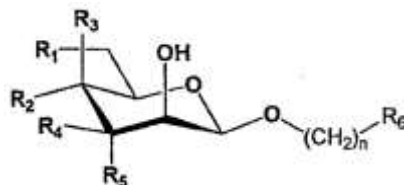
(56) References
Cited:

WO-A2-2008/089403 , HODOSI G., KOVAC P.: "Glycosylation via locked anomeric configuration: stereospecific synthesis of oligosaccharides containing the beta-D-mannopyranosyl and beta-L-rhamnopyranosyl linkage", CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 308, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 63-75, XP002674811,
YUNXIANG ZHU ET AL: "Carbohydrate-remodelled acid á-glucosidase with higher affinity for the cation-independent mannose 6-phosphate receptor demonstrates improved delivery to muscles of Pompe mice", BIOCHEMICAL JOURNAL, THE BIOCHEMICAL SOCIETY, LONDON, GB, vol. 389, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 619-628, XP007907197, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20050364
TOLVANEN M ET AL: "In vitro attachment of mono- and oligosaccharides to surface glycoconjugates of intact cells", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC, US, vol. 261, no. 20, 15 July 1986 (1986-07-15), pages 9546-9511, XP002977994, ISSN: 0021-9258

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 fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel VIIA:

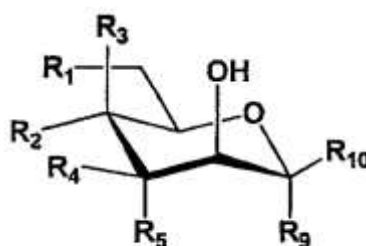


Formel VIIA

karakterisert ved at:

R₁ er valgt fra hydrogen, hydroksyl, en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, fosfat, sulfat, -OR₇, en beskyttende gruppe, og et sakkarid;
 R₂, R₃, R₄ og R₅ er hver uavhengig valgt fra hydrogen, sulfat, hydroksyl, -OR₈, en beskyttende gruppe, og et sakkarid;
 R₆ er valgt fra hydrogen, hydroksyl, karboksyl, alkoksykarbonyl, amino, amid, alkyamino, aminoalkyl, aminoksy, hydrazid, hydrazin, eventuelt substituert alkenyl og eventuelt substituert C₂-C₆-alkyl;
 R₇ og R₈ er hver uavhengig valgt fra acetyl og en eventuelt substituert alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer; og
 n er et helt tall fra 1 til 10; omfattende:

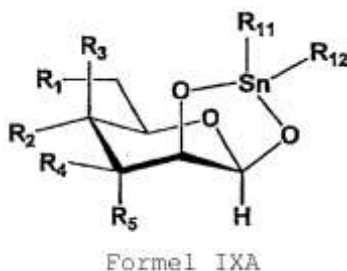
a) behandling av en forbindelse med formel VIIIA:



Formel VIIIA

hvor:

R₁ gjennom R₅er som definert ovenfor; og
 R₉ og R₁₀ er valgt fra hydrogen og hydroksyl, slik at når en av R₉ og R₁₀ er hydroksyl, er den andre hydrogen; med en forbindelse med formel R₁₁R₁₂(Sn=O) for å danne en forbindelse med formel IXA:



hvor:

R_1 til R_5 er som definert ovenfor; og

R_{11} og R_{12} er hver uavhengig valgt fra usubstituert alkyl, eller R_{11} og R_{12} til sammen er valgt fra usubstituert alkylen; og

b) behandling av forbindelsen med formel IXA, eventuelt i nærvær av et metall-halogenid, med en forbindelse med formel $R_6-(CH_2)_n-L$,
hvor:

R_6 og n er som definert ovenfor; og

L er et halogen; for å danne forbindelsen med formel VIIA.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at R_6 er et alkoksykarbonyl.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at n er 2, 3, 4, 5 eller 6 og R_6 er en C_1 - C_4 -alkoksykarbonyl.

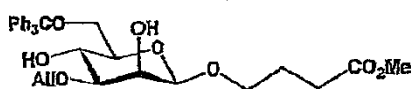
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at n er 3 og R_6 er metoksykarbonyl.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen med formel $R_6-(CH_2)_n-L$ er metyl-4-brombutyrat.

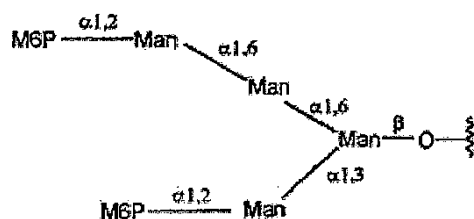
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen med formel VIII er valgt blant eventuelt beskyttet mannose, rhamnose, idose og altrose.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 eller krav 6, karakterisert ved at forbindelsen med formel VIIIA eventuelt er beskyttet mannose.

- 8.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at metallhalogenidet er et metallfluorid.
- 9.** Fremgangsmåte ifølge krav 8, karakterisert ved at metallfluoridet er valgt fra cesium-fluorid, natriumfluorid, kalsiumfluorid, magnesiumfluorid, litiumfluorid og kaliumfluorid.
- 10.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at trinn b videre omfatter å omsette forbindelsen med formel IXA i nærvær av et tetraalkylammonium-halogenid.
- 11.** Fremgangsmåte ifølge krav 10, karakterisert ved at tetraalkylammonium-halogenidet er tetrabutylammoniumjodid.
- 12.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at R_{11} og R_{12} hver er butyl, R_{11} og R_{12} er hver heksyl, eller R_{11} og R_{12} til sammen danner heksametylen.
- 13.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen med formel VIII er valgt blant 3,4,6-tri-O-benzyl-D-mannose og 3-O-allyl-6-O-trityl-D-mannose.
- 14.** Fremgangsmåte ifølge krav 13, karakterisert ved at forbindelsen med formel VIIIA er 3-O-allyl-6-O-trityl-D-mannose.
- 15.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen med formel VIIA er



- 16.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, videre omfattende å tilsette i rekkefølge i det minste ett monosakkarid til forbindelsen med formel VIIA for å danne et oligosakkarid.
- 17.** Fremgangsmåte ifølge krav 16, karakterisert ved at oligosakkaridet er et heksasakkarid.
- 18.** Fremgangsmåte ifølge krav 17, karakterisert ved at heksasakkaridet er



19. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at R_6 er aminoksy.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 1, videre omfattende trinnet med å variere stillingene og identitetene av de beskyttende gruppene i forbindelsen, med tilsetning av ytterligere beskyttende grupper til nevnte forbindelse.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, karakterisert ved at produktet av den nevnte fremgangsmåte er en forbindelse med Formel

