



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3313829 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 295/13 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
C07C 211/22 (2006.01)
C07C 233/36 (2006.01)
C07C 233/38 (2006.01)
C07C 235/74 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

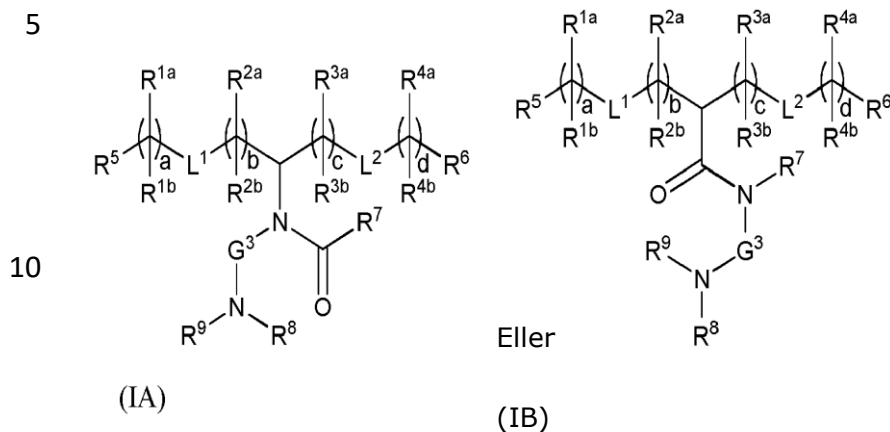
(45)	Translation Published	2024.08.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.04.10
(86)	European Application Nr.	16738338.9
(86)	European Filing Date	2016.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.02
(30)	Priority	2015.06.29, US, 201562186210 P
(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
(73)	Proprietor	Acuitas Therapeutics Inc., 6190 Agronomy Road Suite 402 University of British Columbia - KETR, Vancouver, British Columbia V6T 1W5, Canada
(72)	Inventor	DU, Xinyao, 9850 Snowdon Avenue, Richmond, British Columbia V7A 2M1, Canada ANSELL, Steven, M., 201-2010 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6J 1W5, Canada
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	LIPIDS AND LIPID NANOPARTICLE FORMULATIONS FOR DELIVERY OF NUCLEIC ACIDS
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/176330 US-A- 3 340 299 US-A1- 2013 280 305 WO-A1-2013/016058

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 forbindelse som har en struktur med Formel IA eller IB:



- 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, tautomer eller stereoisomer derav, hvor:
- L¹ og L² er hver uavhengig -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -S(O)_x-, -S-S-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, -NR^aC(=O)-, -C(=O)NR^a-, -NR^aC(=O)NR^a-, -OC(=O)NR^a-, -NR^aC(=O)O- eller en direkte binding;
- G³ er C₁-C₆ alkylen;
- 20 R^a er H eller C₁-C₁₂ alkyl;
- R^{1a} og R^{1b} er, ved hver forekomst, uavhengig enten: (a) H eller C₁-C₁₂ alkyl; eller (b) R^{1a} er H eller C₁-C₁₂ alkyl, og R^{1b} sammen med karbonatomet som det er bundet til er tatt sammen med et tilstøtende R^{1b} og karbonatomet som det er bundet til for å danne en karbon-karbon-dobbelbinding;
- 25 R^{2a} og R^{2b} er, ved hver forekomst, uavhengig enten: (a) H eller C₁-C₁₂ alkyl; eller (b) R^{2a} er H eller C₁-C₁₂ alkyl, og R^{2b} sammen med karbonatomet som det er bundet til er tatt sammen med et tilstøtende R^{2b} og karbonatomet som det er bundet til for å danne en karbon-karbon-dobbelbinding;
- 30 R^{3a} og R^{3b} er, ved hver forekomst, uavhengig enten (a): H eller C₁-C₁₂ alkyl; eller (b) R^{3a} er H eller C₁-C₁₂ alkyl, og R^{3b} sammen med karbonatomet som

- det er bundet til er tatt sammen med et tilstøtende R^{3b} og karbonatomet som det er bundet til for å danne en karbon-karbon-dobbeltbinding;
 R^{4a} og R^{4b} er, ved hver forekomst, uavhengig enten: (a) H eller C_1 - C_{12} alkyl; eller (b) R^{4a} er H eller C_1 - C_{12} alkyl, og R^{4b} sammen med karbonatomet som
- 5 det er bundet til er tatt sammen med et tilstøtende R^{4b} og karbonatomet som det er bundet til for å danne en karbon-karbon-dobbeltbinding;
 R^5 og R^6 er hver uavhengig H eller metyl;
 R^7 er C_6 - C_{16} alkyl;
 R^8 og R^9 er hver uavhengig C_1 - C_{12} alkyl; eller R^8 og R^9 , sammen med
- 10 nitrogenatomet som de er festet til, danner en 5, 6 eller 7-leddet hetero-syklisk ring;
a, b, c og d er hver uavhengig et heltall fra 1 til 24; og
x er 0, 1 eller 2,
hvor alkyl refererer til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjederadikal som
- 15 utelukkende består av karbon- og hydrogenatomer, som er mettet eller umettet og er eventuelt substituert, og
hvor alkylen refererer til en rett eller forgrenet divalent hydrokarbonkjede som binder resten av molekylet til en radikalgruppe, som utelukkende består av karbon og hydrogen, som er mettet eller umettet og eventuelt er
- 20 substituert.
- 2.** Forbindelsen ifølge krav 1, hvor:
- a) én av L^1 eller L^2 er $-O(C=O)-$; eller
b) hver av L^1 og L^2 er $-O(C=O)-$; eller
- 25 c) én av L^1 eller L^2 er $-(C=O)O-$; eller
d) hver av L^1 og L^2 er $-(C=O)O-$; eller
e) én av L^1 eller L^2 er en direkte binding; eller
f) hver av L^1 og L^2 er en direkte binding.
- 3.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-2, hvor:
- a) for minst én forekomst av R^{1a} og R^{1b} , R^{1a} er H eller C_1 - C_{12} alkyl, og R^{1b} sammen med karbonatomet som det er bundet til er tatt sammen med

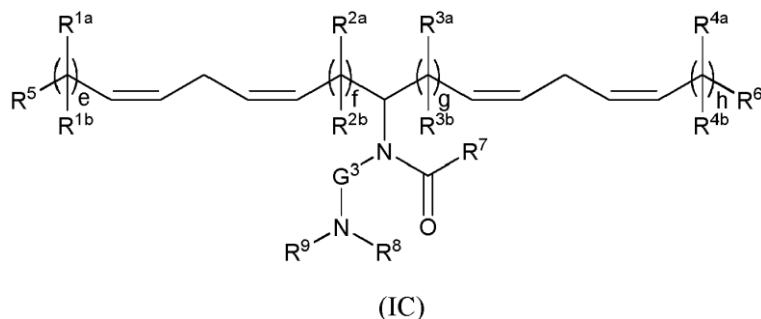
et tilstøtende R^{1b} og karbonatomet som det er bundet til for å danne en karbon-karbon-dobbeltbinding; eller

b) for minst én forekomst av R^{4a} og R^{4b} , R^{4a} er H eller C_1 - C_{12} alkyl, og R^{4b} sammen med karbonatomet som det er bundet til er tatt sammen med et tilstøtende R^{4b} og karbonatomet som det er bundet til for å danne en karbon-karbon-dobbeltbinding; eller

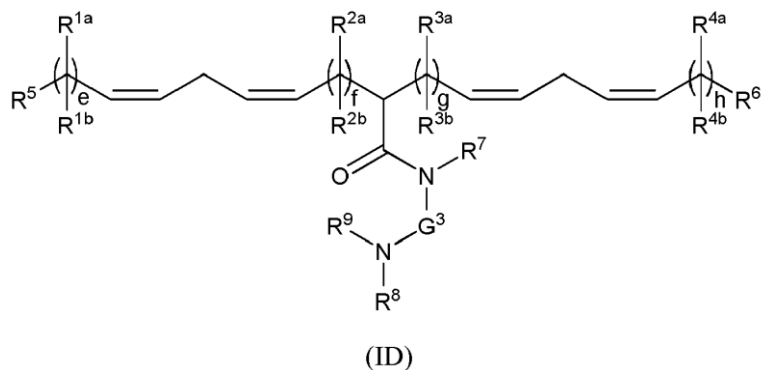
c) for minst én forekomst av R^{2a} og R^{2b} , R^{2a} er H eller C_1 - C_{12} alkyl, og R^{2b} sammen med karbonatomet som det er bundet til er tatt sammen med et tilstøtende R^{2b} og karbonatomet som det er bundet til for å danne en karbon-karbon-dobbeltbinding; eller

d) for minst én forekomst av R^{3a} og R^{3b} , R^{3a} er H eller C_1 - C_{12} alkyl, og R^{3b} sammen med karbonatomet som det er bundet til er tatt sammen med et tilstøtende R^{3b} og karbonatomet som det er bundet til for å danne en karbon-karbon-dobbeltbinding.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, som har én av de følgende strukturene (IC) eller (ID):



eller



hvor e, f, g og h er hver uavhengig et heltall fra 1 til 12, fortrinnsvis hvor e, f, g og h er hver uavhengig et heltall fra 4 til 10.

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-3, hvor a, b, c og d er hver uavhengig et heltall fra 2 til 12, fortrinnsvis hvor a, b, c og d er hver uavhengig et heltall fra 5 til 9.

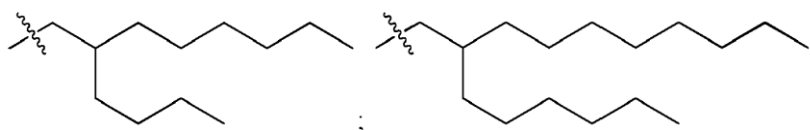
6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-5, hvor:

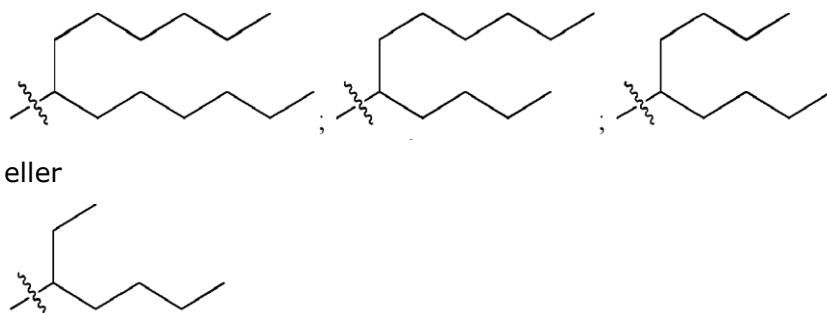
- a) minst én av R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} og R^{4a} er H; eller
- b) R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} og R^{4a} er H ved hver forekomst; eller
- c) minst én av R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} og R^{4a} er C₁-C₈ alkyl, fortrinnsvis hvor Ci-Cs alkyl er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-heksyl eller n-oktyl; eller
- d) minst én av R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} og R^{4b} er H; eller
- e) R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} og R^{4b} er H ved hver forekomst.

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-6, hvor én av R^5 eller R^6 er metyl, fortrinnsvis hvor hver av R^5 og R^6 er metyl.

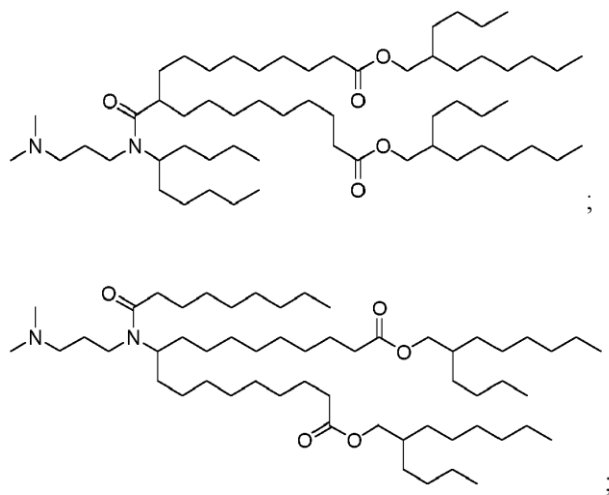
8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-7, hvor:

- a) R^7 er C₆-C₉ alkyl; eller
- b) R^7 er substituert med $-(C=O)OR^b$, $-O(C=O)R^b$, $-C(=O)R^b$, $-OR^b$, $-S(O)_xR^b$, $-S-SR^b$, $-C(=O)SR^b$, $-SC(=O)R^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(O)_xNR^aR^b$, $-NR^aS(O)_xR^b$ eller $-S(O)_xNR^aR^b$, hvor: R^a er H eller C₁-C₁₂ alkyl; R^b er C₁-C₁₅ alkyl; og x er 0, 1 eller 2, fortrinnsvis hvor R^7 er substituert med $-(C=O)OR^b$ eller $-O(C=O)R^b$, mer foretrukket hvor R^b er forgrenet C₁-C₁₅ alkyl, enda mer foretrukket hvor R^b har én av de følgende strukturene:



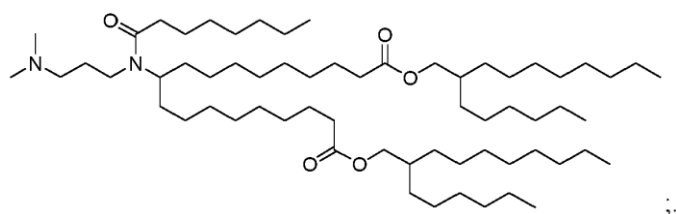
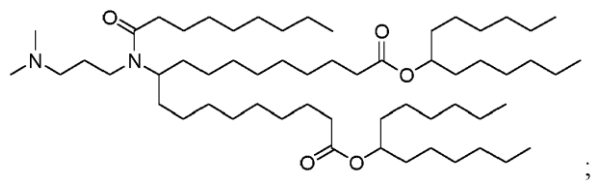
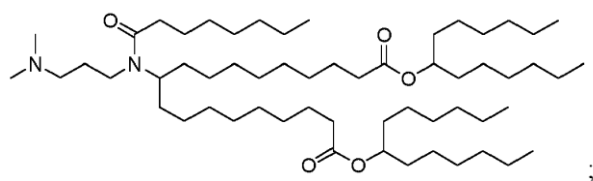


- 5 **9.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-8, hvor:
- a) minst én av R^8 eller R^9 er metyl; eller
 - b) hver av R^8 og R^9 er metyl; eller
 - c) R^8 og R^9 , sammen med nitrogenatomet som de er festet til, danner en 5, 6 eller 7-leddet heterosyklisk ring, fortrinnsvis hvor den heterosykliske ringen er pyrrolidinyll eller piperazinyll.
- 10
- 10.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-9, hvor G^3 er C_2 - C_4 -alkylen, fortrinnsvis C_3 -alkylen.
- 15 **11.** Forbindelsen ifølge krav 1, som har én av de følgende strukturene:

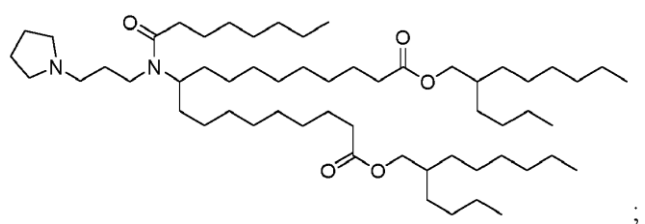
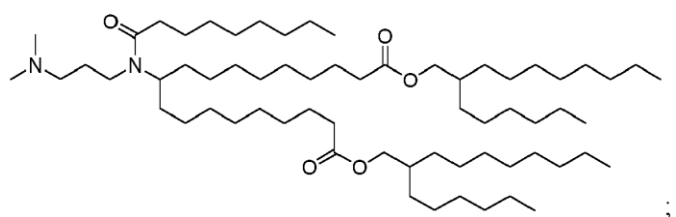


EP 3 313 829

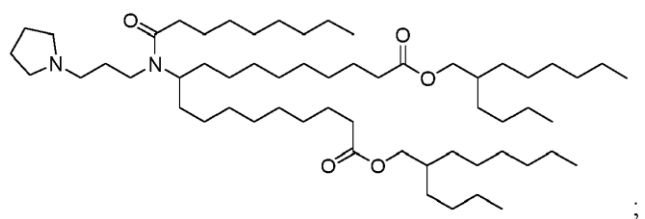
6



5

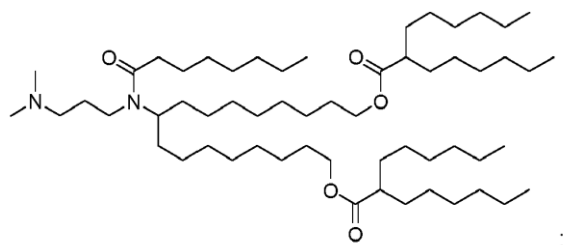
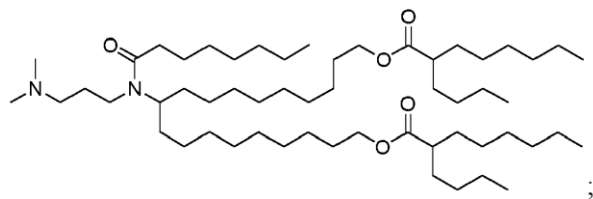
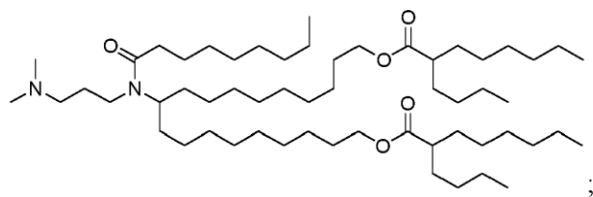


10

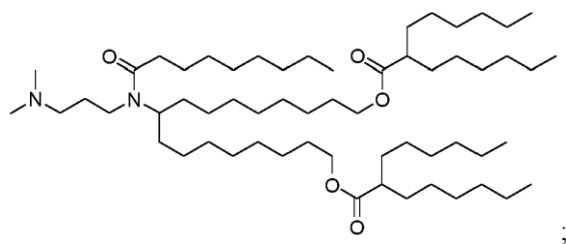
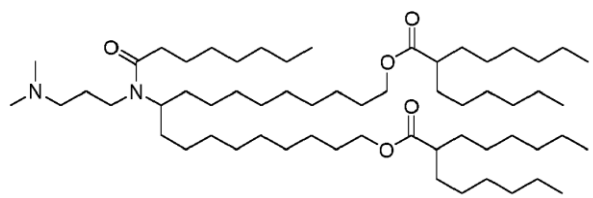


EP 3 313 829

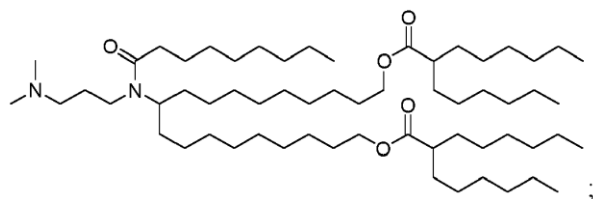
7



5

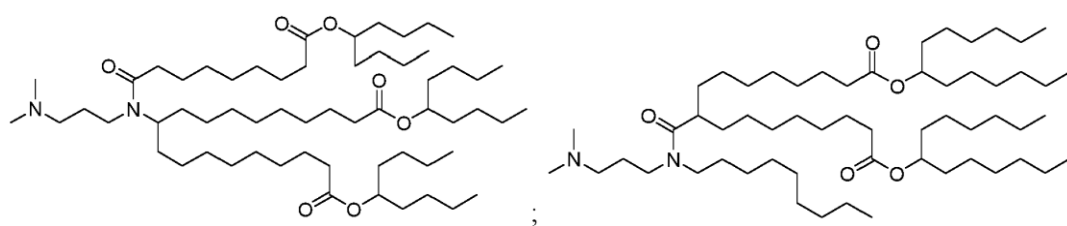
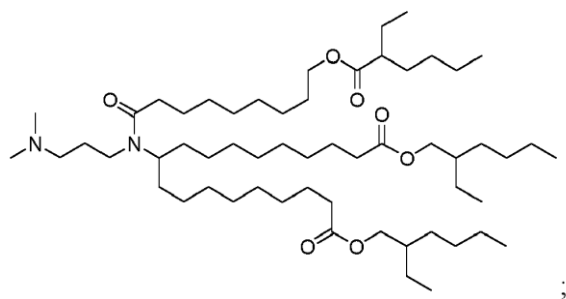


10

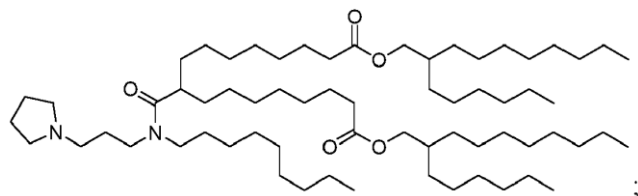
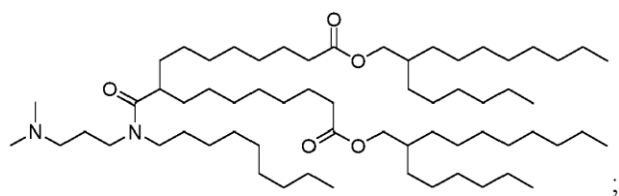
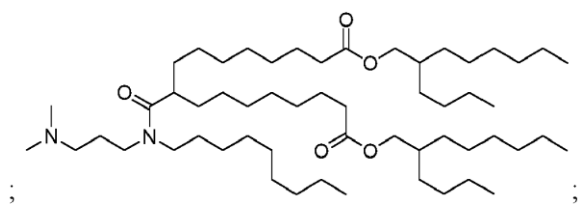


EP 3 313 829

8



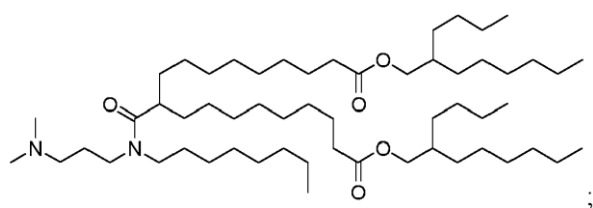
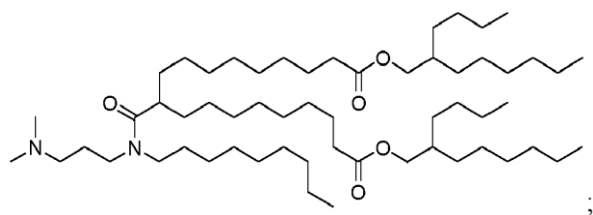
5



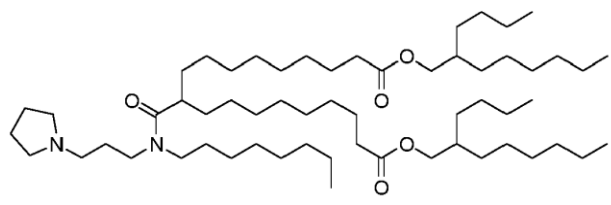
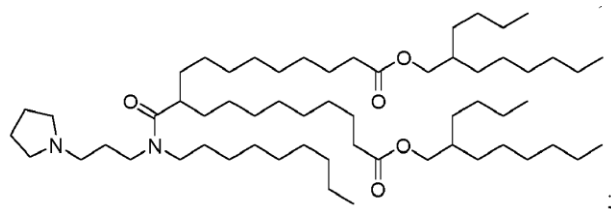
10

EP 3 313 829

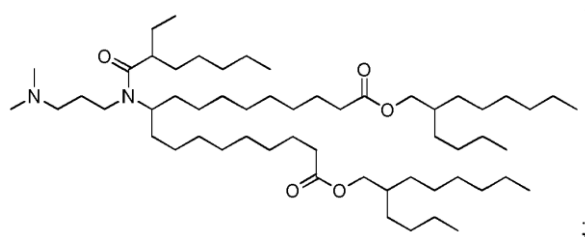
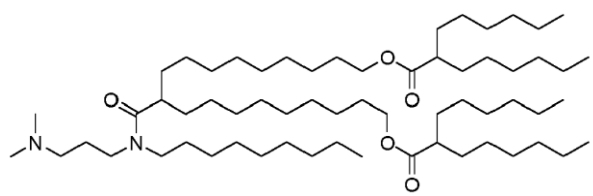
9

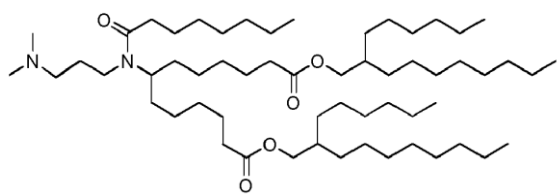
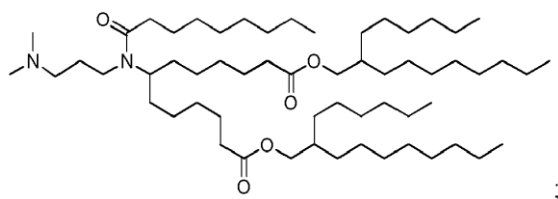
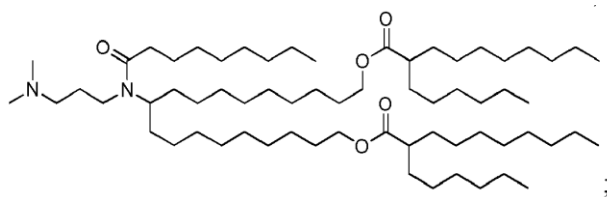


5

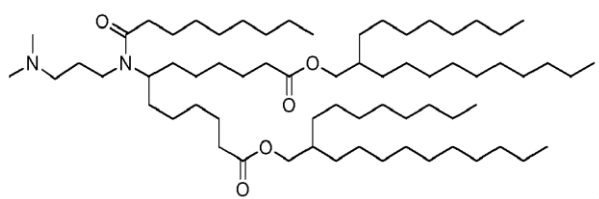
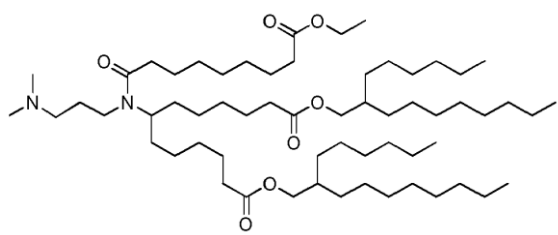


10

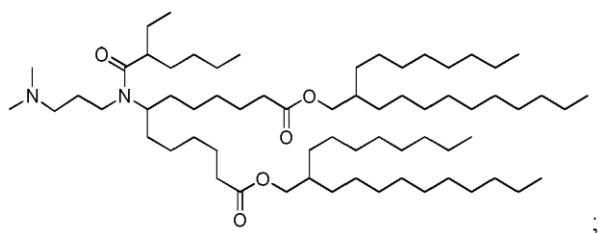


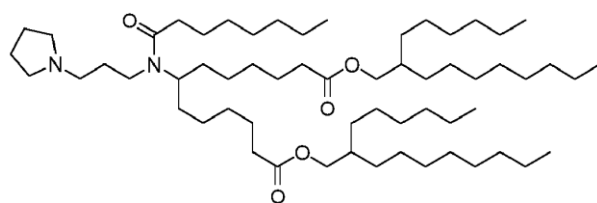
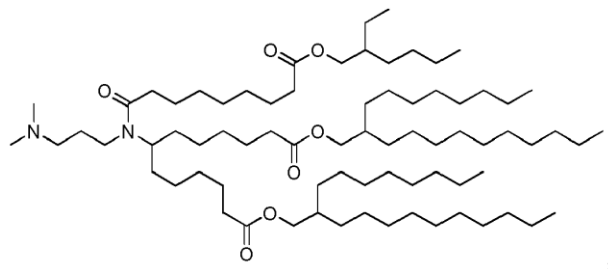
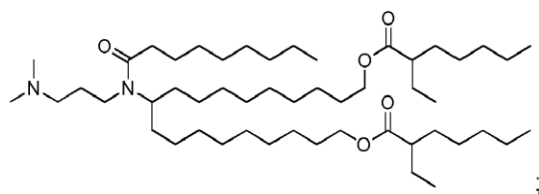


5



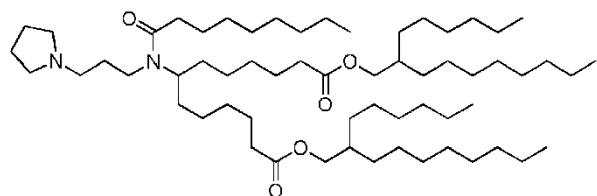
10





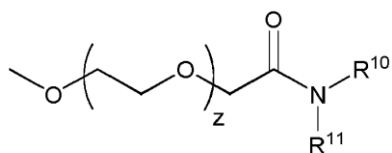
5

eller



12. En sammensetning som omfatter forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1-11 og et terapeutisk middel, fortrinnsvis som omfatter én eller flere eksipienser valgt fra nøytrale lipider, steroider og polymerkonjugerte lipider.

13. Sammensetningen ifølge krav 12, hvor det polymerkonjugerte lipidet er et PEGylert lipid som har den følgende strukturen (II):



(II)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, tautomer eller stereoisomer derav, hvor:

- 5 R¹⁰ og R¹¹ er hver uavhengig en rett eller forgrenet, mettet eller umettet
alkylkjede som inneholder fra 10 til 30 karbonatomer, hvor alkylkjeden
eventuelt er avbrutt av én eller flere esterbindinger; og
z har en middelverdi i området fra 30 til 60.

14. Sammensetningen ifølge krav 13, hvor:

- 10 a) R¹⁰ og R¹¹ er hver uavhengig rette, mettede alkylkjeder som inneholder
fra 12 til 16 karbonatomer; eller
b) den gjennomsnittlige z er rundt 45.

15. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av krav 12-14, hvor det
15 terapeutiske midlet omfatter en nukleinsyre, fortrinnsvis hvor nukleinsyren er
valgt fra antisens og messenger RNA.

16. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av krav 12-15 for anvendelse
i en fremgangsmåte for å administrere det terapeutiske midlet til en pasient med
20 behov for det.