



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3368507 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07C 219/06 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

C07C 255/24 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

C12N 9/02 (2006.01)

C07C 229/16 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.04.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.12.07
(86)	European Application Nr.	16794175.6
(86)	European Filing Date	2016.10.28
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.05
(30)	Priority	2015.10.28, US, 201562247616 P 2016.04.27, US, 201662328244 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	ANSELL, Steven, M., 201 - 2010 West 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V6J 1W5, Canada DU, Xinyao, 9580 Snowdon Avenue, Richmond, British Columbia V7A 2M1, Canada
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	NOVEL LIPIDS AND LIPID NANOPARTICLE FORMULATIONS FOR DELIVERY OF NUCLEIC ACIDS
------	-------	---

(56) References

Cited:

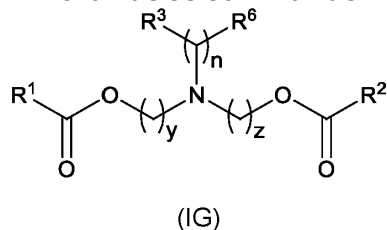
EP-A1- 2 567 951, WO-A1-2011/143230, WO-A1-2012/068176, WO-A1-2013/086373, WO-A1-2014/028487, WO-A1-2016/176330, WO-A2-2006/138380
D. N. NGUYEN ET AL: "Lipid-derived nanoparticles for immunostimulatory RNA adjuvant delivery", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 109, no. 14, 3 April 2012 (2012-04-03), pages E797-E803, XP055285231, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1121423109 -& D. N. NGUYEN ET AL: "Lipid-derived nanoparticles for immunostimulatory RNA adjuvant delivery", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 109, no. 14, 15 March 2012 (2012-03-15), pages SE797/1-SE803/11, XP055346302, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1121423109
AKINC AKIN ET AL: "A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics", NATURE BIOTECHNOLOGY, GALE GROUP INC, US, vol. 26, no. 5, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 561-569, XP002527175, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT1402 [retrieved on 2008-04-27]

KATHRYN A WHITEHEAD ET AL: "Synergistic Silencing: Combinations of Lipid-like Materials for Efficacious siRNA Delivery", MOLECULAR THERAPY, vol. 19, no. 9, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 1688-1694, XP055067340, ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2011.141
MUKTHAVARAM RAJESH ET AL: "Dramatic Influence of the Orientation of Linker between Hydrophilic and Hydrophobic Lipid Moiety in Liposomal Gene Delivery", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 129, no. 37, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 11408-11420, XP055067341, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja0704683
DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
NISHIDA, YASUHIRO: "Disk-shaped magnetic recording medium.", retrieved from STN Database accession no. 2001:881906 & JP 2001 338416 A (SONY CORP) 7 December 2001 (2001-12-07)

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/>

EP3368507

1

Patentkrav**1.** Forbindelse som har den følgende strukturen (IG):

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav, hvori:

 R^1 og R^2 er hver uavhengig C_6 - C_{24} alkyl eller C_6 - C_{24} alkenyl; R^3 er OR^5 , CN, $-C(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$ eller $-NR^5C(=O)R^4$; R^4 er C_1 - C_{12} alkyl; R^5 er H eller C_1 - C_6 alkyl;10 R^6 er, ved hver forekomst, H;

n er et heltall i området fra 2 til 12; og

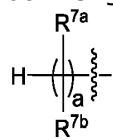
y og z er hver uavhengig et heltall i området fra 6 til 9.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori n er 3, 4, 5 eller 6.

15

3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, hvori R^1 eller R^2 , eller begge, er C_6 - C_{24} alkenyl.**4.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, hvori R^1 eller R^2 , eller begge, er C_6 - C_{24} alkyl.

20

5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori R^1 og R^2 hver uavhengig har følgende struktur:

25 hvori:

 R^{7a} og R^{7b} er, ved hver forekomst, uavhengig H eller C_1 - C_{12} alkyl; og

a er et heltall fra 2 til 12, fortrinnsvis fra 8 til 12,

EP3368507

2

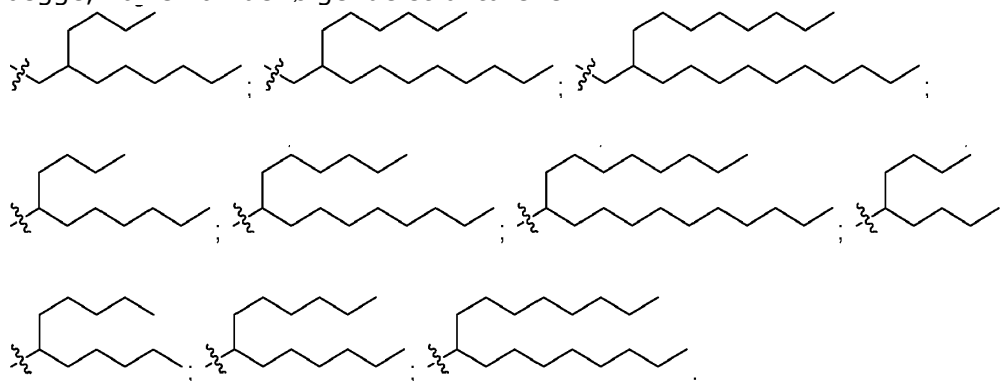
hvor R^{7a} , R^{7b} og a er hver valgt slik at R^1 og R^2 hver uavhengig omfatter fra 6 til 20 karbonatomer.

6. Forbindelsen ifølge krav 5, hvori:

- 5 a) minst én forekomst av R^{7a} er H; eller
 b) R^{7a} er H ved hver forekomst; eller
 c) minst én forekomst av R^{7b} er C_1 - C_8 alkyl; eller
 d) minst én forekomst av R^{7b} er C_1 - C_8 alkyl, og C_1 - C_8 alkyl er metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-heksyl eller n-oktyl.

10

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori R^1 eller R^2 , eller begge, har én av de følgende strukturene:



20

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori R^3 er OH.

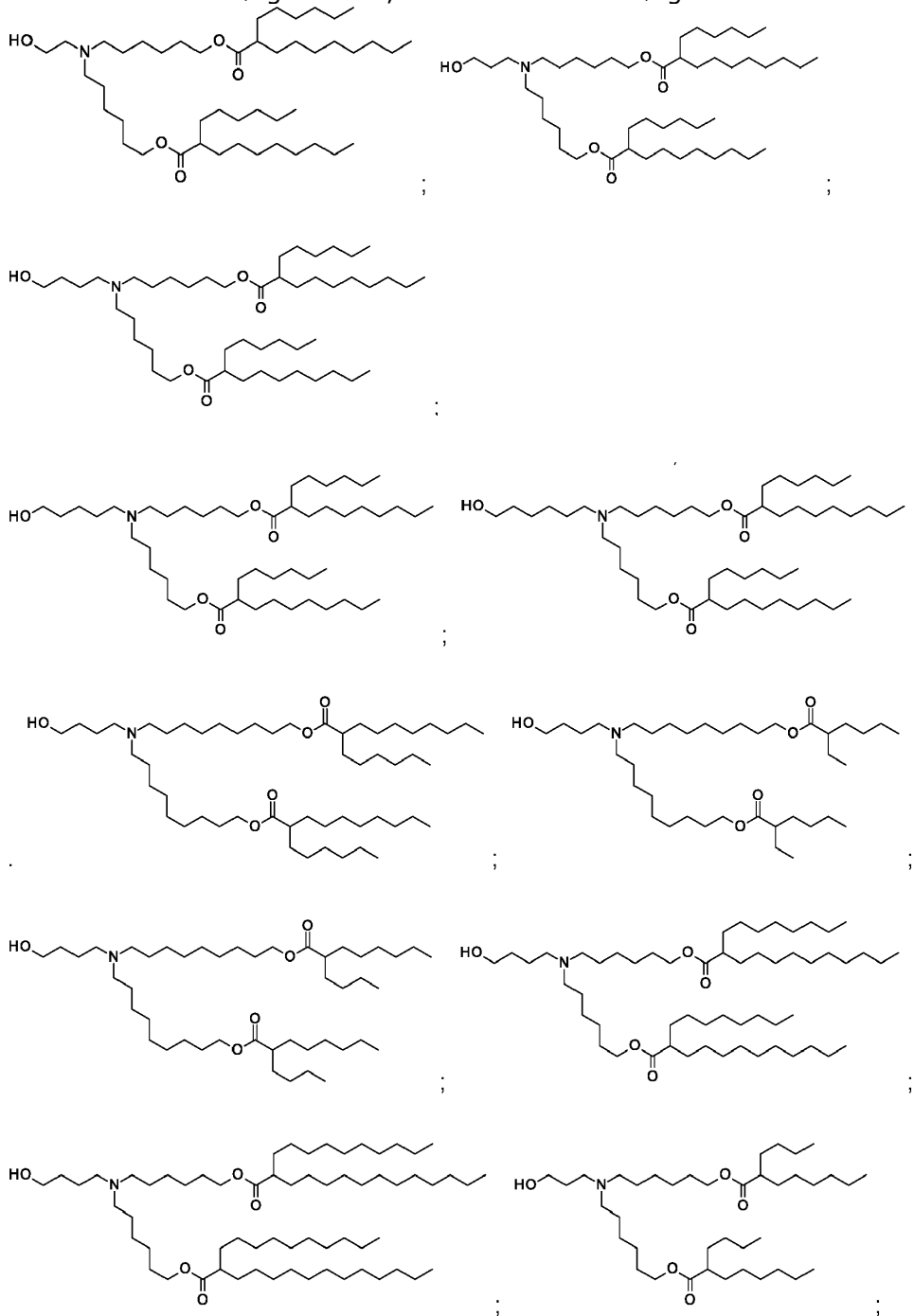
9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori:

- 25 a) R^3 er CN; eller
 b) R^3 er $-C(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$ eller $-NHC(=O)R^4$, fortrinnsvis hvori R^4 er metyl eller etyl.

EP3368507

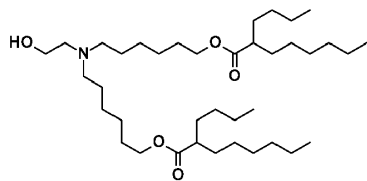
3

10. Forbindelsen ifølge krav 1, som har én av de følgende strukturene:

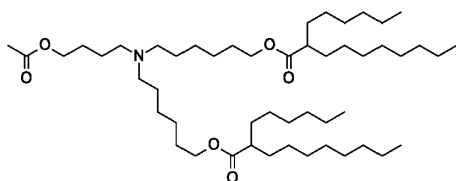


EP3368507

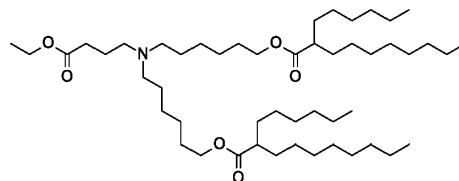
4



;

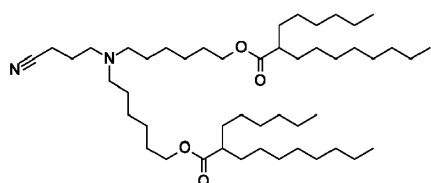


;

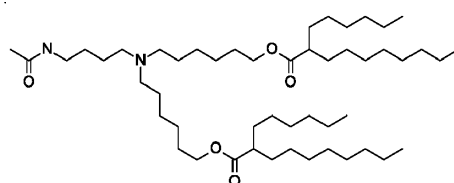


;

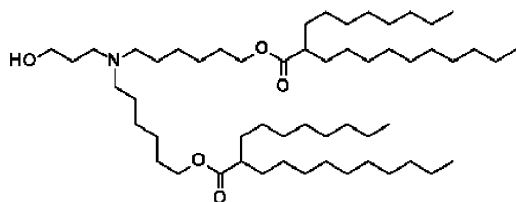
5



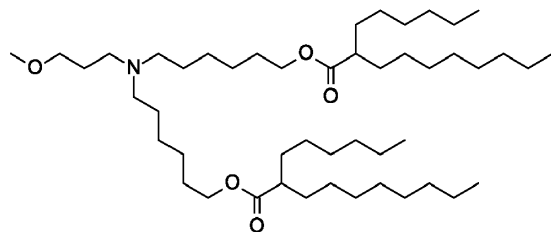
;



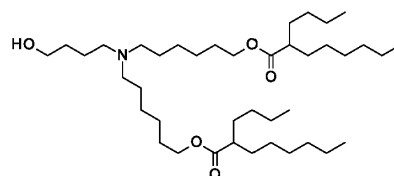
;



;

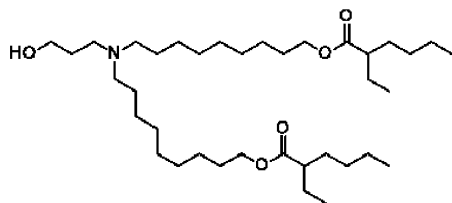


;

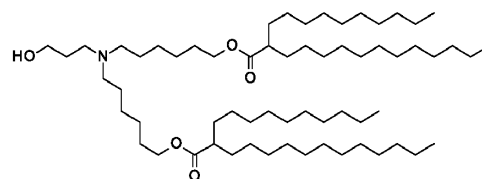


;

10



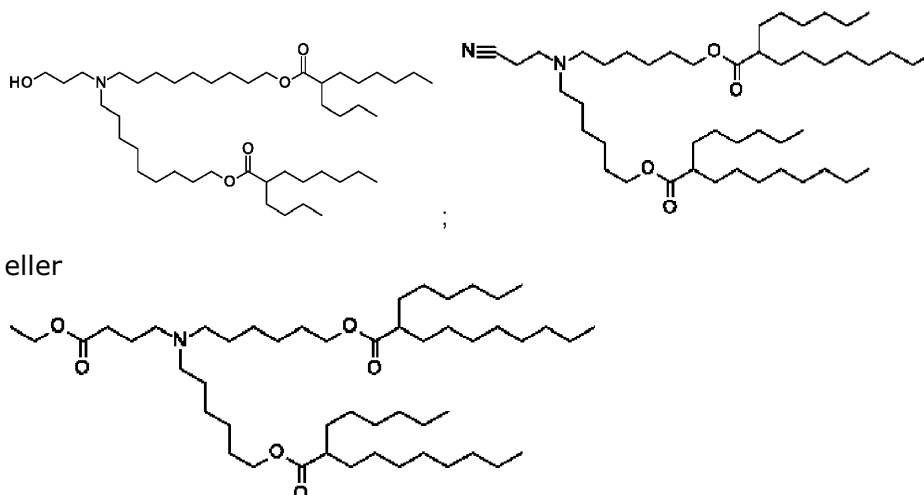
;



;

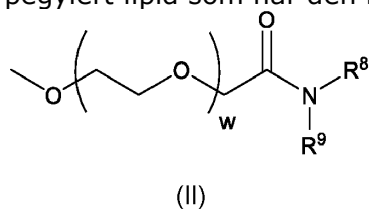
EP3368507

5



5 **11.** Sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10 og et terapeutisk middel, fortrinnsvis også omfattende én eller flere eksipienser valgt fra nøytrale lipider, steroider og polymerkonjugerte lipider.

10 **12.** Sammensetningen ifølge krav 11, hvori det polymerkonjugerte lipidet er et pegylert lipid som har den følgende strukturen (II):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, tautomer eller stereoisomer derav, hvori:
 R⁸ og R⁹ er hver uavhengig en rett eller forgrenet, mettet eller umettet
 15 alkylkjede som inneholder fra 10 til 30 karbonatomer, hvori alkylkjeden eventuelt er avbrutt av én eller flere esterbindinger; og
 w har en middelværdi i området fra 30 til 60.

13. Sammensetningen ifølge krav 12, hvori:

20 a) R⁸ og R⁹ er hver uavhengig rette, mettede alkylkjeder som inneholder fra 12 til 16 karbonatomer; eller

EP3368507

6

b) gjennomsnittlig w er omtrent 49.

5 **14.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 11–13, hvori det terapeutiske midlet omfatter en nukleinsyre, fortrinnsvis hvori nukleinsyren er valgt fra antisense- og messenger-RNA.

10 **15.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, eller sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 11–14, for anvendelse i en fremgangsmåte for administrering av et terapeutisk middel til en pasient med behov derav.