



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3394030 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/14 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.22
(86)	European Application Nr.	16831870.7
(86)	European Filing Date	2016.12.22
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.31
(30)	Priority	2015.12.22, US, 201562271137 P 2015.12.22, US, 201562271146 P 2015.12.22, US, 201562271160 P 2015.12.22, US, 201562271179 P 2015.12.22, US, 201562271200 P 2016.05.18, US, 201662338474 P 2016.10.26, US, 201662413345 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	Modernatx, Inc., 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	BENENATO, Kerry E., 200 Technology Square, CambridgeMassachusetts 02139, USA BUTCHER, William, 457 Shirley Street 4, WinthropMassachusetts 02152, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR INTRACELLULAR DELIVERY OF AGENTS**

(56) References

Cited:

WO-A1-2009/129395

WO-A1-2016/118724

WO-A1-2009/086558

US-A1- 2012 295 832

WO-A1-2015/199952

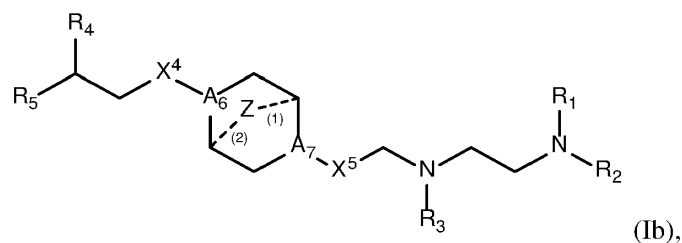
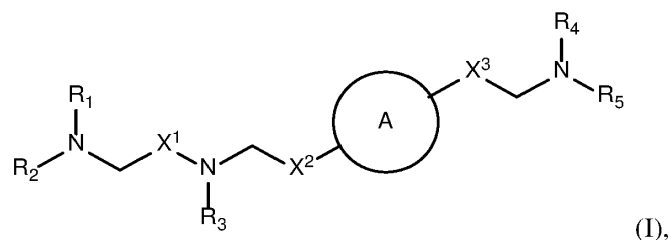
Alex K.K. Leung ET AL: "Lipid Nanoparticles for Short Interfering RNA Delivery" In: "Advances in Genetics", 1 January 2014 (2014-01-01), Academic Press, US, XP055348135, ISSN: 0065-2660 vol. 88, pages 71-110, DOI: 10.1016/B978-0-12-800148-6.00004-3, the whole document

R MÜLLER ET AL: "Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS., vol. 50, no. 1, 3 July 2000 (2000-07-03), pages 161-177, XP055348127, NL ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00087-4

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/>

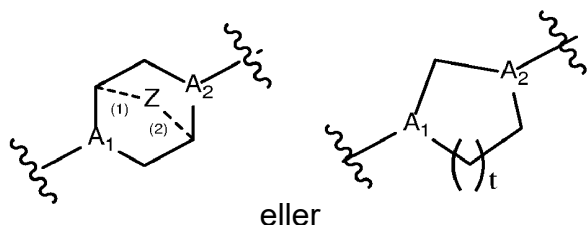
Patentkrav

1. Forbindelse som har formel (I) eller formel (Ib):



eller et salt eller en isomer derav, hvori

ring A er



t er 1 eller 2;

A₁ og A₂ velges hver uafhængig fra CH eller N;

A₆ og A₇ velges hver uafhængig fra CH eller N, hvori minst én av A₆ og A₇ er N;

Z er CH₂ eller fraværende, hvori når Z er CH₂, repræsenterer de stiplede linjene (1) og (2) hver en enkelt binding; og når Z er fraværende, er begge de stiplede linjene (1) og (2) fraværende;

R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ velges uafhængig fra gruppen bestående av C₅-20-alkyl, C₅-20-alkenyl, -R''MR', -R*YR'', -YR'' og -R*OR'';

hver M velges uavhengig fra gruppen bestående av -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -S(O)₂-, en arylgruppe og en heteroarylgruppe; hvori når forbindelsen er av formel (Ib), da er M ikke -OC(O)O-;

X¹, X² og X³ velges uavhengig fra gruppen bestående av en binding, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CHR-, -CHY-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -C(O)O-CH₂-, -OC(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)O-, -CH₂-OC(O)-, -CH(OH)-, -C(S)- og -CH(SH)-;

X⁴ og X⁵ velges uavhengig fra gruppen bestående av -CH₂-, -(CH₂)₂-, -CHR-, -CHY-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -C(O)O-CH₂-, -OC(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)O-, -CH₂-OC(O)-, -CH(OH)-, -C(S)- og -CH(SH)-;

hver Y er uavhengig en C₃₋₆-karbocyklus;

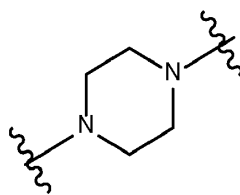
hver R* velges uavhengig fra gruppen bestående av C₁₋₁₂-alkyl og C₂₋₁₂-alkenyl;

hver R velges uavhengig fra gruppen bestående av C₁₋₃-alkyl og en C₃₋₆-karbocyklus;

hver R' velges uavhengig fra gruppen bestående av C₁₋₁₂-alkyl, C₂₋₁₂-alkenyl og H; og

hver R'' velges uavhengig fra gruppen bestående av C₃₋₁₂-alkyl og C₃₋₁₂-alkenyl;

hvor når forbindelsen er av formel (I) og når ring A er

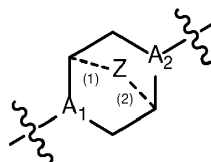


da er

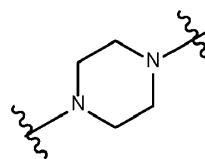
- i) minst én av X¹, X² og X³ ikke -CH₂-; og/eller
- ii) minst én av R₁, R₂, R₃, R₄ og R₅ er -R''MR';

og

når forbindelsen er av formel (I) og ring A er



og X^1 , X^2 og X^3 hver er $-\text{CH}_2$, da
 er minst én av A^1 og A^2 N, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 velges uavhengig fra
 gruppen bestående av C_{6-20} -alkyl og C_{6-20} -alkenyl, og
 når ring A er

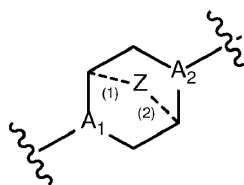


da

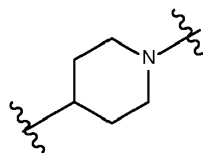
- i) er R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 de samme, hvori R_1 ikke er C_{12} -alkyl, C_{18} -alkyl eller C_{18} -alkenyl;
- ii) velges kun ett av R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 fra C_{6-20} -alkenyl;
- iii) har minst ett av R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 et forskjellig antall karbonatomer enn minst ett av de andre av R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 ;
- iv) velges R_1 , R_2 og R_3 fra C_{6-20} -alkenyl og R_4 og R_5 velges fra C_{6-20} -alkyl; eller
- v) R_1 , R_2 og R_3 velges fra C_{6-20} -alkyl og R_4 og R_5 velges fra C_{6-20} -alkenyl.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er av formel (I) og:

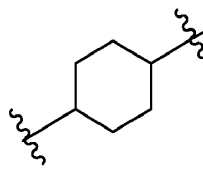
(i) ring A er



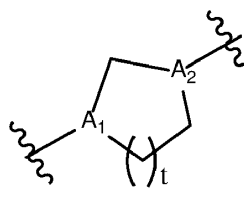
fortrinnsvis



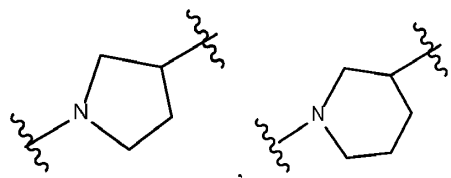
eller



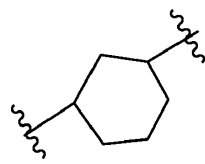
(ii) ring A er



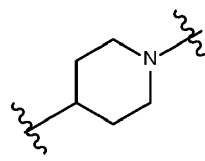
fortrinnsvis



eller

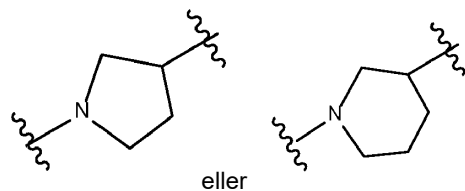


(iii) ring A er



der N-atomet forbindes med X²; eller

(iv) ring A er

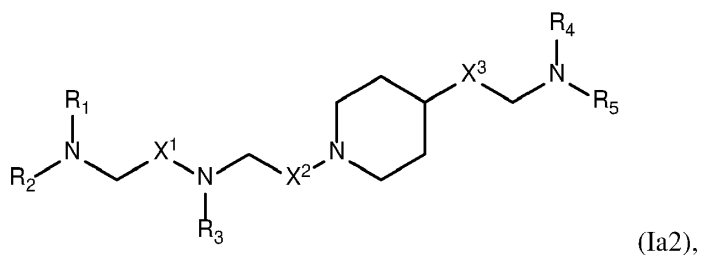
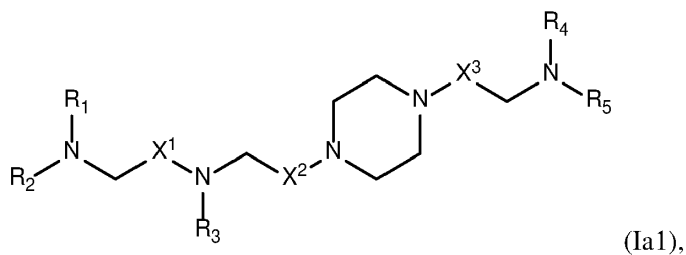


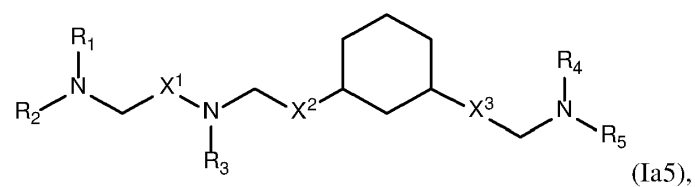
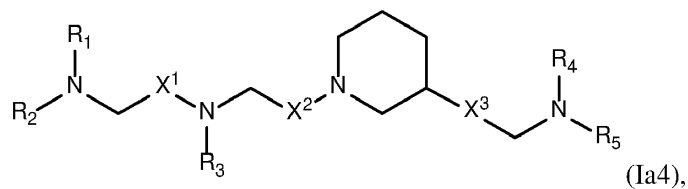
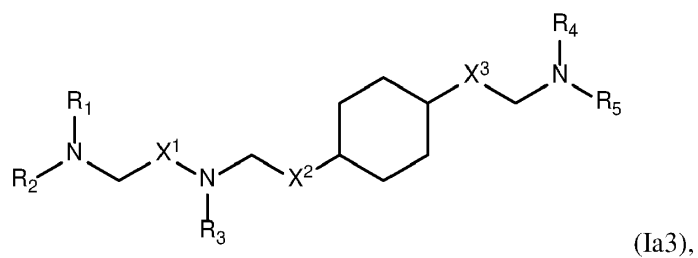
der N-atomet forbindes med X^2 .

3. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af de foregående kravene, hvori

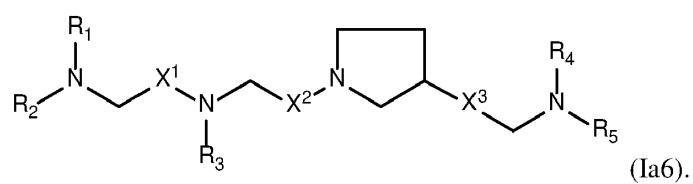
- (i) minst én av A_1 og A_2 i formel (I) er N;
- (ii) i formel (I) er A_1 N og A_2 er CH;
- (iii) i formel (I) er A_1 CH og A_2 er N og/eller i formel (Ib) er A_6 CH og A_7 er N;
- (iv) i formel (I) er A_1 N og A_2 er N og/eller i formel (Ib) er A_6 N og A_7 er N;
eller
- (v) i formel (I) er hver av A_1 og A_2 CH.

4. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst af de foregående kravene, som er en hvilken som helst af formel (Ia1)–(Ia6):

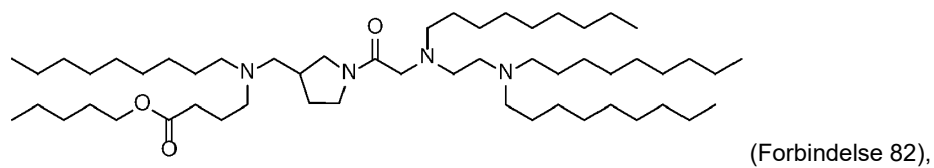
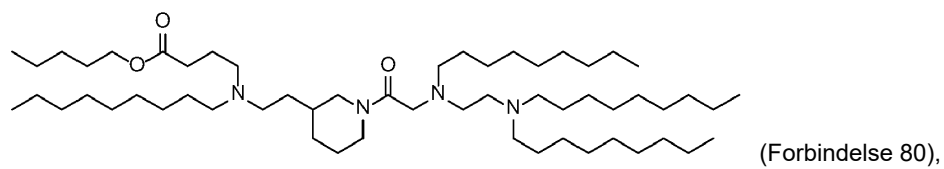




eller

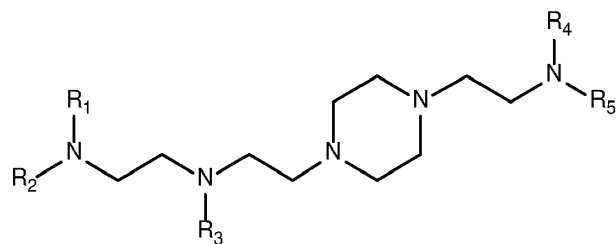


5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori forbindelsen velges fra:



og salter eller isomerer derav.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, som er av formelen (IIa)



(IIa).

7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R_1 , R_2 og R_3 :

- (i) velges uavhengig fra gruppen bestående av C_{5-20} -alkyl og C_{5-20} -alkenyl;
- (ii) er de samme;
- (iii) er C_6 -alkyl;
- (iv) er C_9 -alkyl;
- (v) er C_{12} -alkyl;
- (vi) er C_{14} -alkyl;
- (vii) er C_{18} -alkenyl; eller
- (viii) linoleyl.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori

- i) minst én av X^1 og X^2 ikke er $-CH_2-$;
- (ii) X^1 ikke er $-CH_2-$;
- (iii) X^1 er $-C(O)-$;
- (iv) X^2 ikke er $-CH_2-$; eller
- (v) X^2 er $-C(O)-$.

9. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori når A_6 er N og A_7 er N, da er (i) minst én av X^4 og X^5 ikke $-CH_2-$, (ii) minst én av X^4 og X^5 $-C(O)-$; og/eller (iii) minst én av R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 $-R''MR'$.

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori

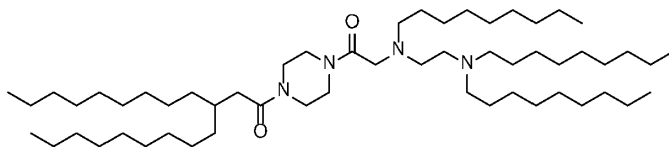
(i) X^4 er $-CH_2-$ og X^5 er $-C(O)-$; eller

(ii) X^4 og X^5 er $-C(O)-$.

11. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er de samme.

12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er C_9 -alkyl.

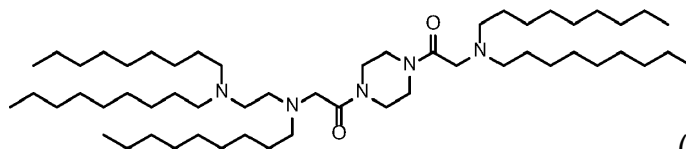
13. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori forbindelsen velges fra forbindelse 67:



(Forbindelse 67)

og salter eller isomerer derav.

14. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–12, hvori forbindelsen velges fra forbindelse 4.



(Forbindelse 4)

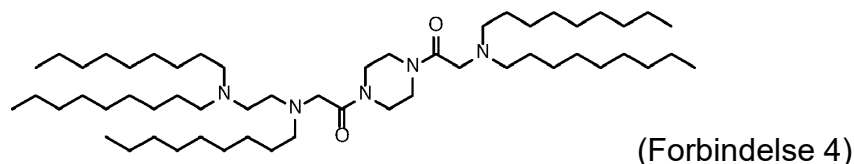
og salter eller isomerer derav.

15. Nanopartikkelsammensetning omfattende en lipidkomponent omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

16. Nanopartikkelsammensetningen ifølge krav 15, hvori lipidkomponenten videre omfatter: (i) et fosfolipid; (ii) et strukturelt lipid og/eller (iii) et PEG-lipid.
17. Nanopartikkelsammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15–16, hvori det strukturelle lipidet velges fra gruppen bestående av kolesterol, fekosterol, sitosterol, ergosterol, kampesterol, stigmasterol, brassikasterol, tomatidin, ursolsyre, alfa-tokoferol og blandinger derav.
18. Nanopartikkelsammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15–17, videre omfattende et terapeutisk og/eller profylaktisk virkestoff; eventuelt hvori det terapeutiske og/eller profylaktiske virkestoffet er
 - (i) en vaksine eller en forbindelse med kapasitet til å frembringe en immunrespons;
 - (ii) en nukleinsyre; eller
 - (iii) en ribonukleinsyre (RNA), eventuelt hvori RNA-en velges fra gruppen bestående av en lite inngripende RNA (siRNA), en asymmetrisk inngripende RNA (aiRNA), en mikroRNA (miRNA), en Dicer-substratum RNA (dsRNA), en liten hårnåls-RNA (shRNA), en budbringer-RNA (mRNA) og blandinger derav;
19. Farmasøytisk sammensetning omfattende nanopartikkelsammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15–18 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.
20. Nanopartikkelsammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 15–18, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller lidelse hos et pattedyr i behov derav, eventuelt hvori pattedyret er et menneske.
21. Nanopartikkelsammensetningen for anvendelse ifølge krav 20, hvori sykdommen eller lidelsen **karakteriseres av** dysfunksjonell eller avvikende protein- eller polypeptidaktivitet, eller hvori sykdommen eller lidelsen velges fra gruppen bestående av smittsomme sykdommer, kreft og proliferasjonssykdommer, genetiske sykdommer, autoimmune sykdommer,

diabetes, nevrodegenerative sykdommer, kardio- og nyre-vaskulærsykdommer og stoffskiftesykdommer.

- 22.** Nanopartikkelsammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 20–21, hvori nanopartikkelsammensetningen omfatter forbindelse 4:



- 23.** Nanopartikkelsammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 20–22, hvori nanopartikkelsammensetningen administreres intravenøst, intramuskulært, intradermalt, subkutant, intranasalt eller ved inhalering.
- 24.** Nanopartikkelsammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 20–23, hvori en dose på omtrent 0,01 mg/kg til omtrent 10 mg/kg av det terapeutiske eller profylaktiske virkestoffet administreres til pattedyret.
- 25.** Nanopartikkelsammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 20–24, hvori fremgangsmåten videre omfatter, før kontakt- eller administrasjonstrinnet, forbehandling av pattedyret med én eller flere ytterligere forbindelser, hvori forbehandlingen omfatter administrering av én eller flere ytterligere sammensetninger til pattedyret; eventuelt hvori pattedyret forbehandles 24 eller færre timer før kontakt- eller administrasjonstrinnet, eventuelt omtrent én time før kontakt- eller administrasjonstrinnet.
- 26.** Nanopartikkelsammensetningen for anvendelse ifølge krav 25, hvori den ene eller de flere ytterligere forbindelsene velges fra gruppen bestående av anti-inflammatoriske forbindelser, steroider, statiner, estradioler, BTK-inhibitorer, S1P1-agonister, glukokortikoidreseptormodulatorer (GRM-er) og antihistaminer; eventuelt hvori den ene eller de flere forbindelsene velges fra

gruppen bestående av deksametason, metotreksat, acetaminofen, en H1-reseptorblokker og en H2-reseptorblokker.

- 27.** Nanopartikkelsammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 20–26, hvori pattedyret (a) har LDLR-mangel; (b) har apoE-mangel; og/eller (c) har en abnormal LDLR-apoE-interaksjon.
- 28.** Nanopartikkelsammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 20–26, hvori pattedyret (a) ikke har LDLR-mangel; (b) ikke har apoE-mangel; og/eller (c) har en normal LDLR-apoE-interaksjon.