

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3313829 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

01.07.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

10.04.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 295/13 (2006 . 01)
C07C 211/22 (2006 . 01)
C07C 233/36 (2006 . 01)
C07C 233/38 (2006 . 01)
C07C 235/74 (2006 . 01)
A61K 47/18 (2017 . 01)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP16738338.9

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

29.06.2016

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

02.05.2018

(86)

Kansainvälinen hakemus - Internationell
ansökan - International application

29.06.2016 PCT/US2016039999

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.06.2015 US US201562186210 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1• Acuitas Therapeutics Inc. , 6190 Agronomy Road Suite 402 University of British Columbia - KETR , Vancouver, British Columbia V6T 1W5 ,
(CA)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1• DU, Xinyao , 9850 Snowdon Avenue , Richmond, British Columbia V7A 2M1 , (CA)

2• ANSELL, Steven, M. , 201-2010 West 8th Avenue , Vancouver, British Columbia V6J 1W5 , (CA)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab , Salmisaarenaukio 1 , 00180 Helsinki , (FI)

(54)

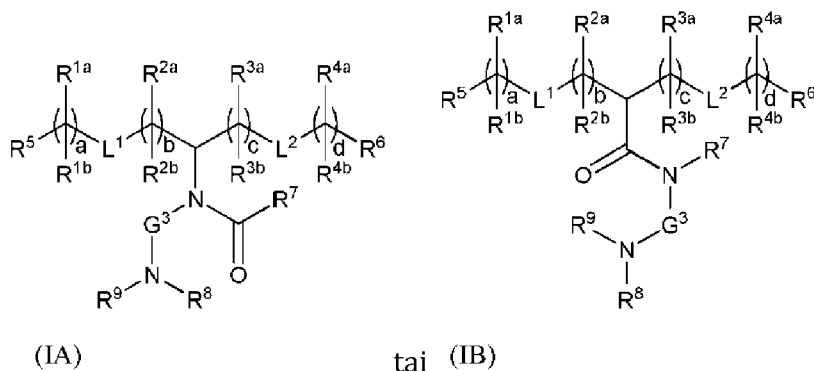
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Lipidejä ja lipidinanohiukkasformulaatioita nukleiinihappojen annostelemiseksi

LIPIDS AND LIPID NANOPARTICLE FORMULATIONS FOR DELIVERY OF NUCLEIC ACIDS

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaavan IA tai IB rakenne:



5

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa:

L¹ ja L² ovat kukin itsenäisesti -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-,
 10 NR^aC(=O)O- tai suora sidos;

G³ on C₁-C₆-alkyleeni;

R^a on H tai C₁-C₁₂-alkyyli;

R^{1a} ja R^{1b} ovat kussakin esiintymiskohdassa itsenäisesti joko: (a) H tai
 C₁-C₁₂-alkyyli; tai (b) R^{1a} on H tai C₁-C₁₂-alkyyli, ja R^{1b} yhdessä sen hiiliatomin
 15 kanssa, johon se on sitoutunut, muodostaa yhdessä viereisen R^{1b}:n ja sen hiiliato-
 min kanssa, johon se on sitoutunut, hiili-hiili-kaksoissidoksen;

R^{2a} ja R^{2b} ovat kussakin esiintymiskohdassa itsenäisesti joko: (a) H tai
 C₁-C₁₂-alkyyli; tai (b) R^{2a} on H tai C₁-C₁₂-alkyyli, ja R^{2b} yhdessä sen hiiliatomin
 20 min kanssa, johon se on sitoutunut, muodostaa yhdessä viereisen R^{2b}:n ja sen hiiliato-
 min kanssa, johon se on sitoutunut, hiili-hiili-kaksoissidoksen;

R^{3a} ja R^{3b} ovat kussakin esiintymiskohdassa itsenäisesti joko: (a) H tai
 C₁-C₁₂-alkyyli; tai (b) R^{3a} on H tai C₁-C₁₂-alkyyli, ja R^{3b} yhdessä sen hiiliatomin
 kanssa, johon se on sitoutunut, muodostaa yhdessä viereisen R^{3b}:n ja sen hiiliato-
 min kanssa, johon se on sitoutunut, hiili-hiili-kaksoissidoksen;

R^{4a} ja R^{4b} ovat kussakin esiintymiskohdassa itsenäisesti joko: (a) H tai
 C₁-C₁₂-alkyyli; tai (b) R^{4a} on H tai C₁-C₁₂-alkyyli, ja R^{4b} yhdessä sen hiiliatomin
 25 kanssa, johon se on sitoutunut, muodostaa yhdessä viereisen R^{4b}:n ja sen hiiliato-
 min kanssa, johon se on sitoutunut, hiili-hiili-kaksoissidoksen;

R^5 ja R^6 ovat kukin itsenäisesti H tai metyyli;

R^7 on C_6 - C_{16} -alkyyli;

R^8 ja R^9 ovat kukin itsenäisesti C_1 - C_{12} -alkyyli; tai R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä sen tyypiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, 5-, 6- tai 7-jäsenen

5 heterosyklisen renkaan;

a, b, c ja d ovat kukin itsenäisesti kokonaisluku 1 - 24; ja

x on 0, 1 tai 2,

jossa alkyyli viittaa suoraketjuiseen tai haarautuneeseen hiilivetyketju-
radikaaliin, joka koostuu ainoastaan hiili- ja vetyatomeista, joka on tyydyttynyt tai
10 tyydyttymätön ja valinnaisesti substituoitu, ja

jossa alkyleeni viittaa suoraketjuiseen tai haarautuneeseen divalenttiin
hiilivetyketjuun, joka yhdistää loput molekyylistä radikaaliryhmään, joka koostuu
ainoastaan hiilestä ja vedystä, joka on tyydyttynyt tai tyydyttymätön ja valinnai-
sesti substituoitu.

15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa:

a) yksi L^1 :stä tai L^2 :sta on $-O(C=O)-$; tai

b) kukin L^1 ja L^2 on $-O(C=O)-$; tai

c) yksi L^1 :stä tai L^2 :sta on $-(C=O)O-$; tai

d) kukin L^1 ja L^2 on $-(C=O)O-$; tai

20 e) yksi L^1 :sta tai L^2 :sta on suora sidos; tai

f) kukin L^1 ja L^2 on suora sidos.

3. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-2 mukainen yhdiste, jossa:

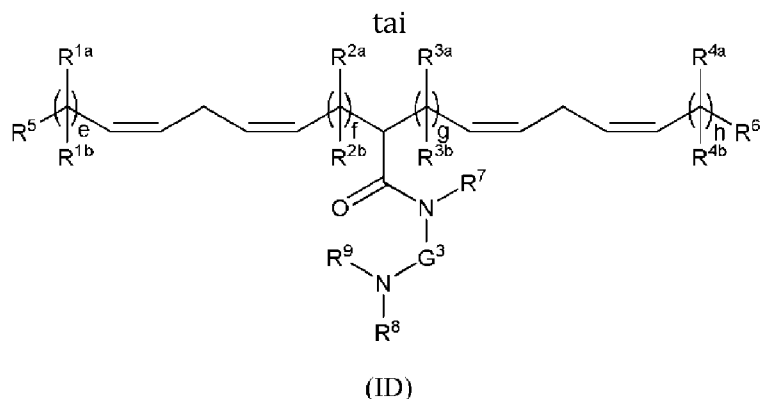
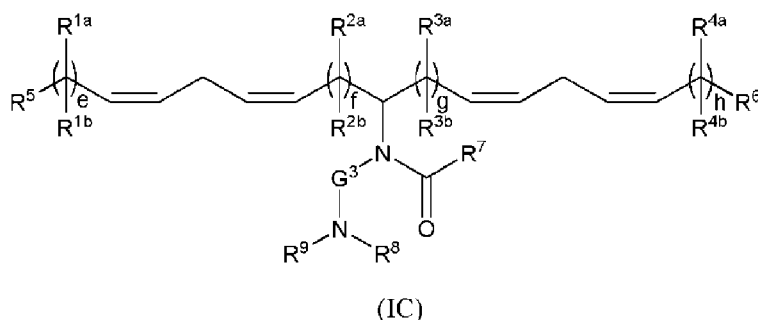
a) ainakin yhden R^{1a} :n ja R^{1b} :n esiintymiskohdan suhteen R^{1a} on H tai
 C_1 - C_{12} -alkyyli, ja R^{1b} yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon se on sitoutunut, muo-
25 dostaa yhdessä viereisen R^{1b} :n ja sen hiiliatomin kanssa, johon se on sitoutunut,
hiili-hiili-kaksoissidoksen; tai

b) ainakin yhden R^{4a} :n ja R^{4b} :n esiintymiskohdan suhteen R^{4a} on H tai
 C_1 - C_{12} -alkyyli, ja R^{4b} yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon se on sitoutunut, muo-
dostaa yhdessä viereisen R^{4b} :n ja sen hiiliatomin kanssa, johon se on sitoutunut,
30 hiili-hiili-kaksoissidoksen; tai

c) ainakin yhden R^{2a} :n ja R^{2b} :n esiintymiskohdan suhteen R^{2a} on H tai
 C_1 - C_{12} -alkyyli, ja R^{2b} yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon se on sitoutunut, muo-
dostaa yhdessä viereisen R^{2b} :n ja sen hiiliatomin kanssa, johon se on sitoutunut,
hiili-hiili-kaksoissidoksen; tai

d) ainakin yhden R^{3a} :n ja R^{3b} :n esiintymiskohdan suhteen R^{3a} on H tai C_1 - C_{12} -alkyyli, ja R^{3b} yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon se on sitoutunut, muodostaa yhdessä viereisen R^{3b} :n ja sen hiiliatomin kanssa, johon se on sitoutunut, hiili-hiili-kaksoissidoksen.

- 5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on yksi seuraavista rakenteista (IC) tai (ID):



jossa e, f, g ja h ovat kukin itsenäisesti kokonaisluku 1 - 12, edullisesti jossa e, f, g ja h ovat kukin itsenäisesti kokonaisluku 4 - 10.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukainen yhdiste, jossa a, b, c ja d ovat kukin itsenäisesti kokonaisluku 2 - 12, edullisesti jossa a, b, c ja d ovat kukin itsenäisesti kokonaisluku 5 - 9.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-5 mukainen yhdiste, jossa:

- a) ainakin yksi R^{1a} :sta, R^{2a} :sta, R^{3a} :sta ja R^{4a} :sta on H; tai
- b) R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} ja R^{4a} ovat kussakin esiintymiskohdassa H; tai
- 20 c) ainakin yksi R^{1a} :sta, R^{2a} :sta, R^{3a} :sta ja R^{4a} :sta on C_1 - C_8 -alkyyli, edullisesti jossa C_1 - C_8 -alkyyli on metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, tert-butyli, n-heksyyli tai n-oktyyli; tai
- d) ainakin yksi R^{1b} :stä, R^{2b} :stä, R^{3b} :stä ja R^{4b} :stä on H; tai

e) R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} ja R^{4b} ovat kussakin esiintymiskohdassa H.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–6 mukainen yhdiste, jossa yksi R^5 :sta tai R^6 :sta on metyyli, edullisesti jossa kukin R^5 ja R^6 on metyyli.

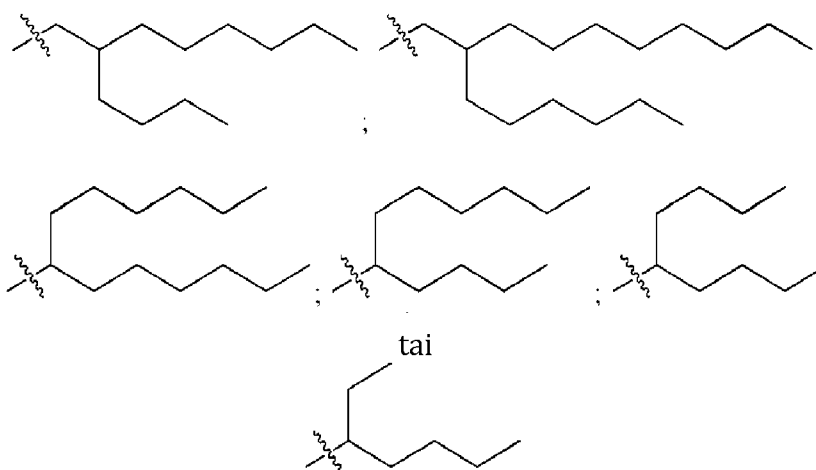
8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–7 mukainen yhdiste, jossa:

5

a) R^7 on C_6 - C_9 -alkyyli; tai

b) R^7 on substituoitu $-(C=O)OR^b$:llä, $-O(C=O)R^b$:llä, $-C(=O)R^b$:llä, $-OR^b$:llä, $-S(O)_xR^b$:llä, $-S-SR^b$:llä, $-C(=O)SR^b$:llä, $-SC(=O)R^b$:llä, $-NR^aR^b$:llä, $-NR^aC(=O)R^b$:llä, $-C(=O)NR^aR^b$:llä, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$:llä, $-OC(=O)NR^aR^b$:llä, $-NR^aC(=O)OR^b$:llä, $-NR^aS(O)_xNR^aR^b$:llä, $-NR^aS(O)_xR^b$:llä tai $-S(O)_xNR^aR^b$:llä, jossa: R^a on H tai C_1 - C_{12} -alkyyli; R^b on C_1 - C_{15} -alkyyli; ja x on 0, 1 tai 2, edullisesti jossa R^7 on substituoitu $-(C=O)OR^b$:llä tai $-O(C=O)R^b$:llä, edullisemmin jossa R^b on haarautunut C_1 - C_{15} -alkyyli, vielä edullisemmin jossa R^b :llä on yksi seuraavista rakenteista:

15



20

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–8 mukainen yhdiste, jossa:

a) ainakin yksi R^8 :sta tai R^9 :stä on metyyli; tai

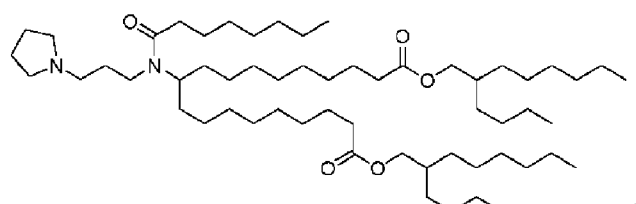
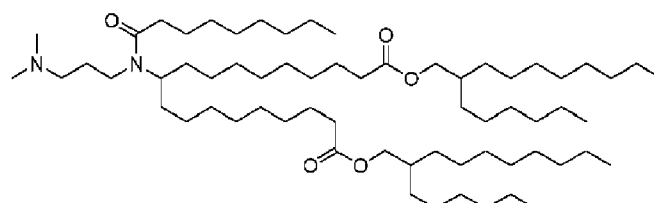
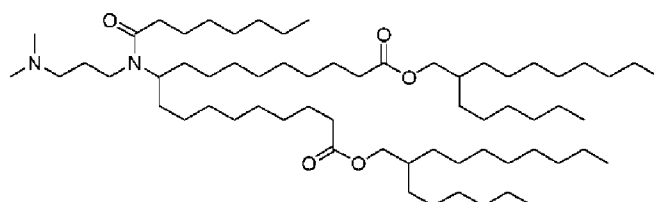
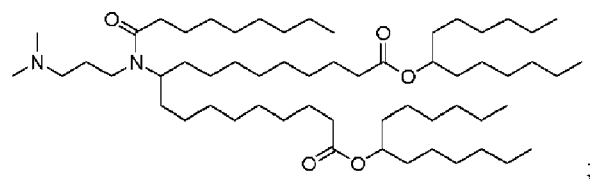
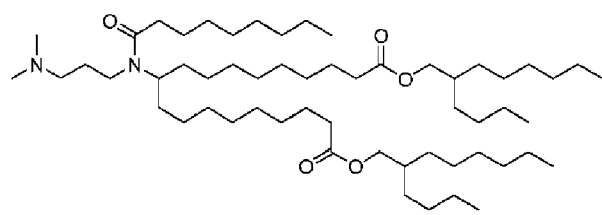
b) kukin R^8 ja R^9 on metyyli; tai

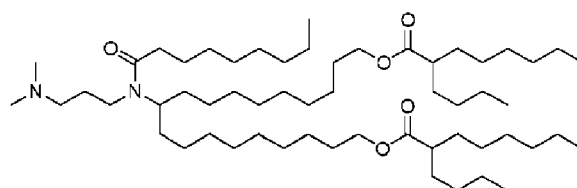
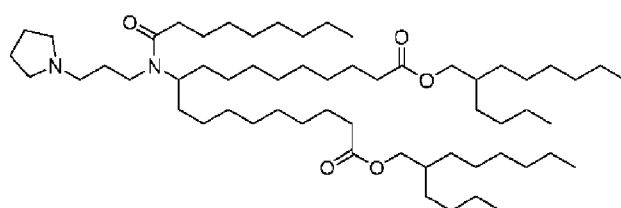
c) R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä sen typpiätomien kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, 5-, 6- tai 7-jäsenisen heterosyklisen renkaan, edullisesti jossa heterosyklinen rengas on pyrrolidinyyli tai piperatsinyyli.

25

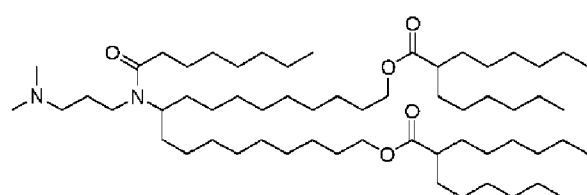
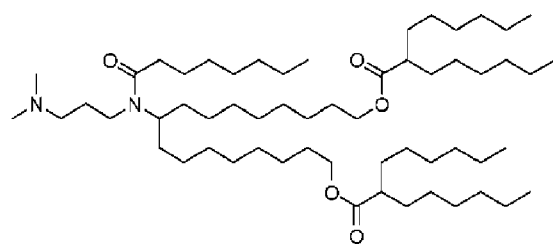
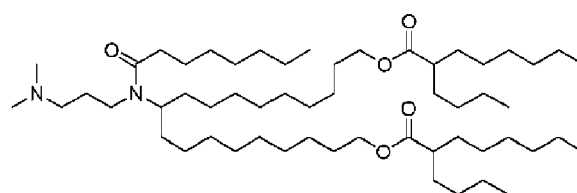
10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–9 mukainen yhdiste, jossa G^3 on C_2 - C_4 -alkyleeni, edullisesti C_3 -alkyleeni.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on yksi seuraavista rakenteista:

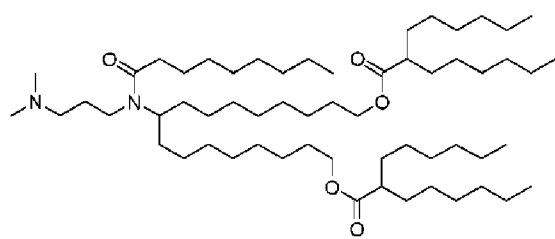


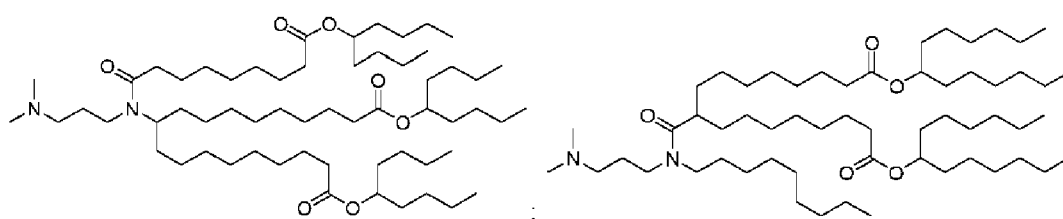
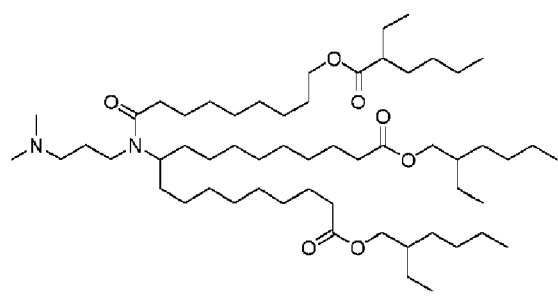
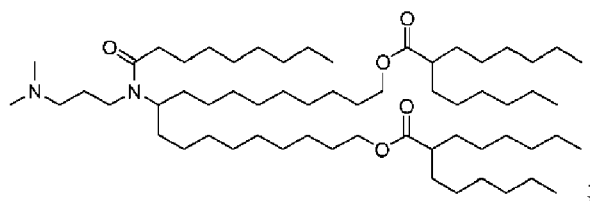


5

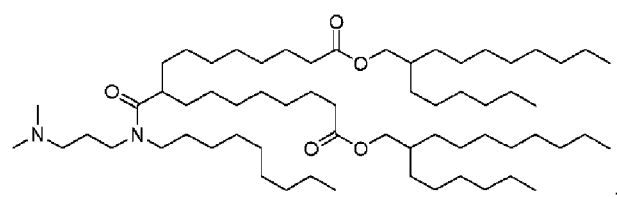
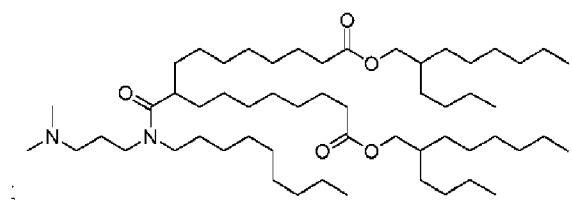


10

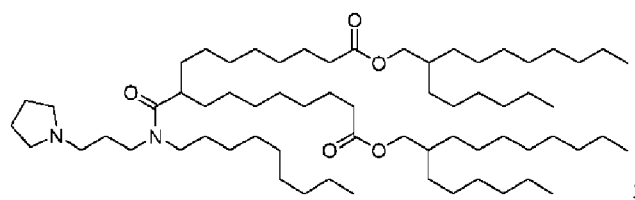


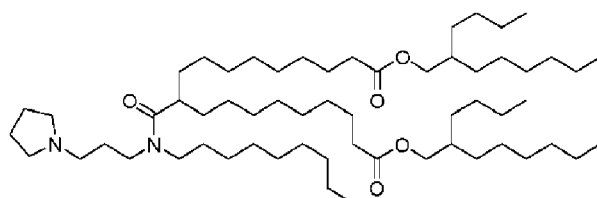
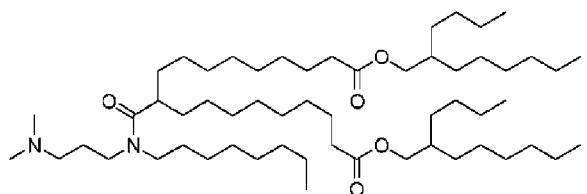
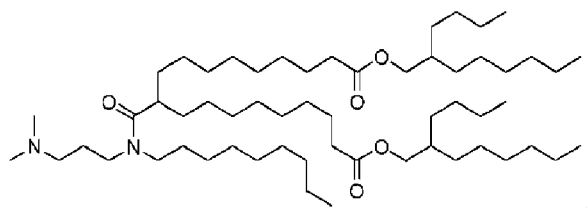


5

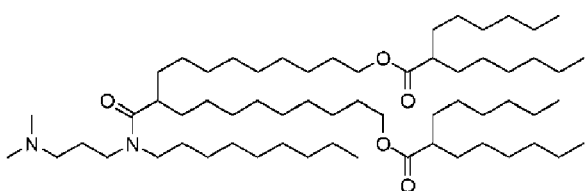
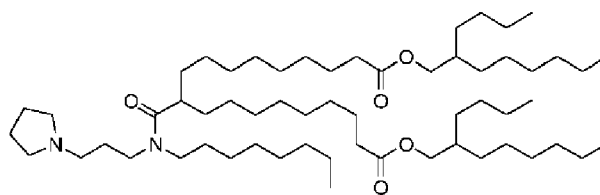


10

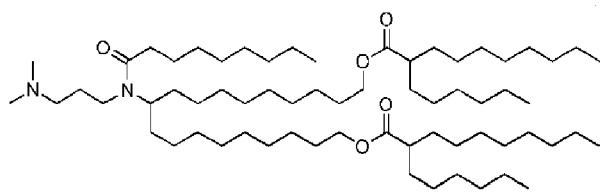
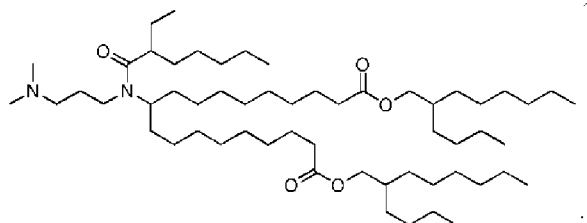


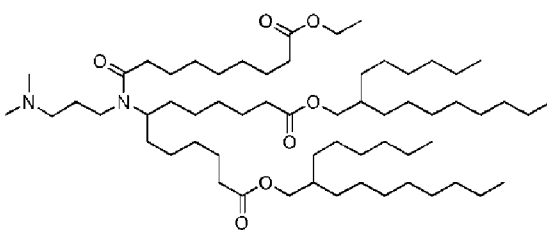
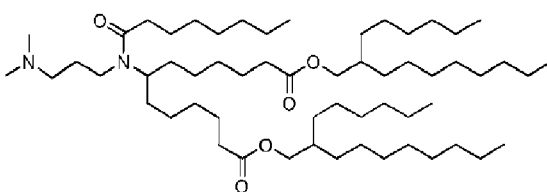
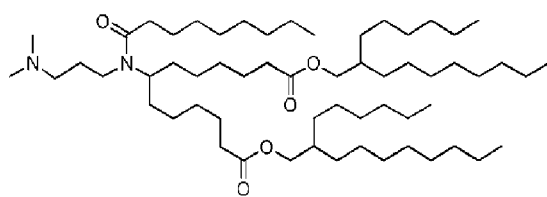


5

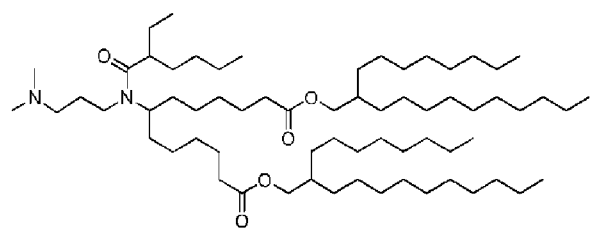
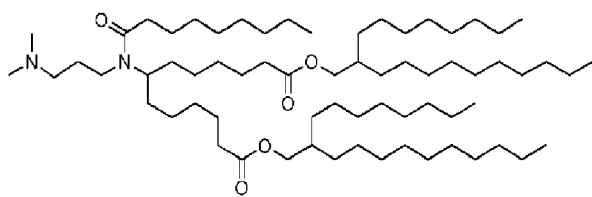


10

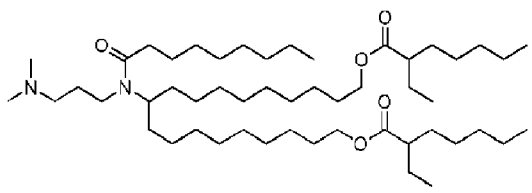


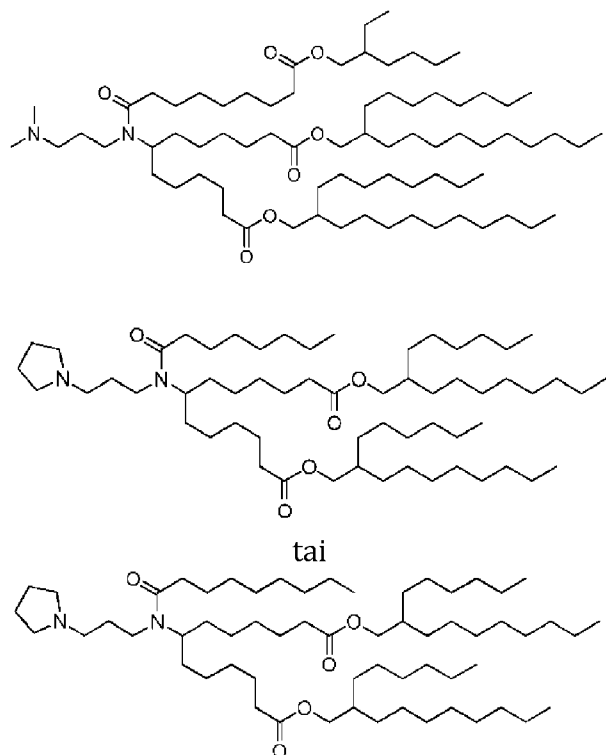


5



10



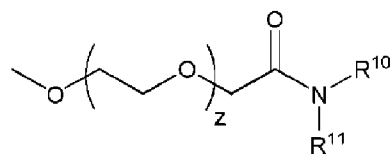


5

12. Koostumus, joka käsittää minkä tahansa patenttivaatimuksen 1–11 mukaista yhdistettä ja terapeuttista ainetta, koostumuksen käsittäessä edullisesti yhtä tai useampaa apuainetta, joka (jotka) on valittu neutraaleista lipideistä, steroideista ja polymeerikonjugoiduista lipideistä.

10

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen koostumus, jossa polymeerikonjugoitu lipidi on pegyloitu lipidi, jolla on seuraava rakenne (II):



(II)

15

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tautomeeri tai stereoisomeeri, jossa:

R^{10} ja R^{11} ovat kukin itsenäisesti suoraketjuinen tai haarautunut, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyliketju, joka sisältää 10 - 30 hiiliatomia, jossa alkyyliketjun keskellä on valinnaisesti yksi tai useampi esterisidos; ja

20

z:lla on keskiarvo, joka vaihtelee välillä 30 - 60.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen koostumus, jossa:

a) R^{10} ja R^{11} ovat kukin itsenäisesti suoraketjuisia, tyydyttyneitä alkyyliketjuja, jotka sisältävät 12 - 16 hiiliatomia; tai

b) z on keskimäärin noin 45.

5 15. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 12–14 mukainen koostumus, jossa terapeuttiaine käsittää nukleiinihappoa, edullisesti jossa nukleiinihappo on valittu antisense- ja lähetti-RNA:sta.

10 16. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 12–15 mukainen koostumus käytettäväksi menetelmässä, jossa annetaan terapeuttisesta ainetta sen tarpeessa olevalle potilaalle.