



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20220268 T1



HR P20220268 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 211/14 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 13.05.2022.

(21) Broj predmeta: P20220268T

(22) Datum podnošenja : 22.12.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2016068300
Datum podnošenja međunarodne prijave: 22.12.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16831870.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 22.12.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017112865
Datum međunarodne objave: 29.06.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3394030 A1
Datum objave europske prijave patenta: 31.10.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3394030 B1
Datum objave europskog patenta: 22.12.2021.

(31) Broj prve prijave: 201562271137 P	(32) Datum podnošenja prve prijave: 22.12.2015.	(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201562271146 P	22.12.2015.	US
201562271160 P	22.12.2015.	US
201562271179 P	22.12.2015.	US
201562271200 P	22.12.2015.	US
201662338474 P	18.05.2016.	US
201662413345 P	26.10.2016.	US

(73) Nositelj patenta: Modernatx, Inc., 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US

(72) Izumitelji: Kerry E. Benenato, 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US
William Butcher, 457 Shirley Street 4, Winthrop, MA 02152, US

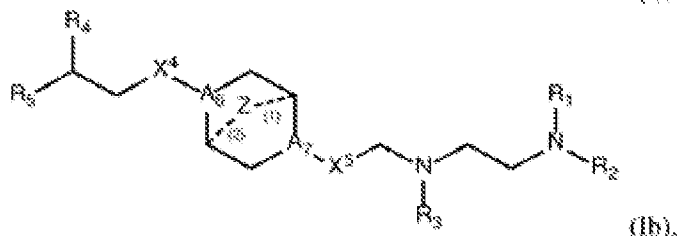
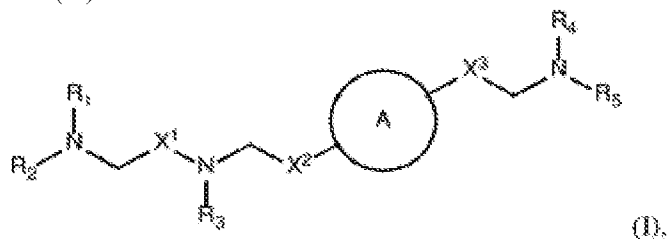
(74) Zastupnik: ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: SPOJEVI I PRIPRAVCI ZA UNUTARSTANIČNU ISPORUKU SREDSTAVA

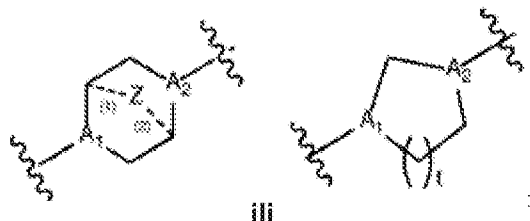
HR P20220268 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I) ili formule (Ib):



ili njegova sol ili izomer, naznačen time što
prsten A je



t je 1 ili 2;

A₁ i A₂ su svaki nezavisno odabrani od CH ili N;

A₆ i A₇ su svaki nezavisno odabrani od CH ili N, naznačen time što barem jedan od A₆ i A₇ je N;

Z je CH₂ ili odsutan, naznačen time što je Z CH₂, isprekidane linije (1) i (2) svaka predstavljaju jednu vezu; a kada je Z odsutan, isprekidane linije (1) i (2) su obje odsutne;

R₁, R₂, R₃, R₄, i R₅ su nezavisno odabrani iz skupine koja sadrži C₅₋₂₀ alkil, C₅₋₂₀ alkenil, -R''MR', -R*YR'', -YR'', i -R*OR'';

svaki M je nezavisno odabran iz skupine koja se sastoji od -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-, skupine arila, i skupine heteroarila; naznačen time što kada je spoj formule (Ib), tada M nije -OC(O)O-;

X¹, X², i X³ su nezavisno odabrani iz skupine koja se sastoji od veze, -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)-, i -CH(SH)-;

X⁴ i X⁵ su nezavisno odabrani iz skupine koja se sastoji od -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)-, i -CH(SH)-;

svaki Y je nezavisno C₃₋₆ karbociklil;

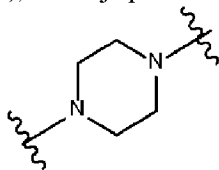
svaki R* je nezavisno odabran iz skupine koja se sastoji od C₁₋₁₂ alkila i C₂₋₁₂ alkenila;

svaki R je nezavisno odabran iz skupine koja se sastoji od C₁₋₃ alkila i C₃₋₆ karbociklila;

svaki R' je nezavisno odabran iz skupine koja se sastoji od C₁₋₁₂ alkila, C₂₋₁₂ alkenila, i H; i

svaki R'' je nezavisno odabran iz skupine koja se sastoji od C₃₋₁₂ alkila i C₃₋₁₂ alkenila;

naznačen time što kada je spoj formule (I), i kada je prsten A



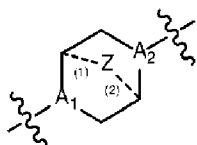
tada

i) barem jedan od X¹, X², i X³ nije -CH₂-; i/ili

ii) barem jedan od R₁, R₂, R₃, R₄, i R₅ je -R''MR';

i

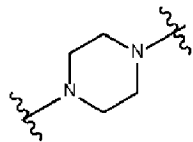
kada je spoj formule (I) i prsten A je



i X^1 , X^2 , i X^3 su svaki $-\text{CH}_2$, tada

barem jedan od A^1 i A^2 je N, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 su nezavisno odabrani iz skupine koja se sastoji od C_{6-20} alkila i C_{6-20} alkenila, te

kada je prsten A



tada

i) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , i R_5 su isti, pri čemu R_1 nije C_{12} alkil, C_{18} alkil, ili C_{18} alkenil;

ii) samo jedan od R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 je odabran od C_{6-20} alkenila;

iii) barem jedan od R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , i R_5 ima različit broj atoma ugljika od barem još jednog od R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , i R_5 ;

iv) R_1 , R_2 , i R_3 su odabrani od C_{6-20} alkenila, i R_4 i R_5 su odabrani od C_{6-20} alkila; ili

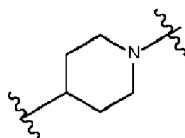
v) R_1 , R_2 , i R_3 su odabrani od C_{6-20} alkila, i R_4 i R_5 su odabrani od C_{6-20} alkenila.

2. Spoj sukladno zahtjevu 1, naznačen time što je spoj formule (I) i:

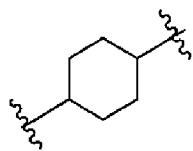
(i) prsten A je



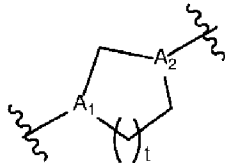
poželjno



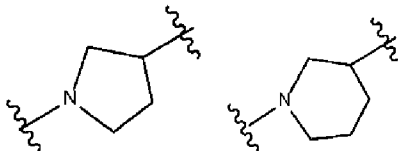
ili



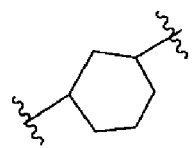
(ii) prsten A je



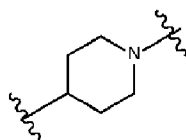
poželjno



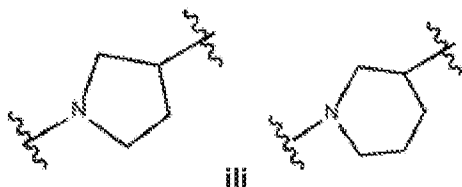
ili



(iii) prsten A je

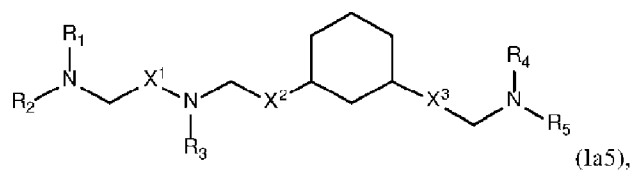
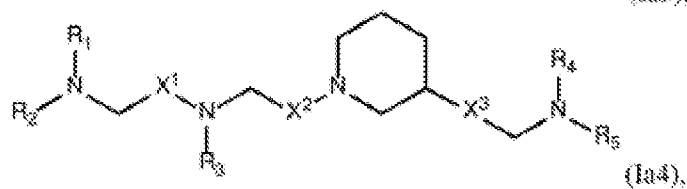
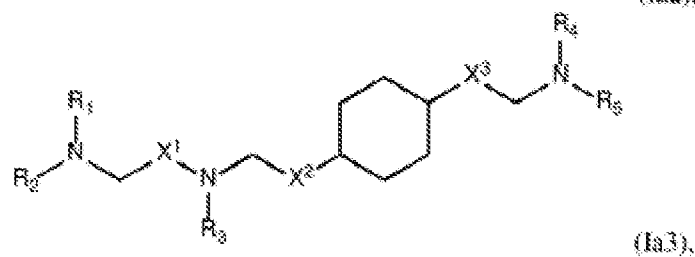
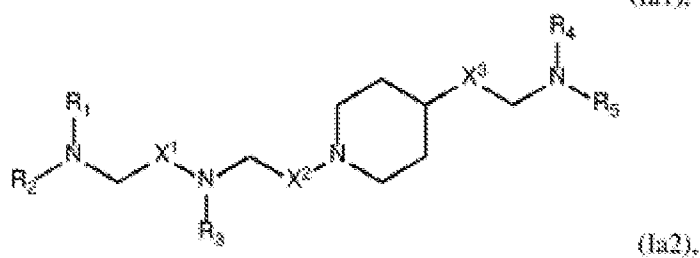
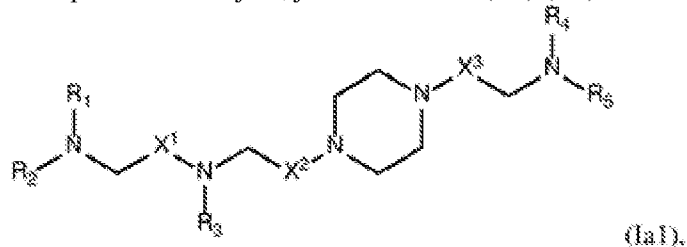


, u kojem je N atom spojen sa X^2 ; ili
(iv) prsten A je

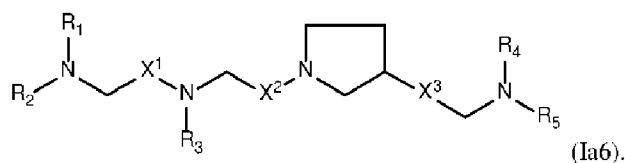


u kojem je N atom spojen sa X^2 .

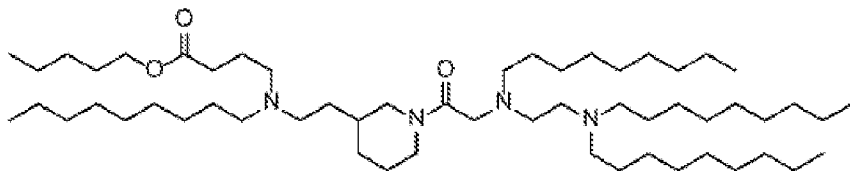
3. Spoj sukladno bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što
- (i) barem jedan od A_1 i A_2 u formuli (I) je N;
 - (ii) u formuli (I) A_1 je N i A_2 je CH;
 - (iii) u formuli (I) A_1 je CH i A_2 je N, i/ili u formuli (Ib) A_6 je CH i A_7 je N;
 - (iv) u formuli (I) A_1 je N i A_2 je N, i/ili u formuli (Ib) A_6 je N i A_7 je N; ili
 - (v) u formuli (I) svaki od A_1 i A_2 je CH.
4. Spoj sukladno bilo kojem od prethodnih zahtjeva, jedne od formula (Ia1)-(Ia6):



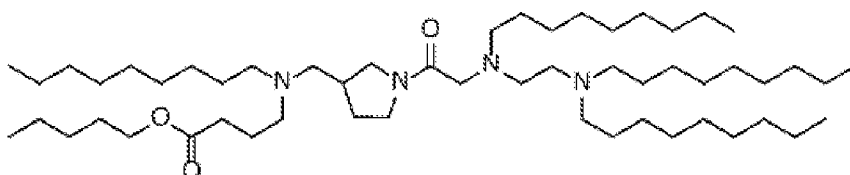
ili



5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, naznačen time što je spoj odabran između:



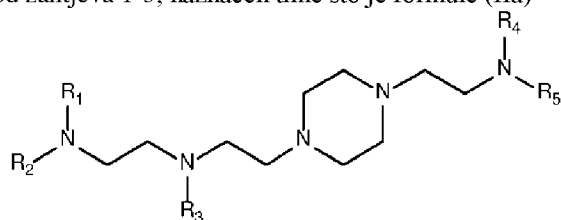
(Spoj 80),



(Spoj 82),

i njegovih soli ili izomera.

- 5 6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, naznačen time što je formule (IIa)



(IIa).

7. Spoj sukladno bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što R_1 , R_2 , i R_3 su:

- (i) neovisno odabrani iz skupine koju čine C_{5-20} alkil i C_{5-20} alkenil;
- (ii) isti;
- (iii) C_6 alkil;
- (iv) C_9 alkil;
- (v) C_{12} alkil;
- (vi) C_{14} alkil;
- (vii) C_{18} alkenil; ili
- (viii) linoleil.

8. Spoj sukladno bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što

- (i) barem jedan od X^1 i X^2 nije $-CH_2-$;
- (ii) X^1 nije $-CH_2-$;
- (iii) X^1 je $-C(O)-$;
- (iv) X^2 nije $-CH_2-$; ili
- (v) X^2 je $-C(O)-$.

9. Spoj sukladno bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što kada A_6 je N i A_7 je N, tada (i) barem jedan od X^4 i X^5 nije $-CH_2-$, (ii) barem jedan od X^4 i X^5 je $-C(O)-$; i/ili (iii) barem jedan od R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , i R_5 je $-R''MR'$.

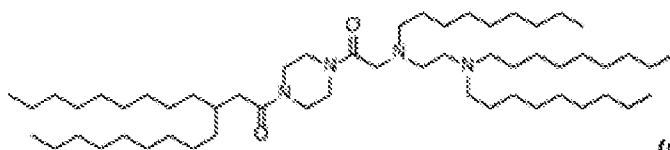
10. Spoj sukladno bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što

- (i) X^4 je $-CH_2-$ i X^5 je $-C(O)-$; ili
- (ii) X^4 i X^5 su $-C(O)-$.

11. Spoj sukladno bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što R_2 , R_3 , R_4 , i R_5 su isti.

12. Spoj sukladno bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što R_2 , R_3 , R_4 , i R_5 su C_9 alkil.

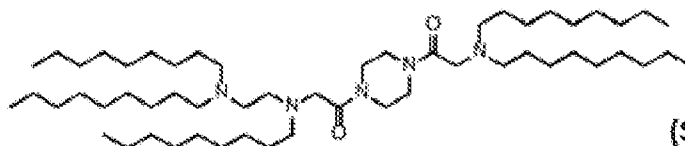
13. Spoj u bilo kojem od prethodnih zahtjeva, naznačen time što je spoj odabran između spoja 67:



(Spoj 67)

i njegovih soli i izomera.

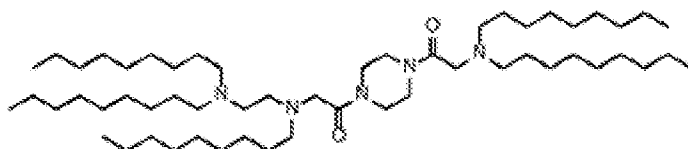
14. Spoj prema kojem od zahtjeva 1-12, naznačen time što je spoj odabran između Spoja 4:



(Spoj 4)

i njegovih soli i izomera.

15. Pripravak nanočestica koja sadrži lipidnu komponentu koja sadrži spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva.
16. Pripravak nanočestica prema zahtjevu 15, naznačen time, da lipidna komponenta dalje sadrži: (i) fosfolipid; (ii) strukturni lipid, i/ili (iii) PEG lipid.
17. Pripravak nanočestica prema bilo kojem od zahtjeva 15-16, naznačen time, da je strukturni lipid odabran iz skupine koju čine kolesterol, fekosterol, sitosterol, ergosterol, kampesterol, stigmasterol, brasikasterol, tomatidin, ursolna kiselina, alfa-tokoferol, smjesu istih.
18. Pripravak nanočestica prema bilo kojem od zahtjeva 15-17, naznačena time, da nadalje sadrži terapijsko i/ili profilaktičko sredstvo; izborno pri čemu je terapijski i/ili profilaktički agens
- (i) cjepivo ili spoj koji može izazvati imunološki odgovor;
- (ii) nukleinska kiselina; ili
- (iii) ribonukleinska kiselina (RNA), izborno pri čemu je RNA odabrana iz skupine koja se sastoji od male interferirajuće RNA (siRNA), asimetrične interferirajuće RNA (aiRNA), mikroRNA (miRNA), RNA supstrata Dicera (dsRNA), mala ukusna RNA (shRNA), glasnička RNA (mRNA), i njihove mješavine.
19. Farmaceutski pripravak, naznačen time, da sadrži sastav nanočestica prema bilo kojem od zahtjeva 15-18 i farmaceutski prihvatljivu podlogu.
20. Pripravak nanočestica prema bilo kojem od zahtjeva 15-18, naznačena time, da se koristi u postupku liječenja bolesti ili poremećaja u sisavca kojem je to potrebno, izborno pri čemu je sisavac čovjek.
21. Pripravak nanočestica za uporabu prema zahtjevu 20, naznačena time što je bolest ili poremećaj karakteriziran disfunkcionalnom ili aberantnom aktivnošću proteina ili polipeptida, ili gdje je bolest ili poremećaj odabran iz skupine koju čine zarazne bolesti, rak i proliferativne bolesti, genetske bolesti, autoimune bolesti, dijabetes, neurodegenerativne bolesti, kardio- i reno-vaskularne bolesti, i metaboličke bolesti.
22. Pripravak nanočestica za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 20-21, naznačena time što sastav nanočestica sadrži spoj 4:



(Spoj 4).

23. Pripravak nanočestica za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 20-22, naznačen time, da se pripravak nanočestica primjenjuje intravenozno, intramuskularno, intradermalno, supkutano, intranazalno ili inhalacijom.
24. Pripravak nanočestica za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 20-23, naznačen time, da se sisavcu daje doza od oko 0,01 mg/kg do oko 10 mg/kg terapijskog i/ili profilaktičkog sredstva.
25. Pripravak nanočestica za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 20-24, naznačena time što metoda nadalje uključuje, prije stupnja kontakta ili davanja, prethodnu obradu navedenog sisavca s jednim ili više dodatnih spojeva, pri čemu prethodna obrada uključuje davanje jednog ili više dodatnih spojeva navedenom sisavcu; izborno pri čemu je navedeni sisavac prethodno tretiran 24 ili manje sata prije stupnja kontakta ili davanja, izborno oko jedan sat prije stupnja kontakta ili davanja.
26. Pripravak nanočestica za uporabu prema zahtjevu 25, naznačena time što je naveden jedan ili više dodatnih spojeva odabrano iz skupine koja se sastoji od protuupalnih spojeva, steroida, statina, estradiola, BTK inhibitora, S1P1 agonista, modulatora glukokortikoidnih receptora (GRM), i antihistaminici; izborno pri čemu je naveden jedan ili

više dodatnih spojeva odabran iz skupine koju čine deksametazon, metotreksat, acetaminofen, blokator H1 receptora, i blokator H2 receptora.

27. Pripravak nanočestica za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 20-26, naznačena time što sisavac (a) ima nedostatak LDLR; (b) nedostatak apoE; i/ili (c) ima abnormalnu interakciju LDLR-apoE.
- 5 28. Pripravak nanočestica za uporabu prema bilo kojem od zahtjeva 20-26, naznačena time, da sisavac (a) nema LDLR deficit; (b) nema apoE-deficit; i/ili (c) ima normalnu interakciju LDLR-apoE.