

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 921 724**

(51) Int. Cl.:

**C07C 211/09** (2006.01)  
**A61K 31/713** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2007.01)  
**C07C 217/08** (2006.01)  
**C07C 229/12** (2006.01)  
**C07C 235/06** (2006.01)  
**C07C 323/12** (2006.01)  
**C07C 327/22** (2006.01)  
**C07C 327/28** (2006.01)  
**C07D 295/08** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD DE PATENTE EUROPEA

T1

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012 E 21212055 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **27.04.2022 EP 3988537**

(30) Prioridad:

**07.12.2011 US 201161568133 P**  
**12.04.2012 US 201261623274 P**

(46) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de las reivindicaciones de la solicitud:  
**31.08.2022**

(71) Solicitantes:

**ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**300 Third Street**  
**Cambridge, MA 02142, US**

(72) Inventor/es:

**MAIER, MARTIN;**  
**JAYARAMAN, MUTHUSAMY;**  
**AKINC, AKIN;**  
**MATSUDA, SHIGEO;**  
**KADASAMY, PACHAMUTHU;**  
**RAJEEV, KALLANTHOTTATHIL G. y**  
**MANOHARAN, MUTHIAH**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

### Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

(54) Título: **Lípidos biodegradables para la administración de agentes activos**

## REIVINDICACIONES

1. Un lípido catiónico que comprende un grupo principal y dos colas hidrófobas biodegradables, en donde
- (a) el grupo principal incluye un grupo de cabeza y un resto central al que están unidos directamente tanto las colas hidrófobas biodegradables como el grupo de cabeza, en donde el grupo principal tiene un grupo protonable que tiene un  $pK_a$  de alrededor de 4 a alrededor de 11,
  - (b) el lípido catiónico tiene una semivida *in vivo* ( $t_{1/2}$ ) de menos de alrededor de 3 horas en el hígado,
  - (c) el lípido catiónico tiene un valor de logP de al menos 10,1, y
  - (d) cada cola hidrófoba biodegradable tiene la fórmula  
-(cadena hidrófoba)-(grupo biodegradable)-(cadena hidrófoba),

10 en donde en al menos una cola hidrófoba biodegradable,

- (i) la cadena hidrófoba terminal de la cola hidrófoba es un grupo alquilo ramificado, donde la ramificación se da en la posición  $\alpha$  respecto del grupo biodegradable;
- (ii) el grupo biodegradable está separado desde un extremo de la cola hidrófoba por 6 a 12 átomos de carbono;
- 15 (iii) la al menos una cola hidrófoba biodegradable tiene la fórmula  $-R^{12}-M^1-R^{13}$ , donde  $R^{12}$  es un alquíleno  $C_4-C_{14}$  o alquenileno  $C_4-C_{14}$ ,  $M^1$  es el grupo biodegradable, y  $R^{13}$  es un alquilo  $C_{10}-C_{20}$  ramificado; y
- (iv) el contenido total de átomos de carbono de la cola  $-R^{12}-M^1-R^{13}$  es de 21 a 26.

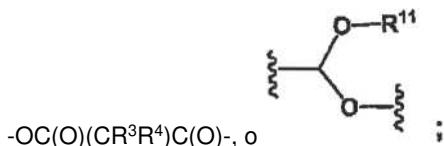
20 2. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en donde el resto central se selecciona del grupo que consiste en un átomo de carbono central, un átomo de nitrógeno central, un grupo carbocíclico central, un grupo arilo central, un grupo heterocíclico central, y un grupo heteroarilo central.

3. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en donde el grupo biodegradable es  $-OC(O)-$  o  $-C(O)O-$ .

4. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en donde la longitud de la cadena de  $-R^{12}-M^1-R^{13}$  es como máximo de 21 átomos desde el primer átomo de carbono después del grupo principal hasta un extremo de la cola.

5. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en donde

25 cada grupo biodegradable se selecciona independientemente del grupo que consiste en  $-OC(O)-$ ,  $-O(O)O-$ ,  $-SC(O)-$ ,  $-C(O)S-$ ,  $-OC(S)-$ ,  $-C(S)O-$ ,  $-S-S-$ ,  $-C(R^5)=N-$ ,  $-N=C(R^5)-$ ,  $-C(R^5)=N-O-$ ,  $-O-N=C(R^5)-$ ,  $-C(O)(NR^5)-$ ,  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-C(S)(NR^5)-$ ,  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$ ,  $-OC(O)O-$ ,  $-OSi(R^5)_2O-$ ,  $-C(O)(CR^3R^4)C(O)O-$ ,



30 cada aparición de  $R^3$  y  $R^4$  es, independientemente, H, halógeno, OH, alquilo, alcoxi,  $-NH_2$ ,  $R^{10}$ , alquilamino, o dialquilamino;

cada aparición de  $R^5$  es, independientemente, H o alquilo;

cada aparición de  $R^{10}$  se selecciona, independientemente, de polietilen glicol (PEG) y polímeros basados en poli(oxazolina), poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(glicerol), poli(N-vinilpirrolidona), poli[N-(2-hidroxipropil)metacrilamida] y poli(aminoácido)s, en donde

- 35 (i) el PEG o polímero es lineal o ramificado,
- (ii) el PEG o polímero está polimerizado por  $n$  subunidades,
- (iii)  $n$  es un grado de polimerización promediado en número entre 10 y 200 unidades, y
- (iv) el compuesto de la fórmula tiene como máximo dos grupos  $R^{10}$ ; y

$R^{11}$  es un alquilo  $C_2-C_8$  o alquenilo  $C_2-C_8$ .

6. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en donde en ambas colas hidrófobas biodegradables,
- (i) la cadena hidrófoba terminal de la cola hidrófoba es un grupo alquilo ramificado, donde la ramificación se da en la posición  $\alpha$  respecto del grupo biodegradable;
- 5 (ii) el grupo biodegradable está separado desde un extremo de la cola hidrófoba por 6 a 12 átomos de carbono;
- (iii) la cola hidrófoba biodegradable tiene la fórmula  $-R^{12}-M^1-R^{13}$ , donde  $-R^{12}$  es un alquíleno C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub> o alquenileno C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>,  $M^1$  es el grupo biodegradable, y  $R^{13}$  es un alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub> ramificado; y
- (iv) el contenido total de átomos de carbono de la cola  $-R^{12}-M^1-R^{13}$  es de 21 a 26.

7. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en donde el lípido catiónico tiene

10 un valor de logP de al menos alrededor de 10,1, preferiblemente un valor de logP de al menos alrededor de 10,2; un valor de  $t_{lipido} - t_{col}$  de al menos alrededor de 1,4, preferiblemente, un valor de  $t_{lipido} - t_{col}$  de al menos alrededor de 1,75; o un valor de pKa de alrededor de 4 a alrededor de 7, preferiblemente un valor de pKa de alrededor de 6 a alrededor de 6,5.

15 8. El lípido catiónico de la reivindicación 1, en donde la al menos una cola hidrófoba biodegradable tiene la fórmula



donde  $R^{13}$  es un grupo alquilo ramificado que tiene de 13 a 17 átomos de carbono, y la longitud total de carbonos desde la cola del primer carbono hasta un extremo de la cola es como máximo de 20.

20 9. El lípido catiónico de la reivindicación 3, en donde el resto central es un átomo de carbono o nitrógeno central.

10. El lípido catiónico de la reivindicación 9, en donde

ambas colas hidrófobas biodegradables tienen la fórmula  $-R^{12}-M^1-R^{13}$ ,

la longitud de la cadena de  $-R^{12}-M^1-R^{13}$  es como máximo de 21 átomos desde el primer átomo después del resto central hasta un extremo de la cola; o

25 el lípido tiene un pKa de alrededor de 5 a alrededor de 7 cuando se incorpora en una partícula lipídica.

11. El lípido catiónico de la reivindicación 9, en donde, en al menos una cola hidrófoba,

el número de átomos de carbono entre el resto central y el grupo biodegradable de la cola hidrófoba oscila de 5 a 10; o

el número total de átomos de carbono entre el resto central y un extremo de la cola hidrófoba oscila de 15 a 20.

30 12. El lípido catiónico de la reivindicación 9, en donde, en al menos una cola hidrófoba,

el grupo biodegradable está separado desde un extremo de la cola hidrófoba por 8 a 12 átomos de carbono, preferiblemente, el grupo biodegradable está separado desde un extremo de la cola hidrófoba por 8 átomos de carbono.

13. El lípido catiónico de la reivindicación 9, en donde en ambas colas hidrófobas biodegradables,

35 (i) la cadena hidrófoba terminal de la cola hidrófoba es un grupo alquilo ramificado, donde la ramificación se da en la posición  $\alpha$  respecto del grupo biodegradable;

(ii) el grupo biodegradable está separado desde un extremo de la cola hidrófoba por 6 a 12 átomos de carbono;

40 (iii) la cola hidrófoba biodegradable tiene la fórmula  $-R^{12}-M^1-R^{13}$ , donde  $R^{12}$  es un alquíleno C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub> o alquenileno C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>,  $M^1$  es el grupo biodegradable, y  $R^{13}$  es un alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub> ramificado; y

(iv) el contenido total de átomos de carbono de la cola  $-R^{12}-M^1-R^{13}$  es de 21 a 26.

14. Un lípido catiónico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el lípido tiene un pKa de alrededor de 5 a alrededor de 7 cuando se incorpora en una partícula lipídica.
15. Un lípido catiónico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el uso en un método de administración de una molécula de ácido nucleico, y el método comprende administrar a un sujeto una partícula lipídica que comprende
- 5 (i) la molécula de ácido nucleico,  
(ii) el lípido catiónico; y  
(iii) un PEG-lípido.