



(12)

Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der
(97) Veröffentlichungsnummer: **EP 3 988 537 B1**
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜbG)
(96) Europäisches Aktenzeichen: **21 21 2055.4**
(96) Europäischer Anmeldetag: **07.12.2012**
(97) Veröffentlichungstag
der europäischen Anmeldung: **27.04.2022**
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche
in deutscher Übersetzung: **04.08.2022**

(51) Int Cl.: **C07C 211/09 (2006.01)**
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
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)

(30) Unionspriorität:
201161568133 P 07.12.2011 US
201261623274 P 12.04.2012 US

(71) Anmelder:
Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, US

(74) Vertreter:
Müller-Boré & Partner Patentanwälte PartG mbB, 80639 München, DE

(72) Erfinder:
MAIER, Martin, Cambridge, 02142, US;
JAYARAMAN, Muthusamy, Cambridge, 02142, US;
AKINC, Akin, Cambridge, 02142, US; MATSUDA, Shigeo, Cambridge, 02142, US; KADASAMY, Pachamuthu, Malden, 02148, US; RAJEEV, Kallanthottathil, G., Cambridge, 02142, US; MANOHARAN, Muthiah, Cambridge, 02142, US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **BIOLOGISCH ABBAUBARE LIPIDE ZUR FREISETZUNG VON WIRKSTOFFEN**

(57) Hauptanspruch: Kationisches Lipid, umfassend eine Primärgruppe und zwei biologisch abbaubare hydrophobe Schwänze, wobei

C₂₀-Alkyl ist; und
(iv) der Gesamtkohlenstoffatomgehalt des Schwanzes -R¹²-M¹-R¹³ 21 bis 26 beträgt.

(a) die Primärgruppe eine Kopfgruppe und eine zentrale Einheit einschließt, an die sowohl die biologisch abbaubaren hydrophoben Schwänze als auch die Kopfgruppe direkt gebunden sind, wobei die Primärgruppe eine protonierbare Gruppe mit einem pKa-Wert von etwa 4 bis etwa 11 aufweist,

(b) das kationische Lipid eine In-vivo-Halbwertszeit (t_{1/2}) von weniger als etwa 3 Stunden in der Leber aufweist,

(c) das kationische Lipid einen logP-Wert von mindestens 10,1 aufweist, und

(d) jeder biologisch abbaubare hydrophobe Schwanz die Formel -(hydrophobe Kette)-(biologisch abbaubare Gruppe)-(hydrophobe Kette) aufweist, wobei in mindestens einem biologisch abbaubaren hydrophoben Schwanz,

(i) die endständige hydrophobe Kette in dem hydrophoben Schwanz eine verzweigte Alkylgruppe ist, wobei die Verzweigung an der α-Position relativ zu der biologisch abbaubaren Gruppe auftritt;

(ii) die biologisch abbaubare Gruppe von einem Ende des hydrophoben Schwanzes durch 6 bis 12 Kohlenstoffatome getrennt ist;

(iii) der mindestens eine biologisch abbaubare hydrophobe Schwanz die Formel -R¹²-M¹-R¹³ aufweist, wobei R¹² ein C₄-C₁₄-Alkylen oder C₄-C₁₄-Alkenylen ist, M¹ die biologisch abbaubare Gruppe ist und R¹³ ein verzweigtes C₁₀-

Patentansprüche

1. Kationisches Lipid, umfassend eine Primärgruppe und zwei biologisch abbaubare hydrophobe Schwänze, wobei

- (a) die Primärgruppe eine Kopfgruppe und eine zentrale Einheit einschließt, an die sowohl die biologisch abbaubaren hydrophoben Schwänze als auch die Kopfgruppe direkt gebunden sind, wobei die Primärgruppe eine protonierbare Gruppe mit einem pKa-Wert von etwa 4 bis etwa 11 aufweist,
- (b) das kationische Lipid eine In-vivo-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von weniger als etwa 3 Stunden in der Leber aufweist,
- (c) das kationische Lipid einen logP-Wert von mindestens 10,1 aufweist, und
- (d) jeder biologisch abbaubare hydrophobe Schwanz die Formel -(hydrophobe Kette)-(biologisch abbaubare Gruppe)-(hydrophobe Kette) aufweist, wobei in mindestens einem biologisch abbaubaren hydrophoben Schwanz,
- (i) die endständige hydrophobe Kette in dem hydrophoben Schwanz eine verzweigte Alkylgruppe ist, wobei die Verzweigung an der α -Position relativ zu der biologisch abbaubaren Gruppe auftritt;
- (ii) die biologisch abbaubare Gruppe von einem Ende des hydrophoben Schwanzes durch 6 bis 12 Kohlenstoffatome getrennt ist;
- (iii) der mindestens eine biologisch abbaubare hydrophobe Schwanz die Formel $-R^{12}-M^1-R^{13}$ aufweist, wobei R^{12} ein C_4-C_{14} -Alkylen oder C_4-C_{14} -Alkenylen ist, M^1 die biologisch abbaubare Gruppe ist und R^{13} ein verzweigtes $C_{10}-C_{20}$ -Alkyl ist; und
- (iv) der Gesamtkohlenstoffatomgehalt des Schwanzes $-R^{12}-M^1-R^{13}$ 21 bis 26 beträgt.

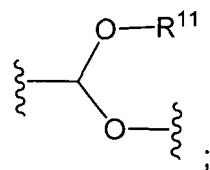
2. Kationisches Lipid nach Anspruch 1, wobei die zentrale Einheit ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem zentralen Kohlenstoffatom, einem zentralen Stickstoffatom, einer zentralen carbocyclischen Gruppe, einer zentralen Arylgruppe, einer zentralen heterocyclischen Gruppe und einer zentralen Heteroarylgruppe.

3. Kationisches Lipid nach Anspruch 1, wobei die biologisch abbaubare Gruppe $-OC(O)-$ oder $-C(O)O-$ ist.

4. Kationisches Lipid nach Anspruch 1, wobei die Kettenlänge von $-R^{12}-M^1-R^{13}$ höchstens 21 Atome vom ersten Kohlenstoffatom nach der Primärgruppe bis zu einem Ende des Schwanzes beträgt.

5. Kationisches Lipid nach Anspruch 1, wobei jede biologisch abbaubare Gruppe unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-SC(O)-$, $-C(O)S-$, $-OC(S)-$, $-C(S)O-$, $-S-S-$, $-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^5)-$, $-C(R^5)=N-O-$, $-O-N=C(R^5)-$, $-C(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-C(S)(NR^5)-$, $-N(R^5)C$

$(O)-$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$, $-OC(O)O-$, $-OSi(R^5)_2O-$, $-C(O)(CR^3R^4)C(O)O-$, $-OC(O)(CR^3R^4)C(O)-$, oder



jedes Auftreten von R^3 und R^4 unabhängig H, Halogen, OH, Alkyl, Alkoxy, $-NH_2$, R^{10} , Alkylamino oder Dialkylamino ist;

jedes Auftreten von R^5 unabhängig H oder Alkyl ist;

jedes Auftreten von R^{10} unabhängig ausgewählt ist aus Polyethylenglykol (PEG) und Polymeren auf der Basis von Poly(oxazolin), Poly(ethylenoxid), Poly(vinylalkohol), Poly(glycerin), Poly(N-vinylpyrrolidon), Poly[N-(2-hydroxypropyl)methacrylamid] und Poly(aminosäure), wobei

- (i) das PEG oder das Polymer linear oder verzweigt ist,
- (ii) das PEG oder das Polymer aus n Untereinheiten polymerisiert ist,
- (iii) n ein zahlengemittelter Polymerisationsgrad zwischen 10 und 200 Einheiten ist und
- (iv) die Verbindung der Formel höchstens zwei R^{10} -Gruppen aufweist; und

R^{11} ein C_2-C_8 -Alkyl oder C_2-C_8 -Alkenyl ist.

6. Kationisches Lipid nach Anspruch 1, wobei in beiden biologisch abbaubaren hydrophoben Schwänzen,

(i) die terminale hydrophobe Kette im hydrophoben Schwanz eine verzweigte Alkylgruppe ist, wobei die Verzweigung an der α -Position relativ zu der biologisch abbaubaren Gruppe auftritt;

(ii) die biologisch abbaubare Gruppe von einem Ende des hydrophoben Schwanzes durch 6 bis 12 Kohlenstoffatome getrennt ist;

(iii) der biologisch abbaubare hydrophobe Schwanz die Formel $-R^{12}-M^1-R^{13}$ aufweist, wobei R^{12} ein C_4-C_{14} -Alkylen oder C_4-C_{14} -Alkenylen ist, M^1 die biologisch abbaubare Gruppe ist und R^{13} ein verzweigtes $C_{10}-C_{20}$ -Alkyl ist; und

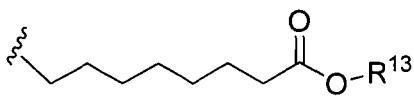
(iv) der Gesamtkohlenstoffatomgehalt des Schwanzes $-R^{12}-M^1-R^{13}$ 21 bis 26 beträgt.

7. Kationisches Lipid nach Anspruch 1, wobei das kationische Lipid einen logP-Wert von mindestens etwa 10,1, vorzugsweise einen logP-Wert von mindestens etwa 10,2;

einen $t_{lipid} - t_{cholesterol}$ -Wert von mindestens etwa 1,4, vorzugsweise einen $t_{lipid} - t_{cholesterol}$ -Wert von mindestens etwa 1,75; oder

einen pKa-Wert von etwa 4 bis etwa 7, vorzugsweise einen pKa-Wert von etwa 6 bis etwa 6,5, aufweist.

8. Kationisches Lipid nach Anspruch 1, wobei der mindestens eine biologisch abbaubare hydrophobe Schwanz die Formel



aufweist, wobei R¹³ eine verzweigte Alkylgruppe mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen ist und die Gesamtkohlenstofflänge des Schwanzes vom ersten Kohlenstoff bis zu einem Ende des Schwanzes höchstens 20 beträgt.

9. Kationisches Lipid nach Anspruch 3, wobei die zentrale Einheit ein zentrales Kohlenstoff- oder Stickstoffatom ist.

10. Kationische Lipid nach Anspruch 9, wobei beide biologisch abbaubaren hydrophoben Schwänze die Formel -R¹²-M¹-R¹³ aufweisen; die Kettenlänge von -R¹²-M¹-R¹³ höchstens 21 Atome vom ersten Atom nach der zentralen Einheit bis zu einem Ende des Schwanzes beträgt; oder das Lipid einen pKa-Wert von etwa 5 bis etwa 7 aufweist, wenn es in ein Lipidteilchen eingebaut ist.

11. Kationisches Lipid nach Anspruch 9, wobei in mindestens einem hydrophoben Schwanz, die Anzahl der Kohlenstoffatome zwischen der zentralen Einheit und der biologisch abbaubaren Gruppe in dem hydrophoben Schwanz von 5 bis 10 reicht; oder die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome zwischen der zentralen Einheit und einem Ende des hydrophoben Schwanzes von 15 bis 20 reicht.

12. Kationisches Lipid nach Anspruch 9, wobei in mindestens einem hydrophoben Schwanz die biologisch abbaubare Gruppe von einem Ende des hydrophoben Schwanzes durch 8 bis 12 Kohlenstoffatome getrennt ist, vorzugsweise die biologisch abbaubare Gruppe von einem Ende des hydrophoben Schwanzes durch 8 Kohlenstoffatome getrennt ist.

13. Kationisches Lipid nach Anspruch 9, wobei in beiden biologisch abbaubaren hydrophoben Schwänzen,

- (i) die endständige hydrophobe Kette in dem hydrophoben Schwanz eine verzweigte Alkylgruppe ist, wobei die Verzweigung an der α-Position relativ zu der biologisch abbaubaren Gruppe auftritt;
- (ii) die biologisch abbaubare Gruppe von einem Ende des hydrophoben Schwanzes durch 6 bis 12 Kohlenstoffatome getrennt ist;
- (iii) der biologisch abbaubare hydrophobe Schwanz die Formel -R¹²-M¹-R¹³ aufweist, wobei R¹² ein C₄-C₁₄-Alkylen oder C₄-C₁₄-Alkenylen ist, M¹ die biologisch abbaubare Gruppe ist und R¹³ ein verzweigtes C₁₀-C₂₀-Alkyl ist; und
- (iv) der Gesamtkohlenstoffatomgehalt des Schwanzes -R¹²-M¹-R¹³ 21 bis 26 beträgt.

14. Kationisches Lipid nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Lipid einen pKa-Wert von etwa 5 bis etwa 7 aufweist, wenn es in ein Lipidteilchen eingebaut ist.

15. Kationisches Lipid nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung in einem Verfahren zur Verabreichung eines Nukleinsäuremoleküls, wobei das Verfahren die Verabreichung eines Lipidteilchens an ein Subjekt umfasst, umfassend

- (i) das Nukleinsäuremolekül,
- (ii) das kationische Lipid; und
- (iii) ein PEG-Lipid.