



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20191171 T1

HR P20191171 T1

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

(51) MKP:

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.10.2019.

(21) Broj predmeta: P20191171T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 27.06.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014019137
Datum podnošenja međunarodne prijave: 27.02.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14710728.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 27.02.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014134355
Datum međunarodne objave: 04.09.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2961388 A1
Datum objave europske prijave patenta: 06.01.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2961388 B1
Datum objave europskog patenta: 24.04.2019.

(31) Broj prve prijave: 201361771525 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 01.03.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201361887165 P 04.10.2013. US

(73) Nositelj patenta:

**Astex Pharmaceuticals, Inc., 4420 Rosewood Drive, Suite 200,
Pleasanton, CA 94588, US**

(72) Izumitelji:

**Mohammad Azab, c/o Astex Pharmaceuticals, Inc, 4420 Rosewood Drive,
Suite 200, Pleasanton, CA 94588, US
Pietro Taverna, c/o Astex Pharmaceuticals, Inc, 4420 Rosewood Drive,
Suite 200, Pleasanton, CA 94588, US
Alessia Covre, S.r.l. Sede Legale c/o Polo Tecnologico PN, Via Roveredo
20/b, 33170 Pordenone, IT
Sandra Coral, S.r.l. Sede Legale c/o Polo Tecnologico PN, Via Roveredo
20/b, 33170 Pordenone, IT**

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

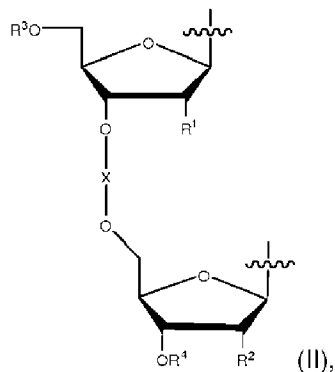
(54) Naziv izuma:

KOMBINACIJE LIJEKOVA

HR P20191171 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Kombinacija koja sadrži sljedeće odvojene komponente:
(i) spoj s Formulom I ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol:
(5-azacitozinska skupina)-L-(gvaninska skupina) (I)
pri čemu L je poveznica koja sadrži fosfor Formule (II):

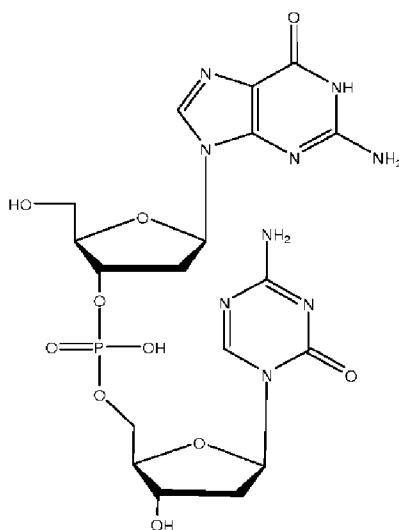
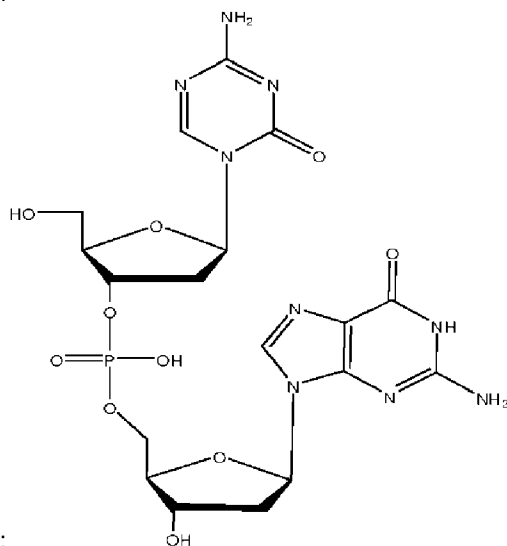


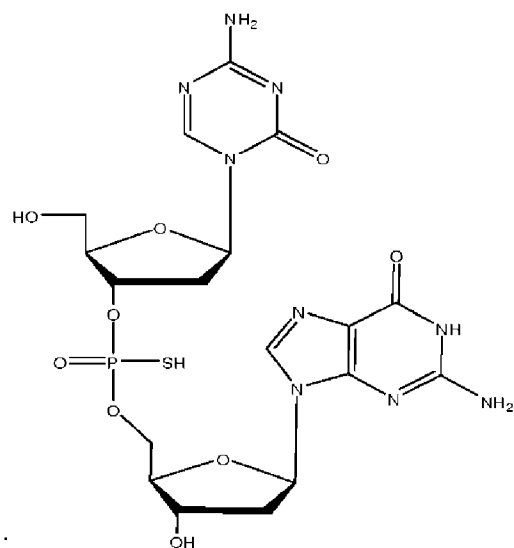
pri čemu, R^1 i R^2 su neovisno H, OH, alkoksi skupina, alkoksialkoksi skupina, aciloksi skupina, karbonatna skupina, karbamatna skupina, ili halogen; R^3 je H, ili R^3 zajedno s kisikovim atomom na koji je R^3 vezan tvore eter, ester, karbonat, ili karbamat; R^4 je H, ili R^4 zajedno s kisikovim atomom na koji je R^4 vezan tvore eter, ester, karbonat, ili karbamat; i X zajedno s kisikovim atomima na koje je X vezan tvore fosfodiester, fosforotioatni diester, boranofosfatni diester, ili metilfosfonatni diester; i

- (ii) jednu ili više pomoćnih terapijskih komponenti, pri čemu je navedena pomoćna terapijska komponenta sredstvo za aktiviranje T-stanica;

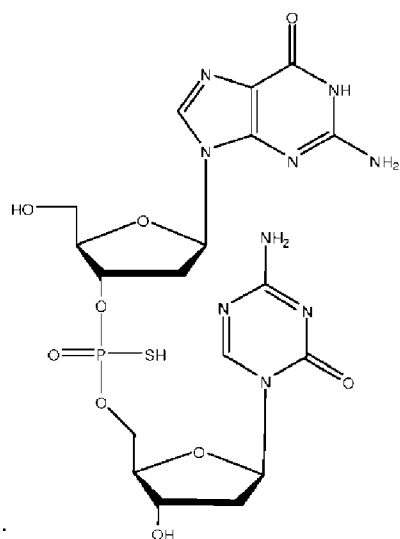
pri čemu navedeni spoj s Formulom I, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, je za primjenu prije navedene pomoćne terapijske komponente.

2. Kombinacija prema patentnom zahtjevu 1, naznačena time što R^1 i R^2 su neovisno H, OH, OMe, OEt, OCH_2CH_2OMe , OBn, ili F, a poželjno R^1 i R^2 su H.
3. Kombinacija prema patentnom zahtjevu 1 ili zahtjevu 2 naznačena time što X zajedno s atomima kisika na koje je X vezan tvori fosfodiester.
4. Kombinacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačena time što spoj s Formulom I je bilo koji od I-(1-44):

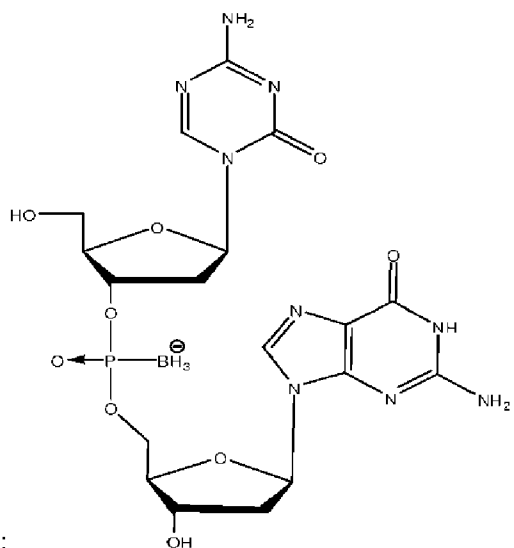




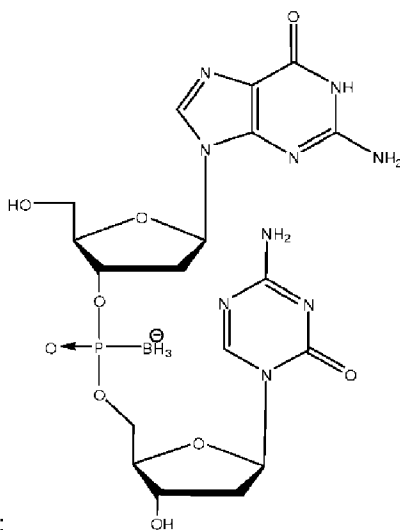
I-3:



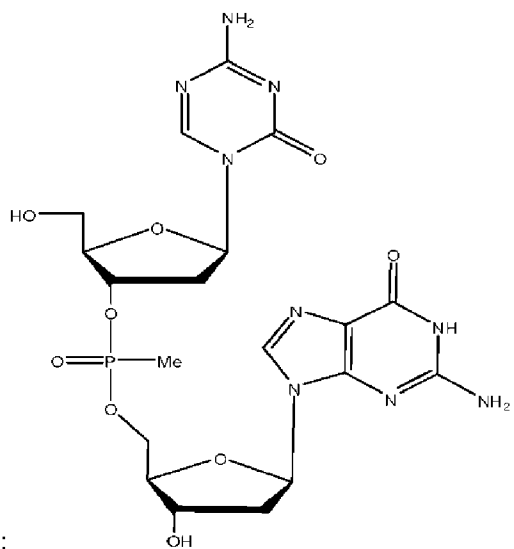
; I-4:



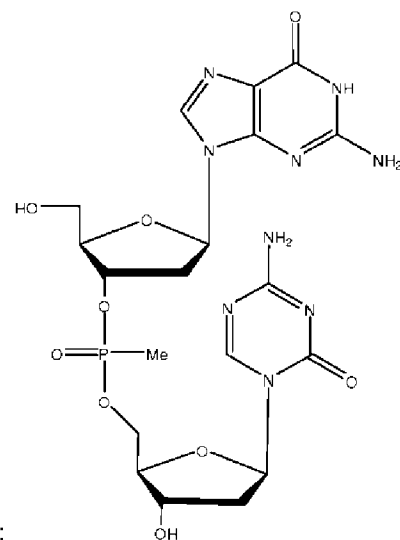
I-5:



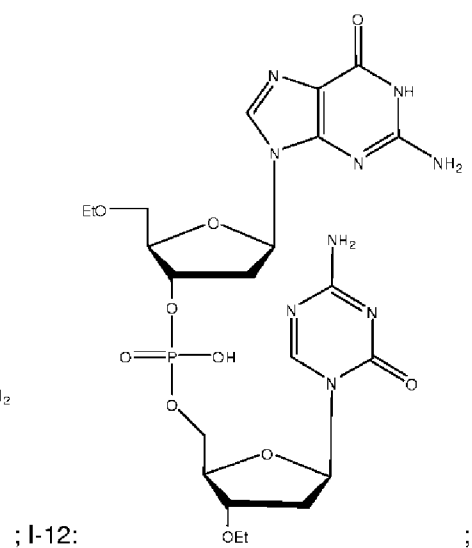
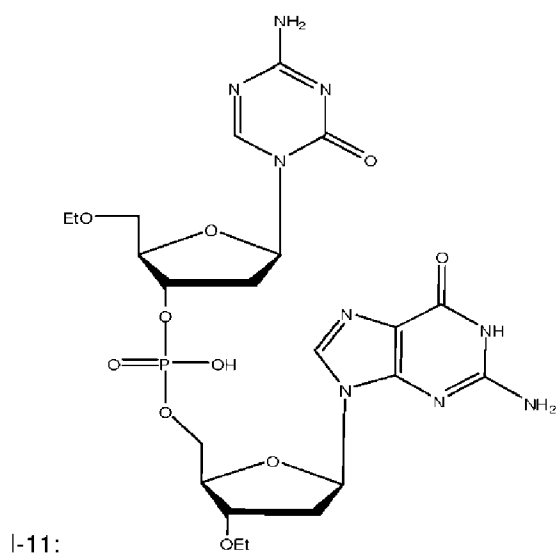
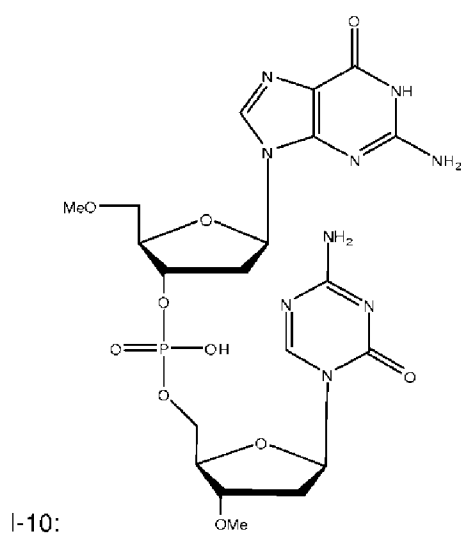
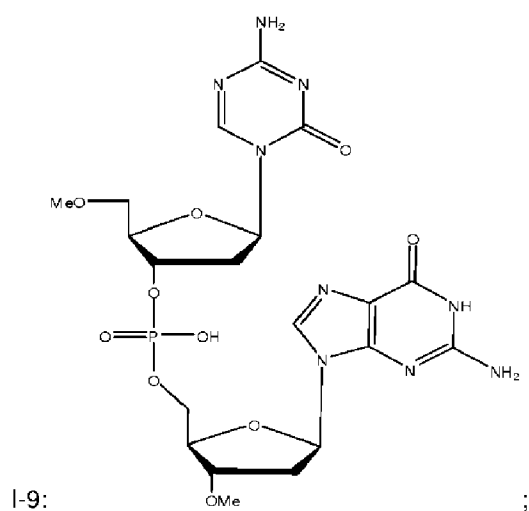
; I-6:

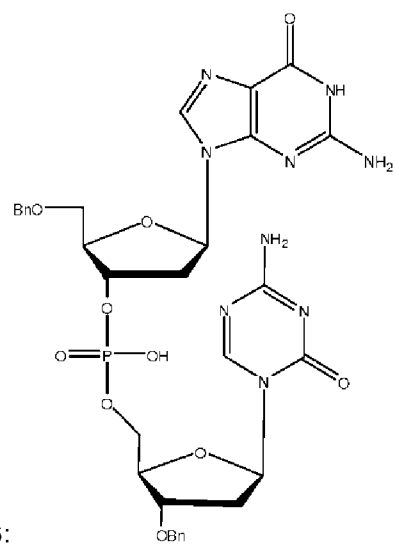
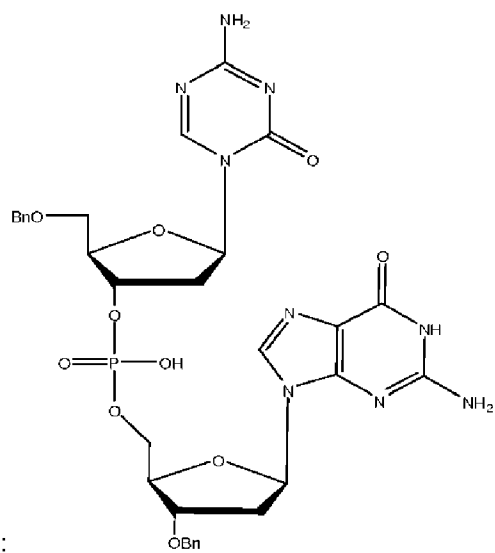
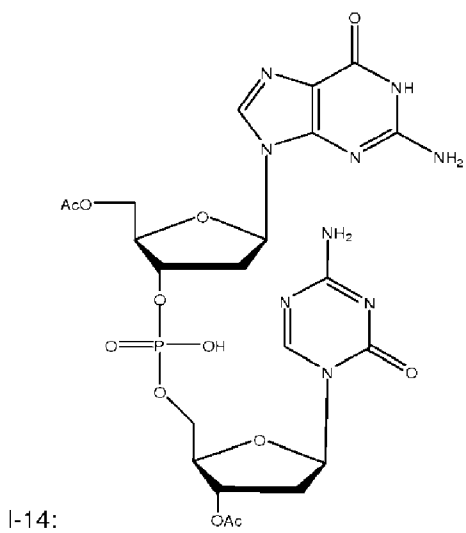
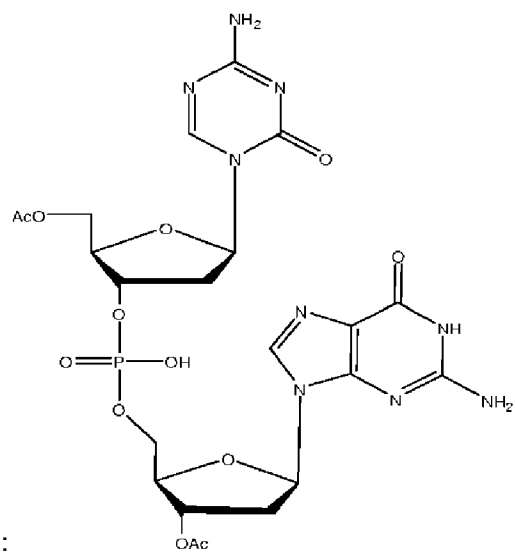


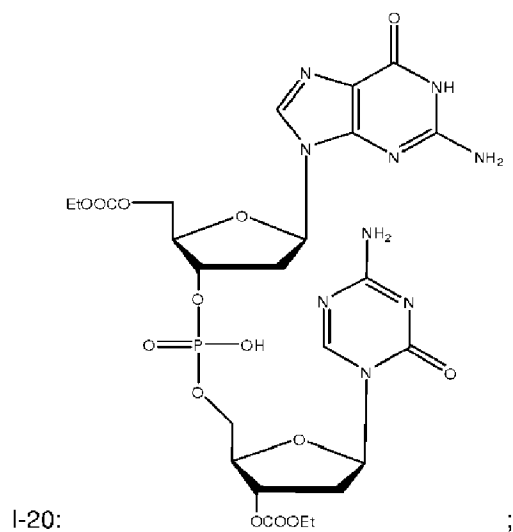
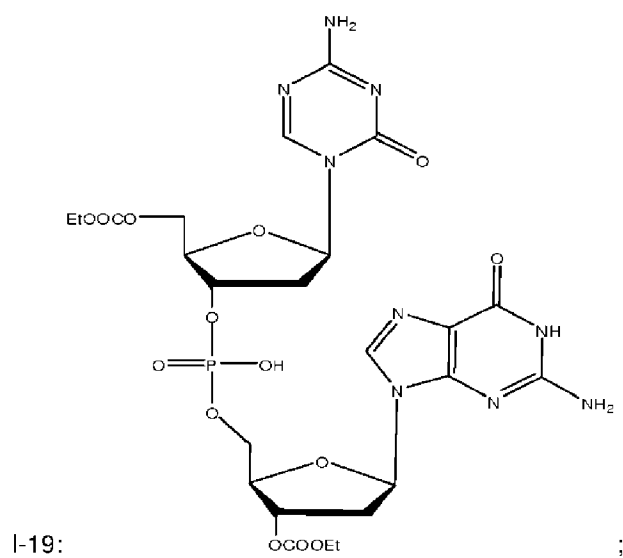
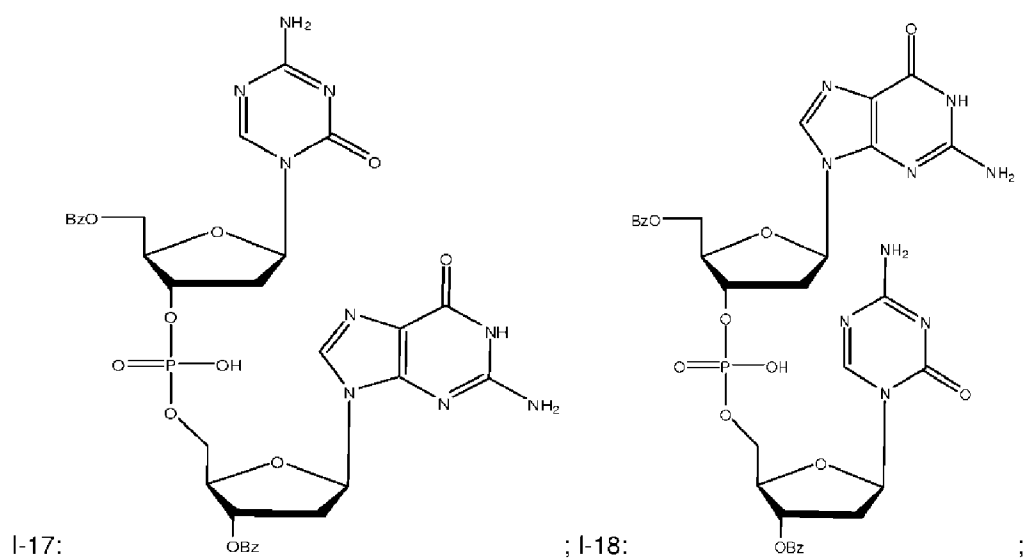
I-7:

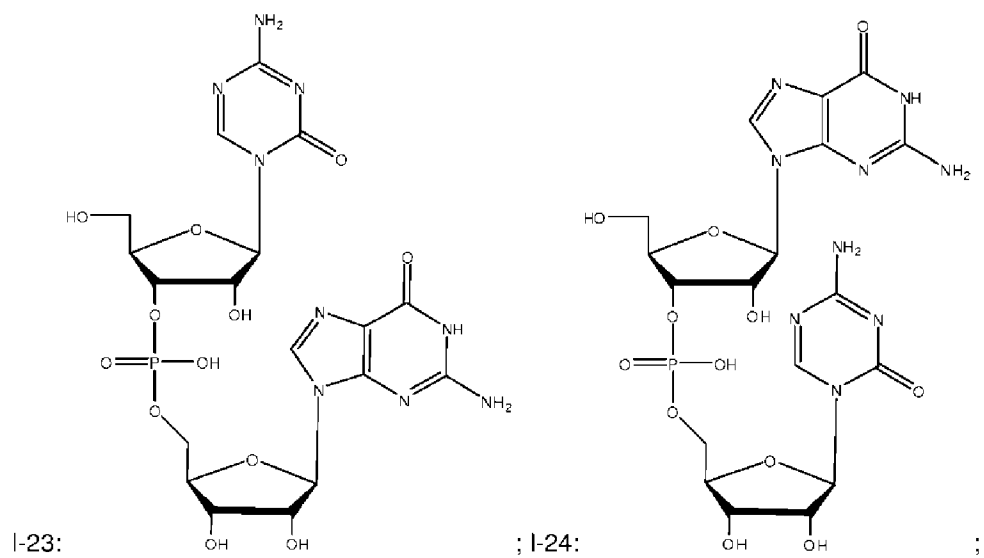
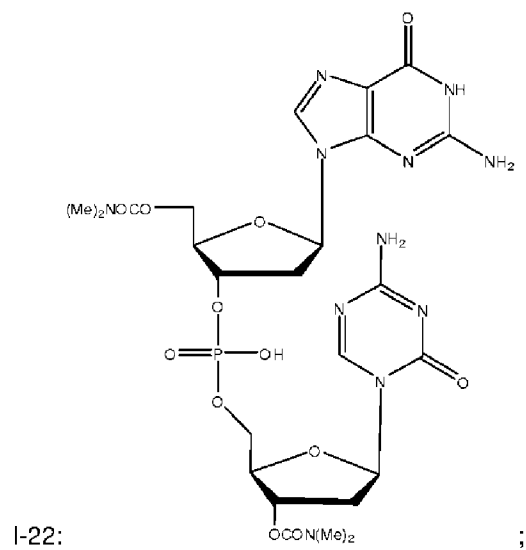
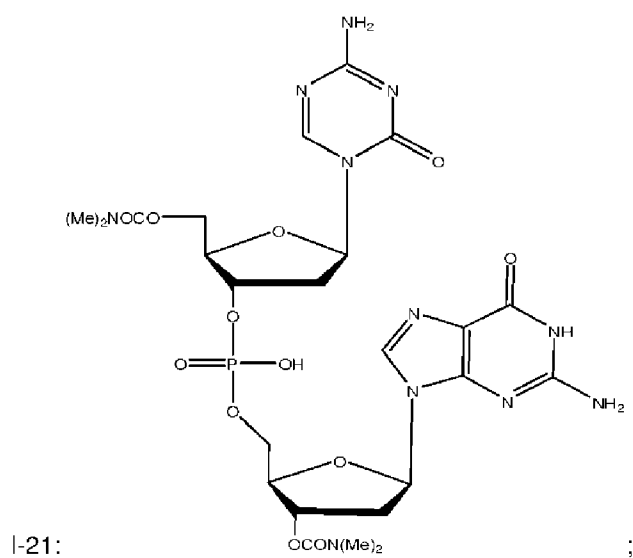


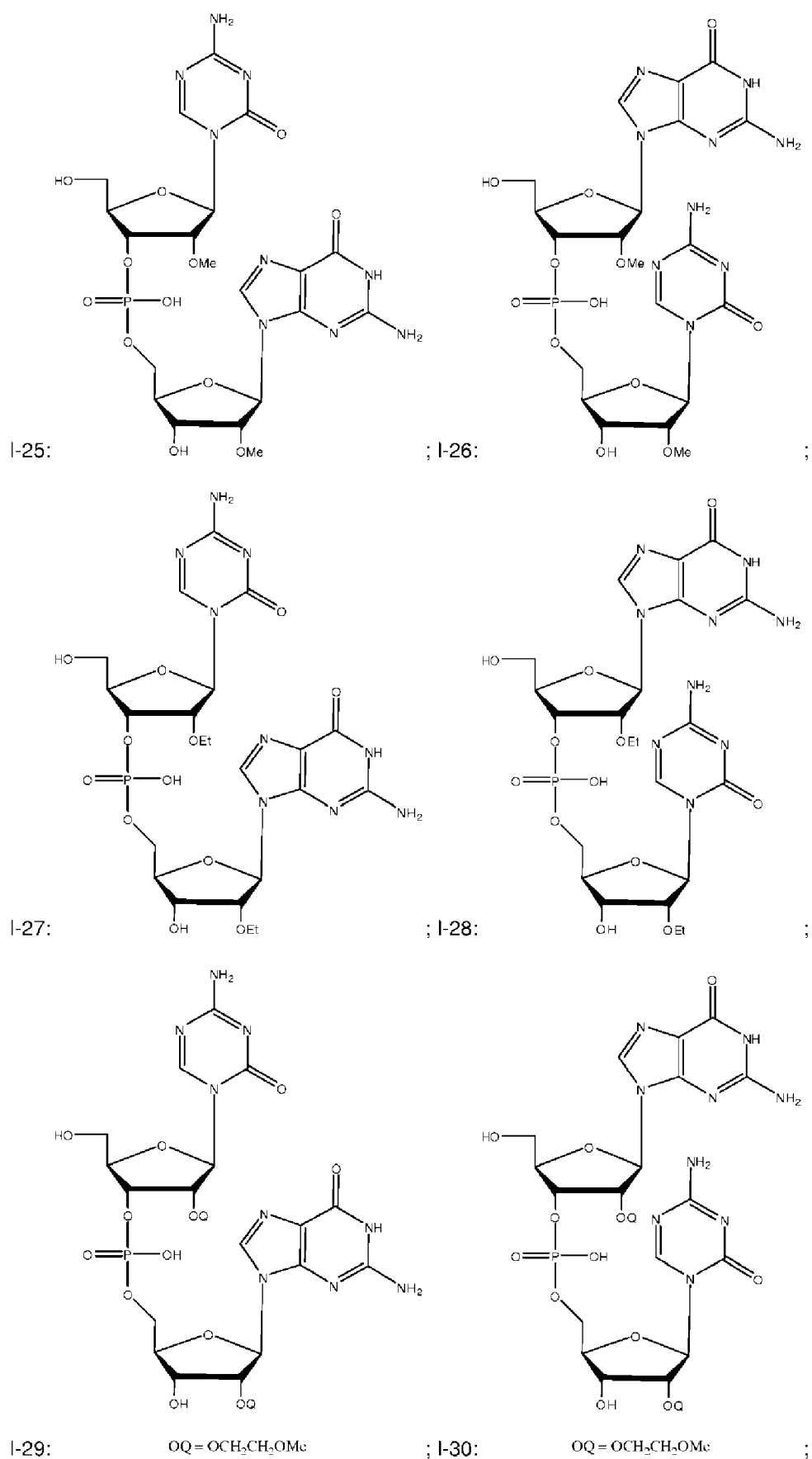
; I-8:

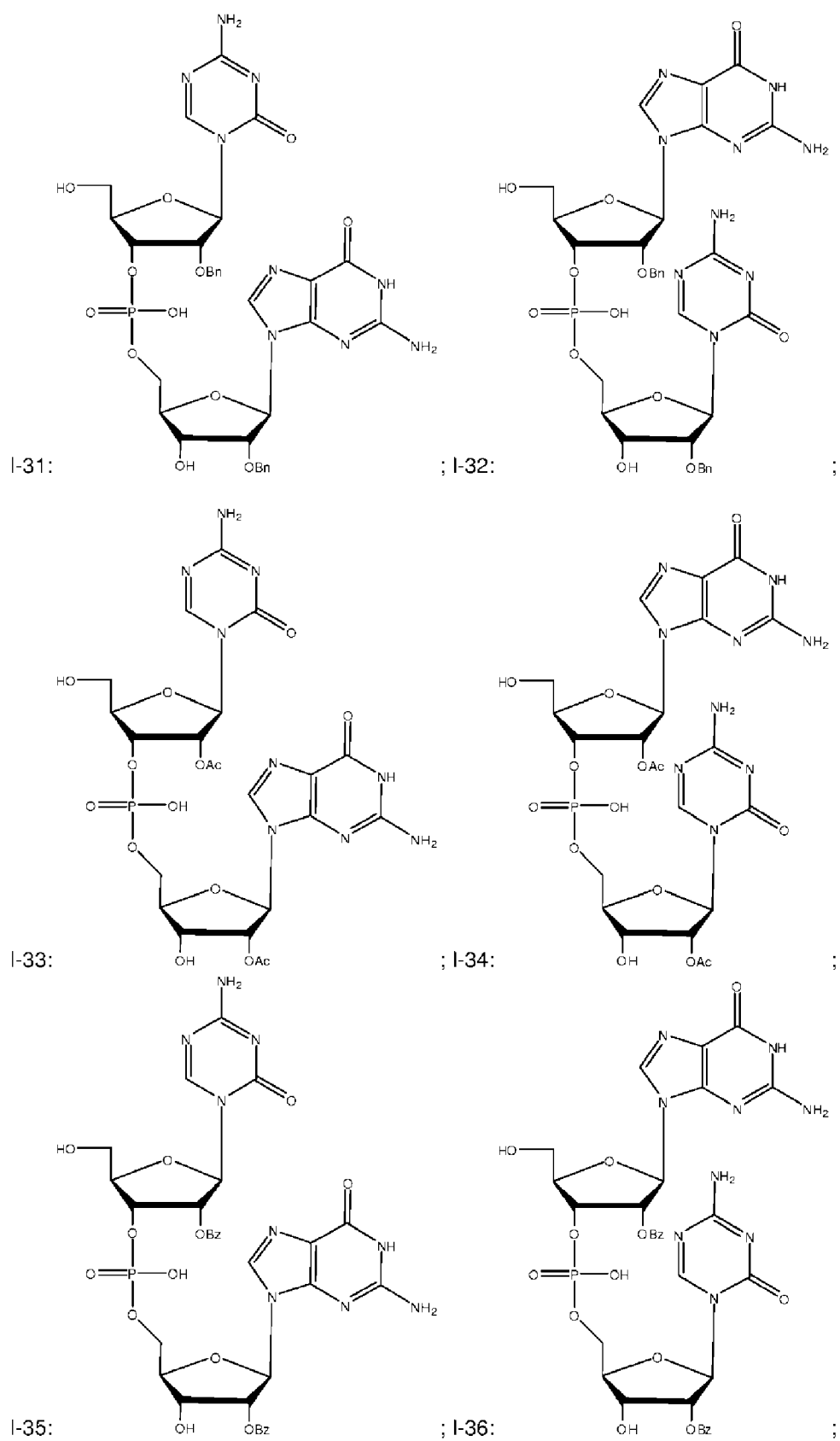


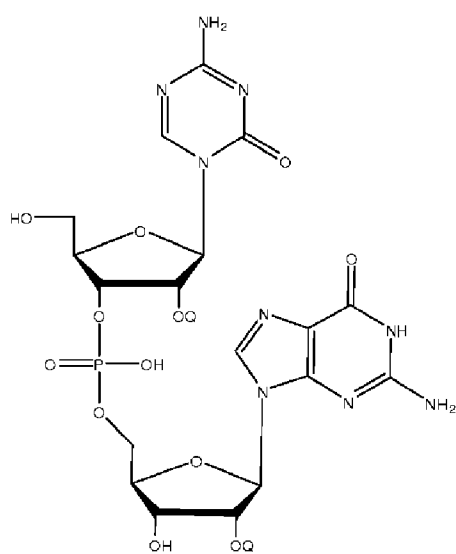




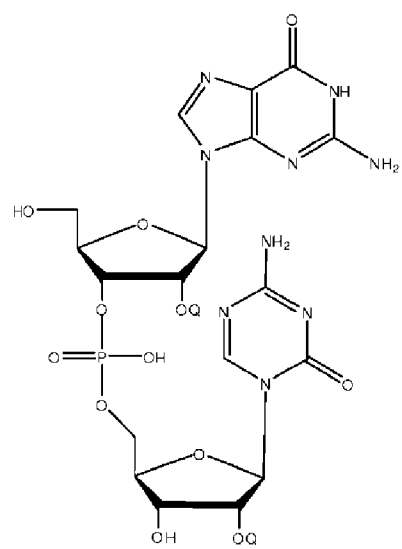




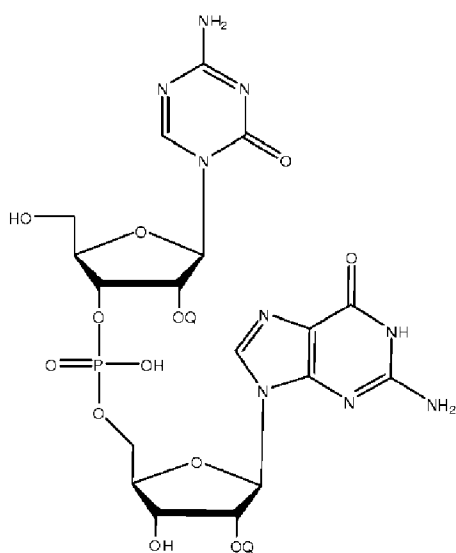




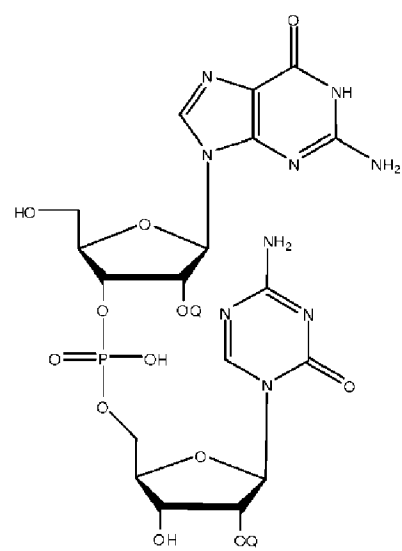
I-37: OQ = OCOOEt



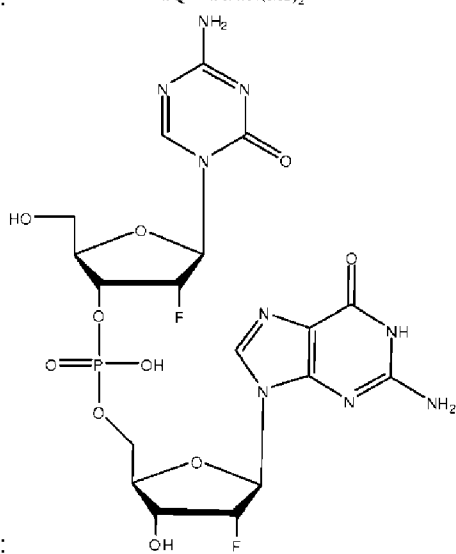
; I-38: OQ = OCOOEt ;



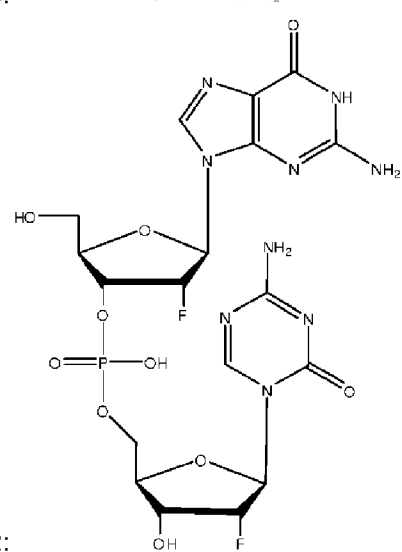
I-39: OQ = $\text{OCON}(\text{Me})_2$



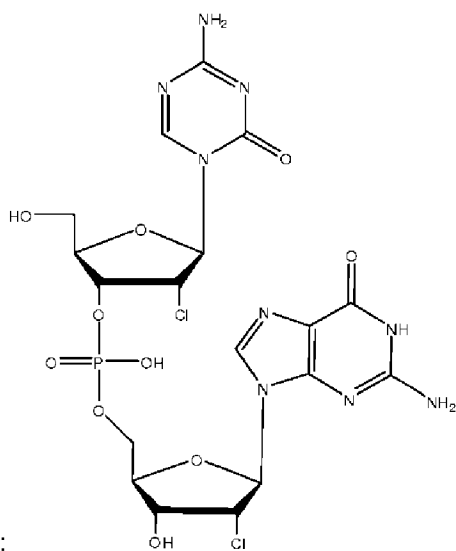
; I-40: OQ = $\text{OCON}(\text{Me})_2$;



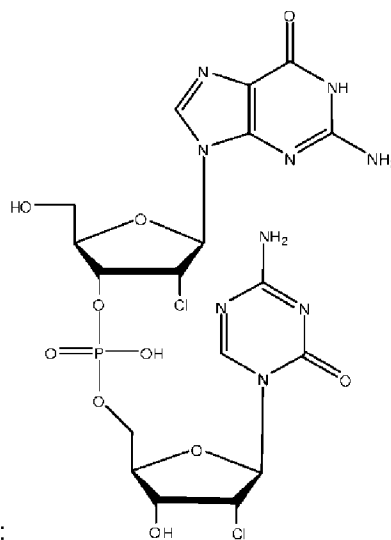
I-41:



; I-42: ;



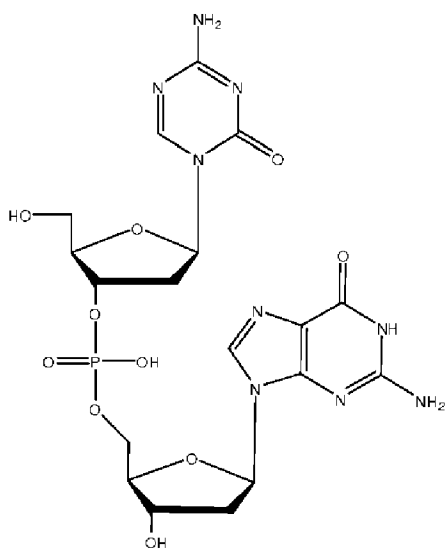
I-43:



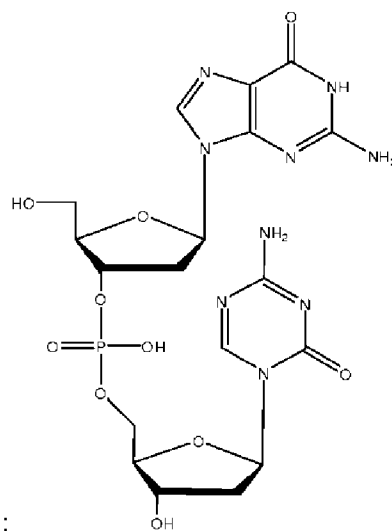
; I-44:

i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

5. Kombinacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačena time što spoj s Formulom I je:

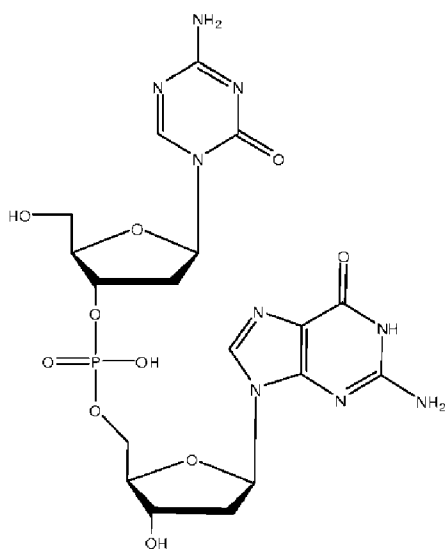


I-1:



or I-2:

6. Kombinacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva naznačena time što spoj s Formulom I ima formulu:



I-1

ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol.

7. Kombinacija prema patentnom zahtjevu 6 naznačena time što je navedena sol natrijeva sol.
8. Kombinacija prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva naznačena time što je spoj s Formulom I ili njegova sol u obliku formulacije, otopljena u uglavnom bezvodnom otapalu koje sadrži 45% do 85% propilen glikola; 5% do 45% glicerina; i 0% do 30% etanola.
- 5 9. Kombinacija prema bilo kojem prethodnom patentnom zahtjevu naznačena time što je spoj s Formulom I ili njegova sol prisutna u formulaciji u koncentraciji od 80 mg/mL do 110 mg/mL.
10. Kombinacija prema patentnom zahtjevu 8 naznačena time što je formulacija pogodna za primjenu potkožnom injekcijom.
11. Komplet koji sadrži:
 - 10 (a) prvu posudu koja sadrži spoj s Formulom I ili njegovu sol kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1-7;
 - (b) drugu posudu koja sadrži uglavnom bezvodno otapalo kako je definirano u zahtjevu 8; i
 - (c) jednu ili više pomoćnih terapijskih komponenti kako je definirano u zahtjevu 1;
 pri čemu je navedeni spoj s Formulom I za primjenu prije navedene ne ili više pomoćnih terapijskih komponenti.
12. Komplet prema patentnom zahtjevu 11 naznačen time što je spoj s Formulom I u obliku uglavnom bezvodnog praha, te je poželjnije liofiliziran.
- 15 13. Komplet prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 11-12 naznačen time što prva posuda sadrži 80 mg do 110 mg navedenog spoja Formule I ili njegove soli.
14. Komplet prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 11-13 naznačen time što nadalje sadrži upute za davanje potkožnom injekcijom.
- 20 15. Kombinacija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10 ili komplet prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 11-14, naznačena time što pomoćna terapijska komponenta sadrži: (a) sredstvo za aktiviranje T-stanica i cjepivo za karcinom; ili (b) sredstvo za aktiviranje T-stanica i inhibitor IDO; proizvoljno pri čemu pomoćna terapijska komponenta nadalje sadrži adjuvans.
16. Kombinacija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10 ili komplet prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 11-14 naznačena time što pomoćna terapijska komponenta sadrži sredstvo za aktiviranje T-stanica koje je odabrano od agonista ili protutijela za: ICOS, GITR, MHC, CD80, CD86, Galektin 9 i LAG-3.
- 25 17. Kombinacija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10 ili komplet prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 11-14 naznačena time što sredstvo za aktiviranje T-stanica je protutijelo odabrano iz niza koji sadrži: (a) CD137 agonist; (b) CD40 agonist; (c) OX40 agonist; (d) PD-1 mAb; (e) PD-L1 mAb; (f) PD-L2 mAb; (g) CTLA-4 mAb; i (h) kombinacije od (a)-(g).
- 30 18. Kombinacija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10 ili komplet prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 11-14 naznačena time što sredstvo za aktiviranje T-stanica je protutijelo, i protutijelo sadrži protutijelo odabrano iz niza koji sadrži: (a) Tremelimumab; (b) Ipilimumab; (c) Nivolumab; (d) Lambrolizumab; (e) BMS-936559; (f) MEDI4736; (g) MPDL3280A; i (h) PF-05082566.
- 35 19. Kombinacija ili komplet prema bilo kojem prethodnom zahtjevu naznačena time što se koristi za liječenje bolesti odabrane od:
 - (a) mijelodisplastičnog sindroma (MDS);
 - (b) raka;
 - (c) hematološkog poremećaja; i
 - 40 (d) bolesti povezane s abnormalnom sintezom hemoglobina;
 pri čemu se spoj s Formulom I ili njegova sol kako je definirano u bilo kojem od zahtjeva 1-7 primjenjuje prije jedne ili više pomoćnih terapijskih komponenti.
20. Kombinacija ili komplet za uporabu prema patentnom zahtjevu 19 naznačena time što jedna ili više pomoćnih terapijskih komponenti sadrži CTLA-4 mAb.
- 45 21. Kombinacija ili komplet za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 19-20 naznačena time što je hematološki poremećaj leukemija, more poželjno poželjnije odabran od akutne mijeloične leukemije (AML), akutne promijelocitne leukemije, akutne limfoblastične leukemije, i kronične mijelogene leukemije.
22. Kombinacija ili komplet za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 19-20 naznačena time što je rak odabran od karcinoma dojke, raka kože, raka kostiju, raka prostate, raka jetre, raka pluća, raka pluća ne-malih stanica, adenokarcinoma pluća skvamoznih ne-malih stanica, raka mozga, karcinoma grkljana, žučnog mjehura, gušterače, rektuma, paratireoidne žlijezde, štitnjače, nadbubrežne žlijezde, živčanog tkiva, glave i vrata, karcinoma debelog crijeva, želuca, bronha, i raka bubrega, karcinoma bazalnih stanica, karcinoma skvamoznih stanica i ulceroznog i papilarnog tipa, metastatskog karcinoma kože, osteo sarkoma, Ewingovog sarkoma, sarkoma stanica retikuluma, mijeloma, tumora velikih stanica, tumora pluća malih stanica, tumora stanica otočica, primarnog tumora mozga, akutnih i kroničnih limfocitnih i granulocitnih tumora, tumora vlasastih stanica, adenoma, hiperplazije, medularnog karcinoma, feokromocitoma, mukoznog neuroma, crijevnih ganglioneroma, hiperplastičnog tumora živca rožnice, tumora marfanoidnog habitusa, Wilmsovog tumora, seminoma, tumora jajnika, karcinoma jajnika otpornih na platinu, lejomioma maternice, cervikalne displazije i karcinoma in situ, neuroblastoma, retinoblastoma, sarkoma mekog tkiva, malignog karcinoida, *mycosis fungoides*, rabdomiosarkoma, Kaposijevog sarkoma, osteogenog sarkoma, maligne hiperkalcemije, tumora bubrežnih stanica, polcitiemije vera, adenokarcinoma, glioblastoma multiforme, leukemije, limfoma, melanoma, epidermoidnih karcinoma, hepatocelularnog karcinoma i solidnog tumora.
- 60

23. Kombinacija ili komplet za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 19-20 naznačena time što je bolest povezana s abnormalnom sintezom hemoglobina odabrana od anemije srpastih stanica i β -talasemije.
24. Kombinacija ili komplet za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 19-20 naznačena time što je MDS odabran od niskog, srednjeg i visokorizičnog MDS i mijeloproliferativnih neoplazmi.
- 5 25. Kombinacija prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11 ili komplet prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 12-15 naznačena time što je namijenjena uporabi u terapiji ili profilaksi.
26. Kombinacija ili komplet za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 19-24 naznačena time što se sastoji od davanja spoja s Formulom (I) subjektu u skladu s režimom doziranja svakog dana tijekom 5 dana, odmah nakon toga slijede dva dana bez doziranja, nakon čega slijedi davanje jedne ili više pomoćnih terapijskih komponenti.
- 10 27. Kombinacija ili komplet za uporabu prema patentnom zahtjevu 26, naznačena time što se sastoji od davanja spoja s Formulom (I) subjektu u skladu s režimom doziranja svakog dana tijekom 5 dana, odmah nakon toga slijede dva dana bez doziranja, nakon čega slijedi davanje pomoćne (pomoćnih) terapijskih komponenti koje sadrže CTLA-4 mAb.
28. Kombinacija ili komplet prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 18, naznačena time što jedna ili više pomoćnih terapijskih komponenti nadalje sadrži adjuvans.
- 15 29. Kombinacija ili komplet prema patentnom zahtjevu 28 naznačena time što je navedeni adjuvans ligand receptora za prepoznavanje patogena (PRR).
30. Kombinacija ili komplet prema patentnom zahtjevu 28 naznačena time što navedeni adjuvans sadrži TLR ligand, poželjno jedan ili više od TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10 i TLR11.