



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20150247 T1

HR P20150247 T1

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

(51) MKP:

C08G 65/32 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 10.04.2015.

(21) Broj predmeta: P20150247T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 03.03.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2006029929
Datum podnošenja međunarodne prijave: 31.07.2006.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 06789107.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 31.07.2006.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007016560
Datum međunarodne objave: 08.02.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1922350 A2
Datum objave europske prijave patenta: 21.05.2008.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1922350 B1
Datum objave europskog patenta: 07.01.2015.

(31) Broj prve prijave: 703709 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 29.07.2005. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta: **Nektar Therapeutics, 455 Mission Bay Boulevard South Suite 100, San Francisco, CA 94158, US**
(72) Izumitelji: **Antoni Kozlowski, 2209 Fairfax Drive, Huntsville, AL 35811, US**
Jon McKannan, 14035 Monte Vedra Drive, Huntsville, AL 35803, US
Samuel P. McManus, 8867 Tacoma Trail, Huntsville, AL 35802, US
(74) Zastupnik: **ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **POSTUPCI ZA DOBIJANJE POLIMERNIH REAGENASA**

HR P20150247 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. Postupak sinteze koji sadrži:
 - (a) sjedinjavanje kompozicije, koja sadrži aprotosko otapalo i vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca, sa kompozicijom koja sadrži aktivirani karbonatni reagens koji je izabran iz grupe koja se sastoji od di(1-benzotriazolil) karbonata, disukcinimidil karbonata, p-nitrofenil kloroformata, triklorofenil kloroformata, p-nitrofenil sukcinimidil karbonata, p-nitrofenil 1-benzotriazolil karbonata, pentafluorofenil kloroformata i 1,1'-karbonildiimidazola, opcijski u prisustvu katalizatora ili baze koja neutralizira kiselinu, pri čemu se kompozicija koja sadrži aktivirani karbonatni reagens dodaje tako da postoji višak aktiviranog karbonatnog reagensa u odnosu na vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca, što rezultira kompozicijom koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera i neizreagirani aktivirani karbonatni reagens; i
 - 15 (b) dodavanje, prije rekuperacije aktivnog karbonatnog estera vodotopljivog polimera, kompozicije koja sadrži reaktivnu molekulu i koja je izabrana iz grupe koja se sastoji od vode, nižeg alkil monohidroksilnog alkohola, vodikova sulfida i nižeg alkil monobaznog amina, kompoziciji koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera i neizreagirani aktivirani karbonatni reagens, pri čemu se kompozicija koja sadrži reaktivnu molekulu dodaje tako da se potroši više od 50% neizreagirano aktiviranog karbonatnog reagensa.
- 20 2. Postupak prema zahtjevu 1, pri čemu aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera ima strukturu slijedeće formule:

$$\text{POLY-O-(C=O)-O-R}$$
 pri čemu:
 POLY je vodotopljivi polimer; i
 R je organski radikal,
 25 uz uvjet da kada je POLY linearni, poli(etilen glikol) sa metilom na kraju lanca, onda linearni polietilen glikol sa metilom na kraju lanca ima molekularnu težinu od najmanje 103.
3. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1 i 2, pri čemu aktivirani karbonatni reagens ima strukturu jedne od slijedećih formula: R-O(C=O)-OR ; R-O(C=O)-OR' ; i R-O(C=O)X , pri čemu R je organski radikal, R' je organski radikal različit od R i X je Cl, Br ili I.
- 30 4. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2 i 3, pri čemu je aprotosko otapalo izabrano iz grupe koja se sastoji od acetonitrila, dimetilsulfoksida, dimetilformamida, kloroforma, diklorometana i njihovih kombinacija.
5. Postupak prema zahtjevu 1, koji dalje sadrži reakciju aktivnog karbonatnog estera vodotopljivog polimera u jednoj ili više reakcija da bi se formirao polimerni reagens.
- 35 6. Postupak prema zahtjevu 1, pri čemu se aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera izolira tako što se rastvarač prodestilira.
7. Postupak prema zahtjevu 1, pri čemu se aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera izolira taloženjem poslije dodavanja ne-otapala.
8. Postupak prema zahtjevu 7, pri čemu je ne-otapalo izabrano iz grupe koja se sastoji od izopropil alkohola, heksana, etil etera i njihovih kombinacija.
- 40 9. Postupak prema zahtjevu 1, pri čemu je vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca, koji nosi amino grupu ili hidroksi grupu na kraju lanca, vodotopljivi polimer koji je izabran iz grupe koja se sastoji od poli(alkilen glikola), poli(olefinskog alkohola), poli(vinilpirolidona), poli(hidroksialkilmetakrilamida), poli(hidroksialkilmetakrilata), poli(saharida), poli(α -hidroksioktene kiseline), poli(akrilne kiseline), poli(vinil alkohola), polifosfazena, polioksazolina, poli(N-akriloilmorfolina) i njihovih kopolimera ili terpolimera.
- 45 10. Postupak prema zahtjevu 6, pri čemu je vodotopljivi polimer poli(etilen glikol).
11. Postupak prema zahtjevu 10, pri čemu poli(etilen glikol) je linearni poli(etilen glikol).
12. Postupak prema zahtjevu 10, pri čemu poli(etilen glikol) je razgranati poli(etilen glikol).
13. Postupak prema zahtjevu 10, pri čemu poli(etilen glikol) je račvasti poli(etilen glikol).
- 50 14. Postupak prema zahtjevu 10, pri čemu poli(etilen glikol) ima molekularnu težinu od oko 100 do oko 100.000 Daltona.
15. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 i 4, pri čemu je vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca vodotopljivi polimer sa amino grupom na kraju lanca.
16. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 i 4, pri čemu je vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca vodotopljivi polimer sa hidroksi grupom na kraju lanca.
- 55 17. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 i 4, pri čemu višak aktiviranog karbonatnog reagensa u odnosu na vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca predstavlja višak od najmanje 5 mol %.
18. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 i 4, pri čemu višak aktiviranog karbonatnog reagensa u odnosu na vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca predstavlja višak od najmanje 50 mol %.
- 60 19. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 i 4, pri čemu višak aktiviranog karbonatnog reagensa u odnosu na vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca predstavlja najmanje dvostruki molekularni višak.

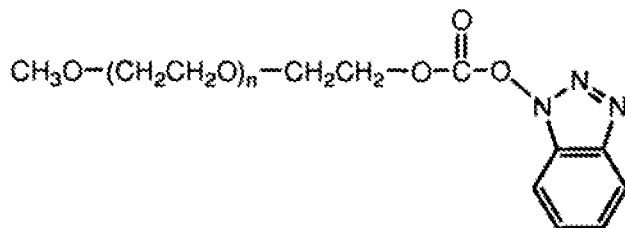
20. Postupak prema zahtjevu 1, pri čemu je reaktivna molekula voda.

21. Postupak sinteze prema zahtjevu 1 koji sadrži:

- (a) sjedinjavanje kompozicije, koja sadrži aprotionsko otapalo i vodotopljivi polimer sa hidroksi grupom na kraju lanca, koji ima slijedeću strukturu:



pri čemu (n) je cijeli broj od 2 do 4000, sa kompozicijom koja sadrži di(1-benzotriazolil) karbonat, pri čemu se kompozicija koja sadrži di(1-benzotriazolil) karbonat dodaje tako da postoji višak di(1-benzotriazolil) karbonata u odnosu na vodotopljivi polimer sa hidroksi grupom na kraju lanca, što rezultira kompozicijom koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera koji ima slijedeću strukturu:



pri čemu (n) je cijeli broj od 2 do 4000, i neizreagirani di(1-benzotriazolil) karbonat;

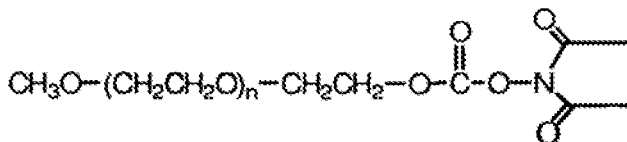
- (b) dodavanje, prije rekuperacije aktivnog karbonatnog estera vodotopljivog polimera, kompozicije koja sadrži reaktivnu molekulu izabranu iz grupe koja se sastoji od vode, nižeg alkil monohidroksilnog alkohola, vodikova sulfida i nižeg alkil monobaznog amina, kompoziciji koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera i neizreagirani di(1-benzotriazolil) karbonat, pri čemu se kompozicija koja sadrži reaktivni spoj dodaje tako da se potroši više od 50% neizreagiranih di(1-benzotriazolil) karbonata.

22. Postupak sinteze prema zahtjevu 1 koji sadrži:

- (a) sjedinjavanje kompozicije, koja sadrži aprotionsko otapalo i vodotopljivi polimer sa hidroksi grupom na kraju lanca koji ima slijedeću strukturu:



pri čemu (n) je cijeli broj od 2 do 4000, sa kompozicijom koja sadrži disukcinimidil karbonat, pri čemu se kompozicija koja sadrži disukcinimidil karbonat dodaje tako da postoji višak disukcinimidil karbonata u odnosu na vodotopljivi polimer sa hidroksi grupom na kraju lanca, što rezultira kompozicijom koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera koji ima slijedeću strukturu:



pri čemu (n) je cijeli broj od 2 do 4000, i neizreagirani disukcinimidil karbonat;

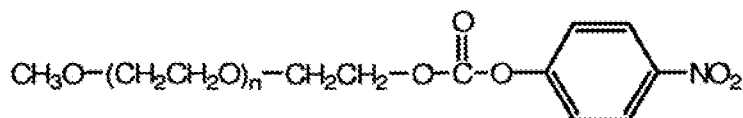
- (b) dodavanje, prije rekuperacije aktivnog karbonatnog estera vodotopljivog polimera, kompoziciji koji sadrži reaktivnu molekulu izabranu iz grupe koja se sastoji od vode, nižeg alkil monohidroksilnog alkohola, vodikova sulfida i nižeg alkil monobaznog amina, kompoziciji koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera i neizreagirani disukcinimidil karbonat, pri čemu se kompozicija koja sadrži reaktivnu molekulu dodaje tako da se potroši više od 50% neizreagiranih disukcinimidil karbonata.

23. Postupak sinteze prema zahtjevu 1 koji sadrži:

- (a) sjedinjavanje kompozicije, koja sadrži aprotionsko otapalo i vodotopljivi polimer sa hidroksi grupom na kraju lanca koji ima slijedeću strukturu:



pri čemu (n) je cijeli broj od 2 do 4000, sa kompozicijom koja sadrži p-nitrofenil kloroformat, pri čemu se kompozicija koja sadrži p-nitrofenil kloroformat dodaje tako da postoji višak p-nitrofenil kloroformata u odnosu na vodotopljivi polimer sa hidroksi grupom na kraju lanca, što rezultira kompozicijom koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera koji ima slijedeću strukturu:



pri čemu (n) je cijeli broj od 2 do 4000, i neizreagirani p-nitrofenil kloroformat;

- (b) dodavanje, prije rekuperacije aktivnog karbonatnog estera vodotopljivog polimera, kompozicije, koja sadrži reaktivnu molekulu izabranu iz grupe koja se sastoji od vode, nižeg alkil monohidroksilnog alkohola, vodikova sulfida i nižeg alkil monobaznog amina, kompoziciji koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera i neizreagirani p-nitrofenil kloroformat, pri čemu se kompozicija koja sadrži reaktivnu molekulu dodaje tako da se potroši više od 50% neizreagiraniog p-nitrofenil kloroformata.

24. Postupak sinteze prema zahtjevu 1 koji sadrži:

reakciju polimernog reagensa dobijenog

- (a) sjedinjavanjem kompozicije, koja sadrži aprotionsko otapalo i vodotopljivog polimera sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca, sa kompozicijom koja sadrži aktivirani karbonatni reagens izabran iz grupe koja se sastoji od di(1-benzotriazolil) karbonata, disukcinimidil karbonata, p-nitrofenil kloroformata, triklorofenil kloroformata, p-nitrofenil suksinimidil karbonata, p-nitrofenil 1-benzotriazolil karbonata, pentafluorofenil kloroformata i 1,1'-karbonildiimidazola, opcijski u prisustvu katalizatora ili baze koja neutralizira kiselinu, pri čemu se kompozicija koja sadrži aktivirani karbonatni reagens dodaje tako da postoji višak aktiviranog karbonatnog reagensa u odnosu na vodotopljivi polimer sa amino ili hidroksi grupom na kraju lanca, što rezultira kompozicijom koji sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera i neizreagirani aktivirani karbonatni reagens;

- (b) dodavanjem, prije rekuperacije aktivnog karbonatnog estera vodotopljivog polimera, kompozicije, koja sadrži reaktivnu molekulu izabranu iz grupe koja se sastoji od vode, nižeg alkil monohidroksilnog alkohola, vodikova sulfida i nižeg alkil monobaznog amina, kompoziciji koja sadrži aktivni karbonatni ester vodotopljivog polimera i neizreagirani aktivirani karbonatni reagens, pri čemu se kompozicija koja sadrži reaktivnu molekulu dodaje tako da se potroši više od 50% neizreagiraniog aktiviranog karbonatnog reagensa; i

- (c) reakcijom aktivnog karbonatnog estera vodotopljivog polimera u jednoj ili više reakcija da bi se formirao polimerni reagens

sa aktivnim agensom pod uvjetima za konjugaciju, što rezultira konjugatom vodotopljivi polimer-aktivni agens.