



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20151367 T1

HR P20151367 T1

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

(51) MKP:

**G01N 33/574** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 29.01.2016.

(21) Broj predmeta: P20151367T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 10.12.2015.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2009002957  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 13.05.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09746950.6  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 13.05.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2009139863  
Datum međunarodne objave: 19.11.2009.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2291659 A2  
Datum objave europske prijave patenta: 09.03.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2291659 B1  
Datum objave europskog patenta: 16.09.2015.

(31) Broj prve prijave: 127539 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 13.05.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

**Yale University, Two Whitney Avenue, New Haven, CT 06510, US**  
**David Spiegel, 33 North Water Street, Unit 704, Norwalk, CT 06854, US**  
**Ryan Murelli, 1275 Winsted Road, Torrington, CT 06790, US**  
**Andrew Zhang, 423 Whitney Ave. Apt. 6, New Haven, CT 06511, US**  
ZMP IP d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

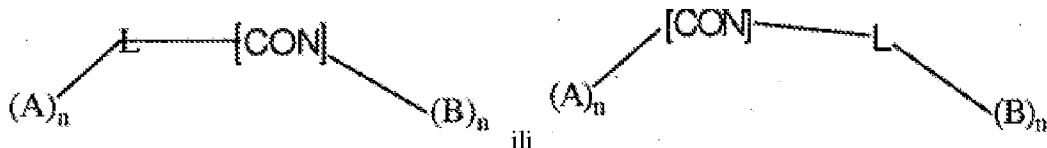
(54) Naziv izuma:

**KIMERNE MALE MOLEKULE ZA POJAČANJE ODGOVORA PROTUTIJELA NA STANICE  
RAKA**

HR P20151367 T1

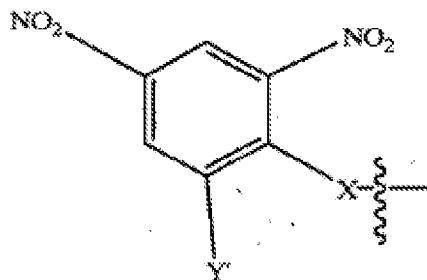
## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj prema kemijskoj strukturi:



Svaki n u molekuli je cijeli broj od 1 do 15

Gdje je A dio koji veže protutijelo (engl. antibody binding moiety, ABT) prema kemijskoj strukturi:



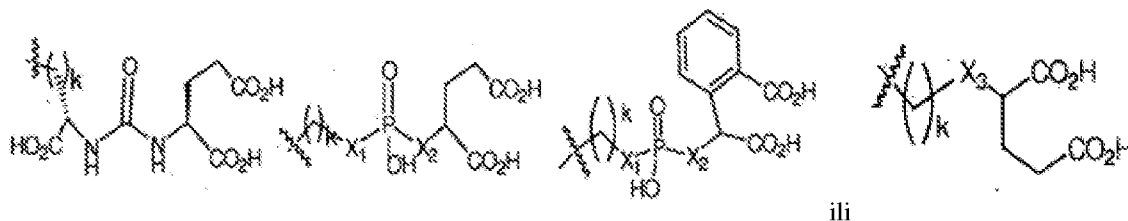
Gdje Y' je H ili NO<sub>2</sub>;

X je O, CH<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>, S(O), S(O)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>O, -OS(O)<sub>2</sub>, ili OS(O)<sub>2</sub>O; i

R<sup>1</sup> je H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkilna skupina, ili -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) skupina;

spoj je **naznačen time** što:

B je dio koji veže stanicu (engl. cell binding moiety, CBT) i koji se može vezati za prostata-specifični membranski antigen na staničnoj površini stanica u bolesnika, prema kemijskoj strukturi:



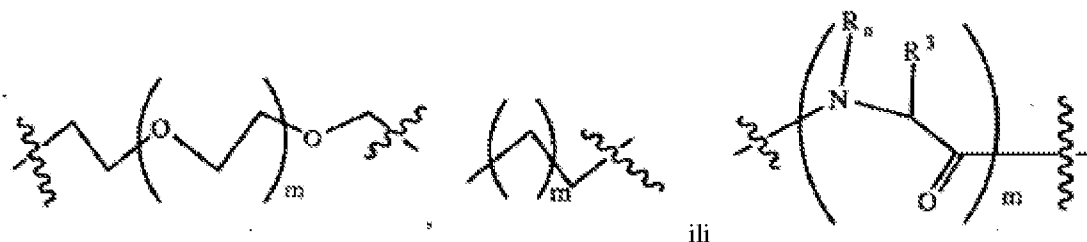
gdje X<sub>1</sub> i X<sub>2</sub> su svaki nezavisno CH<sub>2</sub>, O, NH ili S;

X<sub>3</sub> je O, CH<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup>, S(O), S(O)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>O, -OS(O)<sub>2</sub>, ili OS(O)<sub>2</sub>O;

R<sup>1</sup> je C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkilna skupina, ili -C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil) skupina; i

k je cijeli broj od 0 do 20;

L je poveznica koja povezuje [CON] za A ili B u molekuli prema kemijskoj formuli:



Ili polipropilen glikol ili polipropilen-ko-polietilen glikol poveznica s između 1 i 100 glikolnih jedinica;

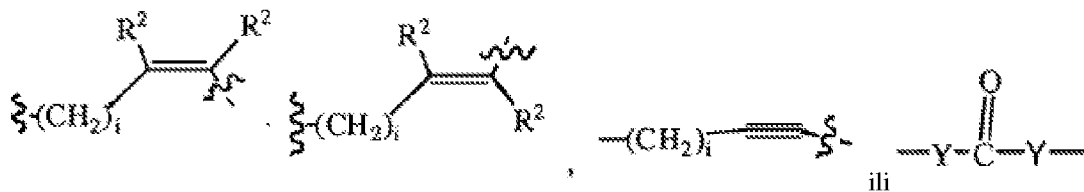
Gdje R<sub>a</sub> je H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil ili alkanol ili formira ciklički prsten s R<sup>3</sup> (prolin) i R<sup>3</sup> je bočni lanac dobiven iz aminokiseline; i

m je cijeli broj od 1 do 45; ili

L je poveznica prema kemijskoj formuli:



Gdje Z i Z' su svaki nezavisno veza, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-S, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-N-R,



gdje je navedena  $-(CH_2)_i$  skupina, ako je prisutna u Z ili Z', vezana za [CON] ABT ili CBT;

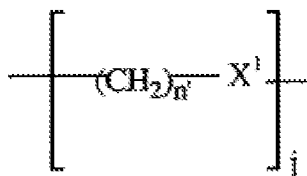
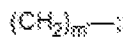
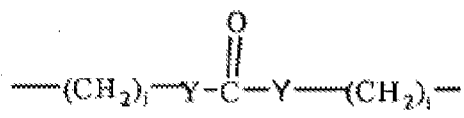
Svaki R je nezavisno H, ili  $C_1-C_3$  alkil ili alkanol skupina;

Svaki  $R^2$  je nezavisno H ili  $C_1-C_3$  alkil skupina;

Svaki Y je nezavisno veza, O, S ili N-R;

Svaki i je nezavisno 0 do 100;

D je



ili veza,

uz uvjet da Z, Z' i D nisu svaki istovremeno veza;

j je 1 do 100;

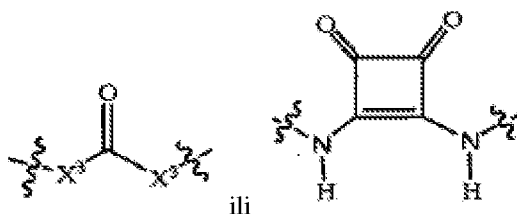
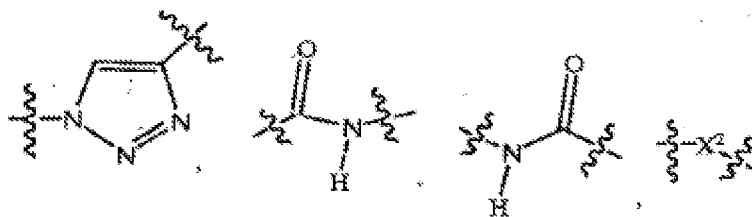
$m'$  je 1 do 100;

$n'$  je 1 do 100; i

$X^1$  je O, S ili N-R,

Svaki R je nezavisno H, ili  $C_1-C_3$  alkil ili alkanol skupina,

[CON] je dio prema kemijskoj strukturi:



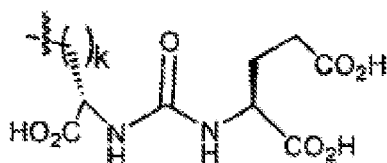
Gdje  $X^2$  je O, S,  $NR^4$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $-S(O)_2O$ ,  $-OS(O)_2$ , ili  $OS(O)_2O$ ;

$X^3$  je  $NR^4$ , O ili S; i

$R^4$  je H,  $C_1-C_3$  alkil ili alkanol skupina, ili  $-C(O)(C_1-C_3)$  skupina; ili

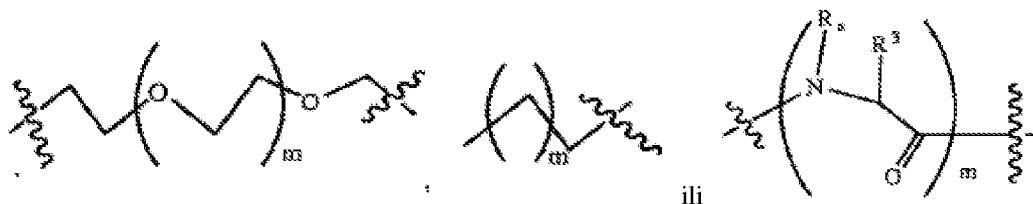
njegova farmaceutski prikladna sol, solvat ili polimorf.

2. Spoj prema zahtjevu 1 gdje je navedeni dio koji veže stanicu (CBT) i koji se može vezati za prostata-specifični membranski antigen na staničnoj površini stanica u bolesnika, prema kemijskoj formuli:



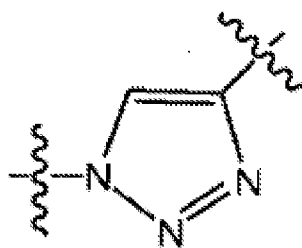
gdje je k cijeli broj od 0 do 20.

- 5 3. Spoj prema zahtjevu 2, gdje k je od 1 do 8.  
4. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-3 gdje je navedena poveznica skupina prema kemijskoj formuli:



Gdje  $R_a$  je H ili formira ciklički prsten s  $R^3$  i  $R^3$  je bočni lanac dobiven iz aminokiseline; i m je cijeli broj od 1 do 15; i n je 1.

- 10 5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-4 gdje je [CON]



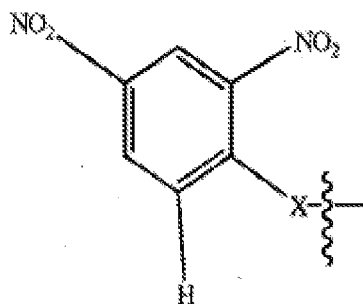
skupina.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 gdje je navedena poveznica skupina prema formuli:



15 Gdje m je cijeli broj od 1 do 10.

7. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 gdje je A



X je O ili NH;

L je

20

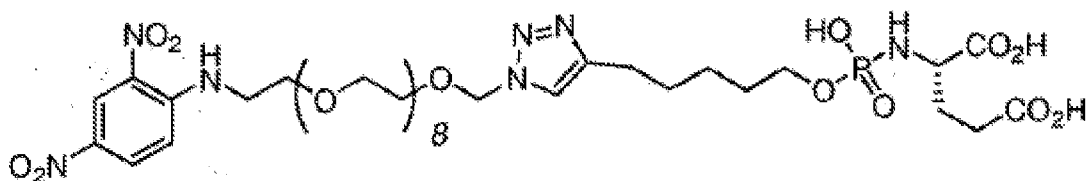
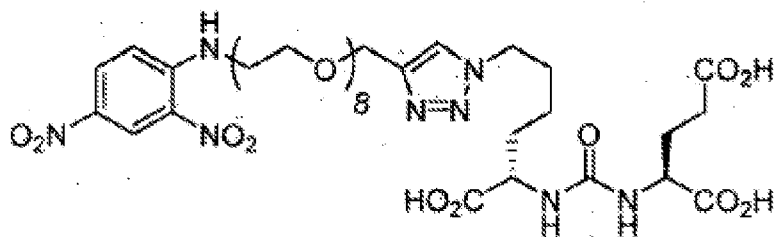


skupina;

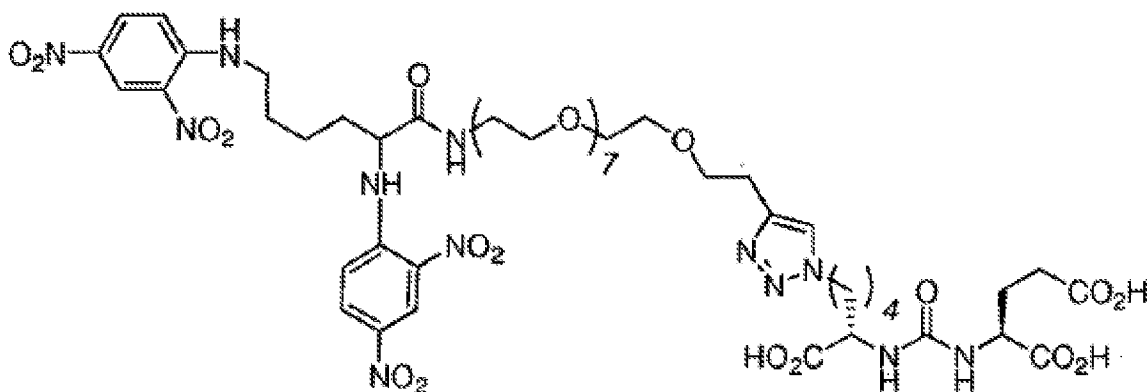
gdje m je cijeli broj od 5 do 15; i

[CON] je spojen za A ili B preko poveznice L.

- 5 8. Spoj prema zahtjevu 1 prema kemijskoj formuli:



ili



9. Farmaceutski pripravak koji sadrži učinkovitu količinu kimernog spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-8 u kombinaciji s farmaceutski prikladnim nosačem, aditivom ili pomoćnom tvari.
10. Pripravak prema zahtjevu 9 gdje taj pripravak dalje sadrži učinkovitu količinu dodatnog sredstva protiv raka.
11. Pripravak prema zahtjevu 10 gdje je to dodatno sredstvo protiv raka antimetabolit, inhibitor topoizomeraze I i II, alkilirajuće sredstvo, mikrotubularni inhibitor ili njihove smjese.
12. Pripravak prema zahtjevu 10 gdje je to sredstvo aldesleukin; aemtuzumab; alitretinoin; alopurinol; altretamin; amifostin; anastrozol; arsen trioksid; aparaginaza; BCG Live; beksaroten kapsule; beksaroten gel; bleomicin; intravenski busulfan; oralni busulfan; kalusteron; kapecitabin; karboplatin; karmustin; karmustin s implantantom poifeprosan 20; celekoksib; klorambucil; cisplatin; kladribin; ciklofosamid; citarabin; citarabin liposomski; dakarbazin; daktinomycin; aktinomycin D; dabepoetin alfa; daunorubicin liposomski; daunorubicin, daunomicin; denileukin difitoks, deksrazoksan; docetaksel; doksorubicin; doksorubicin liposomski; domostanolon propionat; eliott B otopina; epirubicin; epoetin alfa estramustin; etopozid fosfat; etopozid (VP-16); eksemestan; filgrastim; floksuridin (intraarterijski); fludarabin; fluorouracil (5-FU); fulvestrant; gemtuzumab ozogamicin; goserelin acetat; hidroksiurea; Ibritumomab Tiuksetan; idarubicin; ifosfamid; imatinib mesilat; Interferon alfa-2a; Interferon alfa-2b;

- irinotekan; letrozol; leukovorin; levamisol; lomustin (CCNU); meklorektamin (dušični plikavac); megestrol acetat; melfalan (L-PAM); merkaptopurin (6-MP); mesna; metotreksat; metoksalen; mitomicin C; mitotan; mitoksantron; nandrolon fenpropionat; nofetumomab; LOddC; orelvekin; oksaliplatin; paklitaksel; pamidronat; pegademaza; Pegaspargaza; Pegfilgrastim; pentostatin; pipobroman; plikamicin; mitramicin; porfimer natrij; prokarbazin; kvinakrin; Rasburikaza; Rituksimab; Sargramostim; streptozocin; talbuvudin (LDT); talk; tamoksifen; temozolomid; tenipozid (VM-26); testolakton; tiogvanin (6-TG); tiotepa; topotekan; toremifen; Tositumomab; Trastuzumab; tretinoin (ATRA); Uracil plikavac; valrubicin; valtorcitabin (monoval LDC); vinblastin; vinorelbin; zoledronat; i njihove smjese.
- 5
13. Pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 9-12 koji dalje sadrži barem jedan antiandrogeni spoj.
- 10 14. Pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 9-13 koji dalje sadrži barem jedan GNRh modulator.
15. Pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 9-14 koji dalje sadrži barem jedno sredstvo izabrano iz grupe koju čine flutamid, bikalutamid, nilutamid, ciproteron acetat, ketokonazol, aminoglutetimid, abareliks, leuprolid, goserelin, triptorelin, buserelin, abirateron acetat, sorafenib i njihove smjese.
- 15 16. Pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 9-14 koji dalje sadrži barem jedno sredstvo izabrano iz grupe koju čine sredstvo za povećanu prostatu, euleksin, flutamid, goserelin, leuprolid, lupron, nilandron, nilutamid, zoladeks i njihove smjese.
17. Pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 9-16 u oralnom ili parenteralnom dozirnom obliku.
18. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-8 za uporabu kao lijek.
19. Pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 9-12 za uporabu kao lijek za liječenje raka u bolesnika.
- 20 20. Pripravak prema bilo kojem od zahtjeva 9-16 za uporabu kao lijek za liječenje raka prostate u bolesnika kojem je to potrebno.
21. Pripravak prema zahtjevu 20 gdje taj rak prostate jest metastatski rak prostate.