

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **200632226**

(51) Int. Cl. (2017.01)

(22) Datum prijave: **18.07.2006**

A61K 39/00

C07K 16/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.01.2018

(96) Evropska patentna prijava:

18.07.2006 EP 06787774.6

(30) Prednostna pravica:

18.07.2005 US 700422 P;

04.03.2006 US 779076 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2007/011968, 25.01.2007

(86) Mednarodna patentna prijava:

18.07.2006 WO PCT/US2006/027925

(97) Objava evropskega patenta:

EP 1912671 B1, 06.09.2017

(72) Izumitelj: **JEFFREY Scott, Snohomish, WA 98296, US**

(73) Imetnik: **Seattle Genetics, Inc.,
21823 30th Drive, S.E., Bothell, WA 98021, US**

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

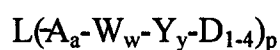
(54) **KONJUGATI BETA-GLUKURONIDNI POVEZOVALEC-ZDRAVILO**

EP 1912671 B1

Konjugati beta-glukuronidni povezovalac-zdravilo

Patentni zahtevki

1. Konjugatna spojina ligand-zdravilo s formulo:



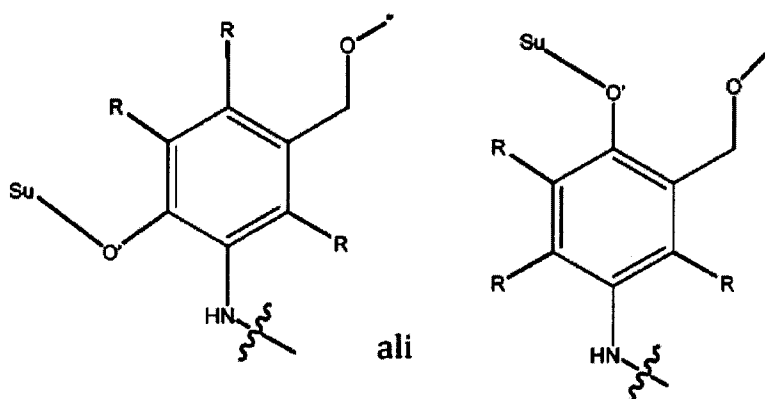
ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer:

L- je ligandska enota, izbrana iz skupine, ki jo sestavljajo protein, polipeptid in peptid;

-A_a-W_w-Y_y- je povezovalna enota (LU), ki veže zdravilno enoto na ligandsko enoto, A- je fakultativna raztegovalna enota, ki, kadar je prisotna, veže ligandsko enoto na glukuronidno enoto,

a je 0, 1 ali 2,

-W- je glukuronidna enota z eno od formul:



Su je sladkorna enota;



O'- pomeni atom kisika glikozidne vezi, ki jo je mogoče cepiti z beta-glukuronidazo;

vsak R je neodvisno vodik, halogen, -CN ali -NO₂;

w je 1,

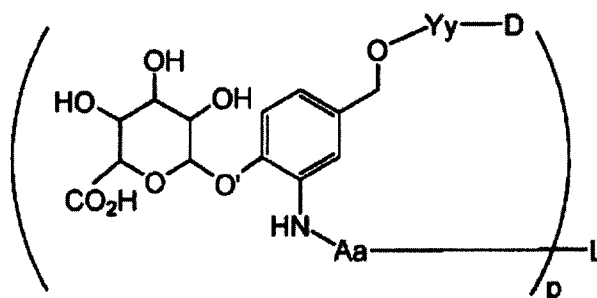
Y- je fakultativna samožrtovalna vmesna enota,

y je 0, 1 ali 2;

p je v območju od 1 do 20; in

D je zdravilna enota; in kjer valovita črta označuje kovalentno vezavo na fakultativno raztegovalno enoto, če je prisotna, in na ligandsko enoto, če je fakultativna raztegovalna enota odsotna, in zvezdica označuje kovalentno vezavo na fakultativno samožrtovalno vmesno enoto, če je prisotna, in na zdravilno enoto, če je fakultativna samožrtovalna vmesna enota odsotna;

kjer ima konjugatna spojina ligand-zdravilo formulo:

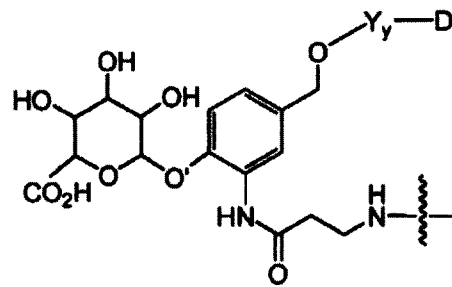


ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te.

2. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 1 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer je L protitelo.

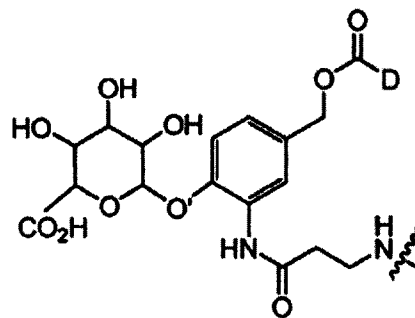
3. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 2 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer je protitelo humanizirano, himerno ali humano protitelo ali antigen vezavni protitelesni fragment protitelesa.

4. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 1 s formulo:



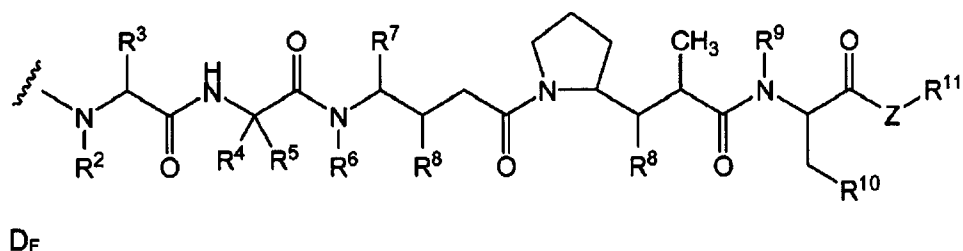
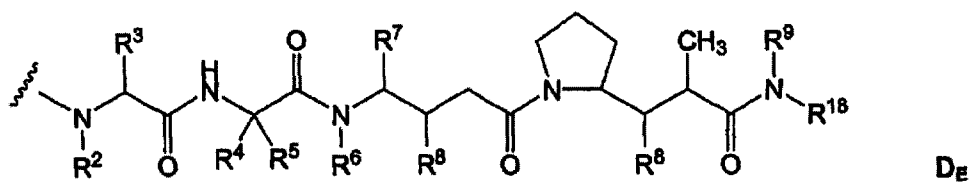
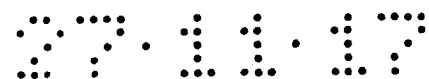
ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer valovita črta označuje vezavo na preostanek raztegovalne enote ali na ligandsko enoto,
in kjer je 1–20 zdravilnih enot vezanih na ligandsko enoto.

5. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 4 s formulo:



ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer valovita črta označuje vezavo na preostanek raztegovalne enote ali na ligandsko enoto, kjer je ligandska enota monoklonsko protitelo
in kjer je 1–20 zdravilnih enot vezanih na monoklonsko protitelo.

6. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po katerem koli od zahtevkov 1–3, kjer ima zdravilna enota formulo D_E ali D_F :



ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te; in valovita črta od D_F in D_E označuje kovalentno vezavo na povezovalno enoto;
kjer je neodvisno na vsakem položaju:

R² izbran iz skupine, ki jo sestavljata H in C₁-C₈-alkil;

R³ izbran iz skupine, ki jo sestavljajo H, C₁-C₈-alkil, C₃-C₈-karbocikel, aril, X¹-aril, X¹-(C₃-C₈-karbocikel), C₃-C₈-heterocikel in X¹-(C₃-C₈-heterocikel);

R⁴ izbran iz skupine, ki jo sestavljajo H, C₁-C₈-alkil, C₃-C₈-karbocikel, aril, X¹-aril, X¹-(C₃-C₈-karbocikel), C₃-C₈-heterocikel in X¹-(C₃-C₈-heterocikel);

R⁵ izbran iz skupine, ki jo sestavljata H in metil;

ali R⁴ in R⁵ skupaj tvorita karbociklični obroč in ima formulo -(CR^aR^b)_n-, kjer sta R^a in R^b neodvisno izbrana iz skupine, ki jo sestavljajo H, C₁-C₈-alkil in C₃-C₈-karbocikel in je n izbran iz skupine, ki jo sestavljajo 2, 3, 4, 5 in 6;

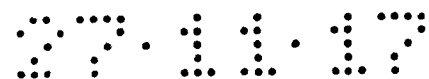
R⁶ izbran iz skupine, ki jo sestavljata H in C₁-C₈-alkil;

R⁷ izbran iz skupine, ki jo sestavljajo H, C₁-C₈-alkil, C₃-C₈-karbocikel, aril, X¹-aril, X¹-(C₃-C₈-karbocikel), C₃-C₈-heterocikel in X¹-(C₃-C₈-heterocikel);

vsak R⁸ neodvisno izbran iz skupine, ki jo sestavljajo H, OH, C₁-C₈-alkil, C₃-C₈-karbocikel in O-(C₁-C₈-alkil);

R⁹ izbran iz skupine, ki jo sestavljata H in C₁-C₈-alkil;

R¹⁰ izbran iz skupine, ki jo sestavljata aril in C₃-C₈-heterocikel;



Z je O, S, NH ali NR¹², kjer je R¹² C₁-C₈-alkil;

R¹¹ izbran iz skupine, ki jo sestavljajo H, C₁-C₂₀-alkil, aril, C₃-C₈-heterocikel, -
(R¹³O)_m-R¹⁴ in -(R¹³O)_m-CH(R¹⁵)₂;

m celo število v območju 1–1000;

R¹³ je C₂-C₈-alkil;

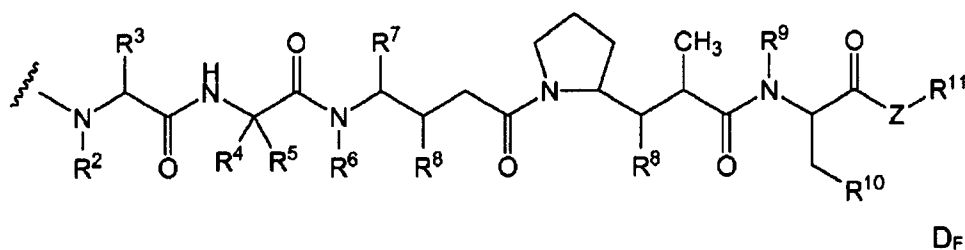
R¹⁴ je H ali C₁-C₈-alkil;

R¹⁵, vsakokrat ko se pojavi, neodvisno H, COOH, -(CH₂)_n-N(R¹⁶)₂, -(CH₂)_n-
SO₃H ali -(CH₂)_n-SO₃-C₁-C₈-alkil;

R¹⁶, vsakokrat ko se pojavi, neodvisno H, C₁-C₈-alkil ali -(CH₂)_n-COOH;

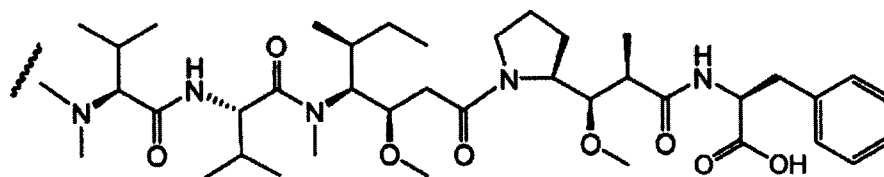
R¹⁸ izbran iz skupine, ki jo sestavljajo -C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-aril, -C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-(C₃-
C₈-heterocikel) in -C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-(C₃-C₈-karbocikel); in X¹ - je C₁-C₁₀-alkilen;
in n celo število v območju 0–6.

7. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 6 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer ima D formulo D_F:



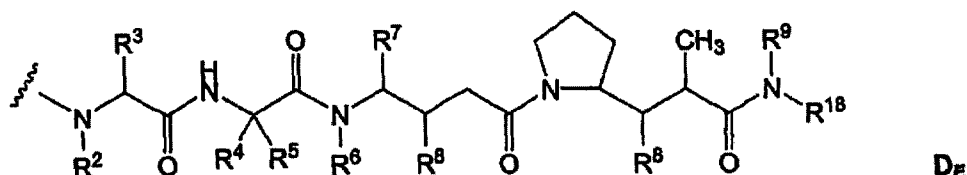
kjer so R²-R¹¹, kot je definirano prej, in valovita črta od D_F označuje kovalentno vezavo na povezovalno enoto.

8. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 6 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer ima D formulo:



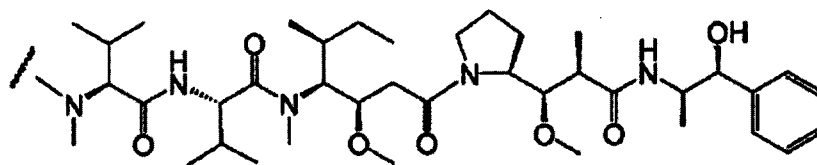
kjer valovita črta od D_F označuje kovalentno vezavo na povezovalno enoto.

9. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 6 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer ima D formulo D_E :



kjer so R^2 – R^{11} , kot je definirano prej, in valovita črta od D_E označuje kovalentno vezavo na povezovalno enoto.

10. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 9, kjer ima D formulo:



in valovita črta od D označuje kovalentno vezavo na povezovalno enoto.

11. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 1 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer je p od 2 do 6.

12. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 1 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer je p od 2 do 4.



in kjer valovita črta od A označuje vezavo na ligandsko enoto in zvezdica označuje vezavo na preostanek povezovalne enote.

15. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 1 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te, kjer je D doksorubicin, kalikeamicin, stavrosporin, amino CBI molekula, ki se veže na mali žleb DNA (minor groove binder) SN26597 ali DM1.

16. Farmacevtski sestavek, ki obsega učinkovito količino konjugatne spojine ligand-zdravilo po zahtevku 1 ali farmacevtsko sprejemljive soli ali solvata le-te in farmacevtsko sprejemljivo razredčilo, nosilec ali ekscipient.

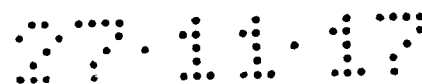
17. Farmacevtski sestavek po zahtevku 16 za uporabo pri postopku zdravljenja bolezni, izbrane iz skupine, ki jo sestavljata rak in avtoimunska bolezen.

18. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 1 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te za uporabo pri postopku uničevanja ali inhibiranja proliferacije tumorskih celic ali rakavih celic.

19. Konjugatna spojina protitelo-zdravilo ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te po zahtevku 1 za uporabo pri postopku zdravljenja raka, kjer postopek obsega dajanje pacientu konjugatne spojine protitelo-zdravilo ali farmacevtsko sprejemljive soli ali solvata le-te.

20. Konjugatna spojina protitelo-zdravilo ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te po zahtevku 1 za uporabo pri postopku po zahtevku 19, kjer postopek nadalje obsega dajanje dodatnega sredstva proti raku, imunosupresivnega sredstva ali antiinfekcijskega sredstva.

21. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 1 ali farmacevtsko sprejemljiva sol ali solvat le-te za uporabo pri postopku zdravljenja avtoimunske bolezni, kjer



postopek obsega dajanje pacientu konjugatne spojine protitelo-zdravilo ali farmacevtsko sprejemljive soli ali solvata le-te.

22. Konjugatna spojina ligand-zdravilo za uporabo po katerem koli od zahtevkov 18–21, kjer je konjugatna spojina ligand-zdravilo formulacija, ki obsega farmacevtsko sprejemljivo razredčilo, nosilec ali ekscipient.

23. Konjugatna spojina ligand-zdravilo za uporabo po zahtevku 22, kjer damo pacientu 0,1–15 mg konjugatne spojine ligand-zdravilo na kilogram telesne mase pacienta.

24. Konjugatna spojina ligand-zdravilo za uporabo po zahtevku 22, kjer damo konjugatno spojino ligand-zdravilo v tritedenskih intervalih.

25. Konjugatna spojina ligand-zdravilo za uporabo po zahtevku 22, kjer damo konjugatno spojino ligand-zdravilo parenteralno ali intravenozno.

26. Konjugatna spojina ligand-zdravilo za uporabo po zahtevku 25, kjer je konjugatna spojina ligand-zdravilo formulirana s farmacevtsko sprejemljivo parenteralno podlago.

27. Konjugatna spojina ligand-zdravilo za uporabo po zahtevku 22, kjer je konjugatna spojina ligand-zdravilo formulirana v enotski odmerni injekcijski obliki.

28. Konjugatna spojina ligand-zdravilo po zahtevku 1, kjer sta y in a neodvisno 1 ali 2.