



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20240795 T1

HR P20240795 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:

A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/54 (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 13.09.2024.

(21) Broj predmeta: P20240795T

(22) Datum podnošenja: 23.11.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/IB2016001772
Datum podnošenja međunarodne prijave: 23.11.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16868091.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 23.11.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017089890
Datum međunarodne objave: 01.06.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3380124 A1
Datum objave europske prijave patenta: 03.10.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3380124 B1
Datum objave europskog patenta: 03.04.2024.

(31) Broj prve prijave: 201562260046 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 25.11.2015. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

LigaChem Biosciences Inc., 10, Gukjegwahak 10-ro Yuseong-gu, 34002 Daejeon, KR

(72) Izumitelji:

Yong Zu Kim, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Yeong Soo Oh, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Jeiwook Chae, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Ho Young Song, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Chul-Woong Chung, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR

Yun Hee Park, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Hyo Jung Choi, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Kyung Eun Park, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR

Hyoungrae Kim, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Jinyeong Kim, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Ji Young Min, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Min Sung Kim, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Soo Byung Lee, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
Hyun Dong Woo, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR

Eun Ji Jun, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR
In Su Lee, 8-26 Munpyeongseo-ro Daedeok-gu, 34302 Daejeon, KR

(74) Zastupnik:

PETOŠEVIĆ d.o.o., 10000 Zagreb, HR

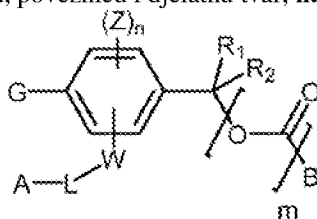
(54) Naziv izuma:

**KONJUGATI KOJI SE SASTOJE OD SAMOZAPALJUJUĆIH SKUPINA I POSTUPCI
POVEZANI S NJIMA**

HR P20240795 T1

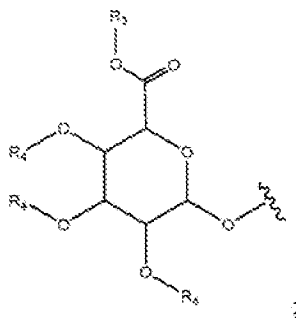
PATENTNI ZAHTJEVI

1. Konjugat ligand-lijek, koji sadrži ligand, poveznicu i djelatnu tvar, **naznačeno time**, što ima formulu:



5 pri čemu

G predstavlja



A predstavlja protubijelo;

B predstavlja djelatnu tvar;

W predstavlja -C(O)-, -C(O)NR', -C(O)O-, -S(O)₂NR', -P(O)R''NR', -S(O)NR' ili -PO₂NR', u svakom slučaju gdje su C(O), S ili P izravno vezani na fenilni prsten, a R' i R'' su svaki neovisno vodik, (C₁-C₈)alkil, (C₃-C₈)cikloalkil, (C₁-C₈)alkoksi, (C₁-C₈)alkiltio, mono- ili di-(C₁-C₈)alkilamino, (C₃-C₂₀)heteroaril ili (C₆-C₂₀)aril;

svaki Z neovisno predstavlja vodik, (C₁-C₈)alkil ili skupinu koja privlači elektron (kao što je amid, karboksilna kiselina, ester karboksilne kiseline, halogen, cijano ili nitro), (C₁-C₈)alkil, halogen, cijano ili nitro;

n je cijeli broj od 1 do 3; m je 0 ili 1;

L je poveznica koja kovalentno povezuje A sa W, pri čemu poveznica sadrži peptid koji sadrži najmanje jednu hidrofilnu aminokiselinu;

R₁ i R₂ su svaki neovisno vodik, (C₁-C₈)alkil ili (C₃-C₈)cikloalkil-, ili R₁ i R₂ uzeti zajedno s atomom ugljika na koji su vezani tvore (C₃-C₈)cikloalkilni prsten;

R₃ je vodik ili karboksilna zaštitna skupina; i

svaki R₄ je neovisno vodik ili hidroksilna zaštitna skupina.

2. Konjugat u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, što je protubijelo monoklonsko protubijelo, poliklonsko protubijelo, fragment protubijela, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, jednolančani Fv ("scFv"), dijabijelo, linearno protubijelo, bispecifično protubijelo, multi-specifično protubijelo, kimerno protubijelo, humanizirano protubijelo, ljudsko protubijelo ili fuzijski protein koji sadrži dio protubijela koji se veže na antigen.

3. Konjugat u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, što je protubijelo muromonab-CD3 abciksimab, rituksimab, daclizumab, palivizumab, infliksimab, trastuzumab, etanercept, basiliksimab, gemtuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, adalimumab, alefacept, omalizumab, efalizumab, tositumo mab, bevacizumab, natalizumab, ranibizumab, ekulizumab, rilonacept, certolizumab, romiplostim, AMG-531, golimumab, ustekinumab, ABT-874, belatacept, belimumab, atacicept, anti-CD20 antitijela, kanakinumab, tocilizumab, atlizumab, mepolizumab, HuMax CD20, tremeli mumab, ticilimumab, ipilimumab, IDEC-114, inotuzumab, aflibercept, HuMax-CD4, teplizumab, oteleksizumab, catumaksomab, anti-EpCAM antitijelo IGN101, adekatumomab, oregovomab, dinutuksimab, girentuksimab, denosumab, bapineuzumab, motavizu mab, efungumab, raksibacumab, LY2469298, ili veltuzumab.

4. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što su R₃ i R₄ svaki vodik.

5. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što W je -C(O)NR', gdje je C(O) vezan na fenilov prsten i NR' je vezan na L.

6. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što poveznica sadrži alkilen koji ima od 1 do 100 atoma ugljika, ili:

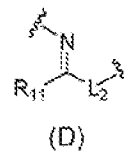
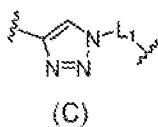
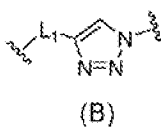
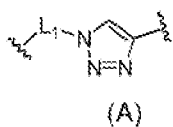
alkilen uključuje najmanje jednu nezasićenu vezu; alkilen uključuje najmanje jedan heteroarilen;

ugljikov atom alkilena je zamijenjen s jednim ili više heteroatoma odabranih između dušika (N), kisika (O) i sumpora (S); ili

alkilen je dalje supstituiran s jednim ili više alkila koji imaju od 1 do 20 atoma ugljika.

7. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što peptid sadrži alanin, aspartat, asparagin, glutamat, glutamin, glicin, lizin, ornitin, prolin, serin ili treonin.

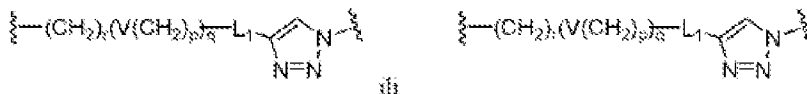
8. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što peptid sadrži aspartat ili glutamat.
9. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što: poveznica je kovalentno vezana na ligand tioeterskom vezom, a tioeterska veza sadrži atom sumpora cisteinskog liganda, ligand sadrži aminokiselinski motiv koji prepoznaje izoprenoid transferazu; i tioeterska veza sadrži atom sumpora cisteina aminokiselinskog motiva.
10. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što poveznica sadrži najmanje jednu izoprenilnu jedinicu.
11. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što poveznica sadrži vezujuću jedinicu predstavljenu s $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q-$, $-\text{((CH}_2)_p\text{V)}_q-$, $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q\text{Y}-$, $-\text{((CH}_2)_p\text{V)}_q(\text{CH}_2)_r-$, $-\text{Y}(\text{((CH}_2)_p\text{V)}_q)-$ ili $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q\text{YCH}_2-$ gdje:
 r je cijeli broj od 0 do 10;
 p je cijeli broj od 1 do 10;
 q je cijeli broj od 1 do 20;
 V i Y su svaki neovisno jednostruka veza, -O-, -S-, -NR₂₁-, -C(O)NR₂₂-, -NR₂₃C(O)-, -NR₂₄SO₂- ili -SO₂NR₂₅-; i
 R₂₁ do R₂₅ su svaki neovisno vodik, (C₁-C₆)alkil, (C₁-C₆)alkil(C₆-C₂₀)aril ili (C₁-C₆)alkil(C₃-C₂₀)heteroaril.
12. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što poveznica sadrži veznu jedinicu koja je predstavljena bilo kojom od formula A, B, C ili D:



pri čemu:

L₁ je jednostruka veza ili alkilen koji ima 1 do 30 atoma ugljika; R₁₁ je vodik ili alkil sa 1 do 10 atoma ugljika; i L₂ je alkilen koji ima od 1 do 30 atoma ugljika.

13. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što poveznica sadrži:



pri čemu

V je jednostruka veza, -O-, -S-, -NR₂₁-, -C(O)NR₂₂-, -NR₂₃C(O)-, -NR₂₄SO₂- ili -SO₂NR₂₅-, poželjno -O-; R₂₁ do R₂₅ su svaki neovisno vodik, (C₁-C₆)alkil, (C₁-C₆)alkil(C₆-C₂₀)aril ili (C₁-C₆)alkil(C₃-C₂₀)heteroaril; r je cijeli broj od 1 do 10, poželjno 2 ili 3; p je cijeli broj od 0 do 10, poželjno 1 ili 2; q je cijeli broj od 1 do 20, poželjno 1 do 6; i L₁ je jednostruka veza.

14. Konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time**, što je djelatna tvar odabrana između:

(a) erlotiniba, bortezomiba, fulvestranta, sutenta, letrozola, imatinib mesilata, PTK787/ZK 222584, oksaliplatin, 5-fluorouracila, leukovorina, rapamicina, lapatiniba, lonafarniba, sorafeniba, gefitiniba, AG1478, AG1571, tiotepa, ciklofosfamida, busulfana, improsulfana, piposulfana, benzodopa, karbokvona, meturedopa, uredopa, etilenimina, altretamina, trietilenmelamina, trietilenofosforamida, trimetilolomelamina, bulatacina, bulatacinona, kamptotecina, topotekana, briostatina, kalistatina, CC-1065, adoze lesina, karze-lesina, bizelesina, kriptoficina 1, kriptoficina 8, dolastatina, duokarmicina, KW-2189, CB1-TM1, eleuterobina, pankratistatina, sarkodiktina, spongistatina, klorambucila, klornafazina, kolofosfamida, estramustina, ifosfamida, mekloretoamina, melfalana, novembikina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uracil iperita, karmustina, klorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, kaliheamicina, kaliheamicina gama 1, kaliheamicina omega 1, dinemicina, dinemicina A, klodronata, esperamicina, neokarzinostatin kromofora, aklacinomicina, aktinomicina, antramicina, azaserina, bleomicina, kaktinomicina, karabicina, karninomicina, karzinofilina, kromomicina, daktinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-okso-L-norleucina, doksorubicina, morfolino-doksorubicina, cijanomorfolino-doksorubicina, 2-pirolino-doksorubicina, lipozomalnog doksorubicina, deoks-idoksorubicina, epirubicina, esorubicina, marcelomicina, mitomicina C, mikofenolne kiseline, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, potfiromicina, puromicina, kvelamicina, rodorubicina, streptomigrina, streptozocina, tubercidina, ubenimeksa, zinostatina, zorubicina, 5-fluor uracila, denopterina, metotreksata, pteropterina, trimetreksata, fludarabina, 6-merkaptopurina, tiamiprina, tiganina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, karmofura, citarabina, dideoksiuridina, doksifluridina, enocitabina, floksuridina, kalusterona, dromostanolon propionata, epitiostanola, mepitiotana, testolaktona, aminoglutetimida, mitotana, trilostana, folne kiseline, aceglatona, aldofosfamid glikozida, aminolevulinke kiseline, eniluracila,

amsakrina, bestrabucila, bisantrena, edatraksata, defofamina, demekolcina, diazikviona, elfornitina, eliptinijevog acetata, etoglucida, galijevog nitrata, hidroksiuree, lentinana, lonidainina, majtanzina, ansamitocina, mitogvazona, mitoksantrona, mopidanmola, nitraerina, pentostatina, fenameta, pirarubicina, lozoksantrona, 2-etilhidrazida, prokarbazina, polisaharida-k, razoksana, rizoksina, sizofirana, spirogermanija, tenuazonske kiseline, triazikaonA, 2,2',2"-triklorotrietilamina, T-2 toksina, verakurina A, roridina A, anguidina, uretana, vindesina, dakarbazina, manomustina, mitobronitola, mitolaktola, pipobromana, gacitozina, arabinozida, ciklofosfamida, tiotepa, paklitaksela, albumin-proizvedene formulacije nanočestica paklitaksela, doksetaksela, klorambucila, gemcitabina, 6- tiogvanina, merkaptopurina, cisplatina, karboplatina, vinblastina, platine, etopozida, ifosfamida, mitoksantrona, vinkristina, vinorelbina, novantrona, tenipozida, edatreksata, daunomaicina, aminopterina, kseloda ibandronata, CPT-11, inhibitora topoizomeraze RFS 2000, difluorometilornitina, retinske kiseline, kapecitabina, ili farmaceutski prihvatljive soli, solvata ili kiseline bilo čega od navedenog;

(b) monokina, limfokina, tradicionalnog polipeptidnog hormona, paratiroidnog hormona, tiroksina, relaksina, prorelaksina, glikoproteinskog hormona, hormona za stimulaciju folikula, hormona za stimulaciju štitnjače, luteinizirajućeg hormona, čimbenika rasta jetre, čimbenika rasta fibroblasta, prolaktina, placentnog laktogena, čimbenika nekroze tumora- α , čimbenika nekroze tumora- β , tvari koja inhibira mulerijan, peptida povezanog s mišjim gonadotropinom, inhibina, aktivina, čimbenika rasta vaskularnog endotela, trombopoetina, eritropoetina, osteoinduktivnog čimbenika, interferona, interferona- α , interferona- β , interferona- γ , čimbenika stimulacije kolonije ("CSF"), makrofagnog-CSF, granulocitno-makrofagnog-CSF, granulocitnog-CSF, interleukina ("IL"), IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, čimbenika nekroze tumora, TNF- α , TNF- β , polipeptidnog čimbenika, LIF, čimbenika rasta mastocita (KIT liganda) ili kombinacija bilo čega od prethodno navedenog;

(c) toksina difterije, toksina botulija, toksina tetanusa, toksina dizenterije, toksina kolere, amanitina, α -amanitina, derivata amanitina, pirolobenzodiazepina, derivata pirolobenzodiazepina, tetrodotoksina, brevetoksina, ciguatoksina, ricina, AM toksina, auristata n (npr. auristatina E (MMAE) ili auristatina F (MMAF)), tubulizina, geldanamicina, majtanzinoida, daunomicina, vindesina, SG2285, dolastatina, analoga dolastatina, kriptoficina, kamptotecina, derivata ili metabolita kamptotecina (npr. SN-38) rizoksina, derivata rizoksina, CC-1065, analoga ili derivata CC-1065, duokarmicina, enedin antibiotika, esperamicina, epotilona, azonafida, aplidina, toksoida ili kombinacija bilo čega od prethodno navedenog;

(d) afinitetnog liganda, pri čemu je afinitetni ligand supstrat, inhibitor, stimulirajuće sredstvo, neurotransmiter, radioizotop ili kombinacija bilo čega od prethodno navedenog;

(e) radioaktivna oznake, 32P, 35S, fluorescentne boja, reagens s gustoćom elektrona, enzim, biotin, streptavidin, dioksigenin, haptent, imunogeni protein, molekula nukleinske kiseline sa sekvencom komplementarnom meti ili kombinacija bilo čega od prethodno navedenog;

(f) imunomodulatorni spoj, sredstvo protiv raka, sredstvo protiv virusa, sredstvo protiv bakterija, sredstvo protiv gljivica i sredstvo protiv parazita, ili kombinacija bilo kojeg od prethodno navedenog;

(g) tamoksifen, raloksifen, droloksifen, 4-hidroksitamoksifen, trioksifen, keoksifen, LY117018, onapriston ili toremifen;

(h) 4(5)-imidazoli, aminoglutetimid, megestrol acetat, eksemestan, letrozol ili anastrozol; (i) flutamid, nilutamid, bikalutamid, leuprolid, goserelin ili troksacitabin;

(j) inhibitor aromataze;

(k) inhibitor protein kinaze; i

(l) inhibitor lipidne kinaze.

15. Konjugat u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-13, **naznačeno time**, što je djelatna tvar odabrana između antisens oligonukleotida, ribozima, cjepiva i antiangiogenog sredstva.

16. Farmaceutski pripravak, **naznačeno time**, što sadrži konjugat u skladu s bilo kojim od prethodnih zahtjeva i najmanje jednu farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.

17. Konjugat u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-15, **naznačeno time**, što je za uporabu u liječenju raka.

18. Postupak za izradu konjugata liganda i lijeka u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačeno time**, što postupak uključuje reakciju biomolekule s predlijekom, pri čemu:

biomolekula sadrži ligand i keton ili aldehid;

predlijek sadrži alkoksiamin; i

reakcija proizvodi oksim, čime se ligand kovalentno povezuje s predlijekom.