



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20171705 T1



HR P20171705 T1

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

(51) MKP:

C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 15.12.2017.

(21) Broj predmeta: P20171705T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 08.11.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2005023633
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.06.2005.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 05768112.4
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.06.2005.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2006014387
Datum međunarodne objave: 09.02.2006.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1778711 A1
Datum objave europske prijave patenta: 02.05.2007.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1778711 B1
Datum objave europskog patenta: 16.08.2017.

(31) Broj prve prijave: 585193 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 02.07.2004. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Geron Corporation, 149 Commonwealth Drive, Menlo Park, CA 94025, US
Sergei M. Gryaznov, 138 W. Bellevue Avenue, San Mateo, CA 94402, US
Krisztina Pongracz, 6253 Fairlane Drive, Oakland, CA 94611, US
Daria Zielinska, 1063 Morse Avenue, Apartment 25-204, Sunnyvale, CA 94089, US

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **SINTEZA ZAŠTIĆENIH 3'-AMINO-NUKLEOZIDNIH MONOMERA**

HR P20171705 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak pripreve monomera adenzina, guanozina ili citidina, koji ima jednu zaštićenu nukleozidnu bazu i jednu zaštićenu 3'-amino-skupinu, pri čemu su navedena baza i navedena 3'-amino-skupina ortogonalno zaštićene, **naznačen time, da** taj postupak obuhvaća sljedeće korake:
 - (a) pripravljanje jednog 3'-amino-3'-deoksi-adenozin-, citidin-, ili guanozin-monomera u kojem su nezaštićene sljedeće skupine: 5'-hidroksil-skupina, nukleozidna baza i 3'-amino-skupina;
 - (b) selektivna reakcija navedene 3'-amino-skupine s prvom zaštitnom skupinom koju čine jedna kiselinski labilna skupina ili jedna fluorenilmetoksikarbonil-skupina ili jedan derivat fluorenilmetoksikarbonil-skupine; reakcija navedene 5'-hidroksil-skupine s drugom zaštitnom skupinom koja se sastoji od sljedećih: acil, bazično labilni trialkilsilileter, ili fluoridno labilni silileter; i reakcija navedene nukleozidne baze s trećom zaštitnom skupinom koja je acil-skupina ili formamidinil-skupina; pri čemu navedena prva zaštitna skupina može biti odstranjena iz navedene 3'-amino-skupine, pod takvim uvjetima u kojima se neće poništiti zaštita navedene nukleozidne baze, i spomenuta druga zaštitna skupina može biti odstranjena iz spomenute 5'-hidroksil-skupine, pod takvim uvjetima u kojima se neće poništiti zaštita spomenute nukleozidne baze ili spomenute 3'-amino-skupine.
2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time, da** treća zaštitna skupina je jedna acil-skupina.
3. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** nadalje obuhvaća korak (c) odstranjivanje spomenute druge zaštitne skupine iz spomenute 5'-hidroksil-skupine, pod takvim uvjetima u kojima se neće poništiti zaštita spomenute nukleozidne baze ili spomenute 3'-amino-skupine.
4. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** je prva zaštitna skupina jedna kiselinski labilna skupina.
5. Postupak prema zahtjevu 4, **naznačen time, da** spomenuta prva zaštitna skupina je triarilmetil.
6. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time, da** spomenuta prva zaštitna skupina je trifenilmetil.
7. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** spomenuti monomer je adenzin-monomer ili guanozin-monomer.
8. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** obje spomenute druga i treća zaštitna skupina su acil-skupine.
9. Postupak prema zahtjevu 8, **naznačen time, da** obje spomenute druga i treća zaštitna skupina su benzoil-skupine.
10. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** je spomenuta druga zaštitna skupina jedan bazično labilni trialkilsilileter, a navedena treća zaštitna skupina je jedna acil-skupina.
11. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** je spomenuta druga zaštitna skupina jedan fluoridno labilni silileter, a navedena treća zaštitna skupina je jedna acil-skupina.
12. Postupak prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time, da** spomenuti monomer obuhvaća jednu 2'-skupinu odabranu od sljedećih: vodik, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, C₁-C₄-alkil i fluor.
13. Postupak prema zahtjevu 12, **naznačen time, da** spomenuti monomer je 2',3'-dideoksi-monomer, takav da se kod navedene 2'-skupine radi o vodik.
14. Postupak pripreve monomera adenzina, guanozina ili citidina, koji ima jednu slobodnu 5'-hidroksil-skupinu, jednu zaštićenu nukleozidnu bazu i jednu zaštićenu 3'-amino-skupinu, pri čemu su navedena nukleozidna baza i navedena 3'-amino-skupina ortogonalno zaštićene, **naznačen time, da** taj postupak obuhvaća sljedeće korake:
 - (a) pripravljanje jednog 3'-amino-3'-deoksi-adenozin-, citidin-, ili guanozin-monomera u kojem su nezaštićene sljedeće skupine: 5'-hidroksil-skupina, nukleozidna baza i 3'-amino-skupina;
 - (b) selektivna reakcija navedene 3'-amino-skupine s prvom zaštitnom skupinom koju čine jedna kiselinski labilna skupina ili jedna fluorenilmetoksikarbonil-skupina ili jedan derivat fluorenilmetoksikarbonil-skupine; i
 - (c) selektivna reakcija navedene nukleozidne baze s dodatnom zaštitnom skupinom koja se sastoji od jedne formamidinil-skupine gdje je monomer adenzin-monomer ili guanozin-monomer, ili jedne acil-skupine gdje monomer je citidin-monomer; pri čemu se navedena prva zaštitna skupina može odstraniti iz spomenute 3'-amino-skupine, pod takvim uvjetima u kojima se neće poništiti zaštita navedene nukleozidne baze.
15. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time, da** se spomenuta dodatna zaštitna skupina sastoji od dialkil-, di(cikloalkil)- ili di(aralkil)-formamidinil-skupine gdje monomer je adenzin- ili guanozin-monomer.
16. Postupak prema zahtjevu 15, **naznačen time, da** se kod dialkil-, ili dicikloalkil-formamidinil-skupine radi o takvoj skupini, gdje alkil je C₁-C₄-alkil, a cikloalkil je C₅-C₆-cikloalkil.
17. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time, da** spomenuti monomer je jedan citidin-monomer, te navedena reakcija s dodatnom zaštitnom skupinom obuhvaća reakciju s jednim acil-anhidridom.
18. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time, da** spomenuta prva zaštitna skupina je triarilmetil.
19. Postupak prema zahtjevu 18, **naznačen time, da** spomenuta prva zaštitna skupina je trifenilmetil.
20. Postupak prema zahtjevu 19, **naznačen time, da** spomenuti monomer je adenzin- ili guanozin-monomer, te navedena dodatna zaštitna skupina je jedna dimetil-formamidinil-skupina ili jedna dibenzil-formamidinil-skupina.
21. Postupak prema zahtjevu 20, **naznačen time, da** se kod navedene dodatne zaštitne skupine radi o dimetil-formamidinil-skupini.

22. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time, da** spomenuti monomer obuhvaća 2'-skupinu odabranu od sljedećih: vodik, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, C₁-C₄-alkil i fluor.
23. Postupak prema zahtjevu 14, **naznačen time, da** spomenuti monomer je jedan 2',3'-dideoksi-monomer, tako da se kod navedene 2'-skupine radi o vodik.
- 5 24. Postupak pripreme timidin-monomera koji ima jednu slobodnu 5'-hidroksil-skupinu i jednu zaštićenu 3'-amino-skupinu, **naznačen time, da** taj postupak obuhvaća sljedeće korake:
 - (a) pripravljanje jednog 3'-amino-3'-deoksi-timidin-monomera u kojem su nezaštićene sljedeće skupine: 5'-hidroksil-skupina i 3'-amino-skupina; i
 - (b) selektivna reakcija navedene 3'-amino-skupine s prvom zaštitnom skupinom koja je triarilmetil ili jedna fluorenilmetoksikarbonil-skupina ili jedan derivat fluorenilmetoksikarbonil-skupine.
- 10 25. Postupak prema zahtjevu 24, **naznačen time, da** se kod navedene prve zaštitne skupine radi o trifenilmetilu.
26. Postupak prema zahtjevu 24, **naznačen time, da** se kod navedene prve zaštitne skupine radi o fluorenilmetoksikarbonil-skupini ili derivatu fluorenilmetoksikarbonil-skupine.
- 15 27. Postupak pripreme timidin-monomera koji ima jednu jednu zaštićenu 3'-amino-skupinu, **naznačen time, da** taj postupak obuhvaća sljedeće korake:
 - (a) pripravljanje jednog 3'-amino-3'-deoksi-timidin-monomera u kojem su nezaštićene sljedeće skupine: 5'-hidroksil-skupina i 3'-amino-skupina;
 - (b) selektivna reakcija navedene 3'-amino-skupine s prvom zaštitnom skupinom koja se sastoji od jedne kiselinski labilne skupine ili jedne fluorenilmetoksikarbonil-skupine ili jednog derivata fluorenilmetoksikarbonil-skupine; i uzastopno:
 - 20 (c) fosfitalacija 5'-hidroksil-skupine.
28. Postupak prema zahtjevu 27, **naznačen time, da** navedena prva zaštitna skupina je kiselinski labilna.
29. Postupak prema zahtjevu 28, **naznačen time, da** se kod navedene prve zaštitne skupine, radi o triarilmetilu.
30. Postupak prema zahtjevu 27, **naznačen time, da** se kod navedene prve zaštitne skupine, radi o jednoj fluorenilmetoksikarbonil-skupini ili jednom derivatu fluorenilmetoksikarbonil-skupine.
- 25 31. Monomer koji je adenzin-, guanozin- ili citidin-monomer, **naznačen time, da** ima zaštićenu 3'-amino-skupinu koja je zaštićena s kiselinski labilnom skupinom ili fluorenilmetoksikarbonil-skupinom ili derivatom fluorenilmetoksikarbonil-skupine, i nukleozidnu bazu koja je zaštićena s dialkil-, di(cikloalkil)- ili di(aralkil)-formamidinil-skupinom, pri čemu je 5'-hidroksil-skupina nezaštićena, ili je zaštićena tako da joj se može odstraniti zaštita, pod uvjetima u kojima se neće poništiti zaštita navedene nukleozidne baze ili navedene 3'-amino-skupine.
- 30 32. Monomer prema zahtjevu 31, **naznačen time, da** se kod dialkil-, ili dicikloalkil-formamidinil-skupine radi o takvoj skupini, gdje alkil je C₁-C₄-alkil, a cikloalkil je C₅-C₆-cikloalkil.
33. Monomer prema zahtjevu 31, **naznačen time, da** je navedena 3'-amino-skupina zaštićena s jednom fluorenilmetoksikarbonil-skupinom ili jednim derivatom fluorenilmetoksikarbonil-skupine.
- 35 34. Monomer prema zahtjevu 31, **naznačen time, da** navedena kiselinski labilna zaštitna skupina je triarilmetil-skupina.
35. Monomer prema zahtjevu 31, **naznačen time, da** je navedena nukleozidna baza zaštićena s jednom dimetil-formamidinil-skupinom ili jednom dibenzil-formamidinil-skupinom.
- 40 36. Monomer prema zahtjevu 31, **naznačen time, da** je navedena nukleozidna baza zaštićena s jednom dialkil-formamidinil-skupinom.
37. Monomer prema zahtjevu 36, **naznačen time, da** navedeni monomer je adenzin-monomer ili guanozin-monomer.
38. Monomer prema zahtjevu 31, **naznačen time, da** on ima nezaštićenu 5'-hidroksil-skupinu.
39. Monomer prema zahtjevu 31, **naznačen time, da** on ima zaštićenu 5'-hidroksil-skupinu kojoj može biti odstranjena zaštita, pod uvjetima u kojima se neće poništiti zaštita spomenute nukleozidne baze ili spomenute 3'-amino-skupine.
- 45 40. Monomer prema zahtjevu 31, **naznačen time, da** spomenuti monomer obuhvaća 2'-skupinu odabranu od sljedećih: vodik, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, C₁-C₄-alkil i fluor.
41. Monomer prema zahtjevu 40, **naznačen time, da** spomenuti monomer je jedan 2',3'-dideoksi-monomer, tako da se kod navedene 2'-skupine radi o vodik.