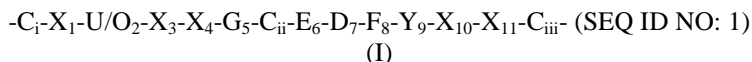


PATENTNI ZAHTJEVI

1. Peptidni ligand specifičan za MT1-MMP, koji sadrži polipeptid koji sadrži najmanje tri ostatka cisteina, odvojena s najmanje dvije sekvence petlje, i molekularni skelet koji tvori kovalentne veze s ostacima cisteina polipeptida tako da nastaju najmanje dvije polipeptidne petlje na molekularnom skeletu, gdje peptidni ligand sadrži aminokiselinski slijed formule (I):



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

pri čemu:

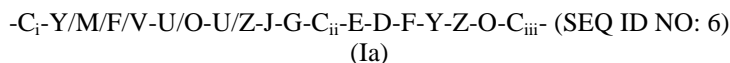
C_i , C_{ii} i C_{iii} predstavljaju prvi, drugi i treći ostatak cisteina; odnosno;

X predstavlja bilo koji aminokiselinski ostatak;

U predstavlja polarni, nenabijeni aminokiselinski ostatak odabran između N, C, Q, M, S i T; i

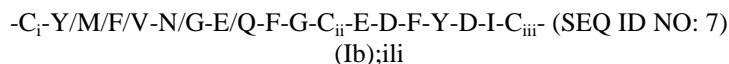
O predstavlja nepolarni alifatski aminokiselinski ostatak odabran između G, A, I, L, P i V.

2. Peptidni ligand kako je definiran u zahtjevu 1, naznačen time, da:
- (i) X_1 je odabran iz bilo koje od sljedećih aminokiselina: Y, M, F ili V, poput Y, M ili F, posebno Y ili M, točnije Y; i/ili
 - (ii) U/O_2 je odabran od U, poput N, ili O, kao G; i/ili
 - (iii) X_3 je odabran između U ili Z, pri čemu U predstavlja polarni, nenabijeni aminokiselinski ostatak odabran od N, C, Q, M, S i T, a Z predstavlja polarni, negativno nabijeni aminokiselinski ostatak odabran od D ili E, posebno U na položaju 3 odabire se iz Q ili Z na položaju 3 odabire se iz E; i/ili
 - (iv) X_4 je odabran između J, gdje J predstavlja nepolarni aromatski aminokiselinski ostatak odabran između F, W i Y; i/ili
 - (v) X_{10} je odabran između Z, gdje Z predstavlja polarni, negativno nabijeni aminokiselinski ostatak odabran između D ili E, kao što je D; i/ili
 - (vi) X_{11} je odabran između O, gdje O predstavlja nepolarni ostatak alifatske aminokiseline odabran između G, A, I, L, P i V, kao što je I.
3. Peptidni ligand kako je definiran u patentnom zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačen time što je spoj formule (I) spoj formule (Ia):

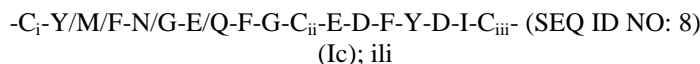


pri čemu su U, O, J i Z kako su gore definirani; ili

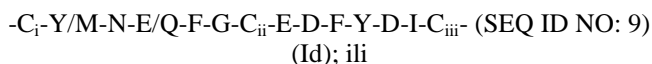
spoj formule (Ib):



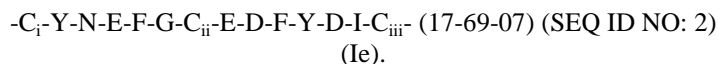
spoj formule (Ic):



spoj formule (Id):



spoj formule (Ie):



4. Peptidni ligand kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 3, naznačen time što peptid formule (I) sadrži sekvencu odabranu od:

$-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-07) (SEQ ID NO: 2)}$;

$-C_i-M-N-Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-12) (SEQ ID NO: 10)}$;

$-C_i-F-G-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-02) (SEQ ID NO: 11)}$;

$-C_i-V-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-03) (SEQ ID NO: 12)}$;

$-C_i-F-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-04) (SEQ ID NO: 13)}$;

$-C_i-Y-N-E-Y-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-07-N057) (SEQ ID NO: 14)}$; i

$-C_i-Y-N-E-W-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-44-N002) (SEQ ID NO: 15)}$,

kao:

$-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-07) (SEQ ID NO: 2)}$; i

$-C_i-M-N-Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-12) (SEQ ID NO: 10)}$,

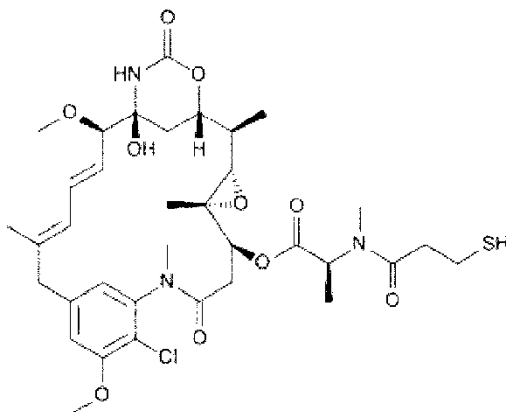
posebice:

$-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- \text{ (17-69-07) (SEQ ID NO: 2)}$.

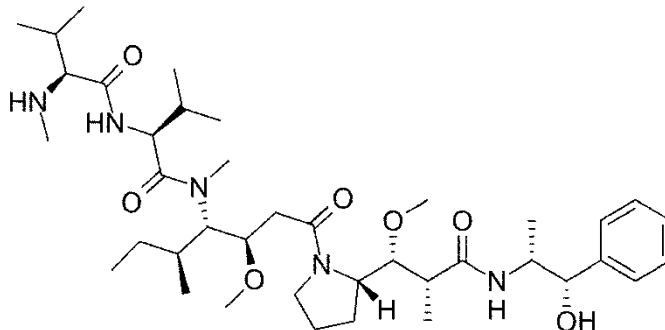
5. Peptidni ligand kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, koji uključuje jednu ili više modifikacija odabranih između:

(i) modifikacija N-kraja korištenjem prikladne amino-reaktivne kemije i / ili modifikacija C-kraja uporabom prikladne karboksi-reaktivne kemije;

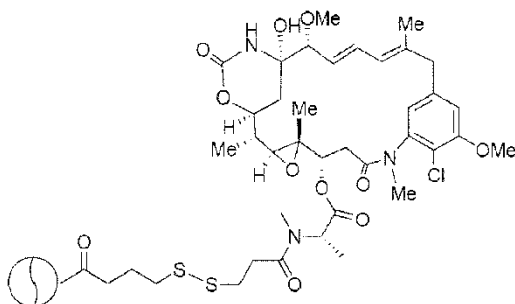
- (ii) N-terminalna modifikacija koja obuhvaća dodavanje molekularne razmakne skupine koja olakšava konjugaciju efektorskih skupina i zadržavanje potencijala bicikličkog peptida na njegovom cilju, kao što su Ala, G-Sar10-A skupina ili bAla- Grupa Sar10-A;
- (iii) N-terminalna i / ili C-terminalna modifikacija koja obuhvaća dodavanje citotoksičnog sredstva;
- 5 (iv) zamjena aminokiselinskog ostatka na položaju 4 ne-prirodnim aminokiselinskim ostatkom odabranim od: 1-naftilalanina; 2-naftilalanina; 3,4-diklorofenilalanina; i homofenilalanina, kao što je 1-naftilalanin; 2-naftilalanin; i 3,4-diklorofenilalanin, posebice 1-naftilalanin;
- (v) zamjena aminokiselinskog ostatka na položaju 9 i / ili 11 s neprirodnim aminokiselinskim ostatkom odabranim između: 4-bromfenilalanina ili pentafluoro-fenilalanina za položaj 9 i / ili tert-butilglicina za položaj 11;
- 10 (vi) zamjena aminokiselinskog ostatka na položaju 9 s neprirodnim aminokiselinskim ostatkom, koji je 4-bromfenilalanin;
- (vii) zamjena aminokiselinskog ostatka na položaju 11 s neprirodnim aminokiselinskim ostatkom koji je terc-butilglicin;
- 15 (viii) 2, 3, 4 ili 5 sljedećih modifikacija, posebno svih sljedećih 5 modifikacija: D-alanin na položaju 1 i / ili 5, 1-naftilalanin na položaju 4, 4-bromfenilalanin na položaju 9 i terc-butilglicin na položaju 11;
- (ix) gdje je aminokiselinski ostatak na položaju 1 supstituiran za D-alanin; ili
- (x) pri čemu je aminokiselinski ostatak na položaju 5 supstituiran za D-alanin ili D-arginin.
6. Peptidni ligand kako je definiran u zahtjevu 5, koji je:
- 20 (β -Ala)-Sar10-AC(D-Ala)NE(1NaI)(D-Ala)CEDFYD(tBuGly)C (SEQ ID NO: 5), ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
7. Peptidni ligand kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 6, naznačen time što je molekularni skelet TBMB, koji je 1,3,5-tris(bromometil)benzen.
8. Konjugat lijeka koji sadrži peptidni ligand kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 7, konjugiran s jednom ili više efektorskih i/ili funkcionalnih skupina, kao što je citotoksično sredstvo ili metalni kelator.
- 25 9. Konjugat lijeka prema zahtjevu 8, naznačen time, što je citotoksično sredstvo povezano s bicikličkim peptidom cijepljivom vezom, poput disulfidne veze ili veze osjetljive na proteazu.
10. Konjugat lijeka prema zahtjevu 8 ili zahtjevu 9, naznačen time što je citotoksično sredstvo odabrano od DM1 koji ima sljedeću strukturu:



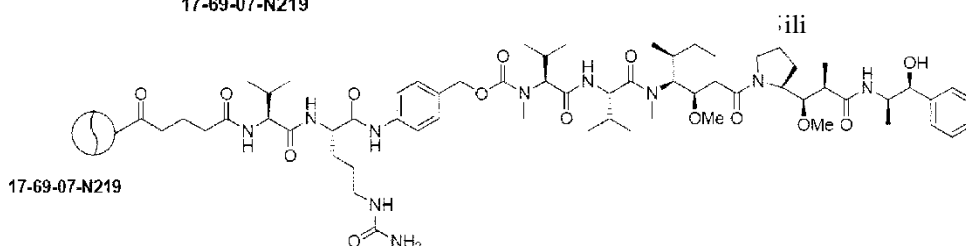
30 ili MMAE koja ima sljedeću strukturu:



11. Konjugat lijeka kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 8 do 10, koji je spoj koji ima sljedeću strukturu:

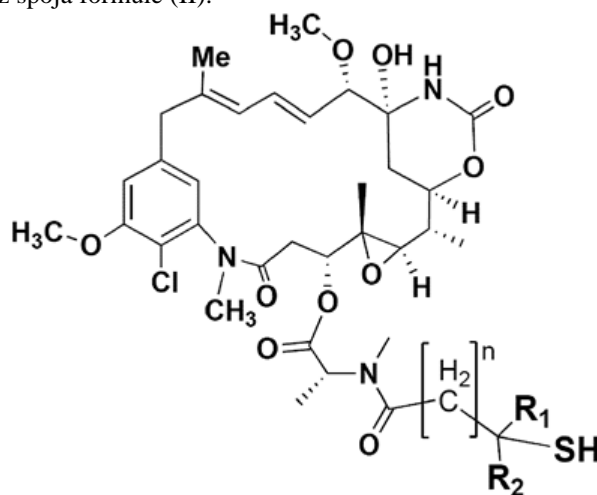


17-69-07-N219



17-69-07-N219

12. Konjugat lijeka kako je definiran u patentnom zahtjevu 8 ili zahtjevu 9, naznačen time što je citotoksično sredstvo maytansinoid i odabrano iz spoja formule (II):



(II)

5

gdje n predstavlja cijeli broj odabran od 1 do 10; i

R_1 i R_2 neovisno predstavljaju vodik, C_{1-6} alkil ili karbociklil ili heterociklil skupina, poput vodika ili metila.

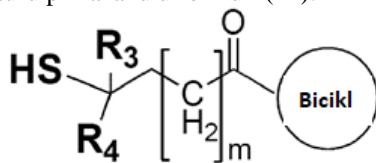
13. Konjugat lijeka prema zahtjevu 12, naznačen time, što:

n predstavlja 1 i R_1 i R_2 oba predstavljaju vodik (npr. derivat majtanzina DM1); ili

10 n predstavlja 2, R_1 predstavlja vodik i R_2 predstavlja metilnu skupinu (npr. derivat majtanzina DM3); ili

n predstavlja 2 i R_1 i R_2 oba predstavljaju metilnu skupinu (npr. derivat majtanzina DM4).

14. Konjugat lijeka kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 8 do 13, naznačen time, da biciklična peptidna komponenta konjugata ima strukturu prikazanu u formuli (III):



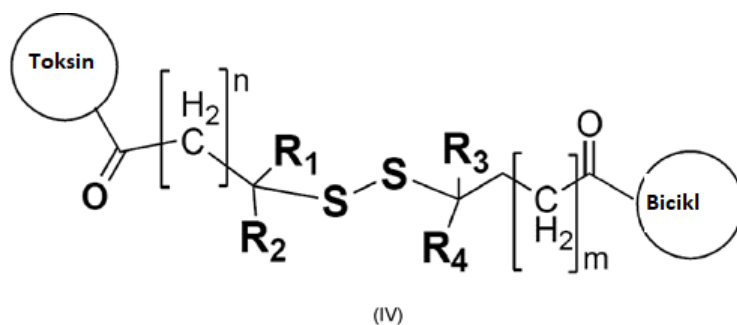
(III)

15

pri čemu m predstavlja cijeli broj odabran od 0 do 10, i

R_3 i R_4 neovisno predstavljaju vodik, C_{1-6} alkil ili karbociklil ili heterociklil skupina, poput vodika ili metila.

15. Konjugat lijeka kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 8 do 14, naznačen time da je citotoksično sredstvo povezano s bicikličkim peptidom veznikom definiranim u formuli (IV):



pri čemu R_1 , R_2 , R_3 i R_4 predstavljaju vodik, C_{1-6} alkil ili karbociklil ili heterociklil skupinu, poput vodika ili metila;

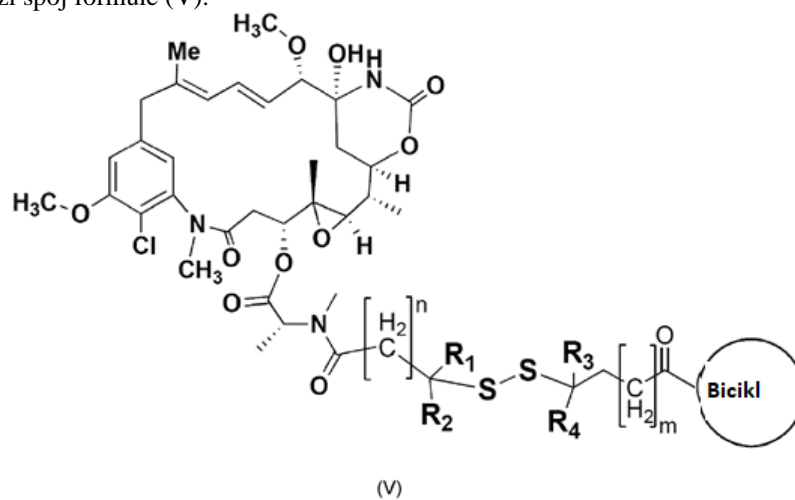
Toksin se odnosi na bilo koje prikladno citotoksično sredstvo;

Bicikl predstavlja peptidni ligand kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 7;

n predstavlja cijeli broj odabran od 1 do 10; i

m predstavlja cijeli broj odabran od 0 do 10.

16. Konjugat lijeka kako je definiran u patentnom zahtjevu 15, naznačen time što je toksin spoja (IV) majtanzin i konjugat sadrži spoj formule (V):



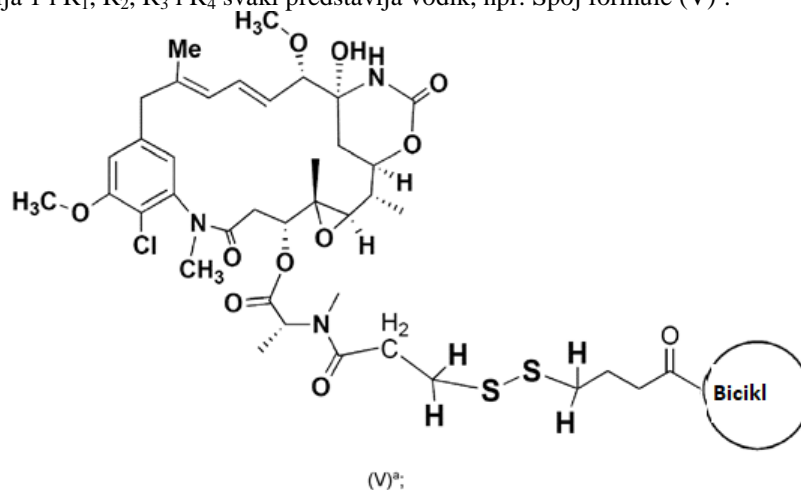
pri čemu R_1 , R_2 , R_3 i R_4 predstavljaju vodik, C_{1-6} alkil ili karbociklil ili heterociklil skupinu;

Bicikl predstavlja peptidni ligand kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 1 do 7;

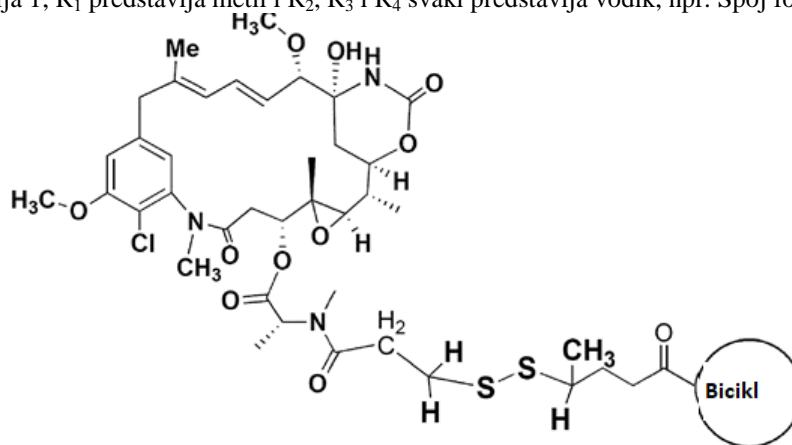
n predstavlja cijeli broj odabran od 1 do 10; i

m predstavlja cijeli broj odabran od 0 do 10.

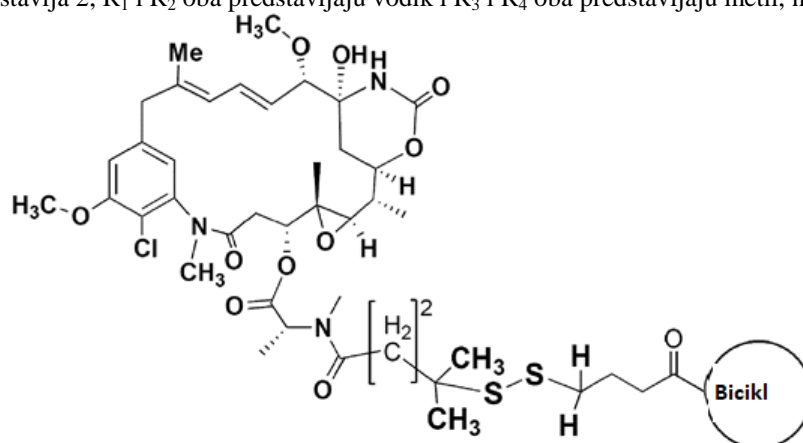
17. Konjugat lijeka prema zahtjevu 16, naznačen time, da:
n predstavlja 1 i R_1 , R_2 , R_3 i R_4 svaki predstavlja vodik, npr. Spoj formule (V)^a:



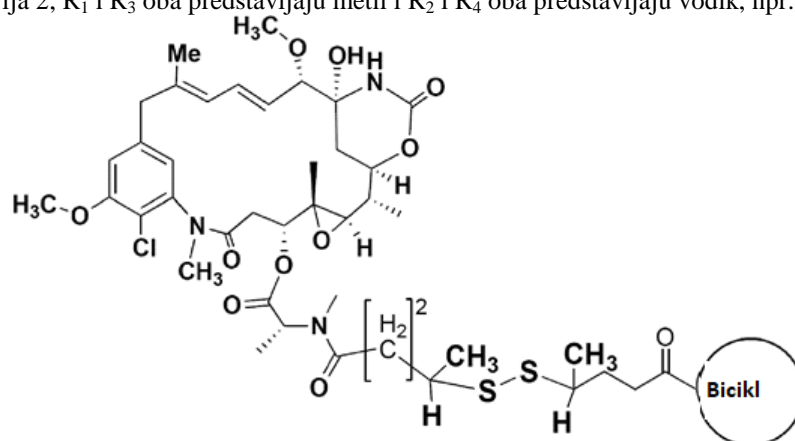
ili

n predstavlja 1, R₁ predstavlja metil i R₂, R₃ i R₄ svaki predstavlja vodik, npr. spoj formule (V)^b:(V)^b:

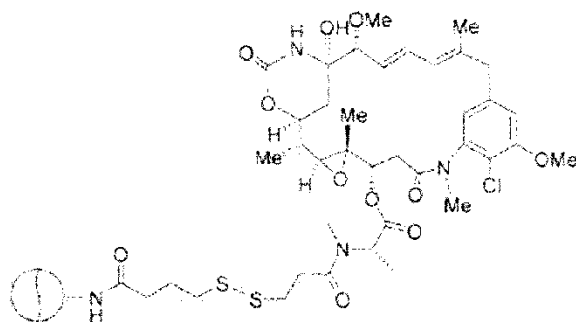
ili

5 n predstavlja 2, R₁ i R₂ oba predstavlja vodik i R₃ i R₄ oba predstavlja metil, npr. spoj formule (V)^c:(V)^c:

ili

n predstavlja 2, R₁ i R₃ oba predstavlja metil i R₂ i R₄ oba predstavlja vodik, npr. spoj formule (V)^d:(V)^d:

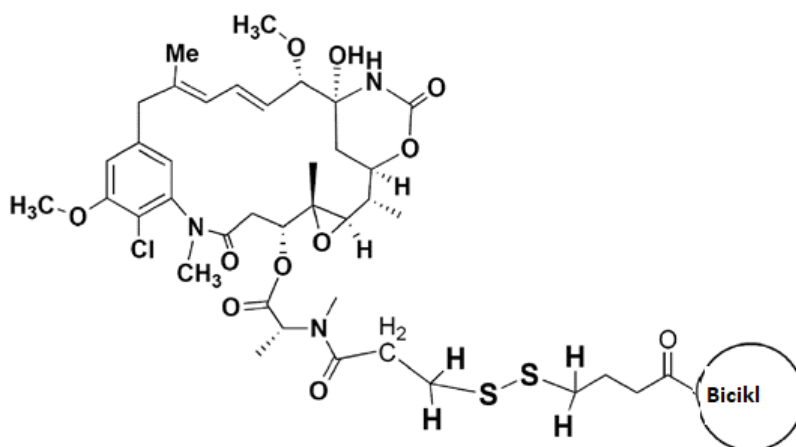
18. Konjugat lijeka kako je definiran u zahtjevu 8, naznačen time što je odabran između: BT17BDC-9:



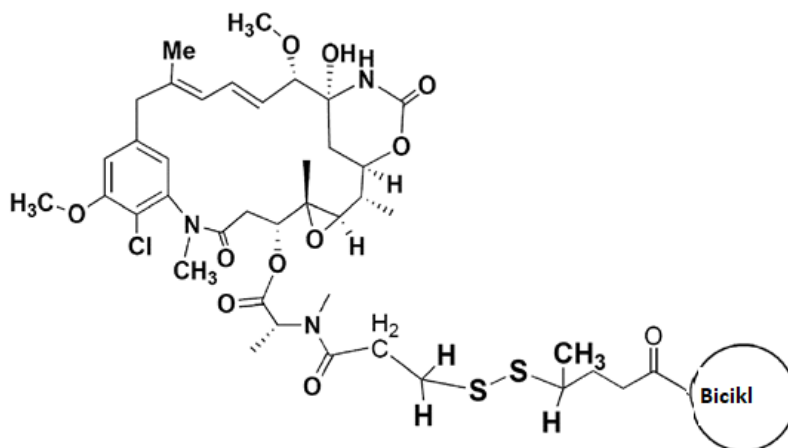
17-69-07-N219

BT17BDC-9

BT17BDC-17:

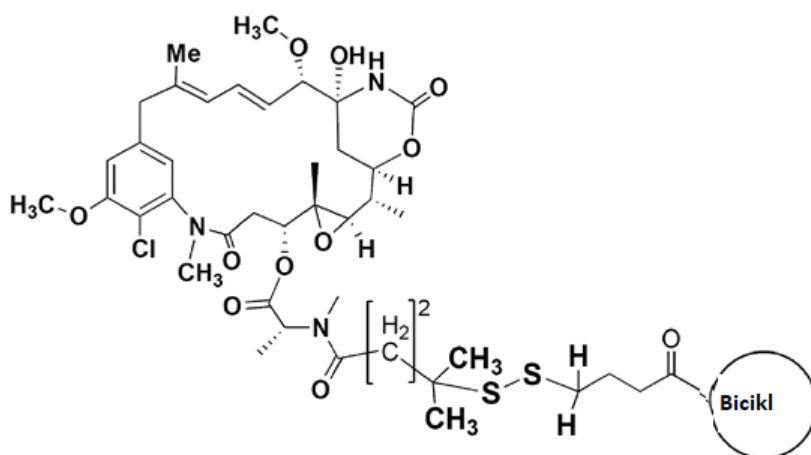


BT17BDC-18:

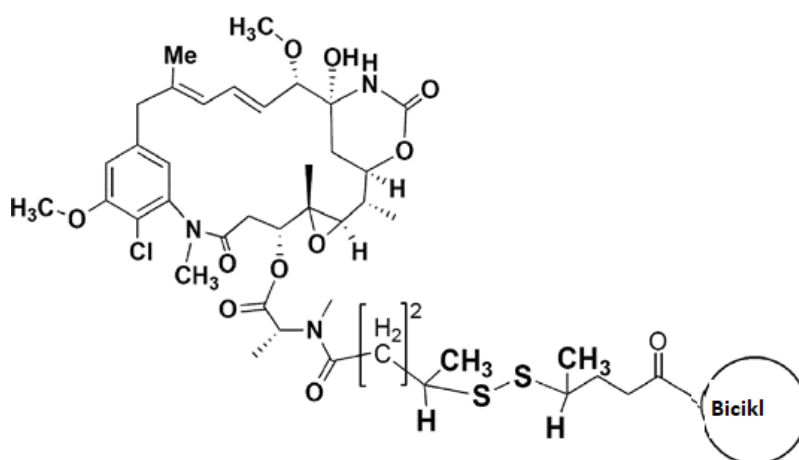


5

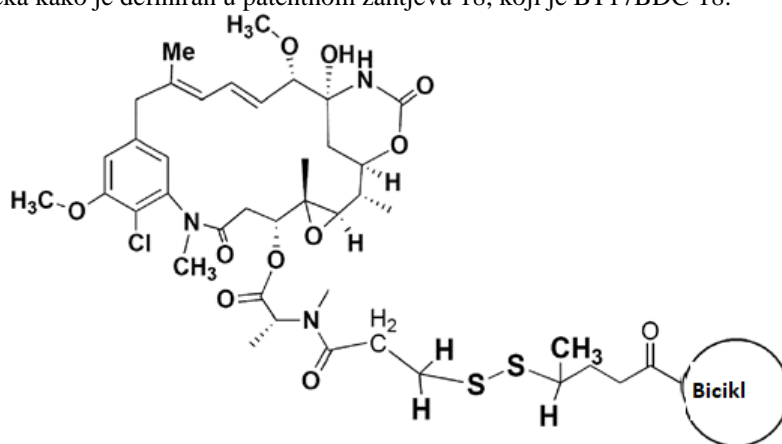
BT17BDC-19:



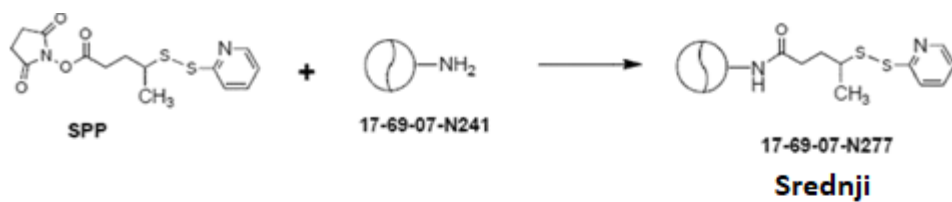
i
BT17BDC-20:



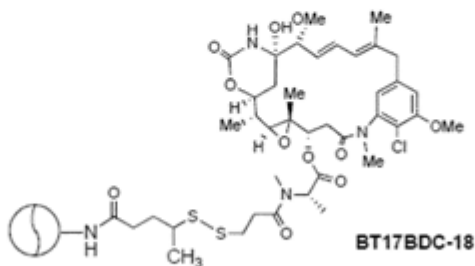
5 19. Konjugat lijeka kako je definiran u patentnom zahtjevu 18, koji je BT17BDC-18:



20. Postupak za pripremu konjugata lijeka kako je definiran u patentnom zahtjevu 19, koji obuhvaća sintetski put opisan u Prikazu III:



+DM1-SH
 →
Razmjena disulfida



Prikaz III

21. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži peptidni ligand prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 7 ili konjugat lijeka prema bilo kojem zahtjevu 8 do 19, u kombinaciji s jednom ili više farmaceutski prihvatljivih pomoćnih tvari.
- 5 22. Konjugat lijeka kako je definiran u bilo kojem od zahtjeva 8 do 19, za uporabu u prevenciji, suzbijanju ili liječenju karcinoma, posebno solidnih tumora kao što su karcinomi pluća nemalih stanica.