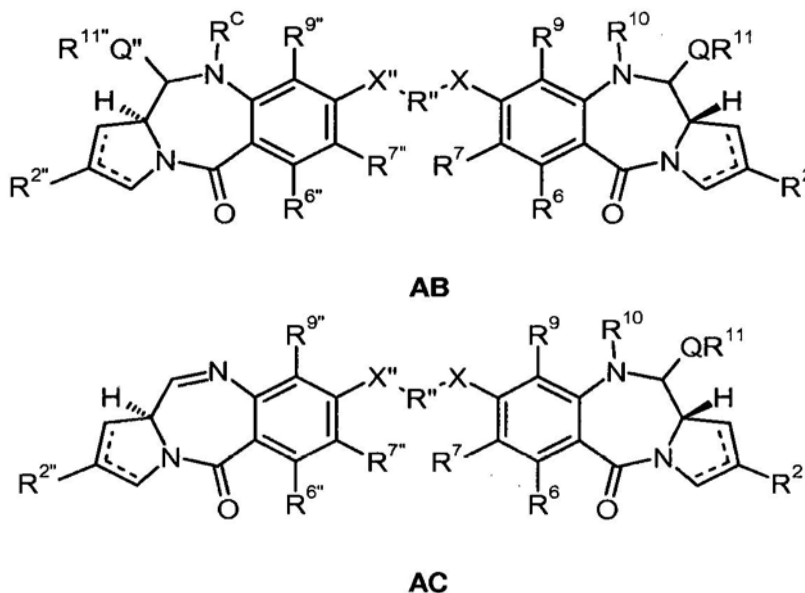


PATENTNI ZAHTJEVI

5

1. Konjugat, **naznačen time**, da ima formulu (AB) ili (AC):



10

i njegove soli i njegovi solvati, pri čemu:

crtkane linije označavaju opcijsku prisutnost dvostruke veze između C1 i C2 ili C2 i C3; R² je neovisno odabran između sljedećih: H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R i COR, i opcijski je dalje odabran između halogena ili dihalogena;

15

gdje je R^D neovisno odabran između R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H i halogena;

R⁶ i R⁹ su neovisno odabrani između sljedećih: H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn i halogen;

R⁷ je neovisno odabran između sljedećih: H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn i halogen;

R¹⁰ je poveznica spojena na sredstvo za vezanje stanice odabranu od protutijela, fragmenta protutijela koji sadrži najmanje jedno vezno mjesto, te cikličkog polipeptida;

20

Q je neovisno odabran između O, S i NH;

R¹¹ je ili H ili R ili kada Q je O, tada R¹¹ je SO₃M, pri čemu M je metalni kation;

svaki od R i R' je neovisno odabran između sljedećih opcijski supstituiranih skupina:

C₁₋₁₂ alkil, C₃₋₂₀ heterociklil i C₅₋₂₀ aril, te opcijski zajedno u vezi sa skupinom NRR', R i R' zajedno s dušikovim atomom na kojega su priključeni, tvore opcijski supstituiran

25

4-, 5-, 6- ili 7-člani heterociklički prsten;

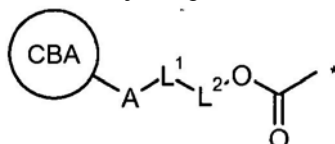
R'' je C₃₋₁₂ alkilen-skupina, čiji lanac može biti opcijski prekinut s jednim ili više heteroatoma, primjerice s O, S, N(H), NMe i/ili aromatičnim prstenima, primjerice benzenom ili piridinom, čiji prsteni su opcijski supstituirani s NH₂;

30

svaki X je O, S ili N(H); i pri čemu su R², R⁶, R⁷, R⁹, X'', Q'' i R¹¹ oisti kao što su određeni

prema R², R⁶, R⁷, R⁹, X, Q i R¹¹ za svakog pojedinog, a R^C je pokrovnica skupina.

2. Konjugat prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da R¹⁰ je skupina:



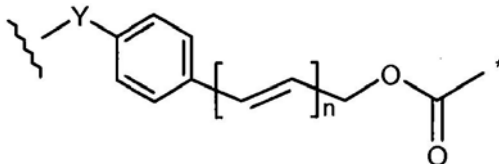
gdje zvjezdica označava točku priključivanja na poziciju N10, CBA je sredstvo za vezanje stanice, L¹ je poveznica koja se može rascijepiti, A je vezna skupina koja spaja L¹ na sredstvo za vezanje stanice, L² je kovalentna veza ili zajedno s -OC(=O)- tvori samo-rastvarajuću poveznicu.

35

3. Konjugat prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da L¹ je enzim koji se može rascijepiti.
 4. Konjugat prema zahtjevu 3, **naznačen time**, da L¹ sadrži dipeptid i skupinu -X₁-X₂- u dipeptidu -NH-X₁-X₂-CO-, odabranu od sljedećih:
 -Phe-Lys-,

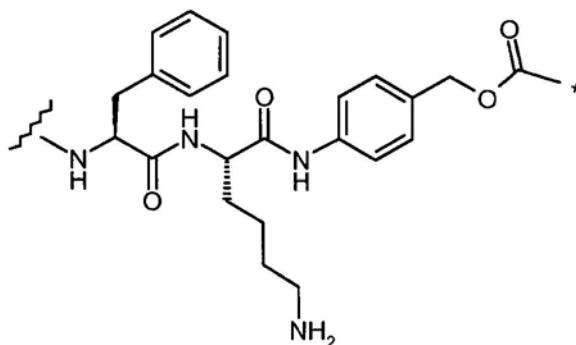
-Val-Ala-,
 -Val-Lys-,
 -Ala-Lys-,
 -Val-Cit-,
 -Phe-Cit-,
 -Leu-Cit-,
 -Ile-Cit-,
 -Phe-Arg-,
 -Trp-Cit-.

- 5
 10 5. Konjugat prema zahtjevu 4, **naznačen time**, da skupina $-X_1-X_2-$ u dipeptidu $-NH-X_1-X_2-CO-$, je -Phe-Lys-, -Val-Ala- ili -Val-Cit-.
6. Konjugat prema zahtjevu 4 ili zahtjevu 5, **naznačen time**, da skupina X_2-CO- je spojena na L^2 , a skupina $NH-X_1-$ je spojena na A.
- 15 7. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 4 do 6, **naznačen time**, da L^2 zajedno s $OC(=O)$ tvori samo-rastvarajuću poveznicu.
8. Konjugat prema zahtjevu 7, **naznačen time**, da $C(=O)O$ i L^2 zajedno tvore sljedeću skupinu:

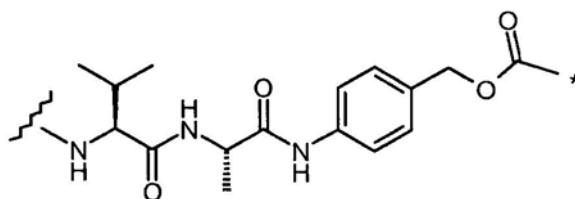


gdje zvjezdica označava točku priključivanja na poziciju N10, valovita linija označava točku priključivanja na poveznicu L^1 , Y je NH, O, $C(=O)NH$ ili $C(=O)O$, a n je 0 do 3.

- 20 9. Konjugat prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da Y je NH, i n je 0.
10. Konjugat prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da L^1 i L^2 zajedno s $-OC(=O)-$ obuhvaćaju skupinu odabranu od sljedećih:



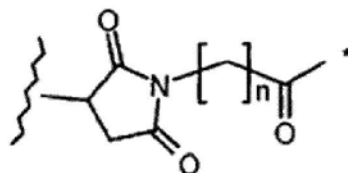
ili



25 gdje zvjezdica označava točku priključivanja na poziciju N10, a valovita linija označava točku priključivanja na A.

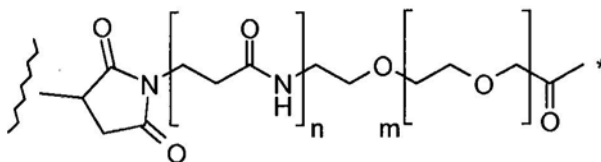
11. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 2 do 10, **naznačen time**, da A je:

(i)



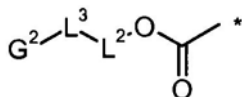
30 gdje zvjezdica označava mjesto priključivanja na L^1 , valovita linija označava mjesto priključivanja na sredstvo za vezanje stanice, i n je 0 do 6; ili

(ii)



gdje zvjezdica označava mjesto priključivanja na L¹, valovita linija označava mjesto priključivanja na sredstvo za vezanje stanice, n je 0 ili 1, a m je 0 do 30.

- 5 12. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 2 do 11, **naznačen time**, da je sredstvo za vezanje stanice spojeno na A preko tioeterske veze stvorene od taloga cisteintiola od sredstva za vezanje stanice i maleinimidske skupine od A.
13. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da sredstvo za vezanje stanice od R¹⁰ je protutijelo ili njegov aktivni fragment.
14. Konjugat prema zahtjevu 13, **naznačen time**, da protutijelo ili fragment protutijela je protutijelo ili fragment protutijela od antigena povezanog s tumorom.
15. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da R⁹ je neovisno H i R⁶ je neovisno H.
16. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da R⁷ je neovisno OMe.
17. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da X je O.
18. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da R¹¹ je H.
- 15 19. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da crtkane linije označavaju opsijsku prisutnost dvostruke veze između C2 i C3.
20. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da R² je neovisno odabran od sljedećih: H, =O, =CH₂, R, =CH-R^D i =C(R^D)₂.
21. Konjugat prema zahtjevu 20, **naznačen time**, da R² je neovisno =CH₂.
- 20 22. Konjugat prema zahtjevu 20, **naznačen time**, da R² je neovisno opsijski supstituiran C₅₋₂₀ aril.
23. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 22, **naznačen time**, da R" je C₃ alkilen-skupina ili C₅ alkilen-skupina.
24. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 23, **naznačen time**, da se R^C može odstraniti s pozicije N10, kako bi se iza toga ostavila iminska veza N10-C11.
25. Konjugat prema zahtjevu 24, **naznačen time**, da R^C je karbamatska zaštitna skupina odabrana između sljedećih:
- 25 Alloc
Fmoc
Boc
Troc
Teoc
30 Psec
Cbz
PNZ.
26. Konjugat prema zahtjevu 24, **naznačen time**, da R^C je sljedeća skupina:

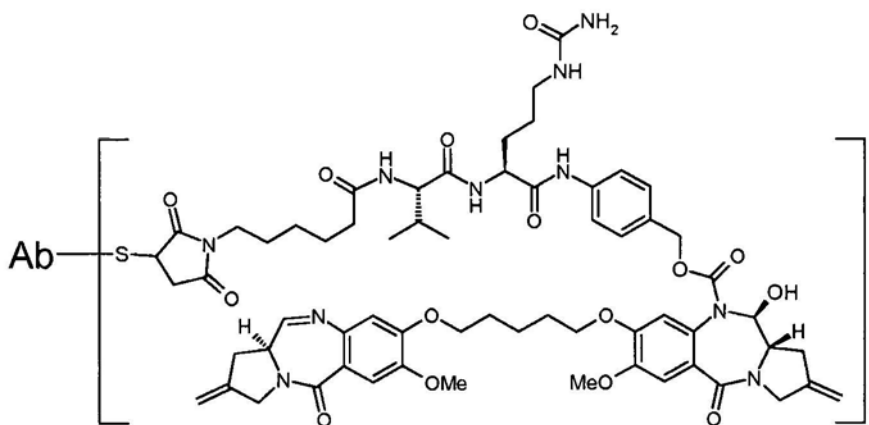
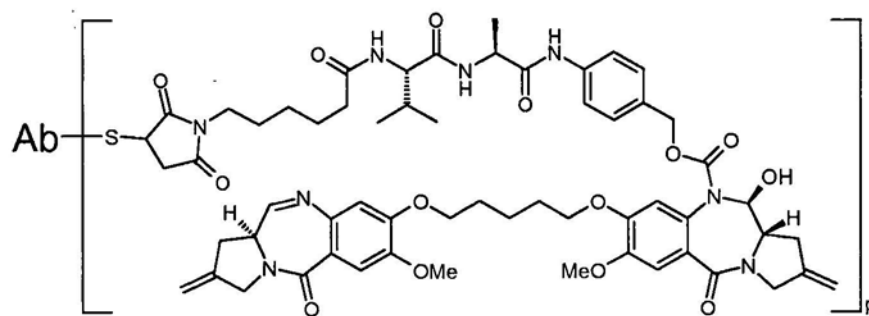
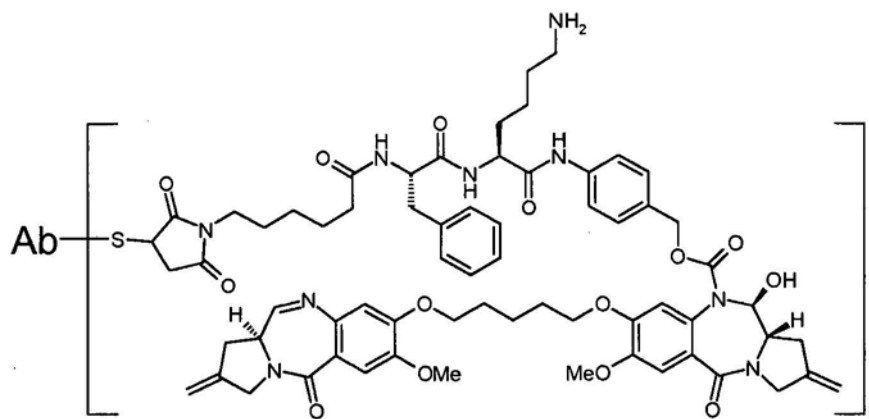


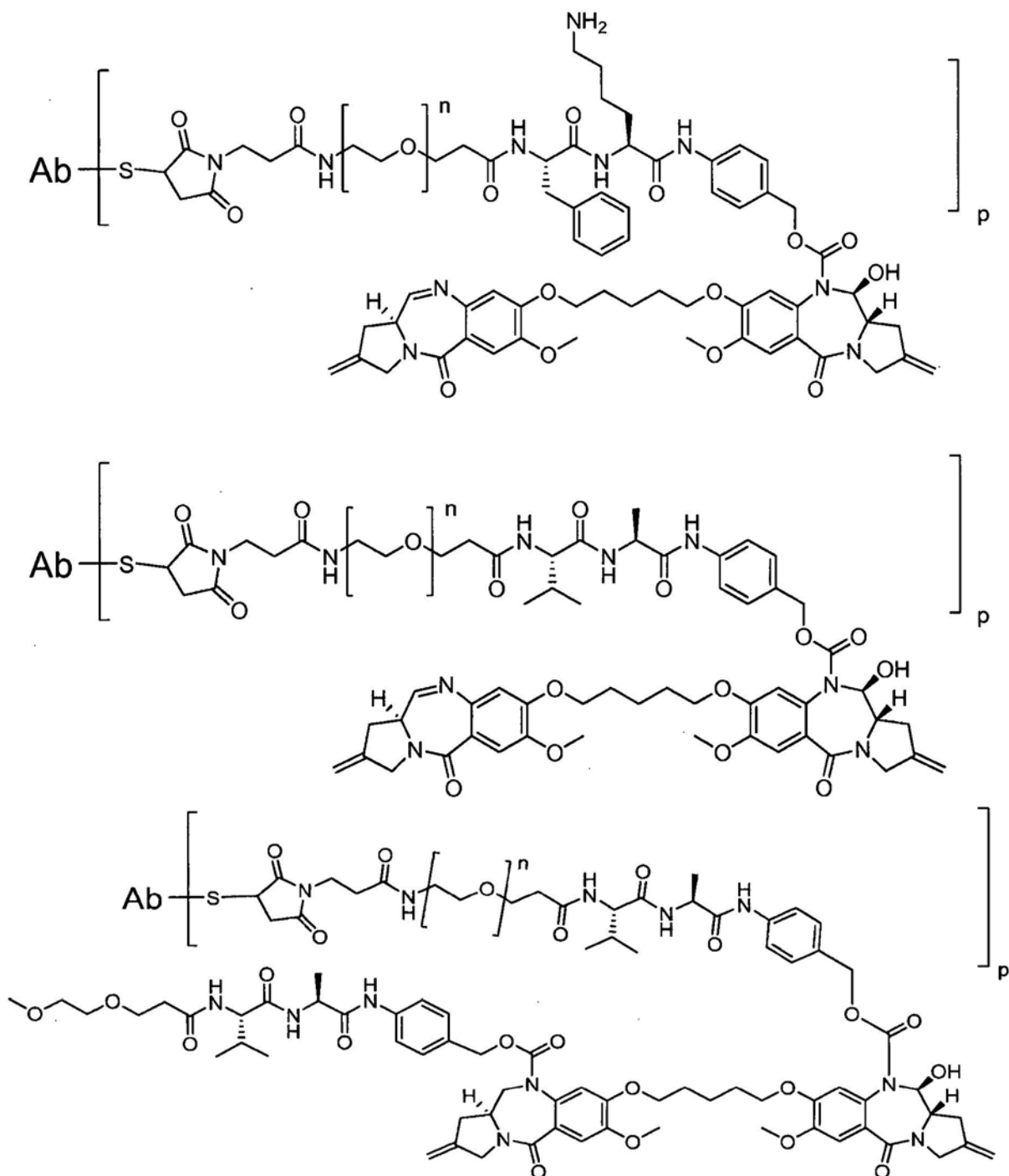
- 35 gdje zvjezdica označava točku priključivanja na poziciju N10, G² je završna skupina, L³ je kovalentna veza ili poveznica L¹ koja se može rascijepiti, L² je kovalentna veza ili zajedno s OC(=O) tvori samo-rastvarajuću poveznicu.
27. Konjugat prema zahtjevu 26, **naznačen time**, da L³ je poveznica L¹ koja se može rascijepiti, a određena je prema bilo kojem od zahtjeva 3 do 6.
- 40 28. Konjugat prema zahtjevu 26 ili zahtjevu 27, **naznačen time**, da L² zajedno s OC(=O) tvori samo-rastvarajuću poveznicu, a samo-rastvarajuća poveznica je određena prema zahtjevu 8 ili zahtjevu 9.
29. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 26 do 28, **naznačen time**, da G² je Ac ili Moc, ili je karbamatska zaštitna skupina odabrana između sljedećih:
- 45 Alloc
Fmoc
Boc
Troc
Teoc
Psec
50 Cbz
PNZ.
30. Konjugat prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, **naznačen time**, da se upotrebljava za liječenje.
31. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 29, **naznačen time**, da se upotrebljava za liječenje proliferativne bolesti kod subjekta, pri čemu ta bolest je rak.
- 55 32. Konjugat, **naznačen time**, da ima sljedeću formulu:

Ab-(L-D)_p

gdje Ab je protutijelo priključeno pomoću dijela poveznice (L) na PBD dio lijeka (D) formule (AB) ili (AC), a p je cijeli broj od 1 do oko 8, pri čemu su dio poveznice (L) i PBD dio lijeka (D) formule (AB) ili (AC) određeni prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 29.

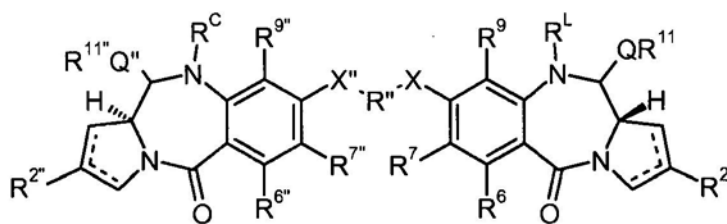
33. Konjugat prema zahtjevu 32, **naznačen time**, da Ab je protutijelo koje se veže na jedan ili više antigena povezanih s tumorom ili na receptore površine stanice odabrane između sljedećih (1)-(36):
- (1) BMPR1 B (receptor tipa IB morfogenetskog proteina kostiju);
 - (2) E16 (LAT1, SLC7A5);
 - (3) STEAP1 (epitelijalni antigen prostate sa šest transmembrana);
 - (4) 0772P (CA125, MUC16);
 - (5) MPF (MPF, MSLN, SMR, megakariocitski faktor pojačanja, mezotelin);
 - (6) Napi3b (NAPI-3B, NPTIIB, SLC34A2, porodica 34 nosača otapala (natrijev fosfat), član 2, fosfatni transporter 3b tipa II ovisan o natriju);
 - (7) Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, Semaforin 5b Hlog, sema-domena, sedam ponavljanja trombospondina (tipa 1 i nalik na tip 1), domena transmembrane (TM) i kratka citoplazmička domena, (semaforin) 5B);
 - (8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12gen);
 - (9) ETBR (receptor endotelina tipa B);
 - (10) MSG783 (RNF124, hipotetički protein FLJ20315);
 - (11) STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, gen 1 povezan s rakom prostate, protein 1 povezan s rakom prostate, epitelijalni antigen 2 prostate sa šest transmembrana, protein prostate sa šest transmembrana);
 - (12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, prijelazni receptor potencijalnog kationskog kanala, podporodica M, član 4);
 - (13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, faktor rasta izveden iz teratokarcinoma);
 - (14) CD21 (CR2 (komplementaran receptor 2) ili C3DR (receptor virusa C3d/Epstein Barr) ili Hs 73792);
 - (15) CD79b (CD79B, CD79β, Igb (beta povezan s imunoglobulinom), B29);
 - (16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (SH2-domena koja sadrži protein 1a) koji podržava fosfatazu, SPAP1B, SPAP1C);
 - (17) HER2;
 - (18) NCA;
 - (19) MDP;
 - (20) IL20Rα;
 - (21) Brevican;
 - (22) EphB2R;
 - (23) ASLG659;
 - (24) PSCA;
 - (25) GEDA;
 - (26) BAFF-R (receptor faktora aktivacije B-stanice, BLYS receptor 3, BR3);
 - (27) CD22 (CD22-B-izoforn receptora B-stanice);
 - (28) CD79a (CD79A, CD79α, alfa povezan s imunoglobulinom);
 - (29) CXCR5 (receptor 1 Burkittovog limfoma);
 - (30) HLA-DOB (beta podjedinica od MHC molekule razreda II (Ia antigen));
 - (31) P2X5 (kanal 5 purinergijskog receptora P2X zatvorenog sklopa s ligandom);
 - (32) CD72 (diferencijacijski antigen CD72 B-stanice, Lyb-2);
 - (33) LY64 (limfocitni antigen 64 (RP105), membranski protein tipa I iz porodice ponavljanja obogaćenog leukina (LRR));
 - (34) FcRH1 (protein 1 nalik na Fc-receptor);
 - (35) IRTA2 (receptor jake obitelji imunoglobulina 2 povezan s promjenom položaja); i
 - (36) TENB2 (putativni proteoglikan transmembrane).
34. Konjugat prema zahtjevu 32, **naznačen time**, da Ab je protutijelo koje se genetsko-tehnički mijenja s cisteinom.
35. Konjugat prema zahtjevu 32 ili zahtjevu 33, **naznačen time**, da Ab je protutijelo koje se veže na ErbB-receptor.
36. Konjugat prema zahtjevu 35, **naznačen time**, da Ab je trastuzumab.
37. Konjugat prema zahtjevu 32 ili zahtjevu 33, **naznačen time**, da Ab je protutijelo anti-HER2, antiSteap1 ili anti-CD22.
38. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 32 do 37, **naznačen time**, da p je 1, 2, 3 ili 4.
39. Konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 32 do 38, **naznačen time**, da ima formulu odabranu od sljedećih:



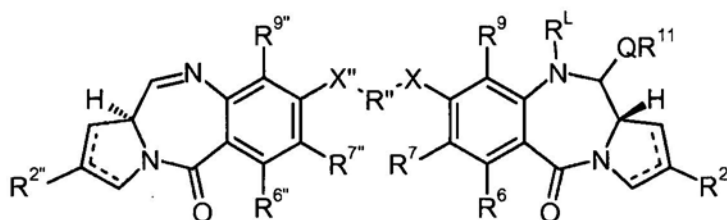


i
gdje n je cijeli broj od 1 do 24.

- 5 40. Konjugat prema zahtjevu 39, **naznačen time**, da n je cijeli broj od 1 do 12.
 41. Konjugat prema zahtjevu 40, **naznačen time**, da n je 4 ili 8.
 42. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da obuhvaća konjugat prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 29 ili od zahtjeva 32 do 41, farmaceutski prihvatljiv razrjeđivač, nosač ili farmaceutski prihvatljivo pomoćno sredstvo.
 43. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 42, **naznačen time**, da nadalje obuhvaća terapijski učinkovitu količinu kemoterapeutskog sredstva.
 10 44. Uporaba konjugata prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 29 ili od zahtjeva 32 do 41, **naznačena time**, da je za proizvodnju lijeka za liječenje proliferativne bolesti kod subjekta.
 45. Spoj, **naznačen time**, da ima formulu (EB) ili (EC):



EB



EC

i njegove soli i njegovi solvati, pri čemu crtkane linije označavaju opcijsku prisutnost dvostruke veze između C1 i C2 ili C2 i C3;

R² je neovisno odabran od sljedećih: H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R i COR, te je opcijski dalje odabran od halogena ili dihalogena;

gdje R^D je neovisno odabran od R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, i halogena;

R⁶ i R⁹ su neovisno odabrani od sljedećih: H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn i halogen;

R⁷ je neovisno odabran od sljedećih: H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn i halogen;

R^L je poveznica za spajanje na sredstvo za vezanje stanice odabrano od protutijela, fragmenta protutijela koji sadrži barem jedno vezno mjesto, te cikličkog polipeptida;

Q je neovisno odabran od O, S i NH;

R¹¹ je H ili R ili kada Q je O, tada R¹¹ je SO₃M, pri čemu M je metalni kation;

svaki od R i R' je neovisno odabran od opcijski supstituiranih sljedećih skupina:

C₁₋₁₂ alkil, C₃₋₂₀ heterociklil i C₅₋₂₀ aril, te opcijski zajedno u vezi sa skupinom NRR', R i R' zajedno s dušikovim atomom na kojega su priključeni, tvore opcijski supstituirani 4-, 5-, 6- ili 7-člani heterociklički prsten;

R'' je C₃₋₁₂ alkilen-skupina, čiji lanac može biti prekinut s jednim ili više heteroatoma, primjerice s O, S, N(H), NMe i/ili aromatskim prstenima, primjerice benzenom ili piridinom, čiji prsteni su opcijski supstituirani s NH₂;

svaki X je O, S ili N(H); i

pri čemu su R^{2''}, R^{6''}, R^{7''}, R^{9''}, R^{11''}, Q'' i X'' isti kao što su određeni za svaki pojedini R², R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, Q i X, te

R^C je pokrovnna skupina;

gdje R^L je različita od R^C.

46. Spoj prema zahtjevu 45, **naznačen time**, da ima sljedeću strukturu:

5

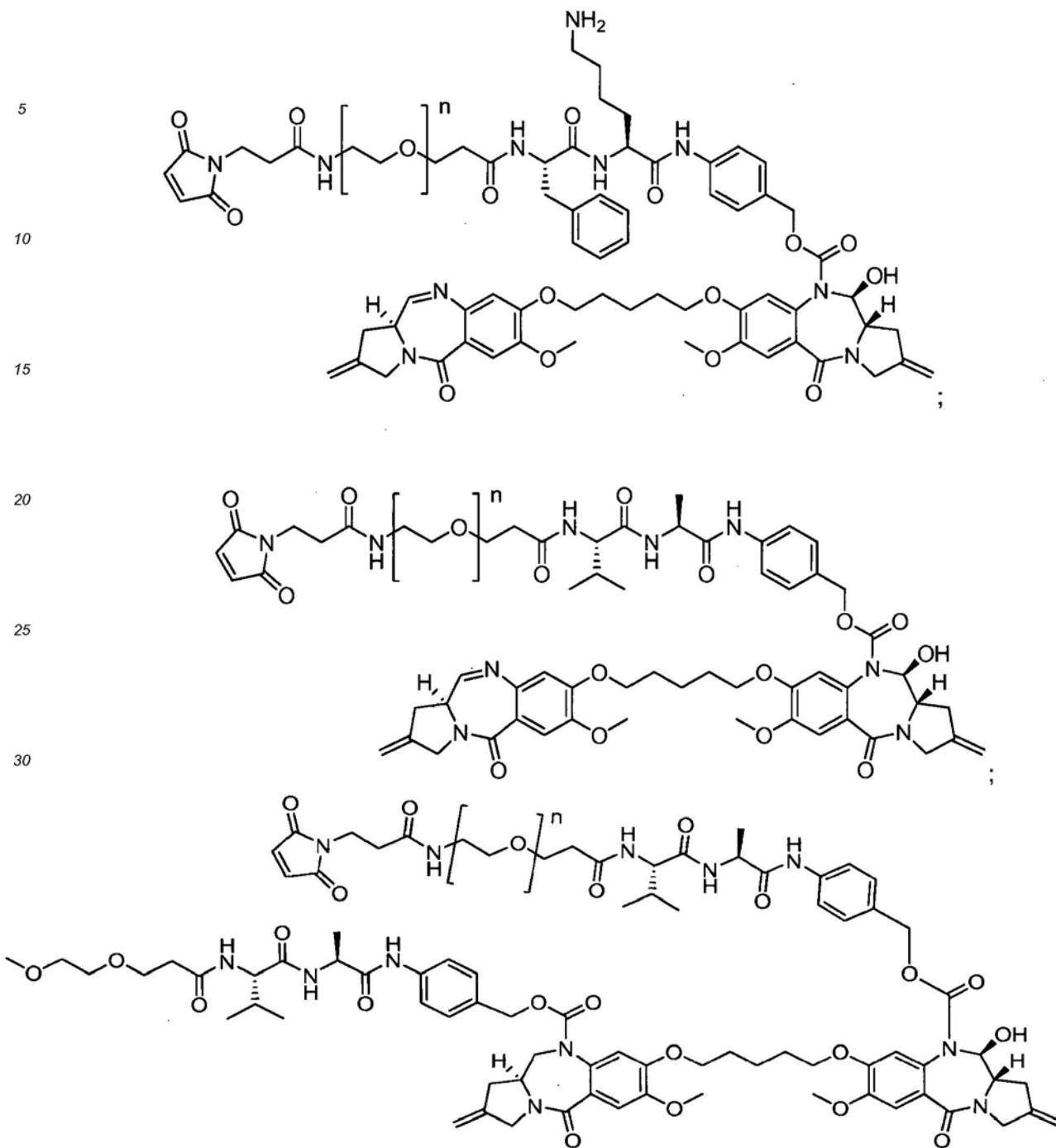
10

15

20

25

30



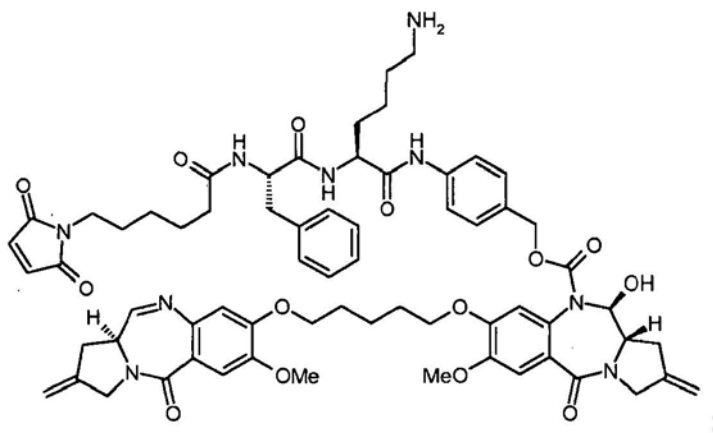
gdje n je cijeli broj od 1 do 24.

47. Spoj prema zahtjevu 46, **naznačen time**, da n je cijeli broj od 1 do 12.

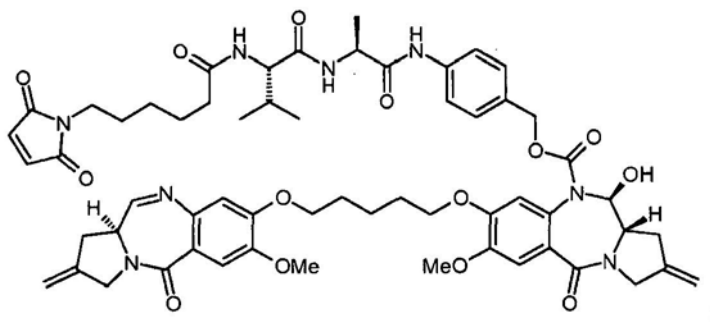
5 48. Spoj prema zahtjevu 47, **naznačen time**, da n je 4 ili 8.

49. Spoj prema zahtjevu 45, **naznačen time**, da je odabran od sljedećih:

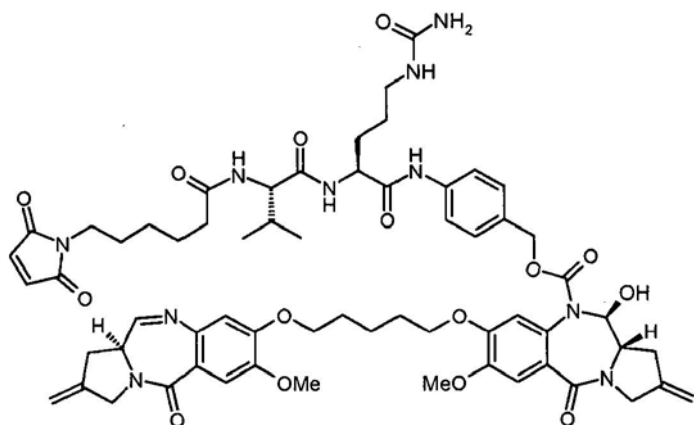
(i)



(ii)



i
(iii)



5