



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20191160 T1



HR P20191160 T1

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

(51) MKP:

A61K 38/10 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 04.10.2019.

(21) Broj predmeta: P20191160T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 26.06.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2013024167
Datum podnošenja međunarodne prijave: 31.01.2013.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 13703505.1
Datum podnošenja europske prijave patenta: 31.01.2013.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2013141965
Datum međunarodne objave: 26.09.2013.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2827883 A1
Datum objave europske prijave patenta: 28.01.2015.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2827883 B1
Datum objave europskog patenta: 08.05.2019.

(31) Broj prve prijave: 201261613865 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 21.03.2012. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

Baxalta GmbH, Zaehlerweg 4, 6300 Zug, CH
Baxalta Incorporated, 1200 Lakeside Drive, Bannockburn, IL 60015, US
Michael Dockal, Mariahilferstrasse 173-175/2/54, 1150 Vienna, AT
Rudolf Hartmann, Franz-Zeiller-Gasse 28, 2102 Bisamberg, AT
Friedrich Scheiflinger, Michelbeuerngasse 4/17, 1090 Vienna, AT
Frank Osterkamp, Glashuetter Weg 36 A, 12355 Berlin, DE
Thomas Polakowski, Dunckerstraße 26a, 10437 Berlin, DE
Ulrich Reineke, Danckelmannstraße 53, 14059 Berlin, DE

(74) Zastupnik:

Odvjetnik Tomislav Hadžija, u suradnji sa DENNEMEYER & ASSOCIATES,
10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **TFPI INHIBITORI I POSTUPCI UPOTREBE**

HR P20191160 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. TFPI-vezujući peptidni kompleks koji obuhvaća prvi peptid i drugi peptid, pri čemu

(a) prvi peptid obuhvaća strukturu formule (XIII):

X6001-X6002-X6003-X6004-X6005-X6006-X6007-X6008-X6009-X6010-X6011-X6012-X6013-
X6014-X6015-X6016-X6017-X6018-X6019-X6020 (XIII) (SEQ ID NO: 3153);

pri čemu X6001 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F, L, M, Y, 1Ni, Thi, Bta, Dopa, Bhf, C, D, G, H, I, K, N, Nmf, Q, R, T, V, i W;

pri čemu X6002 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća Q, G, i K;

pri čemu X6003 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća C, D, E, M, Q, R, S, T, Ede(O), Cmc, A, Aib, Bhs, F, G, H, I, K, L, N, P, V, W i Y;

pri čemu X6004 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća Aib, E, G, I, K, L, M, P, R, W, Y, A, Bhk, C, D, F, H, k, N, Nmk, Q, S, T i V;

pri čemu X6005 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća a, A, Aib, C, D, d, E, G, H, K, k, M, N, Nmg, p, Q, R, NpropilG, aze, pip, tic, oic, hyp, nma, Ncg, Abg, Apg, thz, dtc, Bal, F, L, S, T, V, W i Y;

pri čemu X6006 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, C, C(NEM), D, E, G, H, K, M, N, Q, R, S, V, Cit, C(Acm), Nle, I, Ede(O), Cmc, Ecl, Eea, Eec, Eef, Nif, Eew, Aib, Btq, F, L, T, W i Y;

pri čemu X6007 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća I, V, T, Chg, Phg, Tie, A, F, G, K, L, Nmv, P, Q, S, W i Y;

pri čemu X6008 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F, H, 1Ni, 2Ni, Pmy, Y, i W;

pri čemu X6009 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća Aib, V, Chg, Phg, Abu, Cpg, Tie, L-2-amino-4,4,4-trifluorobutanska kiselina, A, f, I, K, S, T i V;

pri čemu X6010 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, C, D, d, E, F, H, K, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, Nmd, C(NEM), Aib, G, I, L i Nmf;

pri čemu X6011 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, a, G, p, Sar, c, hcy, Aib, C, K, i Nmg;

pri čemu X6012 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća Y, Tym, Pty, Dopa i Pmy;

pri čemu X6013 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća Aib, C, F, 1Ni, Thi, Bta, A, E, G, H, K, L, M, Q, R, W i Y;

pri čemu X6014 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, Aib, C, C(NEM), D, E, K, L, M, N, Q, R, T, V, Hcy, Bhe, F, G, H, I, P, S, W i Y;

pri čemu X6015 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća R, (omega-metil)-R, D, E i K;

pri čemu X6016 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća L, Hcy, Hle i Aml;

pri čemu X6017 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, a, Aib, C, c, Cha, Dab, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, I, K, L, M, Nle, Nva, Opa, Orn, R, S, Deg, Ebc, Eca, Egz, Aic, Apc, Egt, (omega-metil)-R, Bhr, Cit, D, Dap, E, F, G, N, Q, T, V, W i Y;

pri čemu X6018 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, Aib, Hcy, hcy, C, c, L, Nle, M, N, R, Bal, D, E, F, G, H, I, K, Q, S, T, V, W i Y;

pri čemu X6019 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća K, R, Har, Bhk i V; i

pri čemu X6020 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća K, L, Hcy, Aml, Aib, Bhl, C, F, G, H, I, Nml, Q, R, S, T, V, W i Y

(b) drugi peptid koji obuhvaća strukturu formule (XIV):

X7001-X7002-X7003-X7004-X7005-X7006-{X7007-X7008-X7009-X7010-X7011-X7012-
X7013-X7014-X7015-X7016-X7017-X7018}-X7019-X7020-X7021-X7022-X7023 (XIV)
(SEQ ID NO: 3154),

pri čemu X7001 je ili prisutna ili odsutna, gdje u slučaju kada je X7001 prisutna je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, C, C(NEM), D, E, F, G, H, I, K, L, P, R, S, T, V i W;

pri čemu X7002 je ili prisutna ili odsutna, gdje u slučaju kada je X7002 prisutna je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, C, C(NEM), D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, Q, R, S, T, V, W i Y;

pri čemu X7003 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, F, I, K, L, R, S, T, V, W i Y;

pri čemu X7004 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, D, E, F, G, I, K, L, R, S, T, V i W;

pri čemu X7005 je R ili W;

pri čemu X7006 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F, H, I, K, L, R, V i W;

pri čemu X7007 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća Orn, homoK, C, Hcy, Dap i K, poželjno izabrana iz grupe koja obuhvaća C i Hcy;

pri čemu X7008 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, G, R, S i T;

pri čemu X7009 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća a, A, I, K, L, M, m, Moo, Nle, p, R, Sem i V;

- pri čemu X7010 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, G, I, K, L, P, R, S, T i V;
 pri čemu X7011 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća D, E, G, S i T;
 pri čemu X7012 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, a, D, d, E, e, F, f, G, I, K, k, L, l, M, m, Moo, Nle, nle, P, p, R, r, S, s, Sem, T, t, V, v, W i w;
 5 pri čemu X7013 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, C, C(NEM), Con, Con(Meox), D, d, E, e, Eag, F, G, I, K, L, N, R, S, s, T, V i W;
 pri čemu X7014 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, D, E, F, G, I, K, L, M, R, S, T, V i W;
 pri čemu X7015 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, D, E, F, G, I, K, L, M, Nle, R, S, T, V i W;
 10 pri čemu X7016 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, D, E, F, I, K, L, M, Moo, Nle, R, S, Sem, T, V, W i Y;
 pri čemu X7017 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, D, E, F, G, I, K, L, R, S, T, V, W i Y;
 pri čemu X7018 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća C i D, poželjno C;
 pri čemu X7019 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, F, I, L, S, T, V i W;
 15 pri čemu X7020 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F i W; pri čemu X7021 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća I, L i V;
 pri čemu X7022 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, D, E, F, G, I, K, L, P, R, S, T, V i W;
 pri čemu X7023 je ili prisutna ili odsutna, gdje u slučaju kada je X7023 prisutna je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, C, C(NEM), Con, Con(Meox), D, E, Eag, F, G, I, K, L, R, S, T, V, W i Y;
 20 pri čemu peptid obuhvaća kao cikličnu strukturu koja se dobija vezivanjem između X7007 i X7018;
 pri čemu C-kraj prvog peptida je povezan sa N-krajem drugog peptida preko grupe za povezivanje;
 pri čemu prvi peptid obuhvaća sekvencu aminokiselina najmanje 80%, najmanje 85%, najmanje 90%, najmanje 95%, ili 100% identičnu sa SEQ ID NO: 178 ili SEQ ID NO: 4261; i
 pri čemu drugi peptid obuhvaća sekvencu aminokiselina najmanje 80%, najmanje 85%, najmanje 90%, najmanje 95%, ili 100% identičnu sa SEQ ID NO: 1044.
 25 2. Peptidni kompleks prema zahtjevu 1,
 pri čemu X6001 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća INi, Bta, Dopa, F, L, Y i M;
 pri čemu X6002 je Q;
 pri čemu X6003 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća D, E, S, M, Q, R, T i C;
 30 pri čemu X6004 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća K, Aib, L, P, R, E, G, I, Y, M i W;
 pri čemu X6005 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća p, Nmg, NpropilG, aze, pip, tic, oic, hyp, a, Aib, D, d, G, H, K, k, N, Q, R, A, E, C i M;
 pri čemu X6006 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća C, E, K, R, S, V, C(Acm), Nle, C(NEM), I, Cit, A, D, G, H, Q i M;
 35 pri čemu X6007 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća Tle, V i I;
 pri čemu X6008 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća H, INi, 2Ni, Pmy, F i Y;
 pri čemu X6009 je V, Abu ili Tle;
 pri čemu X6010 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća D, P, C, T, A, E, K, M, N, Q, R, F, H, S, V, W i Y;
 40 pri čemu X6011 je G, a, c, hcy ili Sar;
 pri čemu X6012 je Y;
 pri čemu X6013 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F, INi, Bta i C;
 pri čemu X6014 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća Aib, C, E, Hcy, A, D, K, L, M, N, Q, R, T, V i Aib;
 45 pri čemu X6015 je R;
 pri čemu X6016 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća L, Aml, Hle i Hcy;
 pri čemu X6017 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, Aib, C, c, Aic, Eca, Deg, Cha, Dab, Dap, Eag, Eew, H, Har, Hci, Hle, K, Nle, Nva, Opa, Orn, R, I, L, S i M;
 pri čemu X6018 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, Aib, C, c, L, Hcy, N, M i R;
 50 pri čemu X6019 je K; i
 pri čemu X6020 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća L, Aml, Hcy i K.
 3. Peptidni kompleks prema zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, pri čemu prvi peptid i/ili drugi peptid dalje obuhvaća N-terminalnu aminokiselinu(e) i/ili ostatke koji su vezani za X6001 i/ili X7001 i izabrane iz grupe koja obuhvaća FAM-Ttds, PE, Palm, 2-fenil acetil, 3-fenil propionil, 2-(naft-2-il) acetil, heksanoil, 2-metil propionil, 3-metil butanoil, 2-naftilsulfonil, 1-naftilsulfonil, acetil, Con, Con(Meox), AOA, Oxme-AOA, Meox-Lev, levulinsku kiselinu (Lev), i pentansku kiselinu (Pyn).
 55 4. Peptidni kompleks prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, pri čemu prvi peptid i/ili drugi peptid dalje obuhvaća X6021 koji je vezan sa X6020 ili X7024 koji je vezan sa X7023, redom, pri čemu X6021 i/ili X7024 obuhvaća C-terminalnu aminokiselinu(e) i/ili ostatke izabrane iz grupe koja obuhvaća Hly, K, Orn, Dab, Dap, Eag, Hcy, Pen, C, c, C(NEM), Con, Con(Meox), K(Ttds-maleimidopropionil(EtSH)), K(Ttds-maleimid), K(AOA), K(My), K(Ttds-Myr), K(Ttds-Palm), K(Ttds-Ac), K(Ttds-yGlu-Myr), K(AlbuTag), K(4PBSA), Cea, i amid.
 60 5. Peptidni kompleks prema bilo kojem od zahtjeva 1-4,

pri čemu X7001 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, D, F, G, H, K, L i S;

pri čemu X7002 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća H, F, M i R;

pri čemu X7003 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F i Y;

pri čemu X7004 je K;

5 pri čemu X7005 je W;

pri čemu X7006 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F i H;

pri čemu X7007 je C;

pri čemu X7008 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, G i S;

pri čemu X7009 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća M, Sem i V;

10 pri čemu X7010 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća K, P i R;

pri čemu X7011 je D;

pri čemu X7012 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F, L, I, M i Sem;

pri čemu X7013 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća D, G, K i S;

pri čemu X7014 je G;

15 pri čemu X7015 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća I i T;

pri čemu X7016 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća D, F, M, Sem i Y;

pri čemu X7017 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća S i T;

pri čemu X7018 je C;

pri čemu X7019 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A i V;

20 pri čemu X7020 je W;

pri čemu X7021 je V;

pri čemu X7022 je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća F, L, K, R, P i W;

pri čemu X7023 je ili prisutna ili odsutna, gdje u slučaju kada je X7023 prisutna je aminokiselina izabrana iz grupe koja obuhvaća A, D, F, M, S i Y; i

25 pri čemu peptid obuhvaća kao cikličnu strukturu koja se dobija vezivanjem između X7007 i X7018.

6. Peptidni kompleks prema bilo kom od zahtjeva 1-5 pri čemu je ostatak grupe za povezivanje dužine 1-100 Å, dužine 5-50 Å, ili dužine 10-30 Å.

7. Peptidni kompleks prema zahtjevu 6, pri čemu ostatak grupe za povezivanje obuhvaća strukturu Z1-20, pri čemu Z je aminokiselina, hidroksi kiselina, etilen glikol, propilen glikol, ili bilo koja kombinacija od gore navedenog.

30 8. Peptidni kompleks prema zahtjevu 7, pri čemu Z je G, s, S, a, A, Bal, Gaba, Ahx, Ttds, ili bilo koja kombinacija od gore navedenog.

9. Peptidni kompleks prema zahtjevu 1 koji obuhvaća sekvencu aminokiselina koja je predstavljena u SEQ ID NO: 4260.

35 10. Peptidni kompleks prema zahtjevu 1, pri čemu drugi peptid obuhvaća sekvencu aminokiselina koja je predstavljena u SEQ ID NO: 1334.

11. Peptidni kompleks prema bilo kojem od zahtjeva 1-10, pri čemu je peptidni kompleks konjugiran sa ostatkom polietilen glikola (PEG), albuminom iz humanog seruma (HSA), ili HSA-vezujućim područjem, antitijelom ili njegovim fragmentom, hidroksietil škrobom, prolin-alanin-serin multimerom (PASilacija), C12-C18 masnom kiselinom, ili polisijalinskom kiselinom.

40 12. Peptidni kompleks prema bilo kojem od zahtjeva 1-11 za upotrebu u postupku za liječenje subjekta.

13. Peptidni kompleks prema zahtjevu 12, pri čemu postupak je za liječenje poremećaja koagulacije krvi.

14. Farmaceutski sastav koji obuhvaća peptidni kompleks prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 11 i farmaceutski prihvatljivi nosač, i opcionalno dalje obuhvaća dodatno farmaceutski efikasno sredstvo.