



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20211911 T1



HR P20211911 T1

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

(51) MKP:

A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 18.03.2022.

(21) Broj predmeta: P20211911T

(22) Datum podnošenja : 17.03.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2014030352
Datum podnošenja međunarodne prijave: 17.03.2014.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 14763104.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 17.03.2014.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2014145561
Datum međunarodne objave: 18.09.2014.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2968443 A2
Datum objave europske prijave patenta: 20.01.2016.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2968443 B1
Datum objave europskog patenta: 29.09.2021.

(31) Broj prve prijave: 201361800048 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 15.03.2013. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201361800284 P 15.03.2013. US

(73) Nositelj patenta:

**Protagonist Therapeutics, Inc., 7707 Gateway Boulevard, Suite 140,
Newark, CA 94560-1160, US**

(72) Izumitelji:

**Mark Leslie Smythe, 8 Morgan Terrace, Bardon, QLD 4065, AU
Gregory Thomas Bourne, 29 Moolingal Street, Jindalee, QLD 4074, AU
Simone Vink, 5/70 Swann Road, Taringa, QLD 4068, AU
Brian T. Frederick, 8470 Glen Arbor Road, Ben Lomond, CA 95005, US
Praveen Madala, 55-Bilkurra Street, Middle Park, Brisbane, QLD 4074, AU
Anne Pernille Tofteng Shelton, Prisholmvej 40, 2500 Valby, DK
Jacob Ulrik Fog, Vaerebrovej 194, 2880 Bagsvaerd, DK**

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

ANALOZI HEPICIDINA I NJIHOVA UPORABA

HR P20211911 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Peptid koji ima sljedeću strukturnu formulu I

R^1 -X-Y- R^2 (I) (SEQ ID NO:12)

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat, naznačen time što:

R^1 je vodik, C1-C6 alkil, C6-C12 aril, C6-C12 aril C1-C6 alkil, C1-C20 alkanol ili pGlu;

R^2 je -NH₂ ili -OH;

X je peptidna sekvenca koja ima formulu (Ic)

X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic) (SEQ ID NO:3)

pri čemu:

X1 je Asp, Ida, ili odsutan;

X4 je Phe ili Dpa;

X5 je Pro;

X8 je Ile, Lys, Glu, Phe, Gln, ili Arg; i

X10 je Lys ili odsutan;

i

Y je odsutan ili Y je peptidna sekvenca koja ima formulu (IIa)

Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa) (SEQ ID NO:5)

pri čemu

Y1 je Gly, Glu, Lys, Ser, ili odsutan;

Y2 je Pro, Ala, Cys, Gly, ili odsutan;

Y3 je Arg, Lys, Ala, ili odsutan;

Y4 je Ser, Ala, ili odsutan;

Y5 je Lys, Arg, ili odsutan;

Y6 je Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val, ili odsutan;

Y7 je Trp, Val, ili odsutan;

Y8 je Val, Thr, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp, ili odsutan;

Y9 je Cys, Tyr, ili odsutan;

Y10 je Met, Lys, Arg, Tyr, ili odsutan;

Y11 je Arg, Met, Cys, Lys, ili odsutan;

Y12 je Arg, Lys, Ala, ili odsutan;

Y13 je Arg, Cys, Lys, Val, ili odsutan;

Y14 je Arg, Lys, Pro, Cys, Thr, ili odsutan; i

Y15 je Thr, Arg, ili odsutan,

- pri čemu peptid s formulom (I) sadrži dva ili više cisteinskih ostataka; izborno pri čemu je peptid konjugiran na jedan ili više dodatnih kemijskih dijelova; i pri čemu peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat ima aktivnost hepcidina.

2. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što peptid sadrži dva cisteinska ostatka povezana disulfidnom vezom.

3. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1 ili zahtjevu 2, naznačen time što R^1 je vodik, izovalerična kiselina, izomaslačna kiselina ili acetyl.

4. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, naznačen time što je peptid konjugiran na jedan ili više dodatnih kemijskih dijelova, izborno pri čemu su jedan ili više dodatnih kemijskih dijelova lipofilni supstituenti i/ili polimerni dijelovi.

5. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-4, naznačen time što

X je peptidna sekvenca koja ima formulu (Id)

X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Id) (SEQ ID NO:4)

pri čemu

X1 je Asp ili Ida;

X5 je Pro;

X8 je Ile, Lys, ili Phe; i

X10 je odsutan.

6. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-5, naznačen time što

Y je peptidna sekvenca koja ima formulu (IIg)

Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIg) (SEQ ID NO:11)

pri čemu:

Y1 je Glu ili Lys;

Y3 je Arg ili Lys;

Y5 je Arg ili Lys;

Y6 je Gly, Ser, Lys, Ile ili Arg;

Y7 je Trp ili odsutan;
 Y8 je Val ili odsutan; i
 Y10 je Lys ili odsutan.

7. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što:
 5 X1 je Asp ili IDA, X4 je Phe, ili X8 je Lys.
8. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što:
 X1 je Asp ili IDA, X4 je Phe, i X8 je Lys.
9. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što peptid
 10 sadrži sekvencu iznesenu u bilo kojoj od SEQ ID NO: 204-207, 210-226, 237, 241-255, 261-265, 270-276, 286,
 288, 289, 369, 370 ili 372-375.
10. Peptid ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što peptid
 sadrži jednu od sljedećih sekvenci ili struktura:
 izovalerična kiselina-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:38);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIIFEPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO: 128)
 15 izovalerična kiselina-DTHFPCIIFGPRSKGWACK-NH₂ (SEQ ID NO:164);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIIFEPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:165);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIIFGPRSKGWVCKK-NH₂ (SEQ ID NO:168);
 izovalerična kiselina-DTHFPCI-K(PEG8)-FGPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:172);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKF-K(PEG8)-PRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:173);
 20 izovalerična kiselina-DTHFPCIIFGPRSRGWVC-K(PEG8)-NH₂(SEQ ID NO:201);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIIFGPRSRGWVC-K(PEG4)-NH₂ (SEQ ID NO:202;;
 izovalerična kiselina-DTHFPCIIFGPRSRGWVC-K(PEG2)-NH₂ (SEQ ID NO:203;;
 izovalerična kiselina-DTHFPCI-K(Palm)-FGPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO: 183);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO: 185);
 25 Cikloheksanoična kiselina-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO: 191);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKF-K(Palm)-PRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:217);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFGP-K(Palm)-SKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:219);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFGPRS-K(Palm)-GWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:220);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(Palm)-NH₂ (SEQ ID NO:221);
 30 izovalerična kiselina-DTHFPCI-K(PEG3-Palm)-FGPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:222);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKF-K(PEG3-Palm)-PRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:223);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFGP-K(PEG3-Palm)-SKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:224);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFGPRS-K(PEG3-Palm)-GWVCK-NH₂ (SEQ ID NO:225);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(PEG3-Palm)-NH₂ (SEQ ID NO:226);
 35 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(PEG8)-NH₂ (SEQ ID NO:176);
 izovalerična kiselina-DTHFPCI-K(izoGlu-Palm)-FEPRSKGCK-NH₂ (SEQ ID NO:241);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKF-K(izoGlu-Palm)-PRSKGCK-NH₂ (SEQ ID NO:242);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEP-K(izoGlu-Palm)-SKGCK-NH₂ (SEQ ID NO:243);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEPK(izoGlu-Palm)-SKGWECK-NH₂ (SEQ ID NO:265);
 40 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEPRS-K(izoGlu-Palm)-GCK-NH₂ (SEQ ID NO:244);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEPRSK-K(izoGlu-Palm)-CK-NH₂ (SEQ ID NO:245);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(izoGlu-Palm)-NH₂ (SEQ ID NO:246);
 izovalerična kiselina-DTHFPCI-K(Dapa-Palm)-FEPRSKGCK-NH₂ (SEQ ID NO:248);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKF-K(Dapa-Palm)-PRSKGCK-NH₂ (SEQ ID NO:249);
 45 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEP-K(Dapa-Palm)-SKGCK-NH₂ (SEQ ID NO:250);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEPRS-K(Dapa-Palm)-GCK-NH₂ (SEQ ID NO:251);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEPRSK-K(Dapa-Palm)-CK-NH₂ (SEQ ID NO:252);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEPRSKGC-K(Dapa-Palm)-K-NH₂ (SEQ ID NO:253);
 izovalerična kiselina-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(Dapa-Palm)-NH₂ (SEQ ID NO:254);
 50 DTHFPCIIFGPRSKGWVCK;
 DTHFPCIIFEPRSKGWVCK;
 DTHFPCIIFGPRSKGW ACK;
 DTHFPCIIFGPRSKGWVCKK;
 DTHFPCIKFGPRSKGWVCK;
 55 DTHFPCIKFGPRSKGWVCK;
 DTHFPCIKFKPRSKGWVCK;
 DTHFPCIIFGPRSRGWVCK;
 DTHFPCIKFGPKSKGWVCK;
 DTHFPCIKFEPRSKGCK;
 60 DTHFPCIKFEPKSKGWECK;
 DTHFPCIKFEPRSKKCK;
 DTHFPCIKFEPRSKGCKK;

DTHFPCIKFKPRSKGCK; ili
DTHFPCIKFEPRSKGCK.

11. Peptid ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što peptid sadrži sljedeću sekvencu:
DTHFPCIKFEPRSKGCK,
DTHFPCIKFKPRSKGCK, ili
DTHFPCIKFGPRSKGWVCK.
12. Peptid ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što peptid sadrži sljedeću strukturu:
izovalerična kiselina-DTHFPCI-K(izoglu-Palm)-FEPRSKGCK-NH₂ (SEQ ID NO:241) i pri čemu postoji disulfidna veza između dva Cys ostatka.
13. Peptid ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što peptid sadrži sljedeću strukturu:
izovalerična kiselina-DTHFPCIKF-K(izoglu-Palm)-PRSKGCK-NH₂ (SEQ ID NO:242) i pri čemu postoji disulfidna veza između dva Cys ostatka.
14. Peptid ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što peptid sadrži sljedeću strukturu:
cikloheksanoična kiselina-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH₂ (SEQ ID NO: 191) i pri čemu postoji disulfidna veza između dva Cys ostatka.
15. Peptid ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol ili solvat prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što,
Y1 je Gly, Glu, Ser, ili odsutan;
Y2 je Pro, Cys, ili odsutan;
Y3 je Arg, Lys, Ala, ili odsutan;
Y4 je Ser, Ala, ili odsutan;
Y5 je Lys, Arg, ili odsutan;
Y6 je Gly, ili odsutan;
Y7 je Trp, Val, ili odsutan;
Y8 je Val, Thr, Ala, Glu, Lys, Asp, ili odsutan;
Y9 je Cys ili odsutan;
Y10 je Lys ili odsutan;
Y11 je odsutan;
Y12 je odsutan;
Y13 je odsutan;
Y14 je odsutan; i
Y15 je odsutan.
16. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži peptid ili njegovu farmaceutska prihvatljivu sol ili solvat prema kojem je od patentnih zahtjeva 1-15 i farmaceutska prihvatljiv nosač ili pomoćnu tvar.
17. Postupak vezanja feroportina ili induciranje internalizacije i razgradnje feroportina in vitro, koji se sastoji od dovodenja feroportina u kontakt s peptidom ili njegovom farmaceutska prihvatljivom soli ili solvatom prema kojem od patentnih zahtjeva 1-15 ili pripravkom prema patentnom zahtjevu 16.
18. Peptid ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol ili solvat prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-15 ili pripravak prema patentnom zahtjevu 16 za uporabu u liječenju bolesti metabolizma željeza kod subjekta kojem je to potrebno, pri čemu je bolest metabolizma željeza izborno odabrana iz skupa koji čine hemokromatoza, nasljedna hemokromatoza, hemokromatoza s mutacijom HFE, hemokromatoza s mutacijom feroportina, hemokromatoza s mutacijom transferinskog receptora 2, hemokromatoza s mutacijom hemojuvelina, hemokromatoza s mutacijom hepcidina, juvenilna hemokromatoza, neonatalna hemokromatoza, nedostatak hepcidina, bolest preopterećenja željezom, transfuzijsko preopterećenje željezom, talasemija, talasemija intermedia, alfa talasemija, β-talasemija, sideroblastična anemija, porfirija, porfirija cutanea tarda, afričko preopterećenje željezom, hiperferitinemija, nedostatak ceruloplazmina, atransferinemija, urođena diseritropoetična anemija, anemija zbog kronične bolesti, anemija zbog upale, anemija zbog infekcije, hipokromna mikrocitna anemija, anemija uzrokovana nedostatkom željeza, anemija refraktorna na željezo uzrokovana nedostatkom željeza, anemija zbog kronične bubrežne bolesti, rezistencija na eritropoetin, nedostatak željeza zbog pretilosti, druge anemije, dobroćudni ili zloćudni tumori koji prekomjerno proizvode hepcidin ili induciraju njegovu prekomjernu proizvodnju, stanja s viškom hepcidina, Friedreichova ataksija, gracični sindrom, Hallervorden-Spatzova bolest, Wilsonova bolest, plućna hemosideroza, hepatocelularni karcinom, rak, hepatitis, ciroza jetre, pika, kronično zatajenje bubrega, rezistencija na inzulin, dijabetes, ateroskleroza, neurodegenerativni poremećaji, multipla skleroza, Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, i Alzheimerova bolest.
19. Peptid ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol ili njegov solvat ili pripravak za uporabu u skladu s patentnim zahtjevom 18, naznačen time što je bolest metabolizma željeza bolest preopterećenja željezom, izborno odabrana iz skupa koji čine nasljedna hemokromatoza, hemokromatoza željeza, hemokromatoza s mutacijom HFE, hemokromatoza s mutacijom feroportina, hemokromatoza s mutacijom transferinskog receptora 2, hemokromatoza s mutacijom hemojuvelina, hemokromatoza s mutacijom hepcidina, juvenilna hemokromatoza, neonatalna

- hemokromatoza, nedostatak hepcidina, transfuzijsko preopterećenje željezom, talasemija, talasemija intermedia, alfa talasemija, i β -talasemija.
20. Peptid ili njegova farmaceutske prihvatljiva sol ili njegov solvat ili pripravak za uporabu prema zahtjevu 19, naznačen time što je bolest metabolizma željeza, talasemija, izborna alfa talasemija ili β -talasemija.