

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10) **SI/EP 2807183 T1**

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201330999**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **25.01.2013**

C07K 7/00

C07K 14/00

A61K 38/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.05.2018

(96) Evropska patentna prijava:

25.01.2013 EP 13711953.3

(30) Prednostna pravica:

27.01.2012 US 201261591557 P;

24.10.2012 US 201261717760 P;

30.11.2012 US 201261731697 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2013/111110, 01.08.2013

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2807183 B1, 28.02.2018

(86) Mednarodna patentna prijava:

25.01.2013 WO PCT/IB2013/050666

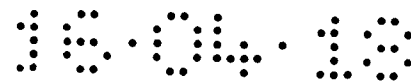
(72) Izumitelji: **GOLOSOV Andrei, Cambridge, MA 02139, US;**
GROSCHE Philipp, CH-4002 Basel, CH;
HU Qi-Ying, Cambridge, MA 02139, US;
IMASE Hidetomo, Cambridge, MA 02139, US;
PARKER David Thomas, Cambridge, MA 02139, US;
YASOSHIMA Kayo, Cambridge, MA 02139, US;
ZECRI Frederic, Cambridge, MA 02139, US;
ZHAO Hongjuan, Cambridge, MA 02139, US

(73) Imetnik: **Novartis AG,**
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14, p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **SINTETIČNI APELINSKI MIMETIKI ZA ZDRAVLJENJE SRČNE INSUFICIENCE**

SI/EP 2807183 T1

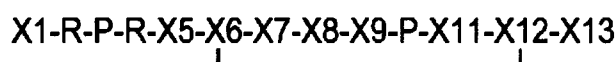


EP 2807183 B1

Sintetični apelinski mimetiki za zdravljenje srčne insuficience

Patentni zahtevki

1. Polipeptid, ki ima naslednjo formulo II:



II

kjer:

X1 je odsoten ali je pE, R, Q ali Isn;

X5 je L ali Cha;

X7 je H, Aib, F, K(lavroil) ali K(palmitoil);

X8 je K, F ali 4-amino-Isn;

X9 je G ali Aib;

X11 je Nle ali Cha;

X13 je odsoten ali je F, f, K(lavroil), K(palmitoil);

X6 in X12 sta neodvisno naravna ali nenaravna aminokislina, izbrana izmed C, c, hC, D-hC, kjer so stranske verige od X6 in X12 vezane skupaj preko kovalentne vezi, pri čemer se tvori disulfid; in kjer N-terminus in C-terminus po izbiri tvorita obroč skupaj z 1, 2, 3 ali 4 glicinskimi aminokislinami; ali amid, ester ali sol polipeptida;

kjer:

Nle je L-norlevcin;

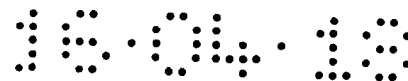
D-hC je D-homocistein;

hC je L-homocistein;

Aib je α -aminoizomaslena kislina;

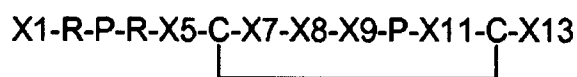
Cha je (S)- β -cikloheksilalanin;

Isn je izonipekotinoil; in



pE je L-pirolutaminska kislina.

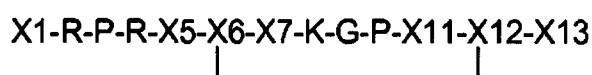
2. Polipeptid po zahtevku 1, ki ima formulo III:



III;

ali amid, ester ali sol polipeptida.

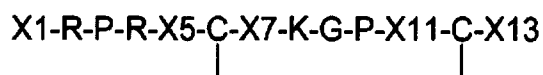
3. Polipeptid po zahtevku 1, ki ima formulo IV:



IV;

ali amid, ester ali sol polipeptida.

4. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–3, ki ima formulo V:



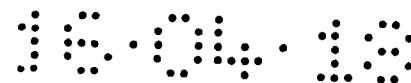
V;

ali amid, ester ali sol polipeptida.

5. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–4, kjer X1 pomeni pE; ali amid, ester ali sol polipeptida.

6. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–4, kjer X13 pomeni F; ali amid, ester ali sol polipeptida.

7. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–6, kjer X5 pomeni L; ali amid, ester ali sol polipeptida.

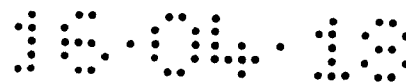


8. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–7, kjer X7 pomeni H; ali amid, ester ali sol polipeptida.

9. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–8, kjer X11 pomeni Nle; ali amid, ester ali sol polipeptida.

10. Polipeptid po zahtevku 1, izbran izmed:

pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
H-Isn-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-fenetilamina,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
pE-R-P-R-Cha-C-H-K-G-P-Cha-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-F-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-R-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-Isn-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-F-G-P-Nle-C*-fenetilamina,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-Aib-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-(4-NH-Isn)-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-K(palmitoil)-OH,*
pE-R-P-R-L-C-K(palmitoil)-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
palmitoil-O2Oc-Q-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
lavroil-O2Oc-Q-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-K(lavroil)-OH,*
pE-R-P-R-L-C-K(lavroil)-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-NH₂;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-NH₂;*

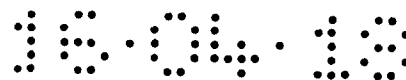


pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-hC*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-hC-H-K-G-P-Nle-hC*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-c-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-(D-hC)*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-(D-hC)-H-K-G-P-Nle-(D-hC)*-F-OH;*
miristoilO2OcO2OcQ-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-f-OH;*
miristoilO2OcO2OcO2OcQ-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-f-OH;*
miristoilO2OcO2OcO2OcO2OcQ-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C-f-OH;*
*pE-R-P-R-L-C*H-K-G-P-Nle-c*-F-OH;*
pE-R-P-R-L-c-H-K-G-P-Nle-c*-F-OH in*
pE-R-P-R-L-C-H-K(My)-G-P-Nle-C*-F-OH,*

kjer obe aminokislini, označeni z "*", pomenita aminokislini, ki tvorita disulfid preko svojih stranskih verig; ali amid, ester ali sol polipeptida.

11. Polipeptid po zahtevku 10, izbran izmed:

pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
H-Isn-R-P-R-L-C-Aib-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-fenetilamina,*
pE-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-f-OH,*
pE-R-P-R-Cha-C-H-K-G-P-Cha-C*-F-OH,*
pE-R-P-R-L-C-F-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-R-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH,*
H-Isn-R-P-R-L-C-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH in*
pE-R-P-R-L-C-H-F-G-P-Nle-C*-fenetilamina,*



kjer stranske verige 2 cisteinskih aminokislin C* tvorijo skupaj disulfidno vez; ali amid, ester ali sol polipeptida..

12. Polipeptid po zahtevku 11, ki je pE-R-P-R-L-C*-H-K-G-P-Nle-C*-F-OH, kjer stranske verige 2 cisteinskih aminokislin C* tvorijo skupaj disulfidno vez; ali amid, ester ali sol polipeptida.

13. Polipeptid po zahtevku 12 ali sol polipeptida.

14. Polipeptid po zahtevku 12 v obliki acetatne soli.

15. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–14 za uporabo kot zdravilo.

16. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–14 za uporabo pri zdravljenju ali preprečevanju bolezni ali motnje, odzivne na agonizem receptorja APJ.

17. Polipeptid po katerem koli od zahtevkov 1–14 za uporabo pri zdravljenju akutne dekompenzirane srčne insuficience (ADHF), kronične srčne insuficience, pljučne hipertenzije, atrijske fibrilacije, sindroma Brugada, ventrikularne tahikardije, ateroskleroze, hipertenzije, restenoze, ishemičnih kardiovaskularnih bolezni, kardiomiopatije, srčne fibroze, aritmije, zastajanja vode, diabetesa (vključno gestacijskega diabetesa), debelosti, periferne arterijske bolezni, cerebrovaskularnih nezgod, tranzitornih ishemičnih atak, travmatskih možganskih poškodb, amiotrofične lateralne skleroze, opeklinških poškodb (vključno sončnih opeklin) ali preeklampsije.

18. Kombinacija, ki obsega terapevtsko učinkovito količino polipeptida po katerem koli od zahtevkov 1–14 in eno ali več terapevtsko aktivnih sosredstev.

19. Kombinacija po zahtevku 18, kjer je sosredstvo izbrano izmed inotropov, blokatorjev betaadrenergičnega receptorja, inhibitorjev HMG-Co-A reduktaze,



antagonistov receptorja angiotenzina II, inhibitorjev encima, ki pretvarja angiotenzin (ACE), blokatorjev kalcijevega kanalčka (CCB), endotelinskih antagonistov, reninskih inhibitorjev, diuretikov, ApoA-I mimetikov, antidiabetičnih sredstev, sredstev za zmanjševanje debelosti, blokatorjev aldosteronskega receptorja, blokatorjev endotelinskega receptorja, inhibitorjev aldosteron sintaze (ASI), inhibitorja CEPT, antikoagulantov, relaksina, inhibitorja BNP (nesiritida) in/ali NEP.

20. Farmacevtski sestavek, ki obsega terapevtsko učinkovito količino polipeptida po katerem koli od zahtevkov 1–14 in en ali več farmacevtsko sprejemljivih nosilcev.