



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2785700 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 241/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

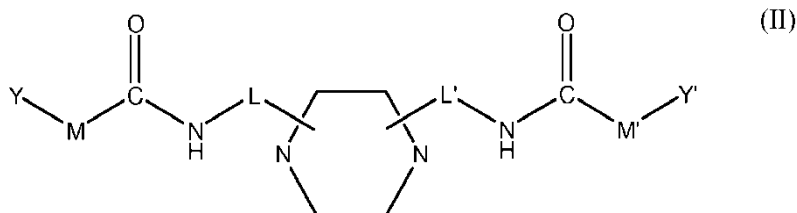
(21)	Translation Published	2016.07.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.03.09
(86)	European Application Nr.	12806229.6
(86)	European Filing Date	2012.11.29
(87)	The European Application's Publication Date	2014.10.08
(30)	Priority	2011.11.29, US, 201161564559 P 2012.03.22, US, 201261614292 P 2012.05.02, US, 201261641698 P 2012.06.29, US, 201261666291 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Perosphere, Inc., 20 Kenosia Avenue, Danbury, CT 06810, US-USA
(72)	Inventor	STEINER, Solomon, S., 24 Old Wagon Road, Mount Kisco, NY 10549, US-USA LAULICHT, Bryan, E., c/o Perosphere, Inc.20 Kenosia Avenue, Danbury, CT 06810, US-USA BAKHURU, Sasha, H., 200 Exchange StreetUnit 1612, Providence, RI 02903, US-USA MATHIOWITZ, Edith, 184 Rawson Road, Brookline, MA 02445, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Title **ANTICOAGULANT REVERSAL AGENTS**

(56) References
Cited: M. A. CROWTHER ET AL: "Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents", BLOOD, vol. 111, no. 10, 15 May 2008 (2008-05-15) , pages 4871-4879, XP055053182, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2007-10-120543
"Sigma-Aldrich Catalogue", 1 January 1996 (1996-01-01), Sigma-Aldrich GmbH, XP002692061, page 497,502,1305, page 497 page 502 page 1305
F. BISCHOFF: "Preparation of some substituted guanidines", J. BIOL. CHEM., vol. 80, 1 January 1928 (1928-01-01), pages 345-355, XP055053032,
MULL R P ET AL: "GUANIDINES WITH ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY. II", JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 5, 1 September 1962 (1962-09-01), pages 944-949, XP009084771,
A. SABET HAMMAM: "Heterocyclic Quinones VIII. Synthesis and spectra of new carbazoloquinone derivatives of naturally occurring amino acids", J. APPL. CHEM.

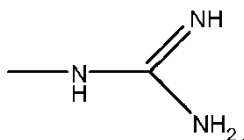
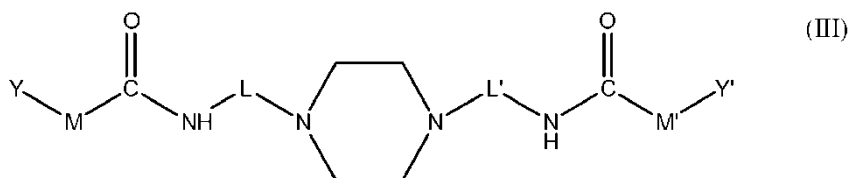
BIOTECHNOL., vol. 26, 1 January 1976 (1976-01-01), pages 667-682, XP055053034,
SHUJI KITAMURA ET AL: "Potent Dibasic GPIIb/IIIa Antagonists with Reduced Prolongation of
Bleeding Time: Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2-Oxopiperazine Derivatives",
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 15, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 2438-
2450, XP055053054, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm0004345

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

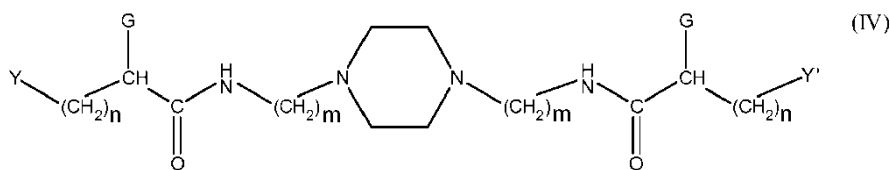
Patentkrav**1. En forbindelse med formel II:**

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor L og L' er hver substituert eller usubstituert C₁- til C₁₀-alkylenkjede,
 hvor M og M' er hver en substituert C₁- til C₁₀-alkylenkjede og hvor Y og Y' er
 hver

**2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved formel III:**

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor forbindelsen er representert ved formel IV:

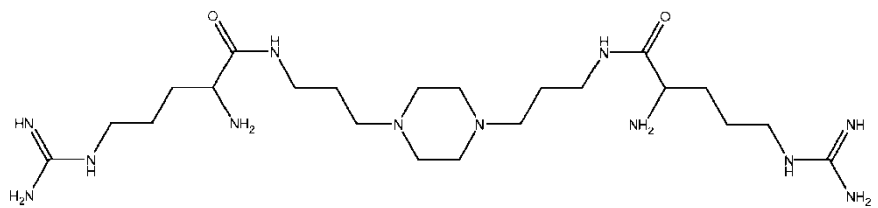
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

hvor n er 3 til 5, m er 3 til 6 og G er valgt fra -NH₂ og OH.

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvor G er amino.

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved formel V

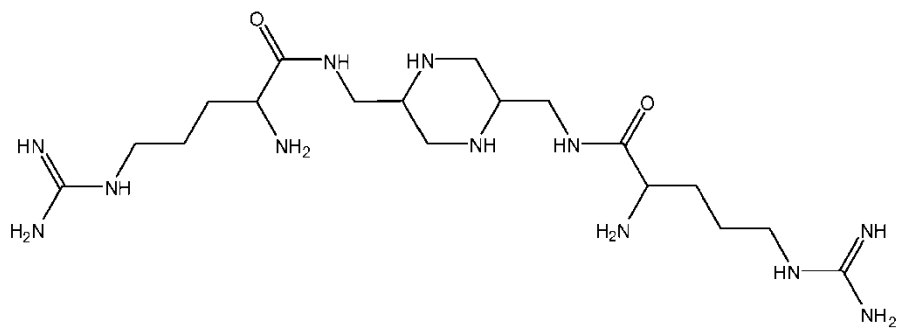
(V)



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved formel VI

(VI)

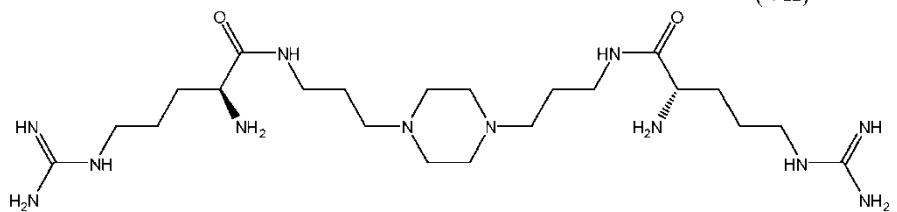


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved formel VII

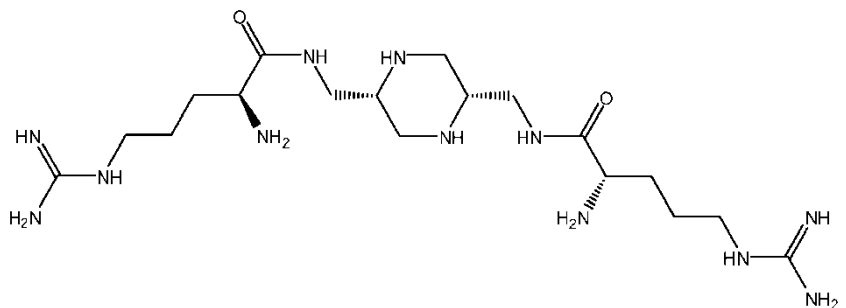
(VII)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er representert ved formel VIII

(VIII)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 **9.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 10.** Farmasøytiske sammensetning ifølge krav 9, hvor sammensetningen er tilpasset
- 10 (a) for enteral administrasjon;
 (b) for oral administrasjon;
 (c) for parenteral administrasjon; eller
 (d) for intravenøs eller subkutan administrasjon.
- 15 **11.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for fullstendig eller delvis reversering av en antikoagulerende effekt av en koagulasjonsinhibitor hos et individ med behov for dette.
- 20 **12.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvor koagulasjonsinhibitoren er valgt fra gruppen bestående av en ufraksjonert heparin, heparin med lav molekylvekt (LMWH), faktor IIa-inhibitor og faktor Xa-inhibitor.
- 13.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 12, hvor koagulasjonsinhibitoren er en
- 25 faktor Xa-inhibitor.
- 14.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor faktor Xa-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av rivaroxaban, apixaban, edoxaban og fondaparinuxs.

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvor individet er et

- (a) pattedyr; eller
- (b) er et menneske.

5

16. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvor den helt eller delvise reversering av en antikoagulerende effekt av en koagulasjonsinhibitor måles ved hjelp av anti-faktor Xa-aktivitetsanalyse.

10 **17.** Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvor individet som har behov for dette er et individ der akutt eller planlagt reversering av antikoagulasjon er indikert.

18. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 17, hvor

- 15 (a) individet der akutt eller planlagt reversering av antikoagulasjon er indikert, er et individ som lider av antikoagulant-overdose, et individ som lider av blødning, et individ som krever planlagt kirurgisk inngrep, et individ som gjennomgår en invasiv eller ikke-invasiv prosedyre som krever en biopsi, et individ som gjennomgår en prosedyre hvor en prosedyrefeil kan føre til blødning hvis
- 20 individet forblir antikoagulert, eller et individ som krever spinal eller epidural anestesi; eller
- (b) individet som trenger dette er et individ som mottar antikoagulasjon for forebygging av hjerneslag, hjertekirurgiske og diagnostiske prosedyrer, hjertearytmier, forebygging av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli, eller
- 25 generelt for forebygging av patologiske blodpropper.

19. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 12, hvor koagulasjonsinhibitoren er en LMWH, og hvor LMWH er valgt fra gruppen bestående av bemiparin, certoparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin og tinzaparin.

30

20. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvor forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable salt derav administreres i et dose-masseforhold på mellom 0,01:1 til ca. 1000:1 av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable salt derav til antikoagulant, fortrinnsvis hvor forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable salt derav

35 administreres i et dose-masseforhold på 10:1 av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable salt derav til antikoagulant.

21. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere minst ett ytterligere terapeutisk middel; eventuelt hvor minst ett ytterligere terapeutisk middel er vitamin K.

5 **22.** Et diagnostisk sett som omfatter forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-8.

23. Sett ifølge krav 22, hvor settet brukes for å bestemme en antikoagulant-konsentrasjon i blodet.